201834690

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201834690 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：106144039 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 12 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/436 (2006.01)*
A61K38/13 (2006.01) *A61K9/52 (2006.01)*
A61B5/0245 (2006.01) *A61M31/00 (2006.01)*
A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/14 美國 62/434,372
2017/03/30 美國 62/478,937
2017/08/14 美國 62/545,157
2017/11/09 美國 62/583,861

(71)申請人：美商寶珍那提公司 (美國) PROGENITY INC. (US)
美國

(72)發明人：瓊斯 蜜雪兒 羅倫斯 JONES, MITCHELL LAWRENCE (CA)；席恩 莎瑞特 SINGH, SHARAT (US)；威爾 克里斯多福 勞倫 WAHL, CHRISTOPHER LOREN (US)；斯坦黎 哈利 STYLLI, HARRY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：383 項 圖式數：76 共 510 頁

(54)名稱

以免疫抑制劑治療胃腸道疾病

TREATMENT OF A DISEASE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT WITH AN IMMUNOSUPPRESSANT

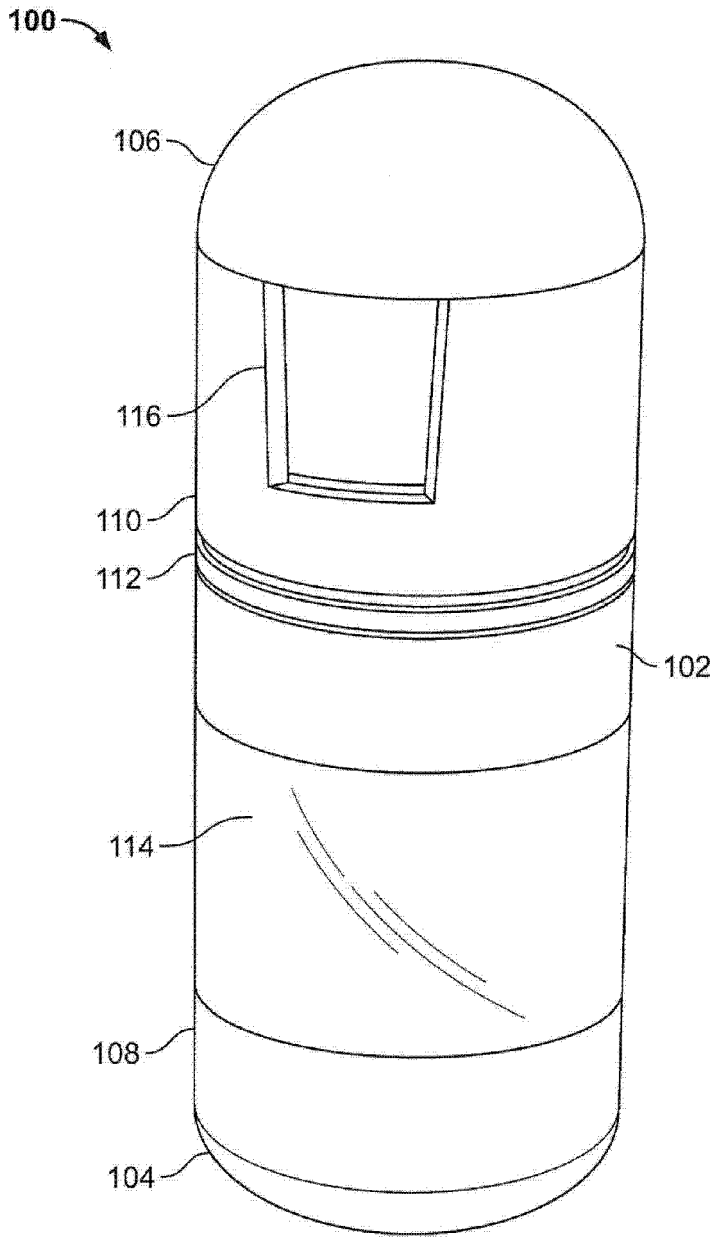
(57)摘要

本揭示案之特徵在於以免疫抑制劑治療胃腸道疾病之方法及組合物。

This disclosure features methods and compositions for treating diseases of the gastrointestinal tract with an immunosuppressant.

