

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6796484号  
(P6796484)

(45) 発行日 令和2年12月9日 (2020. 12. 9)

(24) 登録日 令和2年11月18日 (2020. 11. 18)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 J 3/07 (2006. 01)	A 6 1 J 3/07 E
A 6 1 M 31/00 (2006. 01)	A 6 1 J 3/07 A
	A 6 1 M 31/00

請求項の数 19 (全 55 頁)

(21) 出願番号	特願2016-501518 (P2016-501518)	(73) 特許権者	514002891
(86) (22) 出願日	平成26年3月12日 (2014. 3. 12)		ラニ セラピューティクス, エルエルシ
(65) 公表番号	特表2016-511124 (P2016-511124A)		ー
(43) 公表日	平成28年4月14日 (2016. 4. 14)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 951
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/024385		31, サン ノゼ, リングウッド ア
(87) 国際公開番号	W02014/159604		ベニュー 2051
(87) 国際公開日	平成26年10月2日 (2014. 10. 2)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成29年3月8日 (2017. 3. 8)	弁理士	山本 秀策
審査番号	不服2019-11676 (P2019-11676/J1)	(74) 代理人	100113413
審査請求日	令和1年9月5日 (2019. 9. 5)	弁理士	森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	13/837, 025	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)	弁理士	飯田 貴敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
		弁理士	石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療化合物の経口送達のためのデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療薬製剤を患者の腸管の腸壁の中に送達するための嚥下可能デバイスであって、

前記腸管を通して通過するように定寸された嚥下可能カプセルであって、カプセル壁を有し、前記カプセル壁を前記患者の胃内における分解から保護しながら、その少なくとも一部が、腸内の選択された pH への暴露に応じて分解する、カプセルと、

少なくとも部分的に非拡張状態にある第 1 の区画と、少なくとも部分的に非拡張状態にある第 2 の区画とを備える、前記カプセル内に配置される、少なくとも 1 つの拡張可能部材アセンブリであって、前記第 1 および第 2 の区画は、前記腸管内の流体への暴露に応じて分解する分解可能弁によって、流体的に分離され、前記少なくとも 1 つの拡張可能部材アセンブリが円筒状の形状である、アセンブリと、

前記区画のうちの一方内に含有される液体と、

他方の前記区画内に含有される反応物であって、前記分解可能弁が分解すると、前記液体および前記反応物は、混合し、ガスを発生し、前記ガスは、少なくとも、前記第 2 の区画を拡張させる、反応物と、

第 2 の区画に結合される送達機構であって、少なくとも 1 つのピストン - シリンダアセンブリを備え、前記ピストン - シリンダアセンブリは、前記第 2 の区画の拡張前に、前記少なくとも 1 つの拡張可能部材アセンブリの縦軸に対して水平に位置している、送達機構と、

少なくとも 1 つの組織穿刺部材であって、

10

20

- a. 前記送達機構に着脱可能に結合される、近位部分と、
  - b. 組織穿刺遠位部分と、
  - c. 前記腸壁の中に送達するための治療薬製剤と、
- を含み、前記腸壁内に保定されるように構成される、組織穿刺部材と、  
を備え、

前記第2の区画の拡張に応じて、前記ピストン - シリンダアセンブリは、前記腸壁と垂直になるように再配向され、そして前記少なくとも1つの組織穿刺部材は、前記送達機構によって前記腸壁の中に前進され、そこで、前記治療薬製剤を前記腸の中に送達するように、前記腸壁内に保定される、嚥下可能デバイス。

【請求項2】

10

前記少なくとも1つのピストン - シリンダアセンブリは、シリンダの内側に摺動可能に配置されるピストンを備え、前記シリンダは、前記第2の区画の壁に結合され、前記ピストンを前記第2の区画内に產生されるガスによって駆動させるように、前記ピストンは、近位面を前記第2の区画の内部に暴露させ、

前記ピストンは、前記シリンダの内側を摺動するにつれて、前記組織穿刺部材を前記腸壁の中に前進させるように構成される、請求項1に記載の嚥下可能デバイス。

【請求項3】

前記ピストン - シリンダアセンブリはさらに、前記ピストンと前記シリンダとの間にシールを維持する、前記ピストンの周囲に配置されるOリングを備える、請求項2に記載のデバイス。

20

【請求項4】

前記ピストン - シリンダアセンブリは、前記シリンダに結合される針管腔をさらに備え、前記針管腔は、前記第2の区画の外部へのアクセスを提供し、

前記組織穿刺部材は、前記針管腔の内側に配置され、ピストンロッドによって前記ピストンに結合され、前記ピストンロッドは、前記ピストンが前記シリンダの内側を摺動するにつれて、前記針管腔を通して前進されるように定寸される、請求項2に記載の嚥下可能デバイス。

【請求項5】

前記ピストン - シリンダアセンブリはさらに、規定の圧力が前記少なくとも1つの拡張可能部材アセンブリの内側で到達するまで、前記ピストンが前記シリンダの内側で摺動することを防止する、感圧式解放部を備える、請求項2に記載の嚥下可能デバイス。

30

【請求項6】

前記感圧式解放部は、タブ、ラッチ、またはOリングを備える、請求項5に記載の嚥下可能デバイス。

【請求項7】

前記感圧式解放部は、8 ~ 10 p s i の範囲内の圧力が前記少なくとも1つの拡張可能部材アセンブリの内側で到達するまで、前記ピストンが前記シリンダの内側で摺動ことを防止するように構成される、請求項5に記載の嚥下可能デバイス。

【請求項8】

ピストン - シリンダアセンブリ整列の手段をさらに備え、前記ピストン - シリンダアセンブリ整列の手段は、前記ピストン - シリンダアセンブリの長軸が、前記腸壁の表面と垂直であって、前記組織穿刺部材が前記腸壁の中に垂直に前進されるように、前記第2の区画が拡張すると、前記ピストン - シリンダアセンブリを整列させるように構成される、請求項4に記載の嚥下可能デバイス。

40

【請求項9】

前記ピストン - シリンダアセンブリ整列の手段は、力を前記ピストン - シリンダアセンブリに付与し、前記ピストン - シリンダアセンブリを垂直配向に付勢するように構成される、継手を備える、請求項8に記載の嚥下可能デバイス。

【請求項10】

前記分解可能弁は、溶解可能ピンチ弁にわたって位置付けられる、Oリングを備え、前

50

記溶解可能ピンチ弁は、小腸内の流体との接触に応じて溶解するように構成される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 1】

前記カプセルは、第 1 のカプセル部分および第 2 のカプセル部分を備え、前記第 1 のカプセル部分は、第 1 の pH で分解し、前記第 2 のカプセル部分は、第 2 の pH で分解する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 2】

前記第 1 のカプセル部分は、前記分解可能弁の少なくとも一部を覆い、前記第 1 のカプセル部分が分解すると、腸液は、前記カプセルに流入し、前記分解可能弁と接触することができる、請求項 1 1 に記載のデバイス。

10

【請求項 1 3】

前記第 1 のカプセル部分は、5.5 またはそれを上回る pH で分解する、

前記第 2 のカプセル部分は、6.5 またはそれを上回る pH で分解する、あるいは

前記第 1 のカプセル部分は、本体を備え、前記第 2 のカプセル部分は、前記本体上に嵌合するキャップを備える、  
のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 4】

前記カプセル壁の pH 分解可能部分は、pH 感受性コーティングを備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 5】

20

前記反応物は、少なくとも、第 1 および第 2 の反応物を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 6】

前記第 1 および第 2 の反応物は、酸および塩基を備える、請求項 1 5 に記載のデバイス。

【請求項 1 7】

前記第 1 の反応物は、炭酸水素カリウムを備え、前記第 2 の反応物は、クエン酸を備える、請求項 1 5 に記載のデバイス。

【請求項 1 8】

前記組織穿刺部材は、少なくとも部分的に、前記治療薬製剤から形成される、請求項 1 に記載のデバイス。

30

【請求項 1 9】

前記拡張可能部材アセンブリは、ポリマー、非柔軟性ポリマー、ポリエチレン、PET、またはポリイミドを備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、2013 年 3 月 15 日に出願された、米国特許出願第 13 / 837,025 号 (代理人管理番号第 42197-715.501) の利益を主張するものであり、その全内容は、参照により本明細書中に援用される。

40

【0002】

本発明の実施形態は、嚥下可能薬剤送達デバイスに関する。より具体的には、本発明の実施形態は、治療薬を小腸に送達するための嚥下可能薬剤送達デバイスに関する。

【背景技術】

【0003】

種々の疾患の治療のために、近年、新しい薬剤がますます開発されているが、タンパク質、抗体、およびペプチドを含む、多くは、経口投与することができないため、用途が限定されている。これは、胃の不快感および出血を含む合併症との不良な経口耐性、胃の中

50

の薬剤化合物の破壊 / 分解、および薬剤の不良、低速、または一定しない吸収を含む、いくつかの理由によるものである。静脈内および筋肉内送達等の従来の代替的な薬剤送達方法には、針を刺すことによる苦痛および感染症の危険性、無菌技法の使用の要求、ならびに長期間にわたって患者体内で静脈ラインを維持することの要求および関連危険性を含む、いくつかの欠点がある。埋込型薬剤送達ポンプ等の他の薬剤送達アプローチが採用されているが、これらのアプローチは、デバイスの半永久的な埋込を必要とし、依然として静脈内送達の制限の多くを有し得る。したがって、薬剤および他の治療薬の送達のための改良型方法の必要性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0004】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

治療薬製剤を患者の腸管の腸壁の中に送達するための嚥下可能デバイスであって、

前記腸管を通して通過するように定寸された嚥下可能カプセルであって、カプセル壁を有し、前記カプセル壁を前記患者の胃内における分解から保護しながら、その少なくとも一部が、腸内の選択されたpHへの暴露に応じて分解する、カプセルと、

少なくとも部分的に非拡張状態にある第1の区画と、少なくとも部分的に非拡張状態にある第2の区画とを備える、前記カプセル内に配置される、少なくとも1つの拡張可能部材アセンブリであって、前記第1および第2の区画は、前記腸管内の流体への暴露に応じて分解する分解可能弁によって、流体的に分離される、アセンブリと、

20

前記区画のうち的一方内に含有される液体と、

前記他方の区画内に含有される反応物であって、前記弁が分解すると、前記液体および前記反応物は、混合し、ガスを発生し、少なくとも、前記第2の区画を拡張させる、反応物と、

第2の区画に結合される送達機構であって、少なくとも1つのピストン - シリンダアセンブリを備える、送達機構と、

少なくとも1つの組織穿刺部材であって、

a. 前記送達機構に着脱可能に結合される、近位部分と、

b. 組織穿刺遠位部分と、

30

c. 前記腸壁の中に送達するための治療薬製剤と、

を含み、前記腸壁内に保定されるように構成される、組織穿刺部材と、

を備え、

前記第2の区画の拡張に応じて、前記少なくとも1つの組織穿刺部材は、前記送達機構によって前記腸壁の中に前進され、そこで、前記治療薬を前記腸の中に送達するように、前記腸壁内に保定される、嚥下可能デバイス。

(項目2)

前記少なくとも1つのピストン - シリンダアセンブリは、シリンダの内側に摺動可能に配置されるピストンを備え、前記シリンダは、前記第2の区画の壁に結合され、前記ピストンを前記第2の区画内に発生されるガスによって駆動させるように、前記ピストンは、近位面を前記第2の区画の内部に暴露させ、

40

前記ピストンは、前記シリンダの内側を摺動するにつれて、前記組織穿刺部材を前記腸壁の中に前進させるように構成される、項目1に記載の嚥下可能デバイス。

(項目3)

前記ピストン - シリンダアセンブリは、前記シリンダに結合される針管腔をさらに備え、前記針管腔は、前記第2の区画の外部へのアクセスを提供し、

前記組織穿刺部材は、前記針管腔の内側に配置され、ピストンロッドによって前記ピストンに結合され、前記ピストンロッドは、前記ピストンが前記シリンダの内側を摺動するにつれて、前記針管腔を通して前進されるように定寸される、項目2に記載の嚥下可能デバイス。

50

## (項目4)

前記ピストンシリンダアセンブリはさらに、規定の圧力が前記少なくとも1つの拡張可能部材の内側で到達するまで、前記ピストンが前記シリンダの内側で摺動することを防止する、感圧式解放部を備える、項目2に記載の嚥下可能デバイス。

## (項目5)

前記感圧式解放部は、タブ、ラッチ、またはOリングを備える、項目4に記載の嚥下可能デバイス。

## (項目6)

前記感圧式解放部は、約8～10 psiの範囲内の圧力で放出するように構成される、項目4に記載の嚥下可能デバイス。

10

## (項目7)

ピストン - シリンダアセンブリ整列の手段をさらに備え、前記ピストン - シリンダアセンブリ整列の手段は、前記ピストン - シリンダアセンブリの長軸が、前記腸壁の表面と垂直であって、前記組織穿刺部材が前記腸壁の中に垂直に前進されるように、前記第2の区画が拡張すると、前記ピストン - シリンダアセンブリを整列させるように構成される、項目3に記載の嚥下可能デバイス。

## (項目8)

前記ピストン - シリンダアセンブリ整列手段は、力を前記ピストン - シリンダアセンブリに付与し、それを垂直配向に付勢するように構成される、継手を備える、項目7に記載の嚥下可能デバイス。

20

## (項目9)

前記送達機構は、ピストン - シリンダアセンブリのアレイを備える、項目3に記載の嚥下可能デバイス。

## (項目10)

前記ピストン - シリンダアセンブリのアレイは、共通膨張マニホールドを共有し、前記共通膨張マニホールドは、前記ガスを指向し、前記ピストン - シリンダアセンブリのアレイの各ピストンを駆動させるように構成される、項目9に記載の嚥下可能デバイス。

## (項目11)

前記分解可能弁は、溶解可能ピンチ弁にわたって位置付けられる、Oリングを備え、前記ピンチ弁は、小腸内の流体との接触に応じて溶解するように構成される、項目1に記載のデバイス。

30

## (項目12)

前記ピストン - シリンダアセンブリはさらに、前記ピストンと前記シリンダとの間にシールを維持する、前記ピストンの周囲に配置されるOリングを備える、項目2に記載のデバイス。

## (項目13)

前記カプセルは、第1のカプセル部分および第2のカプセル部分を備え、前記第1の部分は、第1のpHで分解し、前記第2の部分は、第2のpHで分解する、項目1に記載のデバイス。

## (項目14)

前記第1のカプセル部分は、前記分解可能弁の少なくとも一部を覆い、前記第1のカプセル部分が分解すると、腸液は、前記カプセルに流入し、前記分解可能弁と接触することができる、項目13に記載のデバイス。

40

## (項目15)

前記第1のカプセル部分は、約5.5またはそれを上回るpHで分解する、項目13に記載のデバイス。

## (項目16)

前記第2のカプセル部分は、約6.5またはそれを上回るpHで分解する、項目13に記載のデバイス。

## (項目17)

50

前記第 1 のカプセル部分は、本体を備え、前記第 2 のカプセル部分は、前記本体上に嵌合するキャップを備える、項目 13 に記載のデバイス。

(項目 18)

前記カプセル壁の pH 分解可能部分は、pH 感受性コーティングを備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 19)

前記弁は、糖を備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 20)

前記糖は、マルトースを備える、項目 19 に記載のデバイス。

(項目 21)

前記反応物は、少なくとも、第 1 および第 2 の反応物を備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 22)

前記第 1 および第 2 の反応物は、酸および塩基を備える、項目 21 に記載のデバイス。

(項目 23)

前記第 1 の反応物は、炭酸水素カリウムを備え、前記第 2 の反応物は、クエン酸を備える、項目 22 に記載のデバイス。

(項目 24)

前記少なくとも 1 つの組織穿刺部材は、糖を備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 25)

前記糖は、マルトースを備える、項目 24 に記載のデバイス。

(項目 26)

前記治療薬製剤は、組織穿刺部材内に配置される成形区分を備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 27)

前記組織穿刺部材は、少なくとも部分的に、前記治療薬製剤から形成される、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 28)

前記組織穿刺部材は、前記組織穿刺部材を前記腸壁内に保定するための保定特徴を含む、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 29)

前記保定特徴は、返しまたはフックを備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 30)

前記少なくとも 1 つの組織穿刺部材は、複数の組織穿刺部材を備える、項目 29 に記載のデバイス。

(項目 31)

前記腸は、小腸であり、前記カプセル壁は、前記小腸内の選択された pH に応答して分解するように構成される、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 32)

前記拡張可能部材アセンブリは、ポリマー、実質的非柔軟性ポリマー、ポリエチレン、PET、またはポリイミドを備える、項目 1 に記載のデバイス。

(項目 33)

治療薬製剤を患者の腸管の腸壁の中に挿入するための嚥下可能デバイスであって、

前記腸管を通して通過するように定寸される、嚥下可能カプセルであって、カプセル壁を有し、前記カプセル壁が前記胃内で分解しないように保護しながら、その少なくとも一部が、腸内の選択された pH への暴露に応じて分解する、カプセルと、

前記カプセル内に配置される、少なくとも 1 つの拡張可能部材アセンブリであって、少なくとも部分的に非拡張状態にある第 1 の区画と、少なくとも部分的に非拡張状態にある第 2 の区画とを備え、前記第 1 および第 2 の区画は、前記腸管内の流体への暴露に応じて分解する分解可能弁によって、流体的に分離される、アセンブリと、

10

20

30

40

50

前記区画のうちの一方内に含有される液体と、

前記他方の区画内に含有される反応物であって、前記弁が分解すると、前記液体および前記反応物は、混合し、ガスを産生し、少なくとも、前記第2の区画を拡張させる、反応物と、

前記第2の拡張可能区画の壁に結合される、送達機構と、

少なくとも1つの組織穿刺部材であって、

a.) 前記送達機構に着脱可能に結合される、近位部分と、

b.) 組織穿刺遠位部分と、

c.) 前記腸壁の中への送達のための治療薬製剤と、

を含み、前記腸壁内に保定されるように構成される、組織穿刺部材と、

を備え、

前記第2の区画の拡張に応じて、前記少なくとも1つの組織穿刺部材は、前記送達機構によって前記腸壁の中に前進され、そこで、前記治療薬を腸の中に送達するように、前記腸壁内に保定され、

前記送達機構は、下側部分および上側部分を有する第3の区画を備え、前記下側部分は、その上に配置され、前記上側部分および前記腸壁に向かって指向される、1つまたはそれを上回る組織穿刺部材を有する、前記第2の区画の壁に結合され、前記上側部分は、その上に配置され、前記下側部分に向かって指向される、1つまたはそれを上回る穿通針を有し、

前記第2の区画の膨張に応じて、前記第3の区画の下側部分は、前記第3の区画の上側部分に対して駆動され、前記1つまたはそれを上回る組織穿刺部材は、前記第3の区画の上側部分を通して前記腸壁の中に駆動され、前記1つまたはそれを上回る穿通針は、前記第3の区画の下側部分を通して駆動され、それによって、前記第2の区画の壁を穿通し、前記拡張可能部材アセンブリを収縮させる、デバイス。

(項目34)

前記第3の区画の上側部分は、前記1つまたはそれを上回る組織穿刺部材が前記腸壁を通して、その中に通過することを可能にするように構成される、1つまたはそれを上回る開口を備える、項目33に記載の嚥下可能デバイス。

(項目35)

前記1つまたはそれを上回る組織穿刺部材は、拡張可能部材アセンブリが、前記組織穿刺部材が前記腸壁の中に挿入されるまで、収縮されないように、前記1つまたはそれを上回る穿通針に対して十分に長い、項目33に記載の嚥下可能デバイス。

(項目36)

前記底部部分は、所望の圧力が前記第2の区画の内側で到達するまで、前記1つまたはそれを上回る穿通針による穿通を可能にしない材料から加工される、項目33に記載の嚥下可能デバイス。

(項目37)

治療薬製剤を患者の腸管の腸壁の中に送達する方法であって、

前記腸管を通して通過するように定寸される、嚥下可能カプセルを提供するステップであって、前記カプセルは、カプセル壁を有し、前記カプセル壁が前記患者の胃内で分解しないように保護しながら、その少なくとも一部が、腸内の選択されたpHへの暴露に応じて分解し、

前記嚥下可能カプセルはまた、少なくとも部分的に非拡張状態にある第1の区画と、少なくとも部分的に非拡張状態にある第2の区画とを備える、前記カプセル内に配置される、少なくとも1つの拡張可能部材アセンブリを有し、前記第1および第2の区画は、前記腸管内の流体への暴露に応じて分解する分解可能弁によって、流体的に分離される、ステップと、

前記分解可能弁を前記腸管内の流体を用いて分解し、それによって、前記区画のうちの一方内に含有される液体が、前記他方の区画内に含有される反応物と混合することを可能にするステップと、

10

20

30

40

50

前記液体および前記反応物の反応を用いてガスを産生するステップと、

前記液体および前記反応物の反応によって産生されるガスをを用いて、少なくとも、前記拡張可能部材アセンブリの第2の区画を膨張させるステップと、

前記拡張可能部材アセンブリの内側に配置されるシリンダ - ピストンアセンブリを配向するステップであって、前記シリンダ - ピストンアセンブリは、シリンダの内側に摺動可能に配置されるピストンと、Oリングでシールされた前記ピストンと前記シリンダとの間の界面と、針管腔と連通する前記第2の区画の壁に結合されるシリンダと、前記第2の区画の外部へのアクセスを提供する針管腔とを備え、

前記シリンダ - ピストンアセンブリは、前記針管腔が前記腸壁と垂直となるように配向される、ステップと、

前記ガスからの圧力を用いて、前記シリンダの内側のピストンを前記第2の区画の外部に向かって駆動し、それによって、前記ピストンと前記組織穿刺部材との間に結合されるピストンロッドを用いて、前記針管腔内に配置される組織穿刺部材を前記腸壁の中に駆動させるステップであって、前記ピストンロッドは、前記針管腔の内側で摺動可能であるように定寸され、

前記組織穿刺部材は、少なくとも前記治療薬製剤を備える、ステップと、  
を含む、方法。

実施形態は、薬剤および他の治療薬を体内の種々の場所へ送達するためのデバイス、システム、キット、および方法を提供する。多くの実施形態は、GI管内で薬剤および他の治療薬を送達するための嚥下可能デバイスを提供する。特定の実施形態は、小腸、大腸の壁、または他の消化器官壁の中へ薬剤および他の治療薬を送達するためのカプセル等の嚥下可能デバイスを提供する。本発明の実施形態は、GI管内で吸収されにくく、耐性が低く、および/または分解される薬剤および他の治療薬の送達に特に有用である。さらに、本発明の実施形態は、静脈内または他の形態の非経口投与（例えば、筋肉内等）のみが以前は可能であった、または好ましくはそれによって送達された、薬剤ならびにタンパク質、ポリペプチド、および抗体等の他の治療薬を送達するために使用することができる。加えて、本発明の実施形態は、経口送達を介した血流の中への薬剤の急速な放出を達成するために有用である。

#### 【0005】

一側面では、嚥下可能デバイスが、薬剤または他の治療薬を小腸または大腸あるいは胃腸管器官の他の器官の壁の中に送達するために提供される。本デバイスは、嚥下され、胃腸管を通して通過するように定寸される、カプセルと、カプセルの長手軸と小腸の長手軸を整列させるためにカプセル内に位置付けられる、展開可能アライナと、治療薬を腸壁の中に送達するための送達機構と、アライナまたは送達機構のうちの少なくとも1つを展開するための展開部材とを備える。カプセル壁は、GI管内の液体に接触することによって分解可能であるが、また、小腸内に見出されるより高いpHにおいてのみ分解し、カプセルが小腸に到達し、その時点で、薬剤送達が、コーティングの分解によって開始される前に、下層カプセル壁が胃内で分解しないように保護する役割を果たす、外側コーティングまたは層を含んでもよい。使用時、そのような材料は、小腸等の腸管の選択された部分内への治療薬の標的送達を可能にする。好適な外側コーティングは、メタクリル酸およびアクリル酸エチルの種々のコポリマー等の種々の腸溶性コーティングを含むことができる。

#### 【0006】

多くの実施形態では、カプセルは、本体およびキャップ等の2つの部分から形成され、キャップは、例えば、本体の上方または下方に嵌合することによって、本体上に嵌合する。キャップ等の1つの部分は、第1のpH（例えば、pH 5.5）を上回ると分解するように構成されることができ、第2の部分は、第2のより高いpH（例えば、6.5）を上回ると分解するように構成されることができる。これは、カプセルの一部分におけるトリガおよび/または機構がカプセルの他の部分のものの前に作動されることを可能にするが、これは、腸液が、最初に、それらの部分に流入し、より低いpHコーティングが分解し、したがって、そのような流体に反応してトリガ（例えば、分解可能弁）を作動させるた

10

20

30

40

50



めである。使用時、そのような実施形態は、薬剤送達のための向上された場所特異性度およびそのような送達に対する改良された信頼性を含む、いくつかの利点を薬剤送達プロセスに提供する。これは、アライナ等の特定のサブ機構の展開が、小腸S Iの上側エリアにおいて開始し、カプセルが最適送達のために腸内で整列されることを可能にし、かつカプセルが、依然として、小腸または他の選択された場所にある間、他の機構の展開/作動が腸壁の中への薬剤送達を達成するために十分な時間をもたらすことができるという事実によるものである。

#### 【0007】

分解可能キャップおよび本体区分を有することに加え、カプセルの選択可能部分は、デバイス全体が、より小さい断片に制御可能に分解することを可能にするように構成されることができ、そのような実施形態は、G I管を通したデバイスの通過および排出を促進する。特定の実施形態では、カプセルは、生体分解性材料の継ぎ目を含むことができ、これは、制御可能に分解し、選択可能サイズおよび形状のカプセル断片を産生し、G I管を通した通過を促進する。継ぎ目は、分解を加速するように、事前に応力がかけられる、穿孔する、または別様に処理することができる。継ぎ目はまた、カプセルが、バルーンまたは他の拡張可能部材の拡張から印加される力によって、より小さい断片に分裂されることを可能にするように処理されることができ、他の実施形態では、組織穿刺部材の展開後、カプセル分解をもたらすために、カプセルは、例えば、スナップ嵌合によって、機械的にともに嵌合し、したがって、バルーン膨張から印加された力によって容易に分離される、2つの半体または他の分割区分を備えることができる。

#### 【0008】

アライナは、典型的には、医療デバイス技術分野において公知の種々のポリマーから加工されることができ、整列バルーンとして知られる、拡張可能バルーンを備えるであろう。整列バルーンは、カプセルが小腸の長手軸と平行様式で整列するように、整列バルーンが膨張されると、カプセルの長さを延ばす役割を果たす。さらに、整列バルーンは、膨張されると、腸の蠕動収縮によって延びたカプセル上に付与される力が、カプセルを小腸の長手軸と平行方式で整列させる役割を果たすような膨張された形状および長さを有することができる。好適な形状は、伸長ホットドッグ形状を含むことができる。好適な長さは、カプセルの約1/2~2倍の長さの範囲を含むことができる。展開エンジンが展開式バルーンおよび化学反応物の使用を含む実施形態の場合、整列バルーンは、展開式バルーンの拡張が整列バルーンを拡張させる役割を果たすように、展開バルーンに流体的に結合される。いくつかの実施形態では、整列バルーンは、展開式バルーンからの水または他の液体との混合に際し反応する、化学反応物を含有することができる。整列機能を果たすことに加え、整列バルーンの膨張はまた、送達機構等のカプセル内に含有されるデバイスの種々の構成要素を押し出す役割を果たすことができる。使用時、そのような構成は、薬剤送達が生じ得る前に、送達機構を覆うカプセルの特定の部分が分解されるのを待機する必要があるため、治療薬の送達のための信頼性を改善する。

#### 【0009】

多くの実施形態では、展開部材は、コネクタ管と、腸液に見出されるより高いp Hに反応する、p H分解可能弁を用いて、アライナバルーンに流体的に結合される、展開バルーンとして知られる、拡張可能バルーンを備えるであろう。本願では、用語「流体的に結合される」が、2つまたはそれを上回る要素に適用されるとき、それらの2つまたはそれを上回る要素が、流体移送が、例えば、能動ポンプ輸送または受動流によって、要素間で可能であるように接続されることを意味する。展開状態では、展開バルーンは、カプセルの端部の形状に対応する、ドーム形状を有することができる。多くの実施形態では、アライナバルーンと組み合わせた展開バルーンは、展開エンジンを備えることができ、展開バルーンは、液体水を含む、アライナバルーンは、水の存在下、反応し、ガスを産生し、ひいては、アライナバルーンを拡張させる、少なくとも1つの化学反応物を含有する。反応物は、典型的には、約1:2の比率を有することができるが、他の比率もまた、検討される、少なくとも2つの反応物、例えば、クエン酸等の酸および水酸化ナトリウムまたは水

10

20

30

40

50

酸化カリウム等の塩基を含むであろう。他の酸、例えば、酢酸および塩基を含む、他の反応物もまた、検討される。弁または他の分離手段が開放すると、反応物は、液体中で混合し、二酸化炭素等のガスを産生し、アライナバルーンまたは他の拡張可能部材を拡張させる。

#### 【0010】

一代替実施形態では、展開バルーンは、実際には、pH 応答性である分解可能弁を有する接続管または他の接続手段によって接続される、2つのバルーンを備えることができる。2つのバルーンはそれぞれ、半ドーム形状を有し、拡張状態にあるとき、それらがカプセルの端部分の中に嵌合することを可能にすることができる。一方のバルーンは、弁が分解されると、2つの成分が混合し、ガス（例えば、二酸化炭素）を形成し、バルーン/区画の両方、ひいては、整列バルーンを膨張させるように、化学反応物（例えば、炭酸水素ナトリウム、クエン酸等）および他の液体水を含有することができる。これらの実施形態では、展開エンジンは、2つの展開バルーンを備える。さらに別の代替実施形態では、展開バルーンは、少なくとも、分離弁または他の分離手段によって分離される、第1および第2の部分または区画を含むことができる。水は、第1の区画内に配置されることができ、化学反応物は、他方の区画内に配置されることができ。弁または他の分離手段が開放すると、反応物は、液体中で混合し、整列バルーンおよび展開バルーンを拡張させるために使用される、ガスを産生する。化学反応物を使用する種々の実施形態では、化学反応物単独が、展開バルーンと組み合わせて、整列バルーン（または、他のアライナ）または送達機構の一方または両方を展開させるための展開エンジンを備えることができる。拡張可能圧電材料（電圧の印加によって拡張する）、ばね、ならびに他の形状記憶材料および種々の熱的に拡張可能材料の使用等、他の形態の展開エンジンもまた、検討される。

#### 【0011】

整列バルーンを展開バルーンから分離する、弁の種々の実施形態は、いくつかの方法で、かついくつかの条件に応答して、開放するように構成されることができ。典型的には、弁は、腸液中に見出されるより高いpHに応答して分解する1つまたはそれを上回る部分を有することによって開放するように構成され、本明細書に説明されるメタクリル酸およびコアクリル酸エチルの種々のコポリマー等、当技術分野において公知の種々の腸溶性材料から加工されてもよい。展開バルーンが化学反応物を含有するものを含む、他の実施形態では、弁は、展開バルーンからのガスが、整列バルーンを膨張させることが可能であるように、選択された圧力に応答して開放するように構成されることができ。同様に、そのような感圧式弁の同一または関連実施形態は、連続膨張効果が達成されるように、整列バルーン内の十分な圧力の発生に応じて、送達バルーンの膨張を提供するために使用されることができ。代替または付加的実施形態では、弁はまた、小腸内の蠕動収縮によって印加される圧縮力に応答して開放するように構成されてもよい。さらに別のアプローチでは、弁は、タブの剥離またはボタンの押下等、患者によって開始される起動ステップからある時間周期後、開放するように構成される、時間式解放弁であってもよい。

#### 【0012】

送達機構の実施形態は、典型的には、整列バルーンに流体的に結合される拡張可能バルーン（送達バルーンとして知られる）等の拡張可能部材と、送達バルーンの壁に結合される送達アセンブリとを備えるであろう。少なくとも1つの組織穿刺部材（TPM）が、送達デバイスに結合される。種々の実施形態では、送達バルーンは、接続式アコーディオン状本体によって接続される、2つの比較的平坦面を伴う、伸長形状を有することができる。平坦面は、TPMを腸壁の中に挿入するように、バルーンの拡張に応じて、腸壁に圧接するように構成されることができ。TPMは、片面または両面に位置付けられ、腸壁の両側への薬剤含有TPMの挿入を可能にすることができる。面は、各面上へのいくつかの薬剤含有組織穿刺部材の設置を可能にするために十分な表面積を有してもよい。

#### 【0013】

TPMは、薬剤または他の治療薬を含有し、送達バルーンまたは他の拡張可能送達手段の拡張によって、腸壁の中に挿入されるように構成される。TPMは、典型的には、送達

デバイスに着脱可能に結合される近位部分と、組織穿刺遠位部分と、組織穿刺部材を腸壁内に保定するための保定特徴とを含む、シャフトを備える。しかしながら、いくつかの実施形態では、TPMは、保定特徴を含む必要はないが、代わりに、保定特徴を伴わずに、腸壁内に保定される形状を有する、または別様にそのように構成されることができる。TPMは、以下にさらに詳細に説明される。

#### 【0014】

多くの実施形態では、送達機構デバイスは、送達バルーンまたは他の拡張可能展開式部材に結合される、送達構造を備える。一実施形態では、送達構造は、集合的に、空洞を画定する、側壁と、底壁とを含む、開放ボックス構造を有する。送達バルーンまたは他の送達部材は、TPMを腸壁の複数の場所内に設置するように、複数の担持構造を含んでもよい。アコーディオン形状を有する送達バルーンの実施形態では、1つまたはそれを上回る担持構造が、送達バルーンの面のそれぞれに設置されることができる。担持構造は、一体型構造を有することができ、真空形成を使用して加工されてもよい。底壁は、例えば、接着剤によって、拡張可能部材に取り付けられる。前進構造が、空洞内に位置付けられ、前進構造に着脱可能に結合される1つまたはそれを上回る組織穿刺部材を含む。保護用穿通可能フィルムは、側壁に結合され、空洞を被覆する。保護フィルムは、前進構造の内側の組織穿刺部材をシールし、TPMのための保護障壁としての役割を果たし、それらが湿度および酸化に暴露されないように保護する。使用時、本フィルムは、治療薬が、腸壁の中に送達される前に、腸管内で分解されないために、付加的レベルの保護を提供する。フィルムはまた、製剤が湿気および酸化に暴露されないように保護することによって、治療薬製剤の保存期間を延長する役割を果たす。

#### 【0015】

TPMは、少なくとも部分的に、治療薬製剤を患者の血流に送達するように、腸壁内で溶解または別様に吸収されるように構成される、薬剤または他の治療薬を含む、治療薬製剤から形成される。治療薬製剤はまた、当技術分野において公知の1つまたはそれを上回る医薬品賦形剤、例えば、崩壊剤、結合剤等を含んでもよい。TPMは、望ましくは、腸壁の特定の組織層、例えば、粘膜層、粘膜下層等に治療薬を送達するように、選択された距離だけ腸壁の中に穿刺するように構成される。これは、TPMシャフト上に位置付けられ、および/またはいったん選択された距離だけ腸壁内に穿刺すると、TPMシャフトが屈曲またはさらに剪断するように構成する、停止部の使用を通して達成されることができる。

#### 【0016】

典型的には、TPMによって送達される薬剤または他の治療薬は、PGA等の生体分解性ポリマーおよび/またはマルトース等の糖と混合されるであろう。そのような実施形態では、TPMは、薬剤および生体分解性ポリマーの実質的異種混合物を備えてもよい。代替として、穿刺部材は、実質的に生体分解性のポリマーから形成される部分と、薬剤または他の治療薬から形成される、あるいはそれを含有する、別個の区分または区画とを含んでもよい。例えば、一実施形態では、TPMは、治療薬のスラグ（例えば、シリンダ形状）と嵌合される中空コアを伴う、生体分解性材料の外側シェルを備えてもよい。TPMの先端または組織穿刺部分は、組織を容易に穿刺可能であるように、糖等のより硬質の材料を含むことができる。いったん腸壁内に設置されると、組織穿刺部材は、壁組織内の間質流体によって分解され、薬剤は、それらの流体中に溶解し、腸壁組織内またはその周囲の毛細管によって血流の中に吸収される。TPMはまた、典型的には、前進後、穿刺部材を腸壁の組織内に保定するための返しまたはフック等の1つまたはそれを上回る組織保定特徴を含むであろう。保定特徴は、部材シャフトの周囲に対称的に分布する2つまたはそれを上回る返し等、組織保定を向上させるための種々のパターンで配列されることができる。しかしながら、TPMはまた、逆テーパまたは他の形状等、他の手段を通して、腸内に保定されることができる。逆テーパ形状はまた、保定をさらに向上させるために、1つまたはそれを上回る保定特徴と組み合わせられてもよい。

#### 【0017】

薬剤または他の治療薬は、固体形態であって、次いで、成形または他の同様の方法を使用して、組織穿刺部材の形状に形成されることができる、あるいは固体または液体形態にあって、次いで、液体形態における生体分解性ポリマーに混合物とともに添加され、次いで、ポリマー技術分野において公知の成形または他の形成方法を使用して、TPMに形成されてもよい。望ましくは、薬剤および分解可能ポリマーを備える、組織穿刺部材の実施形態は、種々のペプチドおよびタンパク質等の薬剤を含む、薬剤の任意の実質的熱分解をもたらさない温度で形成（例えば、硬化）される。これは、当技術分野において公知の室温硬化ポリマーならびに室温成形および溶媒蒸発技法の使用を通して達成されることができる。特定の実施形態では、組織穿刺部材内の熱的に分解される薬剤の量は、望ましくは、重量比約10%未満、より好ましくは、5%未満、さらにより好ましくは、1%未満である。特定の薬剤のための熱分解温度は、公知である、または当技術分野において公知の方法を使用して判定されることができ、次いで、本温度は、特定のポリマー処理方法（例えば、成形、硬化、溶媒蒸発等）を選択および調節するために使用されることができる。

#### 【0018】

アライナ、展開部材、送達部材のうちの1つまたはそれを上回るものが拡張可能バルーンを備える、本発明の種々の実施形態の場合、バルーンは、バルーンが縮小/最小空間を占有するように巻着（または別様にカプセル内に配置される）ことを可能にする、材料特性および寸法（例えば、壁厚）を有することができる。故に、本発明によって使用される拡張可能バルーンの種々の実施形態は、薄壁、例えば、約0.001インチ未満であることができ、PET、ポリエチレン、およびポリイミド等の当技術分野において公知の種々の非柔軟性ポリマーを備えることができる。

#### 【0019】

拡張可能バルーンの1つまたはそれを上回る実施形態はまた、典型的には、膨張後、バルーンを収縮させる役割を果たす、収縮弁を含むであろう。収縮弁は、バルーン内のガスの逃散のための開口部またはチャネルを生成するように、小腸内の流体および/またはバルーンの区画のうちの1つ内の液体への暴露に応じて分解するように構成される、生体分解性材料を備えることができる。特定の実施形態では、収縮弁は、送達バルーンの端部（アライナバルーンに結合される端部の反対）に取り付けられる管弁を備える。管弁は、小腸内の流体等の流体への暴露に応じて分解する、マルトース等の材料で充填される端部分を有する、中空管を備える。管弁内への閉塞材料の位置付けは、閉塞材料が溶解し、管弁を開放させる前に、送達バルーンが、膨張し、組織穿刺部材を腸壁の中に送達するために十分な時間を提供するように構成される。1つまたはそれを上回る実施形態によると、いったん収縮弁が開放すると、多くの実施形態では、全3つが、流体的に接続されるため、送達バルーンだけではなく、また、アライナバルーンおよび展開バルーンも収縮させる。収縮弁の開放は、小腸内の液体への良好な暴露を有するように、送達バルーンの端部上に設置され、アライナバルーンの膨張によってカプセルから押勢されることによって促進されることができる。類似管収縮弁はまた、アライナバルーンおよび展開バルーン的一方または両方に位置付けられることができる。これらの後者の2つの場合、管弁内の閉塞材料は、ある時間周期にわたって分解し、送達バルーンの膨張のために十分な時間をもたらすように構成されることができる。

#### 【0020】

加えて、バルーン収縮を保証するためのさらなるバックアップとして、1つまたはそれを上回る穿通要素が、本発明の実施形態において使用される、1つまたはそれを上回るバルーンが、完全に膨張すると、穿通要素によって接触および穿通されるように、カプセル壁の内側表面に取り付けられることができる。送達バルーンの収縮のための手段の別の代替または付加的实施形態では、組織穿刺部材のうちの1つまたはそれを上回るものが、直接、送達バルーンに結合され、取り外されると、バルーンから離れ、その過程においてにバルーン壁を断裂させるように構成されることができる。さらに別の代替では、送達アセンブリ上および/または別様に送達バルーンに取り付けられた1つまたはそれを上回る組織穿刺部材は、送達バルーンの膨張に応じて、送達バルーンおよびアライナバルーンの一

方または両方を穿通するように構成されることができる。

【0021】

本発明の別の側面は、本明細書に説明される嚥下可能デバイスの実施形態を使用して、小腸の壁（または、腸管内の管腔の他の壁）の中に送達するために、治療薬製剤を提供する。製剤は、治療有効用量の少なくとも1つの治療薬（例えば、インスリン、インクレチン、抗発作化合物、NSAID、抗生物質等）を備える。製剤は、固体、液体、ゲル、およびそれらの組み合わせを備えてもよく、1つまたはそれを上回る医薬品賦形剤を含むことができる。製剤は、カプセルから管腔壁の中へ送達される嚥下可能カプセルに含有されるように、形状および材料の一貫性を有し、治療薬の用量を放出するように管腔壁内で分解する。典型的には、本形状および材料一貫性は、本明細書に説明される組織穿刺部材の1つまたはそれを上回る実施形態の中に製剤を設置または形成することによって達成される。製剤はまた、小腸の壁または他の身体管腔内の製剤の分解速度を向上または別様に制御するように、選択可能表面積対容積比率を有してもよい。製剤の中の薬剤または他の治療薬の用量は、薬剤による潜在的な副作用を低減し得るように、従来の経口送達方法に必要とされるものより少なく用量設定することができる。

【0022】

本発明の一実施形態は、治療薬を患者の腸管の腸壁の中に送達するための嚥下可能デバイスを対象とする。嚥下可能デバイスは、腸管を通して通過するように定寸される、嚥下可能カプセルを備え、カプセルは、カプセル壁を有し、カプセル壁が患者の胃内で分解しないように保護しながら、その少なくとも一部は、腸内の選択されたpHへの暴露に応じて分解する。嚥下可能デバイスはまた、分解可能弁によって分離される第1の区画および第2の区画を備える、カプセル内に配置される、少なくとも1つの拡張可能部材アセンブリを備える。分解可能弁は、典型的には、溶解可能ピンチ弁にわたって位置付けられる、リングを備える。溶解可能ピンチ弁は、典型的には、分解可能弁材料の円板または容積を備える。分解可能弁材料は、典型的には、腸内の選択されたpHで溶解するように構成される。分解可能弁材料の存在と結合されたリングの力は、拡張可能部材アセンブリを挟持し、第1および第2の区画を分離させる。腸内の分解可能弁材料の溶解または分解は、拡張可能部材アセンブリを挟持するのを停止させる。第1の区画は、最初に、少なくとも部分的に非拡張状態にあってもよい。第2の区画は、最初に、少なくとも部分的非拡張状態にあってもよい。拡張可能部材アセンブリは、バルーンであってもよい。拡張可能部材アセンブリの区画は、バルーンの一部であってもよい。本願の目的の場合、用語「バルーン」および「拡張可能部材」は、同じ意味で使用されてもよい。典型的には、液体は、拡張可能部材アセンブリのための区画の一方内に配置され、反応物は、拡張可能部材アセンブリの他方の区画内に配置されるであろう。弁が分解すると、液体および反応物は、混合される。液体自体が、反応物であってもよい。説明されるように、他の実施形態では、液体および反応物は、クエン酸および炭酸水素カリウム等の酸および塩基を含んでもよい。液体および反応物の混合に応じて、化学反応が生じ、ガスを産生する。ガスは、CO<sub>2</sub>または別の不活性または別様に生体適合性ガスであってもよい。ガスは、少なくとも、拡張可能部材アセンブリの第2の区画を膨張させる。ガスはまた、拡張可能部材アセンブリの他方の区画を膨張させてもよい。嚥下可能デバイスはさらに、送達機構を備える。送達機構は、典型的には、第2の区画の壁に結合される。嚥下可能デバイスはまた、少なくとも1つの組織穿刺部材を備える。組織穿刺部材は、少なくとも、送達機構に着脱可能に結合される、近位部分と、組織穿刺遠位部分と、患者の腸壁の中への送達のための治療薬剤とを備える。組織穿刺部材は、腸壁内に保定されるように構成されてもよい。組織穿刺部材は、典型的には、また、腸壁内で分解し、それによって、治療薬組成物を放出するように構成される。第2の区画の拡張に応じて、少なくとも1つの組織穿刺部材は、送達機構によって腸壁の中に前進され、そこで、治療薬を腸の中に送達するように、腸壁内に保定される。送達機構は、少なくとも1つのピストン-シリンダアセンブリを備えてもよい。少なくとも1つのピストン-シリンダアセンブリは、典型的には、拡張可能部材アセンブリの第2の区画の内側に配置される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 3 】

ピストン - シリンダアセンブリは、典型的には、シリンダ内に摺動可能に配置されるピストンを備える。シリンダは、拡張可能部材アセンブリの区画の壁に結合されてもよい。典型的には、シリンダは、拡張可能部材アセンブリの第2の区画の壁に結合される。接着剤継手が、シリンダを拡張可能部材アセンブリの壁に結合するために使用されることができる。ピストンとシリンダとの間の界面は、典型的には、ピストンリングでシールされる。ピストンは、典型的には、第2の区画の内部に暴露される近位面を有する。典型的には、シリンダは、シリンダの管腔が第2の区画の外部と連通するように、かつシリンダの管腔がピストンリングによって第2の区画の内部からシールされるように、第2の区画の壁に結合される遠位部分を有する。シリンダの管腔は、典型的には、シリンダの直径未満の直径を伴うように定寸される、針管腔を介して、第2の区画の外部と連通してもよい。針管腔は、第2の区画の外部へのアクセスを提供する。ピストンは、シリンダの内側を第2の区画の壁に向かって摺動するように適合される。ピストンは、シリンダの内側を摺動するにつれて、組織穿刺部材を腸壁の中に前進させるように構成される。いくつかの実施形態では、組織穿刺部材は、針管腔の内側に配置され、針管腔の内側を摺動するように定寸されるピストンロッドを介して、ピストンに結合される。ピストンの摺動運動は、組織穿刺部材を針管腔から拡張可能部材アセンブリの外部および腸壁の中に前進させる。典型的には、液体および反応物の混合物によって産生されるガスは、シリンダを通してピストンを駆動させる。

10

## 【 0 0 2 4 】

ピストン - シリンダアセンブリはさらに、感圧式解放部またはラッチを備えてもよい。感圧式解放部（または、ラッチ）は、規定の圧力が第2の区画の内側で到達するまで（例えば、ガスの発生または他の圧力発生手段によって）、ピストンがシリンダの内側を摺動することを防止するように構成される。