指定代表圖：

TW 201834690 A



【圖1】

符號簡單說明：

100・・・可攝入裝置

102・・・外殼

104・・・第一末端

106・・・第二末端

108・・・第一壁部

110・・・第二壁部

112・・・連接部分

114・・・光學透明窗口

116・・・開口

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以免疫抑制劑治療胃腸道疾病

【英文發明名稱】

TREATMENT OF A DISEASE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT WITH AN IMMUNOSUPPRESSANT

【技術領域】

本揭示案之特徵在於以免疫抑制劑治療胃腸道疾病之方法及組合物。本揭示案亦特徵在於用於在胃腸道內釋放組合物來治療胃腸道疾病的可攝入裝置。

【先前技術】

環孢靈(Cyclosporine)係一種免疫抑制劑藥物，其係含有單一D-胺基酸之11個胺基酸的循環非核糖體肽，且常用於移植程序中。環孢靈抑制細胞毒性T細胞之活性及生長，但不伴有骨髓抑制。環孢靈亦用於治療愈來愈多的免疫介導病症，包括胃腸道疾病。環孢靈已證實可有效治療對靜脈內皮質類固醇療法無反應的具有重度結腸炎的成人。

他克莫司(Tacrolimus)（亦稱為FK-506或藤黴素(fujimycin)、Prograf®、Advagraf®及Protopic®)係一種免疫抑制藥物，經常在同種異體器官移植之後使用，藉由抑制介白素-2之產生來降低器官排斥風險，介白素-2係促進T細胞之產生及增殖的分子。他克莫司已用於抑制與潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis，UC)有關之發炎、發炎性腸病之形成，且已證實可非常有效地抑制UC之爆發。

胃腸(GI)道一般為個體之身體提供治療介質。有時，治療藥物可能

需要分配至小腸或大腸內之指定位置，此舉比治療藥物之口服投藥更有效，從而治癒或緩解一些醫學病況之症狀。舉例而言，直接在小腸內分配之治療藥物不會在胃中被污染、消化或以其他方式受損，且因此允許在小腸內之特定位置遞送較高劑量。然而，直接在人體內之小腸(例如盲腸、升結腸)內分配治療藥物可為困難的，因為需要裝置或機構(例如特殊調配物)來運輸治療有效劑量之藥物至小腸內的所要位置，且隨後在所要位置自動遞送治療藥物。直接在人體胃腸道中之其他位置內分配治療藥物可為同樣困難的。此類裝置或機構亦需要以安全方式操作，因為裝置或機構需要以物理方式進入人體。

總之，對於諸如發炎性腸病(IBD)之胃腸道疾病之改良治療方案仍存在明顯未滿足的醫藥需要，包括需要可將治療劑分配至胃腸道內之特定位置的方案，由此減少或避免口服或其他形式之全身投藥的缺點。

【發明內容】

本發明提供胃腸道發炎病況之新穎治療範例。本文所述之方法及組合物允許治療藥物在胃腸道中之疾病部位處或附近的區域特異性釋放。藉由局部而非全身釋放治療藥物，藥物之生物可用性可在受傷部位增加及/或在全身循環中降低，從而使得總體安全性及/或功效改良及不良副作用更少。優點可包括以下中之一或多者：增加藥物在靶標處之接合，從而產生新的且更有效的治療方案，及/或降低全身藥物含量，其可轉變為降低毒性及降低免疫原性，例如在生物製劑之情況下。在一些情況下，局部釋放治療藥物亦提供新的作用模式，其與全身投藥相反，可為在胃腸道中局部遞送所特有的。對於患者、臨床醫師及支付者，此可意味著更容易或更簡單的投藥途徑、更少的聯合藥劑(例如免疫調節劑)、更少的副作用及/或

更好的結果。

因此，本文描述用於治療胃腸(GI)道病症之方法。該等方法可包括以下各項中之一或多者：

- 診斷個體之GI疾病；及/或

- 在個體胃腸道中定位、取樣及/或評定GI疾病之部位、嚴重程度、病理學及程度，及/或例如在患者之胃腸道中定位、取樣及/或評定患者對治療劑之反應；及/或

- 鑑別、定量及/或監測個體之胃腸道中GI疾病的一或多個標記及/或例如患者之胃腸道中患者對治療劑之反應的一或多個標記；及/或

- 例如在GI疾病部位附近釋放治療劑。

本發明因此藉由促進可根據所需(例如定製或最佳化的)劑量、時序及/或位置參數釋放治療劑之方案，為患者及醫師提供更多個人化的GI病症治療選擇。在一些情況下，治療方法可採用一或多個可攝入裝置以實現本文所揭示之益處。

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

向該個體投與包含免疫抑制劑之醫藥調配物，

其中該醫藥調配物在個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

在一些實施例中，本文所提供之醫藥調配物在可攝入裝置中投與。在一些實施例中，醫藥調配物自可攝入裝置釋放。在一些實施例中，可攝入裝置包含外殼、含有醫藥調配物之儲集器及用於自該裝置釋放該醫藥調配物之釋放機構，

其中該儲集器可釋放地或永久地附接至該外殼之外部或該外殼之內部。

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

向該個體投與可攝入裝置，該可攝入裝置包含外殼、含有醫藥調配物之儲集器及用於自該裝置釋放該醫藥調配物之釋放機構，

其中該儲集器可釋放地或永久地附接至該外殼之外部或該外殼之內部；

其中該醫藥調配物包含免疫抑制劑，及

該可攝入裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放該醫藥調配物。

在一些實施例中，外殼在胃腸道中為不可生物降解的。

在一些實施例中，調配物之釋放為自主觸發的。在一些實施例中，裝置經程式化以在一或多個位置處以可相同或不同之一或多個釋放曲線釋放調配物。在一些實施例中，裝置經程式化以在接近一或多個疾病部位之位置處釋放調配物。在一些實施例中，一或多個疾病部位之位置為預先確定的。

在一些實施例中，儲集器由允許調配物離開儲集器之材料製成，諸如可生物降解材料。

在一些實施例中，調配物之釋放由經預程式化之算法觸發。在一些實施例中，調配物之釋放由來自感測器或偵測器之鑑別裝置之位置的資料觸發。在一些更具體的實施例中，資料不僅僅基於生理參數(諸如pH、溫度及/或移行時間)。

在一些實施例中，裝置包含偵測器，其經構形以偵測來自外殼外部環境之光反射。在一些更具體的實施例中，釋放係自主觸發的或基於所偵測之反射率。

在一些實施例中，裝置基本上在偵測到一或多個疾病部位之同時釋放調配物。在一些實施例中，一或多個疾病部位係由裝置偵測(例如，藉由對胃腸道進行成像)。

在一些實施例中，釋放機構為致動系統。在一些實施例中，釋放機構為化學致動系統。在一些實施例中，釋放機構為機械致動系統。在一些實施例中，釋放機構為電致動系統。在一些實施例中，致動系統包含泵且釋放調配物包含將調配物泵送出儲集器。在一些實施例中，致動系統包含氣體產生單元。

在一些實施例中，裝置進一步包含錨定機構。在一些實施例中，調配物包含治療有效量之免疫抑制劑。在一些實施例中，調配物包含人類等效劑量(HED)之免疫抑制劑。

在一些實施例中，裝置為能夠釋放固體免疫抑制劑或包含免疫抑制劑之固體調配物的裝置。在一些實施例中，裝置為能夠釋放液體免疫抑制劑或包含免疫抑制劑之液體調配物的裝置。因此，在本文方法之一些實施例中，自裝置釋放之醫藥調配物為固體調配物。因此，在本文方法之一些實施例中，自裝置釋放之醫藥調配物為液體調配物。