20

## 【 0 0 2 5 】

嚥下可能デバイスはさらに、バルーンの長軸と腸の長軸を整列させるように構成される、整列の手段を備えてもよい。そのような整列の手段は、本願のいずれかに説明されるものの等の展開可能アライナを備えてもよい。整列の手段はまた、嚥下可能デバイスの形状であってもよい。形状は、伸長丸薬またはホットドッグ形状のものであってもよく、形状は、嚥下可能デバイスが患者の腸管を通して進むにつれて、必然的に、嚥下可能デバイス長軸と腸の長軸を整列させるために十分な縦横比およびサイズスケールを有する。

30

## 【 0 0 2 6 】

嚥下可能デバイスはさらに、シリンダの長軸が、組織穿刺部材が腸壁の中に垂直に前進されるように、腸壁の表面と垂直に配向されるように、ピストン - シリンダアセンブリを整列させるように構成される、ピストン - シリンダアセンブリ整列の手段を備えてもよい。いくつかの実施形態では、シリンダの長軸によって画定されるピストン - シリンダアセンブリの長軸は、最初に、嚥下可能デバイスの長軸と整列される。拡張可能部材アセンブリの第2の区画の膨張に応じて、ピストン - シリンダアセンブリは、ピストンシリンダアセンブリの長軸が、嚥下可能デバイスの長軸と垂直であるように再整列される。本整列では、ピストン - シリンダアセンブリの長軸もまた、腸壁と垂直である。ピストン - シリンダアセンブリ整列のためのそのような手段は、本願のいずれかに説明されるアライナバルーンを備えてもよい。いくつかの実施形態では、ピストン - シリンダアセンブリ整列のためのそのような手段は、拡張可能部材アセンブリの第2の区画の壁の事前に応力がかけられた部分を備え、そこに、ピストン - シリンダアセンブリが接着剤継手を介して結合される。接着剤継手が作製されると、第2の区画は、膨張されてもよく、ピストン - シリンダアセンブリ長軸の整列は、第2の区画の壁と垂直であってもよい。継手が作製された後、ピストンシリンダアセンブリは、嚥下可能デバイスの長軸と整列するように押勢され、拡張可能部材の第2の区画は、収縮される。収縮させた状態では、ピストン - シリンダアセンブリは、それ自体を嚥下可能デバイスの長軸と垂直に整列させるための可動の自由度を欠いている。それによって、事前に応力がかけられた状態が、第2の区画が使用の間に後

40

50

に膨張されると、ピストン - シリンダアセンブリが必然的に嚥下可能デバイスおよび腸壁の長軸と垂直方式で自らを再整列させるであろうように生成される。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、拡張可能部材アセンブリの第 2 の区画の外部へのアクセスを提供する針管腔は、被覆またはフィルムを有してもよい。本被覆またはフィルムは、ピストンがフィルムまたは被覆を通して組織穿刺部材を前進させるために十分な力を供給するように、その中に配置される組織穿刺部材が拡張可能部材の第 2 の区画の内側で十分な圧力を達成するまで、送達機構から前進することを防止する。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、送達機構は、それぞれ、組織穿刺部材を腸壁の中に前進させるように構成される、ピストン - シリンダアセンブリのアレイを備える。ピストン - シリンダアセンブリのアレイは、ガスをピストン - シリンダアセンブリのアレイの各ピストンに指向するように構成される、共通膨張マニホールドを共有してもよい。共通マニホールドは、アレイの各ピストンと連通する中心管腔を有してもよい。共通膨張マニホールドの中心管腔は、専用膨張バルーンに結合されてもよく、この場合、化学反応が、ガスを産生し、共通膨張マニホールドを加圧し、それによって、複数の組織穿刺部材を前進させるために、アレイの各シリンダを駆動させる。アレイの各ピストン - シリンダアセンブリは、それぞれ、規定の圧力が共通膨張マニホールド内で到達するまで、シリンダ内のピストンの移動を防止するように構成される、独立圧力放出ラッチを有してもよい。圧力放出ラッチは、組織穿刺部材の前進のタイミングを制御するために、異なる規定の圧力におけるピストンの移動を可能にしてもよい。

【 0 0 2 9 】

嚥下可能デバイスの実施形態はさらに、治療薬の送達後、拡張可能部材アセンブリを収縮させるように構成される、収縮弁アセンブリを備えてもよい。収縮弁アセンブリは、溶解可能ピンチ弁を囲繞するリングを備えてもよい。ピンチ弁は、その中に捕捉されたガスが逃散することを可能にするであろう、拡張可能部材アセンブリ内の開口部を隔離する。溶解可能ピンチ弁は、治療薬の送達後、ある時点において、腸管内で溶解するように構成される。ピンチ弁の溶解に応じて、拡張可能部材アセンブリ内の開口部は、もはや隔離されず、拡張可能部材アセンブリ内に捕捉されたガスは、自由に逃散し、それによって、拡張可能部材アセンブリを収縮させる。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、送達機構は、送達バルーンまたは拡張可能部材アセンブリに結合される送達区画を備える。前述の実施形態では、送達バルーンは、拡張可能部材アセンブリの第 2 の区画に相当する。送達機構の本実施形態は、本明細書に提示される嚥下可能デバイスの実施形態のいずれかと組み合わせられてもよいことを理解されたい。「送達バルーン」は、「拡張可能部材アセンブリ」または「拡張可能部材アセンブリの第 2 の区画」等のその任意の部分と同じ意味であることを理解されたい。送達バルーンは、その中でガスを産生する化学反応によって膨張される。送達区画は、下側部分に面する上側部分を備える。上側部分は、典型的には、腸壁と当接状態にある。下側部分は、送達バルーンに結合され、その上に配置される、送達区画の上側部分に向かって指向される 1 つまたはそれを上回る組織穿刺部材を有する。送達区画の上側部分は、その上に配置される、送達区画の下側部分に向かって指向される 1 つまたはそれを上回る穿通針を有する。送達バルーンの膨張に応じて、送達バルーンの内側の圧力は、送達区画の上側部分および下側部分を相互に向かって押勢する。1 つまたはそれを上回る組織穿刺部材は、上側部分を通して腸壁の中に駆動される。穿刺部材は、破壊され、腸壁内に留まるように構成される、治療薬製剤を含有する、遠位部分を有してもよい。送達区画の上側部分は、組織穿刺部材の通過を可能にするように配列される、1 つまたはそれを上回る開口を有してもよい。穿通針は、送達区画の下側部分および送達バルーンを穿通し、それによって、送達バルーンの収縮を促進する。典型的には、1 つまたはそれを上回る組織穿刺部材は、穿刺部材より長い長さを有する。好ましくは、1 つまたはそれを上回る組織穿刺部材は、送達バルーンが膨



張される前に、1つまたはそれを上回る組織穿刺部材が腸壁の中に駆動されるように、1つまたはそれを上回る穿刺部材に対して十分に長い。送達区画の下側部分は、所望の圧力が送達バルーン内に達成された後のみ、1つまたはそれを上回る穿刺部材による穿通を可能にするように加工されてもよい。これは、送達区画の下側部分を適切な穿通抵抗の材料で加工することによって、または下側部分の厚さを調節することによって、行われてもよい。

#### 【0031】

本発明の一側面は、治療薬製剤を患者の腸管の腸壁の中に送達するための方法に関する。本方法は、腸管を通して通過するように定寸される嚥下可能カプセルを提供するステップを含む。カプセルは、カプセル壁を有し、カプセル壁が患者の胃内で分解しないように保護しながら、その少なくとも一部は、腸内の選択されたpHへの暴露に応じて分解する。嚥下可能カプセルはまた、カプセル内に配置される、少なくとも1つの拡張可能部材アセンブリを有してもよい。拡張可能部材アセンブリは、少なくとも部分的に非拡張状態にある第1の区画と、少なくとも部分的に非拡張状態にある第2の区画とを備え、第1および第2の区画は、腸管内の流体への暴露に応じて分解する分解可能弁によって、流体的に分離される。本方法はさらに、腸管内の流体を用いて分解可能弁を分解し、それによって、区画のうちの一方内に含有される液体が、他方の区画内に含有される反応物を混合することを可能にするステップを含む。ガスが、液体および反応物の反応によって産生される。例示的反応は、 $\text{CO}_2$ ガスを産生するクエン酸（液体）および炭酸水素カリウム（反応物）の組み合わせを伴うであろう。ガスは、少なくとも、拡張可能部材アセンブリの第2の区画を膨張させる。本方法は、次いで、さらに、拡張可能部材アセンブリの内側に配置される、シリンダピストンアセンブリを配向するステップを含み、シリンダ・ピストンアセンブリは、シリンダの内側に摺動可能に配置されるピストンと、Oリングでシールされたピストンとシリンダとの間の界面とを備える。シリンダは、第2の区画の壁に結合されてもよく、針管腔と連通してもよい。針管腔は、第2の区画の外部へのアクセスを提供する。シリンダ・ピストンアセンブリは、針管腔が腸壁と垂直であるように配向される。シリンダと連通する針管腔は、典型的には、シリンダと整列される。ピストンは、ガスからの圧力を用いて、シリンダの内側において第2の区画の外部に向かって駆動される。これは、針管腔内に配置される組織穿刺部材を腸壁の中に駆動させる。駆動は、ピストンロッドを用いてピストンを組織穿刺部材に結合することによって達成され、ピストンロッドは、針管腔の内側を摺動可能であるように定寸される。組織穿刺部材は、少なくとも、治療薬製剤を備える。

#### 【0032】

本発明の別の側面は、嚥下可能薬剤送達デバイスの実施形態を使用したGI管の壁の中への薬剤および治療薬の送達のための方法を提供する。そのような方法は、治療有効量の種々の薬剤および他の治療薬の送達に使用することができる。これらは、胃の中での化学分解により、そうでなければ注入を必要とする、いくつかの巨大分子ペプチドおよびタンパク質、例えば、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、インスリン、インターフェロン（MSおよび他の症状の治療のため）、および他の類似化合物を含む。本発明の実施形態によって送達することができる好適な薬剤および他の治療薬は、種々の抗体（例えば、HER2抗体）、化学療法薬（例えば、インターフェロン）、糖尿病を治療するためのインスリンおよび関連化合物、グルカゴン様ペプチド（例えば、GLP-1、エクセナチド）、副甲状腺ホルモン、成長ホルモン（例えば、IFGおよび他の成長因子）、免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、コチゾン等）、ワクチン、および種々の抗マラリア剤等の駆虫剤を含む。具体的実施形態では、嚥下可能カプセルの実施形態は、関節リウマチ等の種々の自己免疫関連障害の治療のための治療有効量のモノクローナル抗体アダリムマブを送達するために使用されることができる。このまたは特定の治療薬の投与量は、患者の体重、年齢、症状、または他のパラメータに対して用量設定されることができる。

#### 【0033】

本発明の種々の方法の実施形態では、嚥下可能薬剤送達デバイスの実施形態は、複数の



症状の治療のため、または特定の症状の治療のための複数の薬剤（例えば、H I V A I D S の治療のためのプロテアーゼ阻害剤の混合物）を送達するために使用することができる。使用中に、そのような実施形態は、患者が1つまたは複数の特定の症状のために複数の薬剤を服用しなければならない必要性をなくすことを可能にする。また、それらは、2つまたはそれを上回る薬剤の投与計画が送達され、小腸、したがって、ほぼ同時に血流に吸収されることを促進するための手段を提供する。化学組成、分子量等の違いにより、薬剤は、異なる速度で腸壁を通して吸収することができ、異なる薬物動態分布曲線をもたらす。本発明の実施形態は、ほぼ同時に所望の薬剤混合物を注入することによって、この問題に対処する。これはひいては、薬物動態、したがって、薬剤の選択された混合物の有効性を向上させる。

10

#### 【0034】

本発明のこれらおよび他の実施形態ならびに側面のさらなる詳細は、添付の図面を参照して以下により完全に説明される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0035】

【図1A】図1Aは、嚥下可能薬剤送達デバイスの実施形態を示す側面図である。

【図1B】図1Bは、嚥下可能薬剤送達デバイスを含むシステムの実施形態を示す側面図である。

【図1C】図1Cは、嚥下可能薬剤送達デバイスと、一式の使用説明書とを含む、キットの実施形態を示す側面図である。

20

【図1D】図1Dは、薬剤貯留部を含む嚥下可能薬剤送達デバイスの実施形態を示す側面図である。

【図1E】図1Eは、G I 管内のデバイスの輸送を含む、嚥下可能薬剤送達デバイスの実施形態の使用と、薬剤を送達するためのデバイスの動作を図示する、側面図である。

【図2】図2Aおよび2Bは、p H感受性生体分解性コーティングでコーティングされたキャップおよび本体を含む、嚥下可能薬剤送達デバイスのためのカプセルの実施形態を図示する、側面図であって、図2Aは、組み立てられていない状態におけるカプセルを示し、図2Bは、組み立てられた状態におけるカプセルを示す。

【図3A】図3Aおよび3Bは、展開バルーン、アライナバルーンと、送達バルーンと、仕分けられた接続管とを含有する、非折畳多重バルーンアセンブリの実施形態を図示し、図3Aは、展開バルーンの単ドーム構成のためのアセンブリの実施形態を示し、図3Bは、展開バルーンの二重ドーム構成のためのアセンブリの実施形態を示す。

30

【図3B】図3Aおよび3Bは、展開バルーン、アライナバルーンと、送達バルーンと、仕分けられた接続管とを含有する、非折畳多重バルーンアセンブリの実施形態を図示し、図3Aは、展開バルーンの単ドーム構成のためのアセンブリの実施形態を示し、図3Bは、展開バルーンの二重ドーム構成のためのアセンブリの実施形態を示す。

【図3C】図3Cは、アライナバルーンを含む、本明細書に説明されるバルーンの1つまたはそれを上回る実施形態のために使用され得る、ネスト化されたバルーン構成の実施形態を図示する、斜視図である。

【図4A】図4A - 4Cは、多重区画展開バルーンの実施形態を図示する、側面図であって、図4Aは、分離弁が閉鎖されている、非膨張状態におけるバルーンを示し、図4Bは、弁が開放され、化学反応物の混合を伴う、バルーンを示し、図4Cは、膨張状態におけるバルーンを示す。

40

【図4B】図4A - 4Cは、多重区画展開バルーンの実施形態を図示する、側面図であって、図4Aは、分離弁が閉鎖されている、非膨張状態におけるバルーンを示し、図4Bは、弁が開放され、化学反応物の混合を伴う、バルーンを示し、図4Cは、膨張状態におけるバルーンを示す。

【図4C】図4A - 4Cは、多重区画展開バルーンの実施形態を図示する、側面図であって、図4Aは、分離弁が閉鎖されている、非膨張状態におけるバルーンを示し、図4Bは、弁が開放され、化学反応物の混合を伴う、バルーンを示し、図4Cは、膨張状態にお

50

るバルーンを示す。

【図 5 A】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 5 B】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 5 C】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 5 D】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 5 E】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 5 F】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 5 G】図 5 A - 5 G は、複数のバルーンアセンブリの折畳のための方法を図示する、側面図であって、各図における折畳構成は、展開バルーンの単一および二重ドーム構成の両方に適用されるが、図 5 C は、二重ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 D は、二重ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関し、図 5 E は、単一ドーム構成に独特な折畳ステップに関し、図 5 F および 5 G は、単一ドーム構成に独特な最終折畳ステップに関する直交図である。

【図 6】図 6 A および 6 B は、送達アセンブリが取り付けられている、最終折畳多重バルーンアセンブリの実施形態を図示する、直交図である。

【図 7】図 7 A および 7 B は、カプセルの中に挿入される最終折畳多重バルーンアセンブリの実施形態を図示する、直交透明図である。

【図 8 A】図 8 A は、組織穿刺部材の実施形態の側面図である。

【図 8 B】図 8 B は、組織保定特徴の設置を図示する、組織穿刺部材の実施形態の底面図である。

10

20

30

40

50

【図 8 C】図 8 C は、トロカール先端および反転テーパシャフトを有する、組織穿刺部材の実施形態の側面図である。

【図 8 D】図 8 D は、別個の薬剤含有区分を有する、組織穿刺部材の実施形態の側面図である。

【図 8 E】図 8 E および 8 F は、成形された薬剤含有区分を有する、組織穿刺部材の実施形態のアセンブリを示す、側面図である。図 8 E は、組立前の、図 8 F は、組立後の組織穿刺部材および成形された薬剤区分を示す。

【図 8 F】図 8 E および 8 F は、成形された薬剤含有区分を有する、組織穿刺部材の実施形態のアセンブリを示す、側面図である。図 8 E は、組立前の、図 8 F は、組立後の組織穿刺部材および成形された薬剤区分を示す。

【図 9】図 9 は、構成要素の仕分け図と、送達アセンブリの実施形態を組み立てるために使用されるステップを提供する。

【図 10 A】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 B】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 C】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 D】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 E】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 F】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 G】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 H】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 10 I】図 10 A - 10 I は、医薬を腸壁に送達するための嚥下可能デバイスの動作の方法を図示する、仕分け図を提供する。

【図 11】図 11 A は、G I 管の中でカプセルの制御された分解を生じるように位置付けられた生分解性継ぎ目を有するカプセルを含む、嚥下可能薬剤送達デバイスの実施形態を示す。図 11 B は、G I 管の中でより小さい断片に分解された後の図 11 A の実施形態を示す。

【図 12 A】図 12 A - B は、ピストン - シリンダアセンブリを有する、カプセルの実施形態を示す。

【図 12 B】図 12 A - B は、ピストン - シリンダアセンブリを有する、カプセルの実施形態を示す。

【図 12 C】図 12 C は、ピストン - シリンダアセンブリのアレイを有する、送達機構の実施形態を示す。

【図 12 D】図 12 D は、ピストン - シリンダアセンブリおよび収縮弁を有する、カプセルの実施形態を示す。

【図 13 A】図 13 A は、送達バルーンおよび送達区画を有する、送達機構の実施形態を示す。

【図 13 B】図 13 B は、穿通針がバルーンを穿通する穿通圧力を含む、バルーン膨張圧力曲線を描写する。

【図 14】図 14 は、カプセルの生分解を加速するように細孔および / または穿孔を含む、生分解性継ぎ目を有するカプセルの実施形態を示す。

【図 15】図 15 A - 15 B は、拡張可能バルーンの膨張によるカプセルの断裂のために、放射状または側方パターンで配設された断裂可能継ぎ目を有する、カプセルの実施形態

10

20

30

40

50

を示し、図 1 5 A は、膨張前のカプセルを示し、1 5 B は、バルーンの膨張によって断片に分解されたカプセルを示す。

【図 1 6】図 1 6 は、拡張可能バルーンの膨張によって破ることができる、継ぎ目によって継合された別個の部分から加工された、バルーン断裂可能カプセルの実施形態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本発明の実施形態は、体内の種々の場所の中へ医薬を送達するためのデバイス、システム、および方法を提供する。本明細書で使用されるように、「医薬」という用語は、薬剤または他の治療薬ならびに 1 つまたはそれを上回る医薬品賦形剤を含むことができる、任意の形態の調合薬剤を指す。多くの実施形態は、G I 管内で薬剤を送達するための嚥下可能デバイスを提供する。特定の実施形態は、小腸または他の消化器官の壁に医薬を送達するためのカプセル等の嚥下可能デバイスを提供する。

【0037】

ここで図 1 - 9 を参照すると、胃腸 (G I) 管の中の送達部位 D S への薬剤 1 0 0 の送達のためのデバイス 1 0 の実施形態は、嚥下され、腸管を通して通過するように定寸されるカプセル 2 0 と、展開部材 3 0 と、医薬 1 0 0 を含有する 1 つまたはそれを上回る組織穿刺部材 4 0 と、展開可能アライナ 6 0 と、送達機構 7 0 とを備える。展開可能アライナ 6 0 は、カプセル内に位置付けられ、カプセルと小腸等の腸を整列させるように構成される。典型的には、これは、カプセルの長手軸と腸の長手軸の整列を伴うであろう。しかしながら、他の整列もまた、検討される。送達機構 7 0 は、薬剤 1 0 0 を腸壁の中に送達するために構成され、典型的には、拡張可能部材等の送達部材 7 2 を含むであろう。展開部材 3 0 は、アライナ 6 0 または送達機構 7 0 のうちの少なくとも 1 つを展開するために構成される。本明細書にさらに説明されるであろうように、カプセル壁の全部または一部は、液体がデバイス 1 0 による薬剤 1 0 0 の送達をトリガすることを可能にするように、G I 管内の液体との接触によって分解可能である。本明細書で使用されるように、「G I 管」は、食道、胃、小腸、大腸、および肛門を指す一方、「腸管」は、小腸および大腸を指す。本発明の種々の実施形態は、腸管ならびに G I 管全体の両方の中への医薬 1 0 0 の送達のために構成および配列されることができる。

【0038】

組織穿刺部材 4 0 を含むデバイス 1 0 は、液体、半液体、または固体形態の医薬 1 0 0、あるいは 3 つ全ての組み合わせの送達のために構成することができる。どのような形態であっても、医薬 1 0 0 は、望ましくは、薬剤が、デバイス 1 0 から、腸壁 (小腸または大腸) または G I 管内の他の管腔壁の中に前進され、次いで、腸壁内で分解し、薬剤または他の治療薬 1 0 1 を放出することを可能にする、材料一貫性を有する。薬剤 1 0 0 の材料一貫性は、製剤の硬度、多孔性、および (体液中の) 溶解度のうちの 1 つまたはそれを上回るものを含むことができる。材料の一貫性は、i) 製剤を作製するために使用される圧縮力、i i) 当技術分野で公知である 1 つまたはそれを上回る医薬品崩壊剤の使用、i i i) 他の医薬品賦形剤の使用、i v) 製剤の粒径および分布 (例えば、微粉化粒子)、ならびに v) 当技術分野で公知である微粉化の使用および他の粒子形成方法のうちの 1 つまたはそれを上回るものの選択および使用によって達成することができる。

【0039】

小腸の壁あるいは腸管または G I 管内の他の場所の中への医薬 1 0 0 の送達のためのシステム 1 1 は、選択された症状または複数の症状の治療のための 1 つまたはそれを上回る薬剤 1 0 0 を含有する、デバイス 1 0 を備えてもよい。いくつかの実施形態では、システムは、図 1 B の実施形態に示されるように、デバイス 1 0 と通信するための本明細書で説明されるハンドヘルドデバイス 1 3 を含んでもよい。多くの実施形態では、システム 1 1 はまた、図 1 C の実施形態に示されるように、包装 1 2 に包装される、システム 1 1 と、一式の使用説明書 1 5 とを含む、キット 1 4 として構成されてもよい。説明書は、食事の摂取等の 1 つまたはそれを上回る事象、あるいは血糖、コレステロール等の生理学的測定に対してデバイス 1 0 を服用するときを患者に示すことができる。そのような実施形態で

は、キット 14 は、治療される症状に応じて（例えば、インターフェロン治療の過程による癌の治療、乾癬等の自己免疫疾患の治療、免疫抑制剤による多発性硬化症または関節炎）、選択された投与の期間、例えば、1日、1週間、または複数週間にわたる薬剤 100 の投与計画を含有する、複数のデバイス 10 を含むことができる。

#### 【0040】

カプセル 20 は、嚥下され、腸管を通過するように定寸される。サイズはまた、送達される薬剤の量、ならびに患者の体重および成人対小児の適用に応じて、調節することもできる。典型的には、カプセルは、ビタミンと同様の湾曲端を伴う管状の形状を有する。これらおよび関連実施形態では、カプセルの長さ 20 L は、0.5 ~ 2 インチの範囲内、直径 20 D は、0.1 ~ 0.5 インチの範囲内であり得、他の寸法も検討される。カプセル 20 は、内部空間または容積 24 v を画定する外面 25 および内面 24 を有する、カプセル壁 21 w を含む。いくつかの実施形態では、カプセル壁 21 w は、組織穿刺部材 40 の外向き前進のために定寸される、1つまたはそれを上回る開口 26 を含むことができる。デバイス 10 の他の構成要素（例えば、拡張可能部材等）に加え、内部容積は、1つまたはそれを上回る区画または貯留部 27 を含むことができる。

#### 【0041】

カプセルは、医薬技術分野において公知の種々の生体分解性ゼラチン材料から加工されることができるが、また、キャップが胃内で分解しないように（酸等のため）保護し、次いで、続いて、小腸または腸管の他のエリア内で見出されるより高い pH において分解するように構成される、種々の腸溶性コーティング 20 c を含むことができる。種々の実施形態では、カプセル 20 は、そのうちの1つまたはそれを上回るものが生体分解性であり得る、複数の部分から形成されることができる。多くの実施形態では、カプセル 20 は、本体部分 20 p'（本明細書では、本体 20 p'）およびキャップ部分 20 p'（本明細書では、キャップ 20 p'）等の2つの部分 20 p から形成されることができ、キャップは、例えば、本体の上方または下方で摺動させることによって、本体上に嵌合する（他の配列もまた、検討される）。キャップ 20 p' 等の1つの部分は、第1の pH（例えば、pH 5.5）を上回ると分解するように構成される、第1のコーティング 20 c' を含むことができ、本体 20 p' 等の第2の部分は、第2のより高い pH（例えば、6.5）を上回ると分解するように構成される、第2のコーティング 20 c' を含むことができる。カプセル 20 の内部 24 および外部 25 の表面は両方とも、カプセルのいずれの部分も、選択された pH を有する流体に接触するまで、実質的に保存されるであろうように、コーティング 20 c' および 20 c'' でコーティングされる。本体 20 p' の場合、これは、バルーン 72 を本体部分の内側に保ち、バルーン 30 が拡張するまで、展開されないように、本体 20 p' の構造上の完全性が維持されることを可能にする。コーティング 20 c' および 20 c'' は、商標名 EUDRAGIT 下で Evonik Industries によって製造されているもの等、種々のメタクリル酸およびアクリル酸エチル系コーティングを含むことができる。カプセル 20 のこれらおよび他の二重コーティング構成は、カプセル 20 の一方の部分内における機構が、カプセルの他方の部分におけるものの前に作動されることを可能にする。これは、腸液が、最初に、それらの部分に流入し、より低い pH コーティング、したがって、そのような流体に応答する作動トリガ（例えば、分解可能弁）が分解するという事実によるものである。使用時、カプセル 20 のためのそのような二重コーティング実施形態は、小腸内の特定の場所（または、GI 管内の他の場所）への標的薬剤送達ならびに送達プロセスにおける改良された信頼性を提供する。これは、アライナ 60 等の特定の構成要素の展開が、小腸の上側エリア（例えば、十二指腸）において開始し、カプセルが、薬剤の最適送達（例えば、腸壁の中に）のために、腸内で整列されることを可能にし、かつカプセルが、依然として、小腸または他の選択された場所にある間、他の構成要素の展開/作動が、腸壁の中への薬剤送達を達成するために十分な時間を提供するように構成されることができるという事実によるものである。

#### 【0042】

前述のように、カプセル 20 の 1 つまたはそれを上回る部分は、種々の生体分解性ポリマーを含む、当技術分野において公知の種々の生体適合性ポリマーから加工されることができ、好ましい実施形態では、セルロース、ゼラチン材料 PGLA（ポリ乳酸 - グリコール酸共重合体）を備えることができる。他の好適な生体分解性材料は、本明細書に説明される種々の腸溶性材料、ならびにラクチド、グリコリド、乳酸、グリコール酸、パラジオキサノン、カプロラクトン、炭酸トリメチレン、カプロラクトン、それらの混成物およびコポリマーを含む。

#### 【0043】

生分解性腸溶性材料を含む、カプセル 20 に対する生分解性材料の使用は、カプセルが全体的または部分的に分解することを可能にし、薬剤送達の前、その間、またはその後、GI 系を通した通過を促進する。本明細書でさらに詳細に説明されるように、種々の実施形態では、カプセル 20 は、より容易に腸管を通過させられる、より小さい断片 23 に制御可能に分解するよう、生分解性材料の継ぎ目 22 を含むことができる。

#### 【0044】

種々の実施形態では、カプセルの壁 20w は、GI 管内の液体、例えば、小腸内の液体との接触によって分解可能である。好ましい実施形態では、カプセル壁は、胃を通して通過する間、無傷のままであるが、次いで、小腸内で分解されるように構成される。1 つまたはそれを上回る実施形態では、これは、小腸内で見出されるより高い pH においてのみ分解し、カプセルが小腸に到達する前に（その時点で、薬剤送達プロセスが、本明細書に説明されるように、コーティングの分解によって開始される）、下層カプセル壁が胃内で分解しないように保護する役割を果たす、カプセル壁 20w 上の外側コーティングまたは層 20c の使用によって達成されることができる。使用時、そのようなコーティングは、小腸等の腸管の選択された部分における治療薬の標的送達を可能にする。

#### 【0045】

種々の実施形態では、カプセル 20 は、蛍光透視法、超音波、MRI 等の 1 つまたはそれを上回る医療撮像モダリティを使用して、デバイスの場所に対する種々の放射線不透過性、音波発生、または他の材料を含むことができる。具体的実施形態では、カプセルの全体または一部分は、図 1a および 1b の実施形態に示されるように、放射線不透過性 / 音波発生マーカー 20m を含むことができる。放射線不透過性マーカー 20m のための好適な材料は、硫酸バリウム、化合物、二酸化チタン、およびその化合物を含む。使用時、そのような材料は、GI 管内のデバイス 10 の場所ならびにその展開の状態をもたらす（例えば、ある特有のマーカーが、キャップ 20p' 上に、別のマーカーが、本体 20p'' 上に位置付けられ、展開バルーン 30（以下に論じられる）が膨張されたが、送達バルーン 72 が膨張されていないかどうかの判定を可能にすることができる）。それらはまた、GI 管を通したデバイスの輸送時間の判定を可能にするために使用されることができる。そのような情報は、特定の患者のための薬剤の投与量を用量設定し、かつ糖尿病の治療のために服用されるインスリンの場合、食事の摂取等の事象後の特定の薬剤を服用すべきときに関する情報を提供するために使用されることができる。マーカー 20m はまた、カプセル 20 上に位置付けられ、医師が、カプセルが無傷または破壊されているかどうかを判定することを可能にすることができる。

#### 【0046】

本明細書にさらに論じられるように、多くの実施形態では、展開部材 30、送達部材 72、または展開可能アライナ 60 のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、カプセル 20 内に嵌合するように成形および定寸される、拡張可能バルーンに対応してもよい。故に、議論の容易性のために、展開部材 30、送達部材 72、および展開可能アライナ 60 は、ここでは、バルーン 30、60、および 72 と称されるであろう。しかしながら、種々の拡張可能デバイスを含む、他のデバイスもまた、これらの要素のために検討され、例えば、種々の形状記憶デバイス（例えば、形状記憶生体分解性ポリマーの尖峰から作製される拡張可能バスケット）、拡張可能圧電デバイス、および / またはカプセル 20 の内部容積 24v に対応する拡張形状およびサイズを有する化学的に拡張可能なデバイスを含んでも

10

20

30

40

50

よいことを理解されたい。

【 0 0 4 7 】

バルーン 3 0、6 0、および 7 2 のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、医療デバイス技術分野において公知の種々のポリマーを備えることができる。好ましい実施形態では、そのようなポリマーは、低密度 P E ( L D P E )、線形低密度 P E ( L L D P E )、中程度密度 P E ( M D P E ) および高密度 P E ( H D P E )、および当技術分野において公知の他の形態のポリエチレンに対応し得る、1 つまたはそれを上回るタイプのポリエチレン ( P E ) を備えることができる。ポリエチレンを使用する 1 つまたはそれを上回る実施形態では、材料は、当技術分野において公知のポリマー照射方法を使用して、架橋結合されてもよい。特定の実施形態では、放射ベースの架橋結合が、バルーン材料の柔軟性を低下させることによって、バルーンの膨張された直径および形状を制御するように使用されてもよい。量または放射は、架橋結合の特定の量を達成し、ひいては、所与のバルーンのための柔軟性の特定の量を産生するために選択されてもよく、例えば、照射の増加は、より強く、あまり柔軟性ではないバルーン材料を産生するために使用されることができる。他の好適なポリマーは、P E T ( ポリエチレンテレフタレート )、シリコン、およびポリウレタンを含むことができる。種々の実施形態では、バルーン 3 0、6 0、および 7 2 はまた、医師が、バルーンの位置および物理的状态 (例えば、非膨張、膨張、または穿通) を確認することを可能にするために、硫酸バリウム等の当技術分野において公知の種々の放射線不透過性材料を含んでもよい。バルーン 3 0、6 0、および 7 2 は、カプセル 2 0 の内部容積 2 4 v にほぼ対応する形状およびサイズを有するように、バルーンカテーテル技術分野において公知の種々のバルーン吹き込み方法 (例えば、型吹き込み、自由吹き込み等) を使用して加工されることができる。種々の実施形態では、バルーン 3 0、6 0、および 7 2 のうちの 1 つまたはそれを上回るものおよび種々の接続特徴 (例えば、接続管) は、単一金型から形成される、一体型構造を有することができる。そのような一体型構造を採用する実施形態は、より少ない継手がデバイス 1 0 の 1 つまたはそれを上回る構成要素間に作製されなければならないため、改良された製造性および信頼性の利点を提供する。

【 0 0 4 8 】

バルーン 3 0、6 0、および 7 2 のための好適な形状は、テーパまたは湾曲端部分を有する、種々の円筒形状を含む (そのような形状の実施例は、ホットドッグを含む)。いくつかの実施形態では、バルーン 3 0、6 0、および 7 2 のうちの 1 つまたはそれを上回る膨張されたサイズ (例えば、直径) は、膨張の力から (例えば、フープ応力のため) カプセルを分離させるように、カプセル 2 0 より大きくあることができる。他の関連実施形態では、バルーン 3 0、6 0、および 7 2 のうちの 1 つまたはそれを上回る膨張されたサイズは、膨張されると、i) カプセル 2 0 が、蠕動収縮を誘引し、カプセルの周囲で小腸の収縮を生じさせるように、小腸の壁と十分に接触し、および / または i i) 小腸の壁が消えるようなものであることができる。これらの結果は両方とも、カプセルおよび / または送達バルーン 7 2 の選択されたエリアにわたって組織穿刺部材 4 0 を送達するように、カプセル / バルーン表面と腸壁との間の改良された接触を可能にする。望ましくは、バルーン 3 0、6 0、および 7 2 の壁は、薄く、0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 0 0 1 インチの範囲内、より好ましくは、0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 0 0 1 の範囲内の壁厚を有することができる (具体的実施形態は、0 . 0 0 4、0 . 0 0 3、0 . 0 0 2、0 . 0 0 1、および 0 . 0 0 0 5)。加えて、種々の実施形態では、バルーン 3 0、6 0、または 7 2 のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、図 3 C の実施形態に示されるように、膨張チャンバ 6 0 I C および延在フィンガ 6 0 E F を有する、ネスト化されたバルーン構成を有することができる。膨張チャンバ 6 0 I C を接続する、接続管類 6 3 は、ガス 6 8 の通過のみを可能にするために狭くあることができる一方、バルーン 3 0 の 2 つの半体を結合する接続管類 3 6 は、水の通過を可能にするためにより大きくあることができる。

【 0 0 4 9 】

前述のように、アライナ 6 0 は、典型的には、拡張可能バルーンを備え、議論の容易性

10

20

30

40

50

のために、ここでは、アライナバルーン 60 またはバルーン 60 と称される。バルーン 60 は、前述の材料および方法を使用して加工されることができる。これは、非拡張および拡張状態（また、展開状態とも称される）を有する。その拡張または展開状態では、バルーン 60 は、カプセル 20 上での小腸 S I の蠕動収縮によって付与される力が、小腸 S I の長手軸 L A I と平行方式でカプセル 20 の長手軸 201 A と整列させる役割を果たすように、カプセル 20 の長さに延在する。これは、ひいては、腸壁 I W の表面と垂直方式で組織穿刺部材 40 のシャフトを整列させ、腸壁 I W の中への組織穿刺部材 40 の穿刺を向上および最適化する役割を果たす。小腸内でカプセル 20 を整列させる役割を果たすことに加え、アライナ 60 はまた、送達バルーンおよび / または機構がカプセルによって妨害されないように、送達バルーン 72 の膨張の前に、送達機構 70 をカプセル 20 から押し出すように構成される。使用時、アライナ 60 のこの押し出し機能は、カプセルの特定の部分（例えば、送達機構を覆うもの）が、薬剤送達が生じ得る前に、分解されるのを待機する必要がないため、治療薬の送達のための信頼性を改善する。

#### 【0050】

バルーン 60 は、バルーン 60 および 30 を結合するための管 63 と、バルーン 60 およびバルーン 72 を結合するための管 64 とを含み得る、ポリマー管または他の流体結合器 62 を用いて、バルーン 30 および 72 を含む、デバイス 10 の 1 つまたはそれを上回る構成要素に流体的に結合されてもよい。管 63 は、バルーン 60 が、バルーン 30 からの圧力（例えば、バルーン 30 内の化学反応物の混合物から発生される圧力）によって拡張 / 膨張されることが可能である、および / または別様に、バルーン 30 と 60 との間の液体の通過を可能にし、バルーン 30 および 60 の一方または両方の膨張のためのガス発生化学反応を開始するように構成される。管 64 は、バルーン 60 によるバルーン 72 の膨張を可能にするように、バルーン 60 を 72 に接続する。多くの実施形態では、管 64 は、バルーン 60 によるバルーン 72 の膨張を制御するように、選択された圧力で開放するように構成される、制御弁 55 を含む、またはそれに結合される。管 64 は、したがって、弁に接続する近位部分 64 p と、弁から通じる遠位部分 64 d とを備えてもよい。典型的には、近位および遠位部分 64 p および 64 d は、以下に説明されるように、弁筐体 58 に接続されるであろう。

#### 【0051】

弁 55 は、弁筐体 58 のチャンバ 58 c 内に設置される（代替として、直接、管類 64 内に設置されてもよい）材料 57 の三角形または他の形状区分 56 を備えてもよい。区分 57 は、管 64 および / または弁チャンバ 58 c を通したガスの通過を可能にするように、選択された圧力において、機械的に分解（例えば、断裂、剪断、剥離等）するように構成される。弁 55 のための好適な材料 57 は、選択可能シール力 / パースト圧力を有する、みつろうまたは他の形態のろうおよび医療技術分野において公知の種々の接着剤を含むことができる。弁 55 は、典型的には、チャンバ 58 c の壁をともにシールする、または別様に、チャンバを通した流体の通過を閉塞するように、材料 57 の区分 56 が設置される、薄い円筒形区画（生体分解性材料から作製される）を備えるであろう（図 3 B の実施形態に示されるように）。弁 55 の放出圧力は、区分 56 のサイズおよび形状のうちの 1 つまたはそれを上回る選択ならびに材料 57 の選択（例えば、接着剤強度、剪断強度等の特性のために）を通して制御されることができる。使用時、制御弁 55 は、バルーン 60 が、バルーン 72 が膨張される前に、完全または別様に実質的に、膨張されるように、バルーン 60 および 72 の順序付けられた膨張を可能にする。これは、ひいては、組織穿刺部材 40 の展開がカプセル 20 によって閉塞されないように、バルーン 72 が膨張する前に、バルーン 60 が、バルーン 72 を送達機構 70 の残りとともにカプセル 20 から（典型的には、本体部分 20 p' から）押し出すことを可能にする。使用時、そのようなアプローチは、腸壁 I W の中への部材の前進が、カプセル壁 20 w によって閉塞されないため、所望の穿刺深度を達成し、かつカプセル 20 内に含有されるより多数の穿刺部材 40 を送達する観点の両方において、腸壁 I W の中への組織穿刺部材 40 の穿刺の信頼性を改善する。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 5 2 】

前述のように、アライナバルーン 6 0 の膨張された長さ 6 0 1 は、カプセル 2 0 が腸の蠕動収縮から小腸の側方軸と整列されるために十分である。アライナ 6 0 のための好適な膨張された長さ 6 0 1 は、アライナ 6 0 の膨張前のカプセル 2 0 の長さ 2 0 1 の約 1/2 ~ 2 倍の範囲を含むことができる。アライナバルーン 6 0 のための好適な形状は、ホットドッグ形状等の種々の伸長形状を含むことができる。具体的実施形態では、バルーン 6 0 は、第 1 の区分 6 0 ' と、第 2 の区分 6 0 ' ' とを含むことができ、第 1 の区分 6 0 ' の拡張は、送達機構 7 0 をカプセル 2 0 から前進させるように構成され、典型的には、第 2 の区分 6 0 ' ' の拡張は、送達バルーン 7 2 を膨張させるために使用される。これらおよび関連実施形態では、第 1 および第 2 の区分 6 0 ' および 6 0 ' ' は、伸縮自在式膨張を有するように構成されることができ、第 1 の区分 6 0 ' は、最初に、膨張し、機構 7 0 をカプセルから（典型的には、本体部分 2 0 p ' から）押し出し、第 2 の区分 6 0 ' ' は、膨張し、送達部材 7 2 を膨張させる。これは、第 1 の区分 6 0 ' が最初に膨張し（そのより小さい容積のため）、第 2 の区分 6 0 ' ' が、第 1 の区分 6 0 ' が実質的に膨張されるまで膨張しないように、第 2 の区分 6 0 ' ' より小さい直径および容積を有するように第 1 の区分 6 0 ' を構成することによって達成されることができる。一実施形態では、これは、最小圧力が区分 6 0 ' 内で到達するまで、区分 6 0 ' ' の中へのガスの通過を可能にしない、制御弁 5 5（前述の）接続区分 6 0 ' および 6 0 ' ' の使用によって促進されることができる。いくつかの実施形態では、アライナバルーンは、展開式バルーンからの水または他の液体との混合に応じて反応する、化学反応物を含有することができる。

## 【 0 0 5 3 】

多くの実施形態では、展開部材 3 0 は、展開バルーン 3 0 として知られる、拡張可能バルーンを備えるであろう。種々の実施形態では、展開バルーン 3 0 は、ガス、例えば、化学物質からのガス 6 9 の発生の使用によって、アライナバルーン 6 0 の展開 / 拡張を促進するように構成される。ガスは、酸 6 6（例えば、クエン酸）および塩基 6 6（例えば、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、および同等物）等の固体化学反応物 6 5 の反応によって発生されてもよく、これは、次いで、水または他の水性液体 6 8 と混合される。反応物の量は、バルーン 3 0、6 0、および 7 2 のうちの 1 つまたはそれを上回るもの内に選択された圧力を産生するための化学量論的方法を使用して選定される。反応物 6 5 および液体は、バルーン 3 0 および 6 0 内に別個に貯蔵され、次いで、小腸内の pH 条件等のトリガ事象にตอบสนองして、合体されることができる。反応物 6 5 および液体 6 8 は、いずれかのバルーン内に貯蔵されることができるが、しかしながら、好ましい実施形態では、液体 6 8 は、バルーン 3 0 内に貯蔵され、反応物 6 5 は、バルーン 6 0 内に貯蔵される。液体 6 8 の通過を可能にし、反応および / または結果として生じるガス 6 9 を開始するために、バルーン 3 0 は、典型的には、以下に説明される分解可能弁 5 0 等の分離手段 5 0 もまた含む、コネクタ管 6 3 を用いて、アライナバルーン 6 0 に結合されてもよい。バルーン 3 0 が液体を含有する実施形態の場合、管 6 3 は、バルーン 3 0 からバルーン 6 0 への十分な水の通過を可能にし、膨張バルーン 6 0 ならびに膨張バルーン 7 2 を膨張するために所望の量のガスを産生するために十分な直径を有する。また、バルーン 3 0 が液体を含有するとき、バルーン 3 0 および管 6 3 の一方または両方は、i) 暴露されたバルーン 3 0 上の小腸の蠕動収縮によってバルーン 3 0 に印加される圧縮力、および ii) 毛細管作用による管 6 3 を通した液体の吸い上げのうちの 1 つまたはそれを上回るものによって、バルーン 6 0 への液体の通過を可能にするように構成される。

## 【 0 0 5 4 】

管 6 3 は、典型的には、弁が分解するまで、バルーン 3 0 の内容物（例えば、水 5 8）をバルーン 6 0 のもの（例えば、反応物 6 5）から分離する、分解可能分離弁または他の分離手段 5 0 を含むであろう。弁 5 0 は、弁が、消化管内の種々の液体とともに、水への暴露に応じて開放するように、液体水によって分解可能である、マルトース等の材料から加工されることができる。これはまた、メタクリレートベースのコーティング等、腸液内で見出されるより高い pH にตอบสนองして分解可能である、材料から作製されてもよい。弁は

、望ましくは、キャップ 20 p' が分解すると、弁 50 がカプセルに流入する腸液に暴露されるように、バルーン 30 の上方に突出する、および/または別様に十分に暴露される管 63 上の場所に位置付けられる。種々の実施形態では、弁 50 は、いったんキャップ 20 p' が分解すると、腸液への明白な暴露を有するように、バルーン 30 の表面にある、またはさらにその上方に突出するように位置付けられることができる(図 6 A および 6 B の実施形態に示されるように)。本発明の種々の実施形態は、分離弁 50 のためのいくつかの構造、例えば、ビーム状構造(弁は、管 63 および/または接続区分 36 に圧接する、ビームを備える)、またはカラータイプ構造(弁は、管 63 および/または接続区分 36 にわたってカラーを備える)を提供する。依然として、他の弁構造もまた、検討される。

10

#### 【0055】

バルーン 30 は展開および非展開状態を有する。展開状態では、展開バルーン 30 は、カプセルの端部の形状に対応する、ドーム形状 30 d を有することができる。球状、管形状等、展開バルーン 30 のための他の形状 30 s もまた、検討される。反応物 65 は、典型的には、少なくとも 2 つの反応物 66 および 67、例えば、約 1:2 の比率を有し得る、クエン酸等の酸および炭酸水素ナトリウム等の塩基を含むであろう。他の酸、例えば、酢酸、および塩基、例えば、水酸化ナトリウムを含む、他の反応物 65 もまた、検討される。弁または他の分離手段 50 が開放すると、反応物は、液体中で混合し、二酸化炭素等のガスを発生し、アライナバルーン 60 または他の拡張可能部材を膨張させる。

#### 【0056】

20

図 3 B に示される代替実施形態では、展開バルーン 30 は、実際には、管 36 または他の接続手段 36 (例えば、接続区分)によって接続される第 1 および第 2 のバルーン 30' および 30'' を備えることができる。接続管 36 は、典型的には、前述のような液体および/または小腸内で見出される塩基性 pH (例えば、5.5 または 6.5) 等の特定の pH を有する液体によって分解可能である、分離弁 50 を含むであろう。2 つのバルーン 30' および 30'' はそれぞれ、半ドーム形状 30 h s を有し、それらが、拡張状態にあるとき、カプセルの端部分の中に嵌合することを可能にすることができる。弁が分解されると、2 つの成分が混合し、ガスを形成し、バルーン 30' および 30'' の一方または両方、ひいては、アライナバルーン 60 を膨張させるように、一方のバルーンは、化学反応物 65 (例えば、炭酸水素ナトリウム、クエン酸等)を、他方は、液体水 68 を含

30

#### 【0057】

さらに別の代替実施形態では、バルーン 30 は、複数の区画 30 c を有するように形成または別様に構築される、多重区画バルーン 30 m c を備えることができる。典型的には、区画 30 c は、図 4 A の実施形態に示されるように、分離弁 50 または他の分離手段 50 によって分離される、少なくとも、第 1 および第 2 の区画 34 および 35 を含むであろう。多くの実施形態では、区画 34 および 35 は、分離弁 50 が、典型的には、設置される場所である、それらの間に、少なくとも、小接続区分 36 を有するであろう。典型的には、水である、液体 68 は、図 4 A の実施形態に示されるように、第 1 の区画 34 内に配置され、1 つまたはそれを上回る反応物 65 は、第 2 の区画 35 内に配置されることが