本文所揭示之裝置能夠釋放免疫抑制劑或包含免疫抑制劑之調配物，而不管免疫抑制劑之特定類型如何。舉例而言，免疫抑制劑可為小分子、生物製劑、核酸、抗體、融合蛋白等等。

在一些實施例中，本文提供一種將免疫抑制劑釋放至個體之胃腸道

中用於治療胃腸道內之一或多個疾病部位的方法，該方法包含：

向該個體投與治療有效量之容納在可攝入裝置中之免疫抑制劑，其中該可攝入裝置包含

偵測器，經構形以偵測一或多個疾病部位之存在，及

控制器或處理器，經構形以回應於偵測器偵測到一或多個疾病部位之存在而觸發免疫抑制劑在一或多個疾病部位附近釋放。

在一些實施例中，本文提供一種將免疫抑制劑釋放至個體之胃腸道中用於治療胃腸道內之一或多個預先確定之疾病部位的方法，該方法包含：

向該個體投與可攝入裝置中所含之治療有效量之免疫抑制劑，其中該可攝入裝置包含

偵測器，經構形以偵測該裝置在胃腸道內之位置，及

控制器或處理器，經構形以回應於該偵測器偵測到與一或多個預先確定之疾病部位的位置相對應的該裝置的位置，觸發免疫抑制劑在一或多個預先確定之疾病部位附近釋放。

在一些實施例中，本文提供一種將免疫抑制劑釋放至個體之胃腸道中用於治療胃腸道內之一或多個疾病部位的方法，該方法包含：

向該個體投與可攝入裝置中所含之治療有效量之免疫抑制劑；

在外部接收器處自該裝置接收傳輸環境資料之信號；

評定該環境資料以確認一或多個疾病部位之存在；及

當確認一或多個疾病部位之存在時，自外部傳輸器向該裝置發送觸發免疫抑制劑在一或多個疾病部位附近釋放之信號。

在一些實施例中，本文提供一種將免疫抑制劑釋放至個體之胃腸道

中用於治療胃腸道內之一或多個疾病部位的方法，該方法包含：

向該個體投與可攝入裝置中所含之治療有效量之免疫抑制劑；

在外部接收器處自該裝置接收傳輸環境或光學資料之信號；

評定該環境或光學資料以確認該裝置在胃腸道內之位置；及

當確認該裝置之位置時，自外部傳輸器向該裝置發送觸發免疫抑制劑在一或多個疾病部位附近釋放之信號。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中的位置處遞送免疫抑制劑，

其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之大腸疾病的方法，其包含：

在該個體之大腸近端部分中的位置處遞送免疫抑制劑，

其中該方法包含以內視鏡檢方式向該個體投與治療有效量之免疫抑制劑。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，

其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其

包含：

在個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，

其中該方法包含向個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物，其中醫藥組合物係可攝入裝置且方法包含向個體經口投與醫藥組合物。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放低分子量免疫抑制劑，

其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物為可攝入裝置。且該方法包含向該個體經口投與該醫藥組合物。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物，其中該方法使得該個體之血漿中免疫抑制劑之濃度小於3 μg/ml。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放低分子量免疫抑制劑，其中方法包含向個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物，其中該方法在個體血漿中提供濃度小於3 μg/ml的免疫抑制劑。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之大腸疾病的方法，其包含：

在該個體之大腸近端部分中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，

其中該方法包含以內視鏡檢方式向該個體投與治療有效量之免疫抑制劑。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之大腸疾病的方法，其包含：

在個體大腸近端部分中接近一或多個疾病部位的位置處釋放低分子量免疫抑制劑，

其中該方法包含以內視鏡檢方式向個體投與治療有效量之免疫抑制劑。

在本發明之另一態樣中，提供一種用於治療個體之胃腸道疾病之方法中的免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體經口投與裝載有該免疫抑制劑之可攝入裝置，其中該免疫抑制劑由該裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療方法中之包含裝載有治療有效量之免疫抑制劑的可攝入裝置或由其組成的組合物，其中該方法包含向個體經口投與該組合物，其中該免疫抑制劑由該裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

在另一態樣中，本發明提供一種裝載有治療有效量之免疫抑制劑的可攝入裝置，其中該裝置為可控制的，以便在個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放該免疫抑制劑。該裝置可用於治療人體或動物體

之方法，例如如本文所述之任何方法。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之胃腸道疾病之方法中的可攝入裝置，其中該方法包含向該個體經口投與裝載有治療有效量之免疫抑制劑的可攝入裝置，其中該免疫抑制劑由該裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

如本發明中所用之可攝入裝置可包含一或多個主動控制免疫抑制劑釋放之機械及/或電動機構。舉例而言，在以上態樣及實施例中之任一者中，如本發明中所用之可攝入裝置可包含用於釋放免疫抑制劑(例如來自包含免疫抑制劑之儲集器)之釋放機構及控制該釋放機構之致動器。