40

できる(典型的には、固体であるが、液体もまた、使用されてもよい)。弁 50 が開放すると(例えば、小腸内の流体によって生じる分解から)、液体 68 は、区画 35 に流入し(あるいは、その逆または両方)、反応物 65 は、液体と混合し、二酸化炭素等のガス 69 を発生し、バルーン 30 を拡張させ、ひいては、バルーン 60 および 72 のうちの 1 つまたはそれを上回るものを拡張するために使用されることができる。

#### 【0058】

反応物 65 は、典型的には、少なくとも、第 1 および第 2 の反応物 66 および 67、例えば、クエン酸等の酸および炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム等の塩基を含むであろう。本明細書に論じられるように、種々の実施形態では、それらは、バルーン 30 (区画 34 および 35 または半体 30' および 30'' を含む)およびバルーン 60 のう

50

ちの1つまたはそれを上回るもの内に設置されてもよい。不活性ガス副産物を産生する、酸および塩基の他の組み合わせを含む、付加的反応物もまた、検討される。クエン酸およびナトリウムまたは炭酸塩を使用する実施形態の場合、2つの反応物間の比率（クエン酸対炭酸水素カリウム）は、約1:1～約1:4の範囲内であり得る（具体的比率は、約1:3）。望ましくは、固体反応物65は、吸着水が殆どまたは全くない。故に、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム等の反応物のうちの1つまたはそれを上回るものは、バルーン30内に設置される前に、事前に乾燥され得る（例えば、真空乾燥によって）。他の酸、例えば、酢酸および塩基を含む、他の反応物65もまた、検討される。反応物の組み合わせを含む、特定の反応物65の量は、特定の化学反応ならびにバルーンの膨張体積および理想気体の法則に対する既知の化学量論式（例えば、 $PV = nRT$ ）を使用して、特定の圧力を産生するように選択することができる。特定の実施形態では、反応物の量は、i) 腸壁の中への特定の穿刺深度を達成する、ii) バルーン30、60、および72のうちの1つまたはそれを上回るための特定の直径を産生する、およびiii) 腸壁IWに対して選択された量の力を付与するように、バルーン30、60、および72のうちの1つまたはそれを上回るための選択された圧力を産生するように選択されることができ。特定の実施形態では、反応物（例えば、クエン酸および炭酸水素カリウム）の量および比率は、バルーン30、60、および72のうちの1つまたはそれを上回るもの内で10～15 psiの範囲内の圧力を達成するように選択されることができ、より小さいおよびより大きい圧力も検討される。再び、これらの圧力を達成するための反応物の量および比率は、公知の化学量論的方程式を使用して判定されることができ。

#### 【0059】

ガス69を発生するために化学反応物65を使用する、本発明の種々の実施形態では、化学反応物のみ、または展開バルーン30と組み合わせ、アライナバルーン60および送達バルーン72を含む送達機構70の一方または両方を展開するための展開エンジン80を備えることができる。展開エンジン80はまた、2つの展開バルーン30および30'（図3Bに示されるような二重ドーム構成）、または図4Aに示されるような多重区画バルーン30mcを使用する実施形態を含んでもよい。拡張可能圧電材料（電圧の印加によって拡張する）、ばね、ならびに他の形状記憶材料および種々の熱的に拡張可能材料の使用等、他の形態の展開エンジン80もまた、本発明の種々の実施形態によって検討される。

#### 【0060】

拡張可能バルーン30、60、および72のうちの1つまたはそれを上回るものはまた、典型的には、膨張後、バルーンを収縮させる役割を果たす、収縮弁59を含むであろう。収縮弁59は、特定のバルーン内のガスの逃散のための開口部またはチャネルを生成するように、小腸内の流体および/またはバルーンの区画のうちの1つ内の液体への暴露に応じて分解するように構成される、生体分解性材料を備えることができる。望ましくは、収縮弁59は、弁50より遅い率で分解し、収縮弁が分解する前に、バルーン、30、60、および72の膨張のために十分な時間をもたらすように構成される。区画化されたバルーン30の種々の実施形態では、収縮弁59は、図4Aの実施形態に示されるように、バルーンの端部分31上に位置付けられる分解可能区分39に対応することができる。本および関連実施形態では、分解可能区分39が、液体への暴露から分解すると、バルーン壁32は、断裂または別様に分離し、高速収縮の高保証をもたらす。複数の分解可能区分39は、バルーン壁32内の種々の場所に設置されることができ。

#### 【0061】

バルーン72の種々の実施形態では、収縮弁59は、図3Bの実施形態に示されるように、送達バルーン72の端部72e（アライナバルーンに結合される端部の反対）に取り付けられる管弁73に対応し得る。管弁73は、小腸内の流体等の流体への暴露に応じて分解する、マルトース等の材料73mを用いて、選択された場所731で閉塞される管腔を有する、中空管73tを備える。管73t内の閉塞材料73mの場所731は、送達バルーン72が、閉塞材料が溶解し、弁73を開放する前に、膨張し、組織穿刺部材40を

腸壁 I W の中に送達するために十分な時間を提供するように選択される。典型的には、これは、管 7 3 t の端部 7 3 e に近接するであろうが、液体が、材料 7 3 m に到達する前に、管腔の中に吸い上げさせる時間をもたらすために十分ではない。1 つまたはそれを上回る実施形態によると、いったん収縮弁 7 3 が開放すると、多くの実施形態では、全 3 つが流体的に接続される（アライナバルーンは、送達バルーン 7 2 に流体的に接続され、展開バルーン 3 0 は、アライナバルーン 6 0 に流体的に接続される）ため、送達バルーン 7 2 だけでなく、また、アライナバルーン 6 0 および展開バルーン 3 0 も収縮させる役割を果たす。収縮弁 7 3 の開口部は、収縮弁が小腸内の液体への良好な暴露を有するように、アライナバルーン 6 0 の膨張によって、カプセル 2 0 から押勢されるように、送達バルーン 7 2 の端部 7 2 e 上に設置することによって促進されることができる。類似管収縮弁 7 3 もまた、アライナバルーン 6 2 および展開バルーン 3 0 の一方または両方に位置付けられることができる。これらの後者 2 つの場合、管弁内の閉塞材料は、送達バルーン 7 2 の膨張および腸壁の中への組織穿刺部材 4 0 の前進のために十分な時間をもたらすために、ある時間周期にわたって分解するように構成されることができる。

#### 【 0 0 6 2 】

加えて、保証された収縮のためのさらなるバックアップとして、1 つまたはそれを上回る穿通要素 8 2（図 2 A に示される）が、バルーン（例えば、バルーン 3 0、6 0、7 2）が完全に膨張すると、穿通要素 8 2 によって接触および穿通されるように、カプセルの内側表面 2 4 に取り付けられることができる。穿通要素 8 2 は、先突先端を有する、表面 2 4 からの短突出部を備えることができる。バルーン収縮のための手段の別の代替または付加的实施形態では、組織穿刺部材 4 0 のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、直接、バルーン 7 2 の壁 7 2 w に結合され、そしてバルーンから裂かれて離れ、取り外されると、その過程においてバルーン壁を断裂させるように構成されることができる。

#### 【 0 0 6 3 】

ここで、組織穿刺部材 4 0 の議論が提示される。組織穿刺部材 4 0 は、種々の薬剤および他の治療薬 1 0 1 と、1 つまたはそれを上回る医薬賦形剤（例えば、崩壊剤、安定剤等）と、以下に論じられるシャフト 4 4 および先端 4 5 を含む、組織穿刺部材 4 0 の主要な構造上の構成要素を形成するために使用され得る、1 つまたはそれを上回る生体分解性材料とから加工されることができる。後者の材料は、所望の構造および材料特性を穿刺部材にもたらすように選定されることができる（例えば、腸壁の中に挿入するための柱強度、または薬剤の放出を制御するための多孔率および親水性）。ここで図 8 A - 8 F を参照すると、多くの実施形態では、穿刺部材 4 0 は、図 8 A の実施形態に示されるように、腸壁の組織に容易に穿刺するように、シャフト 4 4 と、針先端 4 5 または他の先突先端 4 5 とを有するように形成されることができる。好ましい実施形態では、先端 4 5 は、図 8 C の実施形態に示されるように、トロカール形状を有する。先端 4 5 は、スクロース、マルトース、または先端の硬度および組織穿刺特性を増加させる他の糖等、種々の分解可能材料（先端の本体またはコーティングとして）を備えてもよい。いったん腸壁内に設置されると、穿刺部材 4 0 は、薬剤または他の治療薬 1 0 1 がそれらの流体中で溶解し、血流の中に吸収されるように、壁組織内の間質流体によって分解される。組織穿刺部材 4 0 のサイズ、形状、および化学組成物のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、数秒、数分、またはさらに数時間のうちに薬剤 1 0 1 の溶解および吸収を可能にするように選択されることができる。溶解速度は、医薬技術分野において公知の種々の崩壊剤の使用を通して制御されることができる。崩壊剤の実施例として、限定ではないが、デンプングリコール酸ナトリウム等の種々のデンプンおよびカルボキシメチルセルロース等の種々の架橋結合されたポリマーが挙げられる。崩壊剤の選択肢は、具体的には、小腸の壁内の環境、例えば、血流、蠕動収縮の平均数等に対して調節されることができる。

#### 【 0 0 6 4 】

組織穿刺部材 4 0 はまた、典型的には、前進後、穿刺部材を腸壁 I W の組織内に保定するために、返しまたはフック等の 1 つまたはそれを上回る組織保定特徴 4 3 を含むであろう。保定特徴 4 3 は、図 8 A および 8 B の実施形態に示されるように、部材シャフト 4 4

の周囲およびそれに沿って対称的にまたは別様に分布された２つまたはそれを上回る返し等、組織保定を向上させるための種々のパターン４３ｐで配列されることができる。加えて、多くの実施形態では、穿刺部材はまた、結合構成要素を送達機構７０上に取り付けるための陥凹または他の噛合特徴４６を含むであろう。

#### 【００６５】

組織穿刺部材４０は、望ましくは、腸壁の中への組織穿刺部材４０の前進後、穿刺部材がバルーンから取り外されるように、プラットフォーム７５（または、送達機構７０の他の構成要素）に着脱可能に結合されるように構成される。取り外し能力は、*i*）プラットフォーム７５内の開口部７４と部材シャフト４４との間の密着または嵌合、*ii*）穿刺部材４０上の組織保定特徴４３の構成および設置、および *iii*）腸壁の中へのシャフト４４の穿刺の深度を含む、種々の手段によって実装されることができる。これらの要因のうちの１つまたはそれを上回るものを使用して、穿刺部材４０は、バルーン収縮（保定特徴４３は、バルーンが収縮する、または別様に腸壁から引き戻されるにつれて、穿刺部材４０を組織内に保持する）、および／または小腸の蠕動収縮によってカプセル２０上に付与される力の結果、取り外されるように構成される。

#### 【００６６】

具体的実施形態では、腸壁 *IW* 内の組織穿刺部材４０の取り外し能力および保定は、図 8C の実施形態に示されるように、反転テーパ４４ *t* を有するように組織穿刺部材シャフト４４を構成することによって向上されることができる。シャフト４４上のテーパ４４ *t* は、シャフト上への腸壁からの蠕動収縮力の印加が、シャフトが内向きに押勢される（例えば、内向きに圧搾される）結果をもたらすように構成される。これは、シャフトテーパ４４ *t* による、側方に印加された蠕動力 *PF* のシャフトを腸壁の中に内向きに押勢するように作用する直交力 *OF* への変換によるものである。使用時、そのような反転テーパシャフト構成は、バルーン７２の収縮に応じて、プラットフォーム７５（または、送達機構７０の他の構成要素）から取り外されないように、組織穿刺部材４０を腸壁内に保定する役割を果たす。反転テーパもまた、トロカール先端に加え、任意の数の先端形状４５を有する、組織穿刺部材４０の実施形態のために使用されてもよい。付加的実施形態では、反転テーパシャフトを有する組織穿刺部材４０はまた、いったん挿入されると、腸壁 *IW* 内への組織穿刺部材の保定をさらに向上させるための１つまたはそれを上回る保定特徴４３を含んでもよい。

#### 【００６７】

前述のように、種々の実施形態では、組織穿刺部材４０は、いくつかの薬剤および他の治療薬１０１から加工されることができる。また、１つまたはそれを上回る実施形態によると、組織穿刺部材は、薬剤１０１から完全に加工されてもよく、または他の成分構成要素、例えば、種々の医薬品賦形剤（例えば、結合剤、保存剤、崩壊剤等）、所望の機械的特性をもたらすポリマー等も同様に有してもよい。さらに、種々の実施形態では、１つまたはそれを上回る組織穿刺部材４０は、他の組織穿刺部材と同一または異なる薬剤１０１（または、他の治療薬）を担持してもよい。前者の構成は、より多くの量の特定の薬剤１０１の送達を可能にする一方、後者は、２つまたはそれを上回る異なる薬剤が、ほぼ同一の時間に腸壁の中に送達され、複数の薬剤の実質的同時送達を要求する、薬剤治療計画を促進することを可能にする。デバイス１０が複数の送達アセンブリ７８（例えば、バルーン７２の各面に１つずつの２つ）を有する実施形態では、第１のアセンブリ７８'は、第１の薬剤１０１を有する、組織穿刺部材を担持することができ、第２のアセンブリ７８'は、第２の薬剤１０１を有する、組織穿刺部材を担持することができる。

#### 【００６８】

典型的には、組織穿刺部材４０によって担持される薬剤または他の治療薬１０１は、生体分解性材料１０５と混合され、組織穿刺部材４０を形成する。材料１０５は、*PGLA*、セルロース等の１つまたはそれを上回る生体分解性ポリマー、ならびにマルトース等の糖、あるいは本明細書に説明される、または当技術分野において公知の他の生体分解性材料を含んでもよい。そのような実施形態では、穿刺部材４０は、薬剤１０１および生体分

10

20

30

40

50

解性材料 105 の実質的異種混合物を備えてもよい。代替として、組織穿刺部材 40 は、図 8 D の実施形態に示されるように、生体分解性材料 105 から実質的に形成される部分 41 と、薬剤 101 から形成される、またはそれを含有する、別個の区分 42 とを含んでもよい。1 つまたはそれを上回る実施形態では、区分 42 は、薬剤 101 のペレット、スラグ、シリンダ、または他の成形区分 42 s に対応し得る。成形区分 42 s は、図 8 E および 8 F の実施形態に示されるように、別個の区分として事前に形成され、次いで、組織穿刺部材 40 内の空洞 42 c の中に挿入されてもよい。代替として、区分 42 s は、空洞 42 c への薬剤製剤 100 の添加によって形成されてもよい。薬剤製剤 100 が空洞 42 c に添加される、実施形態では、製剤は、空洞 42 c の中に注がれる、または注入される、粉末、液体、またはゲルとして添加されてもよい。成形区分 42 s は、それ自体が薬剤 101 である、または薬剤 101 と、1 つまたはそれを上回る結合剤、保存剤、崩壊剤、および他の賦形剤とを含有する薬剤製剤から形成されてもよい。好適な結合剤は、ポリエチレングリコール (PEG) および当技術分野において公知の他の結合剤を含む。種々の実施形態では、PEG または他の結合剤は、区分 42 s の約 10 ~ 50 重量 % の範囲内であってもよく、好ましい実施形態は、約 30 重量 % である。他の結合剤は、PLGA、シクロデキストリン、セルロース、メチルセルロース、マルトース、デキストリン、スクロース、PGA を含んでもよい。

#### 【0069】

種々の実施形態では、組織穿刺部材 40 の重量は、約 10 ~ 15 mg の範囲であることができ、より大きいおよびより小さい重量も、検討される。マルトースから加工される組織穿刺部材 40 の実施形態の場合、重量は、約 11 ~ 14 mg の範囲であることができる。種々の実施形態では、薬剤 101 および所望の送達される用量に応じて、部材 40 中の薬剤の重量 % は、約 0.1 ~ 約 15 % の範囲であることができる。部材 40 中の薬剤 101 の重量 % は、所望の用量に応じて、かつ構造および化学量論的安定性を薬剤に提供し、また、薬剤の所望の溶出プロファイルを達成するように、調節されることができる。表 1 は、組織穿刺部材 40 によって送達され得る、いくつかの薬剤のための用量および重量 % 範囲を列挙する。

#### 【表 1】

表 1

薬剤	カプセルを介した用量 **	針内の薬剤の % 重量
インスリン	5 - 30 単位	2 - 15%
エクセナチド	10 ug	<1%
リラグルチド	0.6 mg	3 - 6%
プラムリンチド	15 - 120 ug	0.1 - 1 %
成長ホルモン	0.2 - 1 mg	2 - 10%
ソマトスタチン	50 - 600 ug	0.3 - 8%
GnRH および類似体	0.3 - 1.5 mg	2 - 15%
パソプレッシン	2 - 10 単位	<1%
PTH/テリパラチド	20 ug	1 - 2%
インターフェロンおよび類似体		
1. 多発性硬化症の場合	0.03 - 0.25 mg	0.1 - 3%
2. B型肝炎およびC型肝炎の場合	6 - 20 ug	0.05 - 0.2 %
アダリムマブ	2-4 mg /日	8 - 12%
インフリキシマブ	5 mg/日	8 - 12 %
エタネルセプト	3 mg/日	8- 12 %
ナタリズマブ	3 mg/日	8 - 12 %

#### 【0070】

組織穿刺部材 40 は、1 つまたはそれを上回るポリマーおよび当技術分野で公知の医薬

品製造技法を使用して製造することができる。例えば、薬剤 101（生分解性材料 105 を伴う、または伴わない）は、固体形態であり得、次いで、成形、圧縮、または他の類似方法を使用して、組織穿刺部材 40 の形状に形成することができ、1 つまたはそれを上回る結合剤が添加される。代替として、薬剤 101 および/または薬物製剤 100 は、固体または液体形態であってもよく、次いで、混合物を伴う液体形態の生分解性ポリマー 105 に添加され、次いで、ポリマー技術分野で公知である成形または他の形成方法を使用して、穿刺部材 40 に形成されてもよい。

#### 【0071】

望ましくは、薬剤または他の治療薬 101 および分解可能材料 105 を含む組織穿刺部材 40 の実施形態は、種々のペプチドおよびタンパク質等の薬剤を含む、薬剤（または、他の治療薬）のいずれの実質的な熱分解も生じない温度で形成される。これは、当技術分野で公知である、室温硬化ポリマーならびに室温成形および溶媒蒸発技法の使用を通して達成することができる。特定の実施形態では、組織穿刺部材内の熱分解した薬剤または他の治療薬の量は、望ましくは重量比約 10 % 未満、より好ましくは約 5 % 未満、なおもさらに好ましくは 1 % 未満である。特定の薬剤に対する熱分解温度は、公知であるか、または当技術分野で公知の方法を使用して判定することができ、次いで、この温度は、特定のポリマー処理方法（例えば、成形、硬化、溶媒蒸発方法等）を選択および調整して、薬剤の熱分解の温度および関連レベルを最小限化するために使用することができる。

#### 【0072】

ここで、送達機構 70 の説明が提供される。典型的には、機構は、図 6 A および 6 B の実施形態に示されるように、送達バルーン 72 に取り付けられた送達アセンブリ 78（組織穿刺部材 40 を含有する）を備えるであろう。送達バルーンの膨張は、組織穿刺部材 40 を壁の中に挿入するように、送達アセンブリ 72 をカプセルから腸壁 IW の中に外向きに係合させるための機械的力を提供する。種々の実施形態では、送達バルーン 72 は、連接式アコーディオン状本体 72 b によって接続される 2 つの比較的平坦な面 72 f を伴う伸長形状を有することができる。平坦面 72 f は、バルーン 72 の拡張に応じて、組織穿刺部材（TPM）40 を腸壁の中に挿入するように、腸壁（IW）に圧接するように構成されることができる。TPM 40（それ自体である、または以下に説明される送達アセンブリ 78 の一部としてのいずれか）は、バルーン 70 の片面または両面 72 f 上に位置付けられ、腸壁の両側に薬剤含有 TPM 40 の挿入を可能にすることができる。バルーン 72 の面 72 f は、各面にいくつかの薬剤含有 TPM 40 の設置のための十分な表面積を有してもよい。

#### 【0073】

ここで図 9 を参照すると、ここで、送達アセンブリ 78 の組み立ての説明が、提供される。第 1 のステップ 300 では、1 つまたはそれを上回る組織穿刺部材 40 は、支持プラットフォーム 75（また、プラットフォーム 75 として知られる）に対応し得る、生体分解性前進構造 75 に着脱可能に結合されることができる。好ましい実施形態では、プラットフォーム 75 は、ステップ 300 に示されるように、部材 40 の挿入のための 1 つまたはそれを上回る開口部 74 を含む。開口部 74 は、バルーン 72 の拡張前に、腸壁の中へのその穿刺に応じて、プラットフォームからのその取り外しを可能にしながら、プラットフォーム 75 内への部材 40 の挿入および保定を可能にするように定寸される。支持プラットフォーム 75 が、次いで、ステップ 301 に示されるように、担持構造 76 内に位置付けられることができる。担持構造 76 は、空洞または開口部 76 c を画定する、側壁 76 s および底壁 76 b を有する、ウェル構造 76 に対応し得る。プラットフォーム 75 は、望ましくは、接着剤または当技術分野において公知の他の継合方法を使用して、底壁 76 b の内側表面に取り付けられる。ウェル構造 76 は、種々のポリマー材料を備えることができ、ポリマー処理技術分野において公知の真空形成技法を使用して形成されてもよい。多くの実施形態では、開口部 76 o は、ステップ 302 に示されるように、保護フィルム 77 で被覆されることができる。保護フィルム 77 は、以下に説明されるように、依然として、組織穿刺部材 40 がフィルムを穿刺することを可能にしながら、組織穿刺部材 4

10

20

30

40

50

0を湿度および酸化から保護するための障壁として機能するように選択された特性を有する。フィルム77は、望ましくは、小腸内で生体分解性であって、および/または消化管を通して不活性に通過するように構成される、種々の水および/または酸素不浸透性ポリマーを備えることができる。これはまた、所与の物質、例えば、酸素、水蒸気等に対して不浸透性であるように選択された特定の層を伴う、多層構造を有してもよい。使用時、保護フィルム77を採用する実施形態は、組織穿刺部材40内の治療薬101の保存期間、ひいては、デバイス10の保存期間を延長させる役割を果たす。集合的に、支持プラットフォーム75に取り付けられた組織穿刺部材40、ウェル構造76、およびフィルム77は、送達アセンブリ78を構成することができる。組織穿刺部材40または他の薬剤送達手段内に含有される1つまたはそれを上回る薬剤または治療薬101を有する、送達アセンブリ78は、事前に製造され、貯蔵され、続いて、後に、デバイス10の製造のために使用されることができる。アセンブリ78の保存期間はさらに、窒素等の不活性ガスでシールされたアセンブリ78の空洞76cを充填することによって向上されることができる。

10

#### 【0074】

図6Aおよび6Bに戻って参照すると、アセンブリ78は、バルーン72の片面または両面72f上に位置付けられることができる。好ましい実施形態では、アセンブリ78は、バルーン72の拡張に応じて、腸壁IWの両側への力の実質的に等しい分布を提供するように、両面72f(図6Aに示されるように)に位置付けられる。アセンブリ78は、接着剤またはポリマー技術分野において公知の他の継合方法を使用して、面72fに取り付けられてもよい。バルーン72の拡張に応じて、TPM40は、フィルム77を通して穿刺し、腸壁IWに進入し、バルーン72の収縮に応じて、プラットフォーム75から取り外されるように、保定要素43および/または組織穿刺の他の保定特徴(例えば、反転テーパシャフト44t)によってそこに保定される。

20

#### 【0075】

種々の実施形態では、バルーン30、60、および72のうちの1つまたはそれを上回るものは、折畳、巻き上げ、または他の所望の構成においてカプセル20の内側に詰め込まれ、カプセルの内部容積24v内の空間を節約することができる。折畳は、予成形された襞または医療バルーン技術分野において公知の他の折畳特徴または方法を使用して行われることができる。特定の実施形態では、バルーン30、60、および72は、選択された配向に折畳され、i)空間の節約、ii)特定の膨張されたバルーンの所望の配向の産生、およびiii)バルーン膨張の所望の順序の促進のうちの1つまたはそれを上回るものを達成することができる。図5A-5Fに示される実施形態は、折畳方法および種々の折畳配列の実施形態を図示する。しかしながら、本折畳配列および結果として生じるバルーン配向は、例示であって、その他もまた、使用されてもよいことを理解されたい。本および関連実施形態では、折畳は、手動で、自動化された機械によって、または両方の組み合わせによって行われることができる。また、多くの実施形態では、折畳は、図3Aおよび3Bの実施形態に示されるように、バルーン30、60、70を備える、単一多重バルーンアセンブリ7(本明細書では、アセンブリ7)と、弁チャンバ58と、仕分け接続管類62とを使用することによって促進されることができる。図3Aは、バルーン30のための単一ドーム構造を有する、アセンブリ7の実施形態を示す一方、図3Bは、バルーン30のための二重バルーン/ドーム構成を有する、アセンブリ7の実施形態を示す。アセンブリ7は、種々の真空形成およびポリマー処理技術分野において公知の他の関連方法を使用して、所望の形状に真空形成される、薄いポリマーフィルムを使用して加工されることができる。好適なポリマーフィルムは、約0.003~約0.010インチの範囲内(具体的実施形態は、0.005インチ)の厚さを有するポリエチレンフィルムを含む。好ましい実施形態では、アセンブリは、アセンブリの1つまたはそれを上回る構成要素(例えば、バルーン30、60等)を継合する必要性を排除するように、一体型構造を有するよう加工される。しかしながら、また、アセンブリ7が、複数の部分(例えば、半体)または構成要素(例えば、バルーン)から加工され、次いで、ポリマー/医療デバイス技術

30

40

50



分野において公知の種々の継合方法を使用して継合されることも検討される。

【0076】

ここで図5 A - 5 F、6 A - B、および7 A - 7 Bを参照すると、第1の折畳ステップ210では、バルーン60は、弁接手58上に重なるように折畳され、バルーン72は、その過程において、弁接手58の反対側にひっくり返される(図5 A参照)。次いで、ステップ211では、バルーン72は、バルーン60および弁58の折畳組み合わせに対して直角に折畳される(図5 B参照)。次いで、バルーン30の二重ドーム実施形態のためのステップ212では、バルーン30の2つの半体30'および30''は、相互の上に折畳され、弁50を暴露させる(図5 C参照、バルーン30の単ードーム実施形態の場合、それ自体の上に折畳される(図5 E参照))。最終折畳ステップ213が、行われ得、それによって、折畳バルーン30は、弁接手58およびバルーン60の反対側に180°折畳され、図5 Eに示される二重ドーム構成のための最終折畳アセンブリ8ならびに図5 Eおよび5 Fに示される単ードーム構成のための最終折畳アセンブリ8'をもたらす。1つまたはそれを上回る送達アセンブリ78が、次いで、ステップ214において、アセンブリ8に取り付けられ(典型的には、バルーン72の面72fに2つ)、次いで、カプセル20の中に挿入される、最終アセンブリ9(図6 Aおよび6 Bの実施形態に示される)をもたらす。挿入ステップ215後、アセンブリ9が挿入された最終の組み立てられたバージョンのデバイス10は、図7 Aおよび7 Bに示される。

【0077】

ここで図10 A - 10 Iを参照すると、薬剤101を小腸または大腸等の壁のGI管内の部位に送達するためのデバイス10を使用する方法の説明が、提供される。ステップおよびその順序は、例示であって、他のステップおよび順序もまた、検討されることを理解されたい。デバイス10が小腸SIに進入後、キャップコーティング20c'は、上部小腸内の塩基性pHによって分解され、図10 Bにおけるステップ400に示されるように、キャップ20p'の分解を生じさせる。弁50は、次いで、小腸内の流体に暴露され、図10 Cにおけるステップ401に示されるように、弁を分解させ始める。次いで、ステップ402では、図10 Dに示されるように、バルーン30が拡張する(ガス69の発生により)。次いで、ステップ403において、バルーン60の区分60'が、図10 Eに示されるように、拡張し始め、アセンブリ78をカプセル本体から押し出させ始める。次いで、ステップ404では、バルーン60の区分60'および60''が、図10 Fに示されるように、完全に膨張され、アセンブリ78をカプセル本体から完全に押し出し、カプセル側方軸20ALと小腸の側方軸LA Iを整列させる役割を果たすように、カプセル長201に延在する。本時間の間、弁55は、バルーン60内の圧力上昇から破損し始める(バルーンが完全に膨張され、ガス69の行き場がなくなるという事実のため)。次いで、ステップ405では、弁55は、図10 Gに示されるように、完全に開放し、バルーン72を膨張させ、次いで、現時点で完全に暴露されているアセンブリ78(本体20p'から完全に押し出された)を腸壁IWの中に半径方向外向きに押し込む。次いで、ステップ406において、バルーン72は、図10 Hに示されるように、拡張し続け、ここで、組織穿刺部材を腸壁IWの中に前進させる。次いで、ステップ407では、バルーン72(バルーン60および30とともに)は、収縮し、引き戻され、組織穿刺部材を腸壁内IWに保定させたまま残す。また、カプセルの本体部分20p''も、デバイス10の他の生体分解性部分とともに、完全に分解される(コーティング20c''の分解のため)。分解されないいずれの部分も、消化からの蠕動収縮によって、小腸を通して遠位に搬送され、最終的には、排出される。

【0078】

図1 Bに戻って参照すると、バルーン30、60、および72のうちの1つまたはそれを上回る膨張(および、医薬100の展開)のためのpH感受性分解可能コーティングおよび弁の使用の代替または補助として、種々の実施形態では、バルーンは、pHセンサ98または小腸内のカプセルの存在を検出する他の化学センサ等のセンサ97にตอบสนองして拡張し得る。センサ97は、次いで、本明細書に説明されるように、信号を隔離弁50の制

10

20

30

40

50

御可能実施形態または制御可能隔離弁 50 に結合される電子コントローラ 29c に送信し、開放させ、したがって、バルーン 30 を拡張させることができる。pH センサ 98 の実施形態は、電極ベースのセンサを備えることができる、または小腸内の選択された pH または他の化学条件への暴露に応じて、収縮または拡張する、ポリマー等の機械的ベースのセンサであることができる。関連実施形態では、拡張可能 / 収縮可能 pH センサ 98 はまた、バルーン 30 と 60 および / または区画 34 と 35 との間のチャンネルを開放するように、コネクタ 63 および / または 36 を中心として拡張または収縮するようにセンサを構成することによって、隔離弁 50 自体を備えることができる。

#### 【0079】

デバイス 10 が小腸（または、GI 管の中の他の場所）の中にあるとき、それを検出するための別の実施形態によれば、センサ 97 は、腸管の中の特定の場所内でカプセル 20 が受けている蠕動収縮の数を検出するためのひずみゲージ等の圧力 / 力センサを備えることができる（そのような実施形態では、カプセル 20 は、望ましくは、蠕動収縮中に小腸によって把持されるように定寸される）。GI 管内の異なる場所が、異なる数の蠕動収縮を有する。例えば、小腸は、毎分 12 から 9 回の間の収縮を有し、頻度は腸の全長の下方で減少する。したがって、1 つまたはそれを上回る実施形態によると、蠕動収縮の数の検出は、カプセル 20 が小腸の中にあるかどうかだけでなく、腸内の相対的な場所も判定するために使用することができる。使用中に、これらの実施形態および関連実施形態は、小腸の中の特定の場所で薬剤 100 の放出を可能にする。

#### 【0080】

依然として、図 1B を参照すると、デバイス 10 の薬剤送達の内部起動（例えば、pH 感受性コーティングおよび / またはセンサを使用して）の代替または捕捉として、いくつかの実施形態では、ユーザは、外部から信号を送信し、バルーン 30、60、および 72 のうちの 1 つまたはそれを上回るものを拡張し、薬剤 100 を腸壁に送達してもよい。信号は、RF、磁気、または当技術分野において公知の他のワイヤレス信号伝達手段を用いて送信されてもよい。種々の実施形態では、外部起動は、制御可能隔離弁 50、例えば、RF 制御小型ソレノイド弁または他の電気機械制御弁（図示せず）の使用によって達成されることができる。他の実施形態では、制御可能な隔離弁 50 は、磁氣的に制御された小型リードスイッチ（図示せず）等の小型磁気弁に対応してもよい。そのような電気機械または磁気ベースの弁は、mems および他のマイクロ製造方法を使用して製造することができる。これらの実施形態および関連実施形態では、ユーザは、デバイス 10 からの受信信号 17 を送信するように、図 1B の実施形態に示されるように、ハンドヘルド通信デバイス 13（例えば、携帯電話等のハンドヘルド RF デバイス）を使用することができる。そのような実施形態では、嚥下可能デバイスは、RF 送受信機チップまたは他の類似通信デバイス / 回路等の送信機 28 を含んでもよい。ハンドヘルドデバイス 13 は、信号伝達手段だけではなく、また、デバイス 10 が小腸または GI 管内の他の場所内にあるとき、それをユーザに通知するための手段も含んでもよい。後者の実施形態は、（例えば、センサから入力を信号伝達することによって）デバイスが小腸または他の場所内にあるとき、それを検出し、ユーザに信号伝達するため、送信機 28 に結合される論理リソース 29（例えば、プロセッサ 29）の使用を通して実装されることができる。論理リソース 29 は、プロセスの 1 つまたはそれを上回る側面を制御するためのコントローラ 29c を含んでもよい（ハードウェアまたはソフトウェアのいずれかにおいて）。同一のハンドヘルドデバイスはまた、バルーン 30（ならびにバルーン 52 および 60）が拡張され、選択された医薬 100 が送達される（例えば、プロセッサ 29 および送信機 28 を使用して）と、ユーザにアラートするように構成されることができる。このように、ユーザは、医薬 100 が送達されたことの確認が提供される。これは、ユーザが、他の適切な薬剤 / 治療薬を服用し、かつ他の関連決定を行うことを可能にする（例えば、糖尿病の場合、食事をとるべきかどうか、どの食品を食べるべきか）。ハンドヘルドデバイスはまた、信号を嚥下可能デバイス 10 に送信し、隔離弁 50 をオーバーライドし、したがって、医薬 100 の送達を防止、遅延、または加速させるように構成されることができる。使用時、そのような実

10

20

30

40

50

施形態は、ユーザが、他の症状および／または患者行動（例えば、食事を食べる、眠りに就くことを決定する、運動等）に基づいて、医薬の送達を防止、遅延、または加速するように介入することを可能にする。ユーザはまた、カプセルを嚥下後、選択された時間周期において、バルーン 30 または拡張可能部材 30 を外部から拡張してもよい。時間周期は、食品がユーザの G I 管を通して小腸等の管内の特定の場所に移動する典型的輸送時間または輸送時間の範囲に相関し得る。

#### 【0081】

ここで図 11A - 11B および 16 を参照すると、種々の実施形態では、カプセル 20 は、図 11A および 11B の実施形態に示されるように、制御可能に分解し、選択可能サイズおよび形状のカプセル断片 23 を産生し、G I 管を通した通過を促進する、生体分解性材料を備える、継ぎ目 22 を含むことができる。継ぎ目 22 はまた、図 16 の実施形態に示されるように、生分解を加速するように、継ぎ目の中への流体の進入のための細孔または他の開口部 22p を含むことができる。継ぎ目 22 の生分解を加速するための他の手段は、図 16 の実施形態にも示されるように、継ぎ目に事前応力をかけること、および／または継ぎ目内に穿孔 22f を含むことを含むことができる。

#### 【0082】

ここで図 12A - 12C を参照すると、嚥下可能薬剤送達デバイス 10 の他の実施形態では、デバイス 10 は、1 つまたはそれを上回る針または他の組織穿刺部材 (TPM) 40 を腸壁の中に送達するための 1 つまたはそれを上回るピストンシリンダアセンブリ (PCA) 250 を含んでもよい。したがって、これらおよび関連実施形態では、ピストンシリンダアセンブリ (PCA) は、送達機構 70 を備える。典型的には、ピストンシリンダアセンブリ (PCA) 250 は、実質的に、バルーン 260 等のバルーンの内側に位置付けられるであろう。しかしながら、それらは、部分的またはさらに完全に、バルーン 260 または本明細書に説明される他のバルーンの外側に位置付けられてもよい。いくつかの実施形態では、バルーン 260 は、複数の部分を備える。図 12A に示されるように、バルーン 260 は、2 つの部分を備え、第 1 の部分は、第 1 の区画 265 を備え、第 2 の部分は、第 2 の区画 266 を備え、解放弁アセンブリ 290 によって分離される。一方の部分は、炭酸水素カリウム等の固体反応物 810 を含有し、他方の部分は、固体反応物と反応し、CO<sub>2</sub> 等のガス 299 を産生する、クエン酸等の液体反応物 811 を含有する。弁アセンブリ 290 は、バルーン 260 の 2 つの部分 265 と 266 との間にシールを挟持および維持する、溶解可能ピンチ弁 292 にわたって位置付けられる、Oリング 270 を備える。溶解可能弁は、小腸内の流体との接触に応じて溶解する、マルトースまたは他の材料から加工される。これが生じると、バルーンの方の一方の部分からの流体は、他方内の反応物と混合し、ガス 299 を発生させ、バルーン 260 を膨張させる。

#### 【0083】

典型的には、PCA 250 は、固体反応物を含有するバルーン 260 の部分 / 区画 (第 2 の区画 266) 内に位置付けられ、適宜定寸される。1 つまたはそれを上回る寸法実施形態では、バルーンは、垂直高さ約 12 ~ 16 mm を有することができる一方 (好ましい実施形態は、14 mm)、バルーン 260 の内径は、18 ~ 22 mm の範囲であることができる (好ましい実施形態は、20 mm)。他の寸法もまた、検討される。種々の実施形態では、PCA 250 の全部または一部は、マルトースまたはメチルセルロース等の溶解可能材料であり得る、材料から加工される。また、G I 管内で不活性である、ABS および他のポリマーから加工されることもできる。具体的実施形態では、ピストンの外側上部部分は、シリコンから作成されることができ、これは、ABS から作成され得る、台座構造等の内側構造上に搭載される。

#### 【0084】

図 12A に示されるように、膨張していないとき、PCA 250 は、バルーン 260 内で横方向 (水平) (バルーンの前軸に対して) に位置付けられるが、バルーン 260 が膨張されると、PCA 250 は、図 12B に示されるように、垂直位置にそれ自体を再配向させる。本再配向は、いったんバルーン 260 が膨張されると、立体構造 / 形状変化によ

10

20

30

40

50

ってかつPCA250に力を付与し、それを垂直配向に付勢するように構成されることが  
できる（すなわち、継手は、PCA250が垂直位置にあるときに作製され、次いで、P  
CAは水平位置に置かれる）、PCA250をバルーン壁261に取り付ける、接着剤ま  
たは他の継手269を用いて、達成されることができる。継手269は、シリコンを含  
む、当技術分野において公知の種々の弾性材料を含むでもよい。PCAは、シリンダ25  
1（ピストンシリンダとして知られる）の内側に位置付けられる、ピストン252および  
ピストンロッド253を備える。針またはTPM40は、ピストンシリンダと連続する針  
管腔230内のピストンロッド253の上方に着座する。針管腔はまた、箔またはポリマ  
ーフィルムを備え得る、被覆231（本明細書では、針管腔被覆）を含むことができる。  
ピストンとピストンロッドとの間の直径の比率は、表面積の減少から所望の圧力集中効果  
（例えば、2：1、3：1等）をもたらすように選択されることができる。リング27  
1は、ピストン252とピストンシリンダ251との間に位置付けられ、ピストン252  
とピストンシリンダ251の壁との間にシールを維持する。また、感圧式解放部235が  
、所望の圧力（また、圧力閾値とも称される）がバルーン260の内側に蓄積するまで（  
例えば、5psi～20psi、より好ましくは、8～10psi）、シリンダ251の  
内側に位置付けられ、ピストン252を定位置に保つ。解放部235は、タブ、ラッチ、  
またはリングに対応し得る。使用時、本解放部は、針40を所望の深度まで小腸の壁（  
IW）の中に駆動させるために、バルーン内に十分な圧力が存在することを保証する役割  
を果たす。

10

#### 【0085】

20

バルーン260の2つの部分（265および266）を分離する弁が溶解し、バルーン  
が膨張し始めると、PCA250は、前述のように、それ自体を水平から垂直配向に再配  
向する。次いで、バルーン260内の圧力が、解放タブの解放圧力を超えると、ピストン  
ロッドは、針（または、他のTPM）に対して前進し、針40を針管腔230から小腸の  
壁の中に押勢する。いったん針が針管腔を通して腸壁の中に通過すると、バルーン260  
は、次いで、現時点で開放している針管腔を介して収縮する。針展開後、PCA250は  
、溶解するか、またはGI管を通して害を及ぼすことなく通過するかのいずれかとなる。

#### 【0086】

1つまたはそれを上回る実施形態では、送達機構70は、図12Cに示されるように、  
複数の針40（または、他のTPM）の送達のために構成され得る、PCAのアレイ35  
0（複数の針PCA）を備えることができる。これらおよび関連実施形態では、PCAは  
、一端において、中心管腔358を介して複数の針管腔330に、他端において、バル  
ーン359に結合される、共通膨張マニホールド357を含むことができる。複数の針PCA  
350の種々の実施形態は、2～6本またはそれを上回る針を送達するように構成され  
ることができる。各針は、同一または異なる薬剤あるいは他の治療薬を含有してもよい。

30

#### 【0087】

前述のように、送達バルーン260の収縮は、いったん針が組織の中に送達されると、  
バルーン収縮のための付加的手段を必要とせず、針管腔を通して生じる。ここで図12  
Dを参照すると、代替実施形態では、送達バルーン260はまた、針管腔230に加え、  
収縮のためのバックアップまたは二次手段としての役割を果たす、別個の収縮弁アセン  
ブリ280を含んでもよい。図12Dに示されるように、収縮弁アセンブリは、送達バル  
ーン260の開放端を挟持する、溶解可能ピンチ弁281にわたって位置付けられるリン  
グ272を備える。弁は、解放弁としてマルトースまたは他の類似材料から作製される、  
溶解可能本体部分と、メチルセルロース等の外側コーティングとを含む。外側コーテ  
ィング283は、解放弁が作動された後、10分（好ましくは、20分）またはそれを上回る  
周期の間、収縮弁が作動されないように、解放弁アセンブリ内の溶解可能弁より溶解す  
るのに実質的により長い時間がかかるように構成される。これは、針が腸壁の中に十分に前  
進されるまで、収縮弁が作動されないことを保証する。

40

#### 【0088】

ここで図13A - 13Bを参照すると、嚥下可能デバイスの1つまたはそれを上回る実

50

施形態では、送達バルーン460は、針がバルーンから腸壁の中に前進される圧力を制御し、かつバルーンが穿通を用いて収縮することを保証するように構成される、アセンブリを含むことができる。アセンブリは、1つまたはそれを上回るTPM（本明細書ではまた、薬剤針とも称される）40が取り付けられる、下側部分463と、1つまたはそれを上回る穿通針（穿刺部材）450が取り付けられる、上側部分464とを含むことができる。上側部分は、薬剤針がアセンブリから腸壁の中に前進されるための開口430または開口部を含んでもよい。上側部分464および下側部分463は、側壁465によって継合されてもよい。側壁465は、部分464および463を合体させるように圧潰可能であってもよい。側壁465は、バルーン460が膨張していない間、上側部分464および下側463を離して保つために十分な剛性を有してもよい。しかしながら、側壁465は、バルーン圧力下で圧潰する。側壁は、側壁が、バルーン460が膨張するまで、バルーンに形状一致するように、脆弱接着剤470を用いて、バルーン460に弱く接合されてもよい。バルーン460の膨張に応じて、側壁465は、バルーン460から分離する。下側部分463もまた、バルーンに接合されてもよいが、より強力な接着剤469を用いると、アセンブリ全体は、図13Aに示されるように、バルーンと腸壁IWとの間に位置付けられる。

10

#### 【0089】

送達バルーン460の膨張に応じて、穿通針450は、送達バルーンを破裂させるために、送達アセンブリの下側部分463および送達バルーン460を穿刺および穿通するように構成される。好ましくは、薬剤針40は、穿通針450が下側部分463およびバルーン460と接触する前に、薬剤針40が、すでに、アセンブリから、さらに腸壁の中への途中にあるように、穿通針4501の長さより十分に長い長さ401を有する。1つまたはそれを上回る実施形態によると、薬剤針は、穿通針より25~300%長く、具体的実施形態は、50、75、100、150、200、および250%である。

20

#### 【0090】

1つまたはそれを上回る実施形態によると、下側部分463は、所望の圧力に到達するまで（例えば、4~20psi、より好ましくは、8~12psi）、穿通針が穿刺不可能である、材料から加工される。これは、ひいては、所望の圧力に到達するまで、薬剤針が、腸壁の中に完全に前進されないように防ぐ。いったん穿通針450が下側部分463を穿刺すると、それらは、同時に、膨張されたバルーン460を穿通し、収縮を確実にしながら、薬剤針40が、完全に前進されることを可能にする。これらおよび関連実施形態は、薬剤針40の圧力を制御し、かつバルーンが収縮することを保証する両方の利点を提供する。

30

#### 【0091】

図13Bは、バルーン膨張圧力（BIP）702と、穿通針圧力（PNP）701、すなわち、時間が進行するにつれて、穿通針を前進させ、バルーン460および下側部分463を穿刺するために使用される圧力を示す。PNPは、穿通針が下側部分463を穿刺し始めるにつれて上昇し、ピークに達する。いったん下側部分463およびバルーン460の穿刺が完了すると、PNPは、ゼロまで降下する。薬剤針40が、腸壁の中に完全に挿入された後、バルーン460の内側のガスは、開口430から逃散可能となり、BIPは、バルーン460が収縮するにつれて、ゼロまで降下する。種々の実施形態では、アセンブリ全体が、当技術分野において公知の種々の生体適合性または不活性ポリマーから加工されることができる。下側部分463が穿刺される圧力は、下側部分463のための厚さおよび材料のうちの1つまたはそれを上回るものによって制御されることができる。種々の実施形態では、下側部分463は、当技術分野において公知の種々の不活性（ABS）および/または生体分解性ポリマーフィルム（例えば、メチルセルロース）を含む、ポリマーフィルムから加工されることができる。

40

#### 【0092】

1つまたはそれを上回る実施形態によると、薬剤針または他の組織穿刺部材40は、メチルセルロースポリマーから加工されることができる。そのようなメチルセルロースポリ

50

マーは、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびその種々のポリマーを含むことができる。マルトース系薬剤針と比較した薬剤針（または、他の組織穿刺部材）の加工のためのそのようなメチルセルロースポリマーの使用の利点は、貯蔵の間、湿度に対して殆どまたは全く感受性ではないこと、壁厚の減少、同一の薬剤積載容量を伴うより小さい針サイズ、および研削、先鋭化、研磨、および他の関連プロセス等の処理を含む、加工後の針を処理する能力を含む。1つまたはそれを上回る実施形態では、メチルセルロース系薬剤針は、0.05 ~ 0.15 mm s の範囲内（具体的の実施形態は、0.1 mm s）の壁厚を有してもよい。また、1つまたはそれを上回る実施形態では、メチルセルロース系薬剤針は、同一サイズのマルトース系薬剤針が担持可能であるものと比較して、25 ~ 150 % またはそれを上回る薬剤を担持し得る。外径 1.5 mm を有する薬剤針の具体的実施形態では、メチルセルロース針は、マルトース系針と比較して、100 % またはそれを上回る薬剤を担持することができる。