在一個實施例中，可攝入裝置包含：

包含儲集器之可攝入外殼，該儲集器中儲存有治療有效量之免疫抑制劑；

釋放機構，其閉合狀態將免疫抑制劑保留在儲集器中且打開狀態將免疫抑制劑自儲集器釋放至該裝置之外部；及

致動器，其使釋放機構之狀態自閉合變為打開狀態。

在一個實施例中，可攝入裝置包含：

由第一末端、與第一末端基本上相對的第二末端界定之外殼；

位於該外殼內且含有免疫抑制劑之儲集器，其中該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

用於自該儲集器釋放免疫抑制劑之機構；

及

出口閥，其經構形以允許免疫抑制劑自儲集器釋放至外殼外。

此處，出口閥可視為釋放機構，其閉合狀態將免疫抑制劑保留在儲

集器中且打開狀態將免疫抑制劑自儲集器釋放至該裝置之外部，且用於自儲集器釋放免疫抑制劑之機構可視為致動器。

在如本文所述之治療方法的一些實施例中，一或多個疾病部位可能已經預先確定(例如，在本發明之組合物投與前的步驟中確定)。疾病部位可能已藉由對胃腸道進行成像而確定。舉例而言，疾病部位可能已藉由內視鏡檢(例如，結腸鏡檢、腸鏡檢或使用膠囊內視鏡之步驟)預先確定。因此，確定該裝置接近疾病部位可包含確定該裝置處於與此先前確定之疾病部位相對應的位置。

在一些實施例中，該裝置在消化道中之位置可藉由追蹤該裝置來偵測。舉例而言，該裝置可包含定位機構，其可為用於例如藉由射頻傳輸來傳輸定位資料之通信系統。該裝置可另外或替代地包含通信系統，用於接收遠程觸發致動器之信號且因此引起免疫抑制劑之釋放。當確定該裝置在消化道中之正確位置時可發送信號。

因此，可攝入裝置可包含：

包含儲集器之可攝入外殼，該儲集器中儲存有治療有效量之免疫抑制劑；

釋放機構，其閉合狀態將免疫抑制劑保留在儲集器中且打開狀態將免疫抑制劑自儲集器釋放至該裝置之外部；

通信系統，用於將定位資料傳輸至外部接收器且用於接收來自外部傳輸器之信號；及

致動器，其使釋放機構之狀態自閉合變為打開狀態且其可由信號觸發。

在其他實施例中，如本發明中所用之可攝入裝置可包含用於偵測該

裝置在消化道中之位置及/或用於偵測胃腸道中疾病之存在的環境感測器。舉例而言，環境感測器可為用於活體內獲得影像之影像感測器。

偵測疾病之存在可包含例如偵測發炎組織及/或病變之存在，該等病變諸如潰瘍，例如口瘡樣潰瘍、「穿孔性潰瘍」及/或黏膜淺表性潰瘍；鵝卵石樣(cobblestoning)；狹窄；肉芽腫；隱窩膿腫；裂隙，例如廣泛的線性裂隙；絨毛萎縮；纖維化及/或出血。

偵測疾病之存在亦可包含分子感測，諸如偵測發炎性細胞介素或其他炎症標記之量。此類標記可由活組織檢查局部量測或在血清中全身性量測。

在可攝入裝置包含環境感測器之情況下，釋放機構之致動可由可通信地耦合至環境感測器之處理器或控制器觸發。因此，在一些實施例中，該裝置可不需要任何外部信號或控制以釋放藥物。

在一個實施例中，可攝入裝置可包含：

包含儲集器之可攝入外殼，該儲集器中儲存有治療有效量之免疫抑制劑；

釋放機構，其閉合狀態將免疫抑制劑保留在儲集器中且打開狀態將免疫抑制劑自儲集器釋放至該裝置之外部；

致動器，其控制釋放機構自閉合轉換為打開狀態；

偵測器，用於偵測該裝置在消化道中之位置及/或患病組織之存在；及

處理器或控制器，其耦合至偵測器及致動器，且當確定該裝置存在於患病組織及/或已預先確定接近患病組織之消化道中的位置時，觸發致動器以使得釋放機構自其閉合狀態轉換至其打開狀態。

在另一個實施例中，提供：

包含儲集器之可攝入外殼，該儲集器中儲存有治療有效量之免疫抑制劑；

耦合至該可攝入外殼之偵測器，該偵測器經構形以偵測該可攝入外殼何時接近一或多個疾病部位中之一者的相應疾病部位；

與儲集器系統流體連通之閥門系統；及

可通信地耦合至該閥門系統及該偵測器之控制器，該控制器經構形以回應於該偵測器偵測到該可攝入外殼接近相應疾病部位而使該閥門系統打開，以便在相應疾病部位釋放治療有效量之免疫抑制劑。