10

#### 【0093】

ここで図 15 A - 15 B および 16 を参照すると、多くの実施形態では、継ぎ目 22 はまた、バルーン 30 または他の拡張可能部材 30 の膨張によって、カプセル 20 がより小さい断片に分解されることを可能にするよう、構成および配設することもできる。特定の実施形態では、継ぎ目 22 は、その周囲に沿ってカプセルを半分または他の分割断片に分解させるよう、半径方向パターン 22 r p を有することを含んで、カプセルの半径方向周囲 21 に対して配向することができる。継ぎ目 22 はまた、カプセルを縦方向の断片に分解させるよう、カプセルの側方アクセス 201 a に対して長手方向に配向されてもよい。

20

#### 【0094】

バルーン膨張（または他の拡張可能部材 30 の拡張）によってカプセル 20 を解体するための代替的または付加的なアプローチとして、カプセル 20 は、図 16 の実施形態に示されるように、継ぎ目 22（接着接合部として機能する）によって形成される接合部 22 j において接合される、2つまたはそれを上回る別個の接合可能な断片 23 j（例えば、半径方向の半分体）から製造することができる。代替として、接合可能な断片 23 j は、スナップまたは圧入などの機械的嵌合によって接合されるのみであってもよい。

#### 【0095】

継ぎ目 22 のための好適な材料は、PGLA、グリコール酸等の本明細書で説明される1つまたはそれを上回る生分解性材料を含むことができる。継ぎ目 22 は、成形、熱溶解接合等のポリマー技術分野で公知である種々の接合方法を使用して、カプセル 20 に取り付けることができる。加えて、同様に生分解性材料から製造されるカプセル 20 の実施形態の場合、継ぎ目 22 のより高速の生分解は、i) より高速で分解する材料から継ぎ目を製造すること、ii) 継ぎ目に事前応力を与えること、または iii) 継ぎ目を穿孔することのうちの1つまたはそれを上回るものによって達成することができる。GI管の中で嚥下可能デバイスの制御された分解を生じるために生分解性継ぎ目 22 を使用することの概念はまた、GI管を通した通過を促進し、デバイスがGI管の中に閉じ込められる可能性を低減するように、嚥下可能カメラ（または他の嚥下可能撮像デバイス）等の他の嚥下可能デバイスに適用することもできる。したがって、生分解性継ぎ目 22 の実施形態は、嚥下可能撮像および他の嚥下可能デバイスのために適合することができる。

30

40

#### 【0096】

なおも他の実施形態では、継ぎ目 22 は、外部から、または内視鏡で（あるいは他の低侵襲方法）投与された超音波を使用して、カプセルがより小さい断片に分解されることを可能にする、超音波エネルギー、例えば、高周波数超音波（HIFU）の吸収によって容易に分解される、材料で構築することができ、および/または構造を有することができる。

#### 【0097】

本発明の別の側面は、嚥下可能薬剤送達デバイス 10 の1つまたはそれを上回る実施形態を使用して、GI管の壁の中へ（医薬 100 の形態で）薬剤および他の治療薬を送達するための方法を提供する。ここで、そのような方法の例示的实施形態を説明する。薬剤送

50

達の説明された実施形態は、小腸 S I の中で生じる。しかしながら、これは例示的であり、本発明の実施形態は、胃および大腸を含む G I 管の中のいくつかの場所で薬剤を送達するために使用できることを理解されたい。論議を容易にするために、嚥下可能薬剤送達デバイス 10 は、本明細書ではカプセルと呼ばれることもある。上記で説明されるように、種々の実施形態では、デバイス 10 は、デバイス 10 および一式の使用説明書 15 を含む、密閉包装 12 内にキット 14 として包装されてもよい。患者がハンドヘルドデバイス 13 を使用している場合、患者は、手動で、あるいは説明書 15 または包装 12 上に位置するバーコード 18 (または他の識別指標 18) を介して、デバイス 13 にデータを入力するように命令されてもよい。バーコードが使用される場合、患者は、デバイス 13 上のバーコードリーダ 19 を使用してバーコードを走査する。包装 12 を開き、説明書 15 を読んで任意の必要データを入力した後、患者は、嚥下可能薬剤送達デバイス 10 の実施形態を嚥下する。薬剤に応じて、患者は、食事 (食前、食中、または食後) または血糖測定等の生理学的測定と併せて、デバイス 10 を服用してもよい。カプセル 20 は、G I 管を通過するように定寸され、図 1 E の実施形態に示されるように、蠕動活動を通して、患者の胃 S を通って小腸 S I の中へ進む。いったんカプセル 10 が小腸の中に入ると、コーティング 20 c' および 20 c'' は、本発明の 1 つまたはそれを上回る実施形態に従って、小腸の中の塩基性 pH (あるいは小腸に特有の他の化学または物理的条件) によって分解され、バルーン 30、60、および 72 を拡張させる、または小腸 S I の壁の中へ薬剤 100 を送達する。

#### 【0098】

薬剤送達後、次いで、デバイス 10 は、大腸 L I を含む腸管を通過し、最終的に排出される。破裂可能カプセルを有する実施形態の場合、カプセルは、バルーン 30 の膨張によって、より小さい断片に即時に分解されてもよい。生分解性継ぎ目 22 または他の生分解性部分を有するカプセル 20 の実施形態の場合、カプセルは、腸管を通した通過および腸管からの排出を促進するように、腸管の中でより小さい断片に分解される。生分解性組織穿刺針 / 部材 40 を有する特定の実施形態では、針が腸壁の中に閉じ込められた場合、針は生分解して壁からカプセル 20 を解放する。

#### 【0099】

センサ 97 を含むデバイス 10 の実施形態の場合、バルーン 30 または他の拡張可能部材 30 の拡張は、隔離弁 50 および / または隔離弁 50 に連結されたプロセッサ 29 / コントローラ 29 c の制御された実施形態に信号を送信するセンサによってもたらされることができる。外部作動能力を含むデバイス 10 の実施形態の場合、ユーザは、カプセルを嚥下した後の選択した時間周期で、バルーン 30 (ならびにバルーン 52 および 60) を外部から拡張してもよい。時間周期は、食物がユーザの G I 管を通過して小腸等の管の中の特定の場所まで移動するための典型的な輸送時間 (例えば、30 分) または輸送時間の範囲 (例えば、10 分 ~ 2 時間) に相関することができる。

#### 【0100】

前述の方法の 1 つまたはそれを上回る実施形態は、種々の疾患および症状を治療するように治療有効量の種々の薬剤および他の治療薬 101 を含有する、製剤 100 の送達に使用することができる。これらは、例えば、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、インスリン、インターフェロン、および他の類似化合物等、胃の中の化学分解により、そうでなければ注射を要求するであろう、いくつかの巨大分子ペプチドおよびタンパク質を含む。本発明の実施形態によって送達することができる好適な薬剤および他の治療薬は、種々の化学療法薬 (例えば、インターフェロン)、抗生物質、抗ウイルス剤、インスリンおよび関連化合物、グルカゴン様ペプチド (例えば、GLP-1、エクセナチド)、副甲状腺ホルモン、成長ホルモン (例えば、IFG および他の成長因子)、抗発作薬 (例えば、フロセミド)、抗偏頭痛薬 (スマトリプタン)、免疫抑制剤 (例えば、シクロスポリン)、および種々の抗マラリア剤等の駆虫剤を含む。特定の薬剤の投与量は、患者の体重、年齢、または他のパラメータに対して用量設定することができる。また、所望または治療効果を達成するための薬剤 101 (例えば、血糖調節のためのインスリンまたは抗発作のためのフロ

セミド)は、薬剤が従来の経口送達(例えば、胃の中で消化され、小腸の壁を通して吸収される嚥下可能錠剤)によって送達された場合に必要とされる量よりも少なくなり得る。これは、胃の中の酸および他の消化液による薬剤の分解が全くないという事実と、薬剤の一部分のみとは対照的に全てが小腸(または胃腸管の他の管腔、例えば、大腸、胃等)の壁の中に送達されるという事実によるものである。薬剤101に依拠して、製剤100の中で送達される用量102は、所望の治療効果(例えば、血糖調整、発作調整等)を達成するように従来の経口送達手段によって送達される用量の100~5%の範囲内となり得、さらに少ない量も検討される。特定の用量削減は、特定の薬剤、治療される症状、ならびに患者の体重、年齢、および症状に基づいて用量設定することができる。いくつかの薬剤(腸管の中の分解のレベルが知られている)には、標準用量削減を採用することができる(例えば、10~20%)。より大量の用量削減を、より分解され、吸収されにくい薬剤に使用することができる。このようにして、摂取用量が低下されるため、デバイス10によって送達される1つまたは複数の特定の薬剤の潜在的毒性および他の副作用(例えば、胃の痙攣、過敏性腸、出血等)を低減することができる。これは、ひいては、患者には悪影響の重症度および発生率の両方において低減があるため、患者コンプライアンスを向上させる。薬剤101の用量削減を採用する、実施形態の付加的な利点は、患者が薬剤への耐性を発達させ(より高い用量を必要とする)、抗生物質の場合には、患者が耐性細菌を発達させる可能性の低減を含む。また、他のレベルの用量削減を、胃バイパス手術、および小腸の切片が除去された、またはその作業(例えば、消化)長が別様に効果的に短縮された、他の手技を受けた患者に達成することができる。

10

20

#### 【0101】

単一の薬剤の送達に加えて、嚥下可能薬剤送達デバイス10およびそれらの使用方法の実施形態は、複数の症状の治療のため、または特定の症状の治療のための複数の薬剤(例えば、HIV AID Sの治療のためのプロテアーゼ阻害剤)を送達するために使用することができる。使用中に、そのような実施形態は、患者が1つまたは複数の特定の症状のために複数の薬剤を服用しなければならない必要性をなくすことを可能にする。また、それらは、2つまたはそれを上回る薬剤の投与計画が送達され、小腸、したがって、ほぼ同時に血流に吸収されることを促進するための手段を提供する。化学組成、分子量等の違いにより、薬剤は、異なる速度で腸壁を通して吸収することができ、異なる薬物動態分布曲線をもたらす。本発明の実施形態は、ほぼ同時に所望の薬剤混合物を注入することによって、この問題に対処する。これは順に、薬物動態、したがって、薬剤の選択された混合物の有効性を向上させる。加えて、複数の薬剤を服用する必要性を排除することは、低下した認識または身体能力を有する患者を含む、1つまたはそれを上回る長期慢性症状を有する患者にとって特に有益である。

30

#### 【0102】

種々のアプローチでは、上記の方法の実施形態は、薬剤および治療薬101を含む製剤100を送達して、いくつかの病状および疾患の治療を提供するために使用することができる。本発明の実施形態を用いて治療することができる病状および疾患は、限定ではないが、癌、ホルモン症状(例えば、甲状腺機能低下/亢進症、成長ホルモン症状)、骨粗鬆症、高血圧、高コレステロールおよびトリグリセリド、糖尿病および他のグルコース調節疾患、感染症(局所または敗血症)、てんかんおよび他の発作疾患、骨粗鬆症、冠動脈不整脈(心房および心室の両方)、冠動脈虚血貧血、または他の類似症状を含むことができる。なおも他の症状および疾患も検討される。

40

#### 【0103】

多くの実施形態では、薬剤または他の治療薬を注射する(または坐薬等の他の非経口形態の送達)必要がないが、代わりに、小腸またはGI管の他の部分の壁の中へ送達される治療薬のみに依存して、特定の疾患または症状の治療を行うことができる。例えば、糖尿病または別のグルコース調節疾患は、患者がインスリンを注射する必要さえなく、小腸の壁の中へ送達されるインスリンの使用のみを通して、(例えば、血糖レベルを制御することによって)治療することができる。同様に、患者は、従来の経口形態の薬剤または他の

50



治療薬を服用する必要がないが、再度、嚥下可能カプセルの実施形態を使用した小腸の壁の中への送達のみ依存する。他の実施形態では、小腸の壁の中へ送達される治療薬は、薬剤の注入用量と併せて送達することができる。例えば、患者は、嚥下可能カプセルの実施形態を使用して、血糖調節のためのインスリンまたは化合物の日用量を服用してもよいが、数日ごとに、または患者の症状がそれを必要とする時に（例えば、高血糖）、注入用量を服用する必要しかない。同じことが、従来は経口形態で送達される治療薬にも当てはまる（例えば、患者は、嚥下可能カプセルを服用し、必要に応じて、従来の経口形態の薬剤を服用することができる）。そのような実施形態で送達される投与量（例えば、嚥下および注入用量）は、必要に応じて用量設定することができる（例えば、標準用量反応曲線を使用し、かつ適切な投与量を判定するために他の薬物動態方法を使用することができる）。また、従来の経口手段によって送達することができる治療薬を使用する実施形態の場合、胃または腸管の他の部分内で薬剤の分解がほとんどないか、または全くないため、嚥下可能カプセルの実施形態を使用して送達される用量は、薬剤の経口送達のために通常与えられる投与量以下に用量設定することができる（ここでは再度、標準用量反応曲線および他の薬物動態方法を適用することができる）。

#### 【0104】

ここで投与量を参照して、種々の疾患および症状の治療のための1つまたはそれを上回る薬剤または他の治療薬101を含有する製剤100の実施形態の種々のグループを説明する。特定の治療薬およびそれぞれの投与量を含む、これらの実施形態は、例示的であり、製剤100は、デバイス10の種々の実施形態を使用して腸管の管腔壁（例えば、小腸壁）の中へ送達するために構成される、本明細書で説明されるいくつかの他の治療薬（ならびに当技術分野で公知であるもの）を含むことができると理解されたい。投与量は、説明されるものよりも多いまたは少なくなり得、本明細書で説明される、または当技術分野で公知である1つまたはそれを上回る方法を使用して調整することができる。実施形態の1つのグループでは、治療薬製剤100は、糖尿病および他のグルコース調節疾患の治療のための治療有効用量のインスリンを含むことができる。インスリンは、当技術分野で公知であるように、ヒト由来または合成由来となり得る。一実施形態では、製剤100は、2 - 4、3 - 9、4 - 9、5 - 8、または6 - 7の特定の範囲を伴って、約1 - 10単位（1単位は純結晶インスリンの約45.5  $\mu\text{g}$ の生物当量である）の範囲内で、治療有効量のインスリンを含有することができる。製剤の中のインスリンの量は、i) 患者の症状（例えば、1型対2型糖尿病）、ii) 患者の血糖コントロールの以前の全体的レベル、iii) 患者の体重、iv) 患者の年齢、v) 投与量の頻度（例えば、1日1回対複数回）、vi) 時刻（例えば、朝対夜）、vii) 特定の食事（朝食対夕食）、viii) 特定の食事の内容/血糖インデックス（例えば、高い脂肪/脂質および糖含量を有する食事（血糖の急速な上昇を引き起こし、したがって、より高い血糖インデックスを有する傾向がある）対急速な上昇を引き起こさない（したがって、より低い血糖インデックスを有する）低脂肪および糖含量、およびix) 患者の全体的な食事の内容（例えば、毎日消費される糖および他の炭水化物、脂質およびタンパク質の量）等の要因（本明細書では「グルコース制御用量設定要因」）のうちの1つまたはそれを上回るものに基づいて用量設定することができる。

#### 【0105】

実施形態の別のグループでは、治療薬製剤100は、糖尿病および他のグルコース調節疾患の治療のための治療有効用量の1つまたはそれを上回るインクレチンを含むことができる。そのようなインクレチンは、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）およびそれらの類似体、ならびに胃抑制ペプチド（GIP）を含むことができる。好適なGLP-1類似体は、エクセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、およびタスポグルチド、ならびにそれらの類似体、誘導体、および他の機能的同等物を含む。一実施形態では、製剤100は、それぞれ、2 - 4、4 - 6、4 - 8、および8 - 10  $\mu\text{g}$ の特定の範囲を伴って、約1 - 10  $\mu\text{g}$ の範囲内で治療有効量のエクセナチドを含有することができる。別の実施形態では、製剤100は、それぞれ、1.0から1.4、1.2から1.6、および1.

2 から 1 . 8 m g の特定の範囲を伴って、約 1 - 2 m g ( ミリグラム ) の範囲内で治療有効量のリラグルチドを含有することができる。グルコース制御用量設定要因のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、エクセナチド、リラグルチド、または他の G L P - 1 類似体、あるいはインクレチンの用量範囲を用量設定するように適用することができる。

#### 【 0 1 0 6 】

実施形態のさらに別のグループでは、治療薬製剤 1 0 0 は、糖尿病および他のグルコース調節疾患の治療のための治療薬の組み合わせを含むことができる。そのような組み合わせの実施形態は、治療有効量のインクレチンおよびビグアニド化合物を含むことができる。インクレチンは、エクセナチド等の本明細書で説明される 1 つまたはそれを上回る G L P - 1 類似体を含むことができ、ビグアニドは、メトホルミン ( 例えば、Merck  
S a n t e S . A . S . 製の G L U C O P H A G E という商標の下で入手可能であるもの ) 、およびその類似体、誘導体、および他の機能的同等物を含むことができる。一実施形態では、製剤 1 0 0 は、約 1 - 1 0  $\mu$  g の範囲内の治療有効量のエクセナチドおよび約 1 - 3 グラムの範囲内の治療有効量のメトホルミンの組み合わせを含むことができる。より小さい範囲およびより大きい範囲も検討され、グルコース制御用量設定要因のうちの 1 つまたはそれを上回るものは、エクセナチド ( または他のインクレチン ) およびメトホルミンまたは他のビグアニドのそれぞれの用量を用量設定するために使用される。加えて、エクセナチドまたは他のインクレチンおよびメトホルミンまたは他のビグアニドの投与量は、数時間 ( 例えば、1 2 ) から 1 日から複数日に及ぶ長期間にわたって、患者のグルコース制御のレベル ( 例えば、正常な生理学的レベル内の血糖の維持、および / または高血糖  
および / または低血糖の事例の発生率および重症度の低減 ) を向上させるように合致させることができ、より長い期間が検討される。投与量の合致はまた、グルコース制御調節要因の使用、ならびにグリコシル化ヘモグロビン ( ヘモグロビン A 1 c 、 H b A 1 c 、 A 1 C 、または H b 1 c として知られている ) および長期平均血糖レベルに相関する他の被分析物および測定値を使用した長期間にわたる患者の血糖レベルの監視によって、達成することもできる。

#### 【 0 1 0 7 】

実施形態のなおもさらに別のグループでは、治療薬製剤 1 0 0 は、1 つまたはそれを上回る成長異常の治療ならびに創傷治癒のための治療有効量の成長ホルモンを含むことができる。一実施形態では、製剤 1 0 0 は、0 . 1 - 1 、 1 - 4 、 1 - 2 、および 2 - 4 の特定の範囲を伴って、約 0 . 1 - 4 m g の範囲内で治療有効量の成長ホルモンを含有することができる、なおもさらに大きい範囲が検討される。特定の用量は、i ) 治療される特定の症状およびその重症度 ( 例えば、妨げられた成長対創傷治癒 ) 、i i ) 患者の体重、i i i ) 患者の年齢、および i v ) 投与量の頻度 ( 例えば、毎日対 1 日 2 回 ) のうちの 1 つまたはそれを上回るものに基づいて用量設定することができる。

#### 【 0 1 0 8 】

実施形態のなおもさらに別のグループでは、治療薬製剤 1 0 0 は、骨粗鬆症または甲状腺疾患の治療のための治療有効量の副甲状腺ホルモンを含むことができる。一実施形態では、製剤 1 0 0 は、1 0 - 2 0 、 2 0 - 3 0 、 3 0 - 4 0 、および 1 0 - 4 0  $\mu$  g の特定の範囲を伴って、約 1 - 4 0  $\mu$  g の範囲内の治療有効量の副甲状腺ホルモンを含有することができる、なおもさらに大きい範囲が検討される。特定の用量は、i ) 治療される特定の症状およびその重症度 ( 例えば、骨密度測定によって判定されるような骨粗鬆症の程度 ) 、i i ) 患者の体重、i i i ) 患者の年齢、および i v ) 投与量の頻度 ( 例えば、毎日対 1 日 2 回 ) のうちの 1 つまたはそれを上回るものに基づいて用量設定することができる。

#### 【 0 1 0 9 】

本発明の種々の実施形態の先述の説明は、例証および説明の目的で提示されている。それは、本発明を開示される正確な形態に限定することを目的としていない。多くの修正、変化例、および改良が、当業者に明白となるであろう。例えば、デバイスの実施形態は、種々の小児および新生児用途、ならびに種々の獣医学用途のために定寸し、および別様に

適合することができる。また、当業者であれば、日常的な実験のみを使用して、本明細書で説明される具体的なデバイスおよび方法の多数の同等物を認識するか、または解明することができるであろう。そのような同等物は、本発明の範囲内であると見なされ、以下の添付の請求項の対象である。

【 0 1 1 0 】

一実施形態からの要素、特性、または作用は、本発明の範囲内の多数の付加的な実施形態を形成するように、他の実施形態からの1つまたはそれを上回る要素、特性、または行為と容易に再結合または置換することができる。また、他の要素と組み合わせられるものとして示される、または説明される要素は、種々の実施形態では、独立型要素として存在することができる。よって、本発明の範囲は、説明された実施形態の仕様に限定されないが、代わりに添付の請求項のみによって限定される。

10

【 図 1 A 】

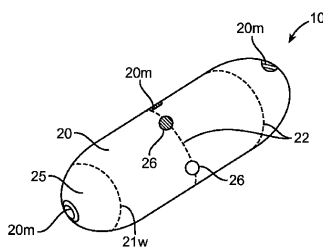


FIG. 1A

【 図 1 B 】

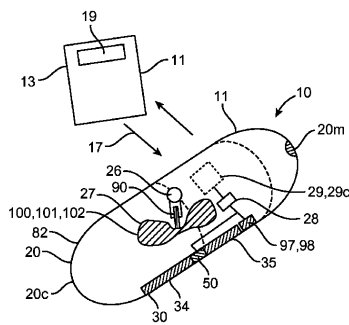


FIG. 1B

【 図 1 C 】

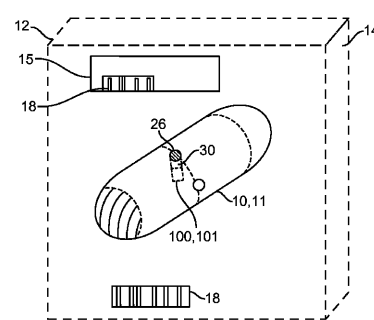


FIG. 1C

【 図 1 D 】

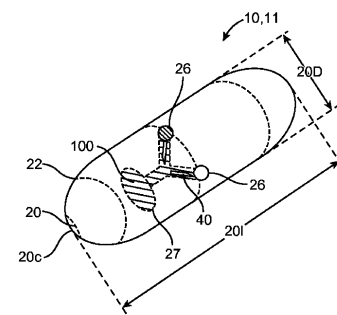


FIG. 1D

【図 1 E】

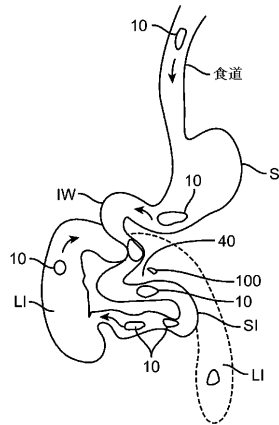


FIG. 1E

【図 2】

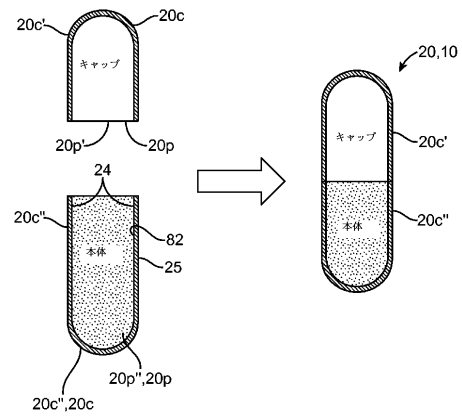


FIG. 2A

FIG. 2B

【図 3 A】

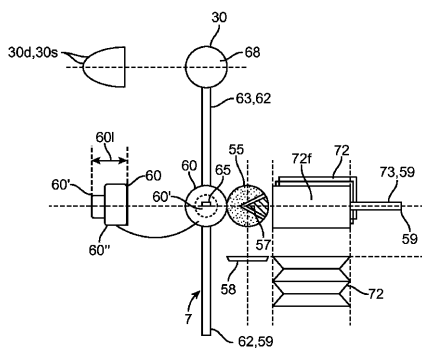


FIG. 3A

【図 3 B】

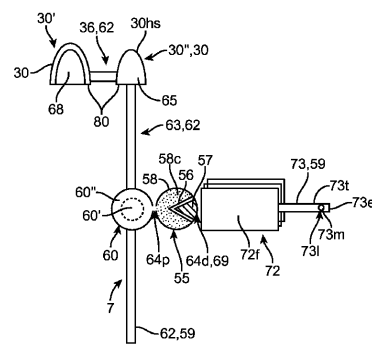


FIG. 3B

【図 3 C】

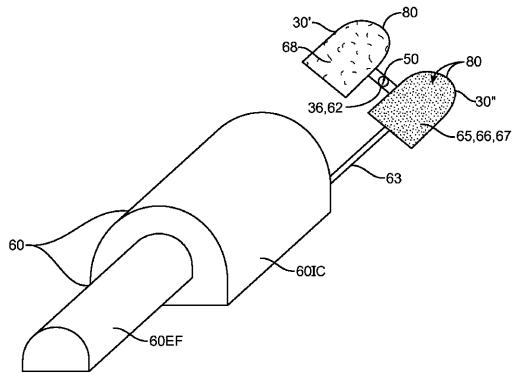


FIG. 3C

【図 4 A】

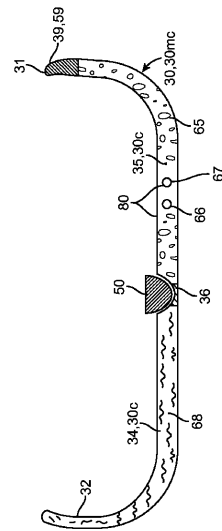


FIG. 4A

【図 4 B】

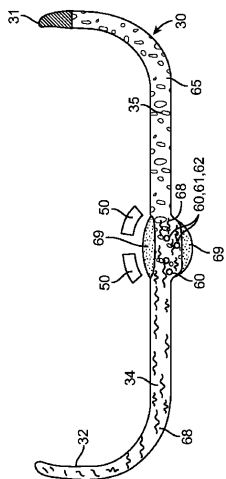


FIG. 4B

【図 4 c】

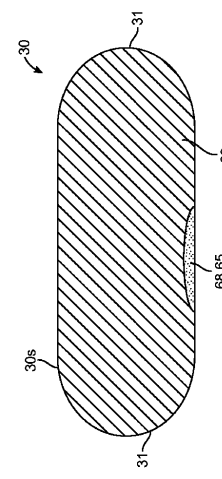


FIG. 4c

【図 5 A】

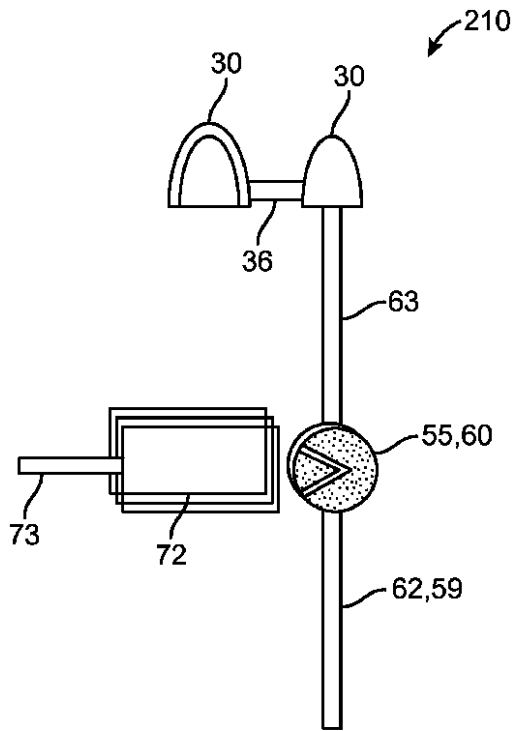


FIG. 5A

【図 5 B】

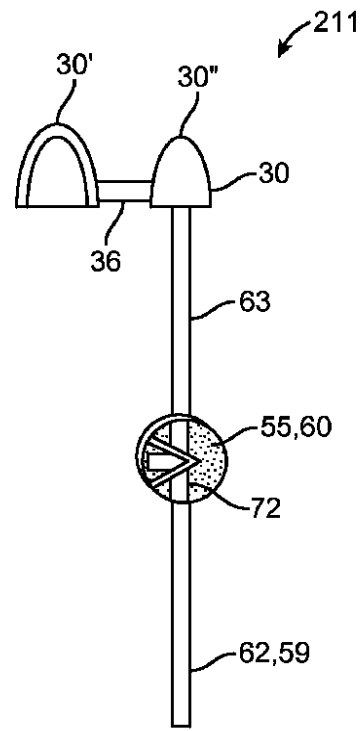


FIG. 5B

【図 5 C】

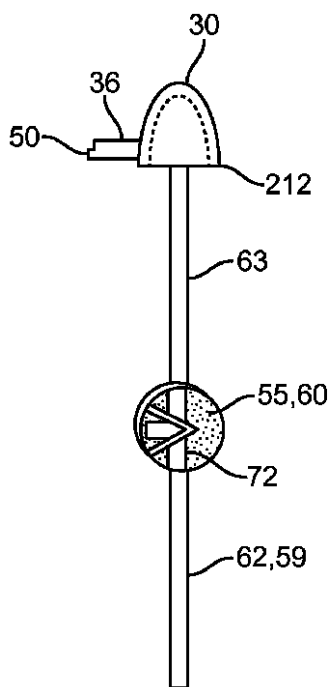


FIG. 5C

【図 5 D】

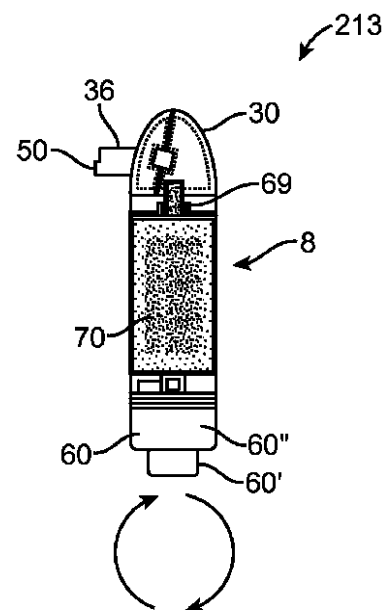


FIG. 5D

【図 5 E】

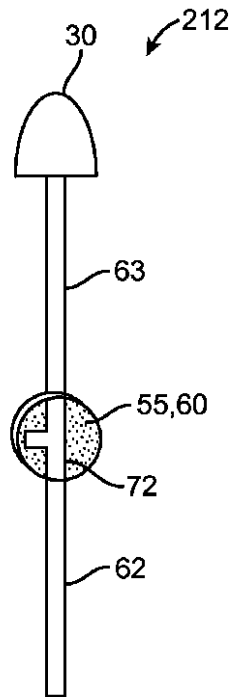


FIG. 5E

【図 5 F】

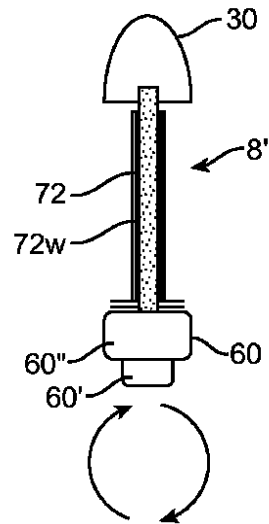


FIG. 5F

【図 5 G】

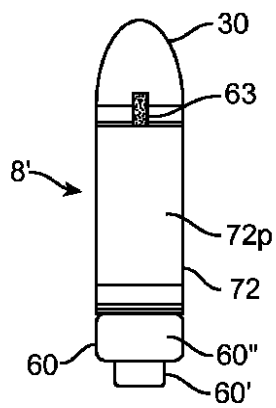


FIG. 5G

【図 6 A】

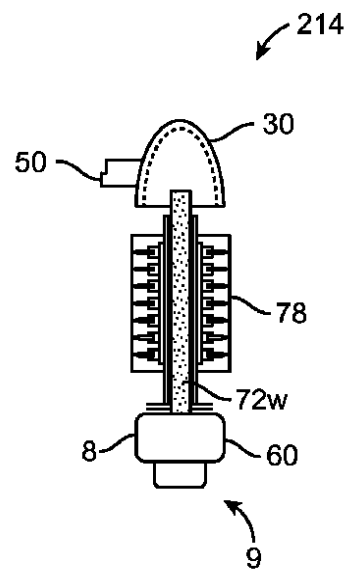


FIG. 6A

【図 6 B】

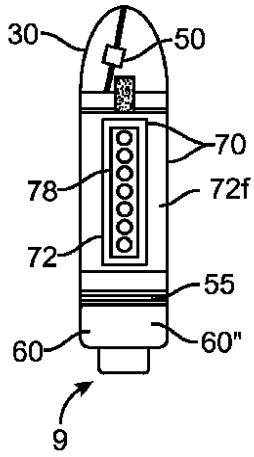


FIG. 6B

【図 7 A】

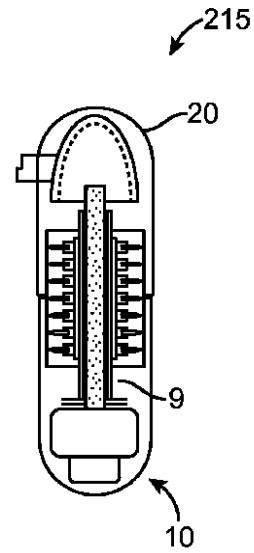


FIG. 7A

【図 7 B】

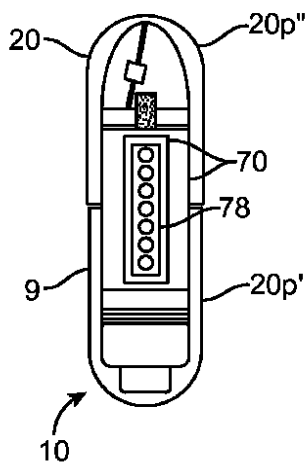


FIG. 7B

【図 8 A】

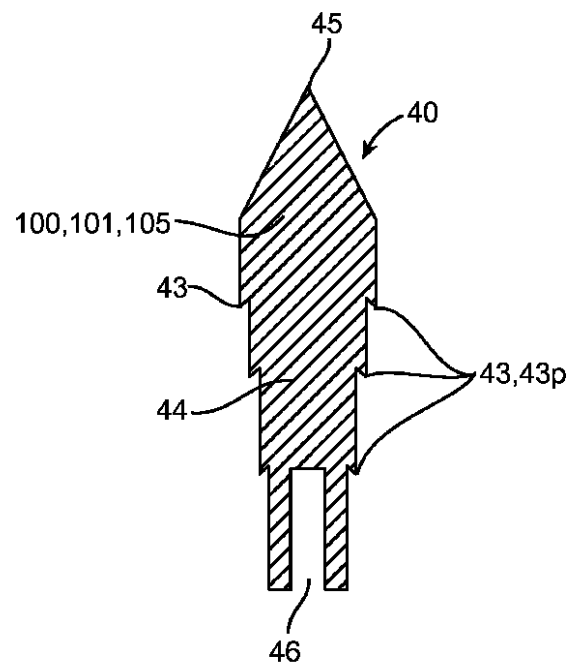


FIG. 8A





【図 9】

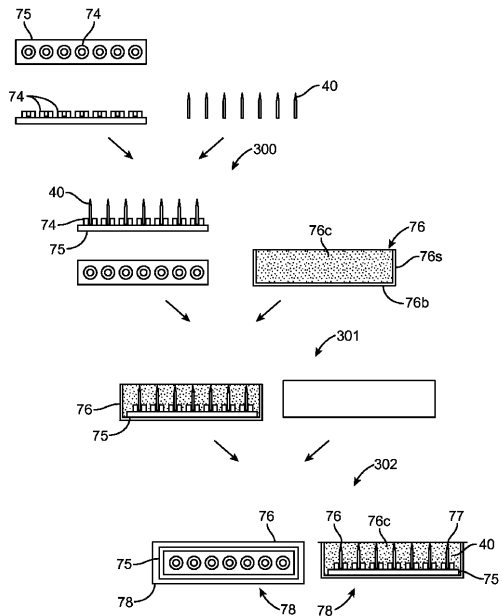


FIG. 9

【図 10 A】

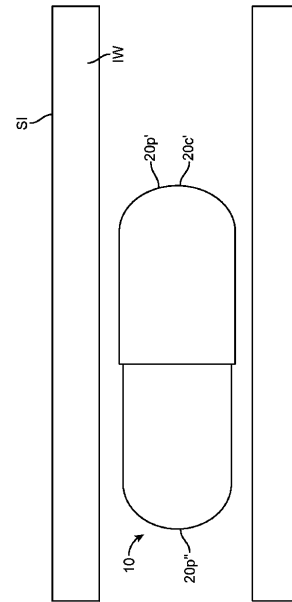


FIG. 10A

【図 10 B】

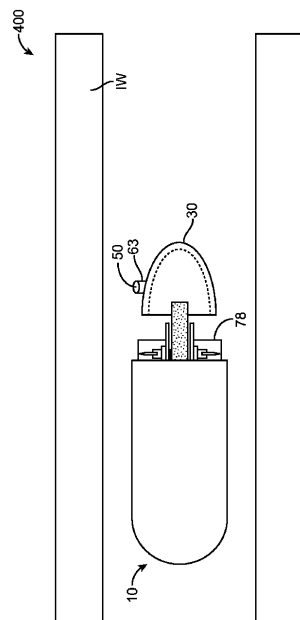


FIG. 10B

【図 10 C】

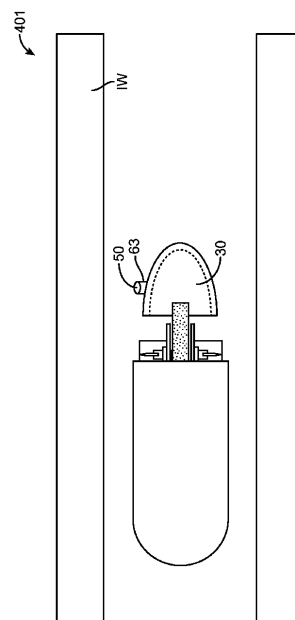


FIG. 10C

【図 10D】

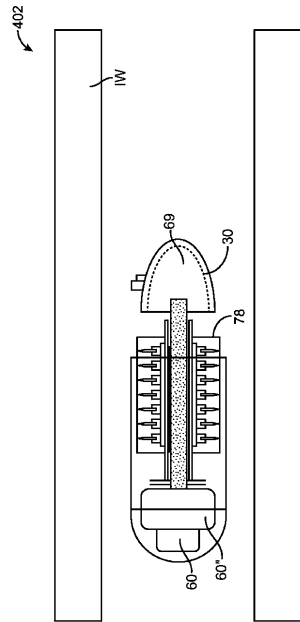


FIG. 10D

【図 10E】

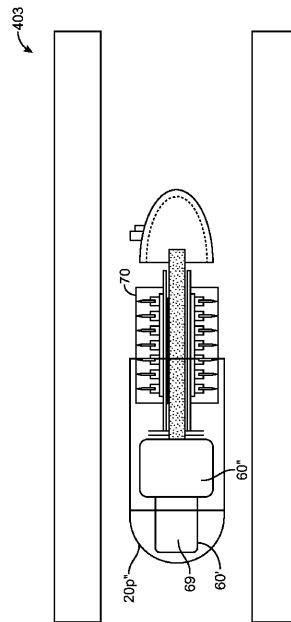


FIG. 10E

【図 10F】

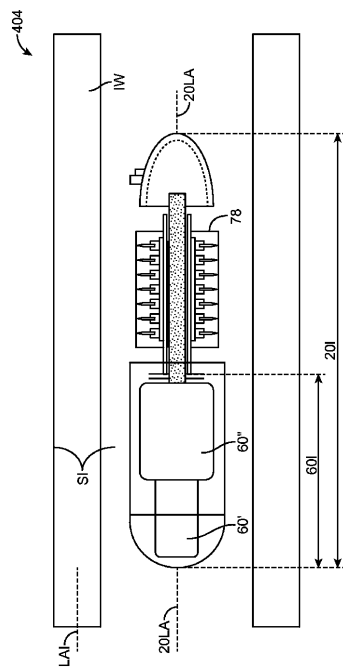


FIG. 10F

【図 10G】

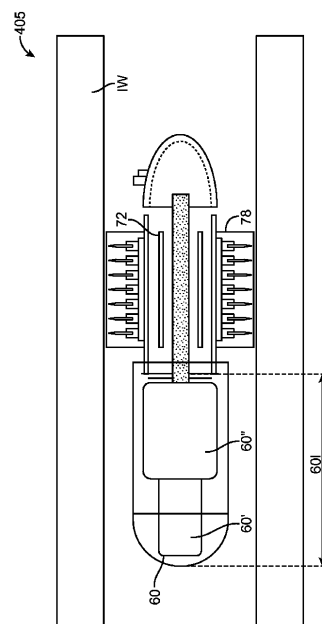


FIG. 10G



【図 1 2 B】

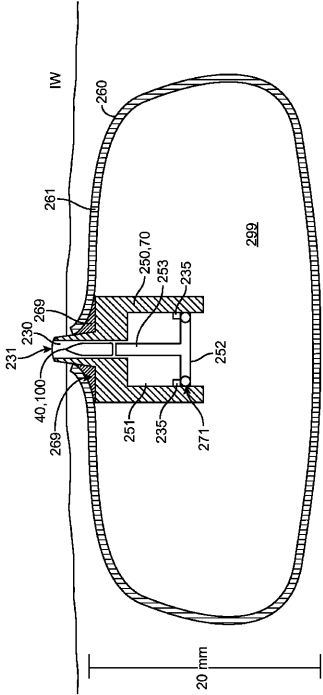


FIG. 12B

【図 1 2 C】

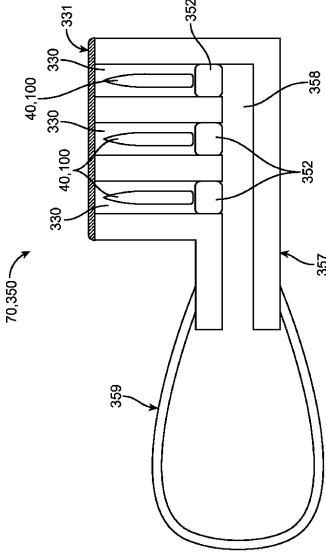


FIG. 12C

【図 1 2 D】

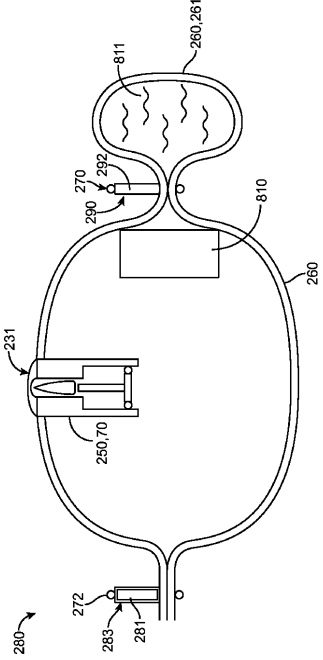


FIG. 12D

【図 1 3 A】

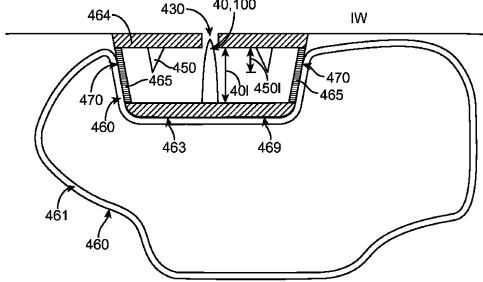


FIG. 13A

【図 1 3 B】

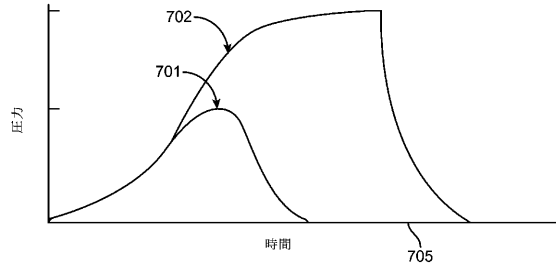


FIG. 13B

【図 14】

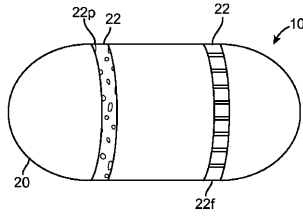


FIG. 14

【図 15】

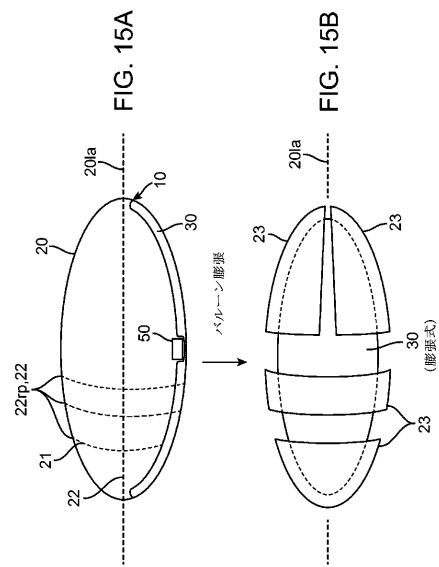


FIG. 15A

FIG. 15B

【図 16】

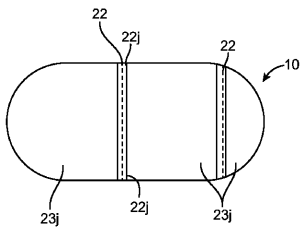


FIG. 16

## フロントページの続き

- (74)代理人 230113332  
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 イムラン, マー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2 , ロス アルトス ヒルズ, ブレンデル ドラ  
イブ 1 2 8 9 4
- (72)発明者 ハーマン, ピーター  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 2 , サン ノゼ, シリング コート 1 8 9 2
- (72)発明者 サイエド, バーバー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3 , パロ アルト, エバーグリーン ドライブ  
3 6 3 2
- (72)発明者 ウィリアムズ, ティモシー エイチ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 0 8 , キャンベル, ヘリテイジ ビレッジ ウェイ  
1 1 4
- (72)発明者 ジン オン, チャン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 6 , フリーモント, ボイル ドライブ 4 1 3 1
- (72)発明者 メソッド, グレッグ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 6 , サン ノゼ, ザ アラメダ 1 3 1 8 , ナ  
ンバー 1 4 8

## 合議体

審判長 高木 彰  
審判官 芦原 康裕  
審判官 和田 将彦

- (56)参考文献 国際公開第2013/003487(WO, A1)  
国際公開第2011/079302(WO, A2)  
国際公開第2013/003824(WO, A1)  
米国特許出願公開第2008/0255543(US, A1)  
米国特許出願公開第2010/0137897(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61J 3/07, A61M 31/00