如上所述，偵測到可攝入外殼接近相應疾病部位可基於指示該裝置在胃腸道中之位置(且參考預先確定之疾病部位)的環境資料或直接指示患病組織之存在的環境資料。

另外或替代地，該裝置可進一步包含適於將環境資料傳輸至外部接收器(例如體外)之通信系統。此資料可例如用於診斷目的。外部接收器可包含用於顯示資料的構件。

在一些實施例中，此資料可在該裝置外部進行分析且用於確定藥物應何時釋放：外部信號可隨後發送至該裝置且觸發藥物之釋放。因此，通信系統可進一步適合於接收遠程觸發致動器之信號且因此引起免疫抑制劑之釋放。信號可回應於環境資料之接收/分析及/或評定而自外部傳輸器發送，環境資料例如指示該裝置已到達消化道之所要位置(其中患病組織之位置已經預先確定)之資料及/或指示患病組織之存在的資料。「外部」可為「體外」。

因此，在另一個實施例中，可攝入裝置可包含：

包含儲集器之可攝入外殼，該儲集器中儲存有治療有效量之免疫抑制劑；

釋放機構，其閉合狀態將免疫抑制劑保留在儲集器中且打開狀態將免疫抑制劑自儲集器釋放至該裝置之外部；

環境偵測器，用於偵測指示該裝置在消化道中之位置及/或患病組織之存在的環境資料；

通信系統，用於將環境資料傳輸至外部接收器且用於接收來自外部傳輸器之信號；及

致動器，其回應於信號控制釋放機構自閉合轉換為打開狀態。

自上文應理解，當該裝置包含一或多個環境偵測器(例如包含影像偵測器)時，組合物可用於疾病偵測及疾病治療。

因此，在另一個實施例中，提供一種用於偵測及治療個體之胃腸道疾病之方法中的免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體經口投與裝載有免疫抑制劑之可攝入裝置，其中該可攝入裝置包含用於確定胃腸道中患病組織之存在的環境感測器，且其中該免疫抑制劑由該裝置在藉由環境感測器所偵測之該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。該裝置可根據本文所述之實施例中之任一者。

在另一個實施例中，提供一種用於偵測及治療個體之胃腸道疾病之方法中的組合物，其中該組合物包含裝載有治療有效量之免疫抑制劑之可攝入裝置或由其組成，其中該可攝入裝置包含用於確定胃腸道中患病組織之存在的環境感測器，且其中該免疫抑制劑由該裝置在藉由環境感測器所偵測之該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。同樣，該裝置可根據本文所述之實施例中之任一者。

在一些實施例中，在如本發明中所用之可攝入裝置包含用於偵測胃腸道中疾病之存在的環境感測器及如上所述之通信系統的情況下，治療方法可包含：

i)在外部接收器處自該可攝入裝置接收傳輸環境資料之信號；

ii)評定該環境資料以確認疾病之存在；及

iii)當確認疾病之存在時，自外部傳輸器向該可攝入裝置發送觸發免疫抑制劑釋放之信號。

舉例而言，疾病之存在可基於與本文所提及之疾病病況中之任一者相關之發炎組織及/或病變的存在來確認。舉例而言，疾病之存在可基於炎症、潰瘍(例如口瘡樣潰瘍、「穿孔性潰瘍」及/或黏膜之淺表性潰瘍)、鵝卵石樣、狹窄、肉芽腫、隱窩膿腫、裂隙(例如廣泛的線性裂隙)、絨毛萎縮、纖維化及/或出血之存在來確認。

在一些實施例中，本發明可關於一種系統，其包含：

裝載有治療有效量之免疫抑制劑的可攝入裝置、用於釋放免疫抑制劑(例如來自包含免疫抑制劑之儲集器)之釋放機構、控制釋放機構之致動器、用於確定該裝置在消化道中之位置及/或用於偵測患病組織之存在的環境感測器，及適合於發射環境資料及接收觸發致動器之信號的通信系統；

用於體外接收及顯示來自該可攝入裝置之環境資料的接收器及顯示模組；

用於向該可攝入裝置發送觸發該致動器之信號的傳輸器。

在以上實施例中之任一者中，可攝入裝置可進一步包含用於將該裝置或其部分錨定在某一位置之錨定系統及該錨定系統之致動器。此可回應

於確定該裝置處於個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置而觸發。舉例而言，此可藉由環境感測器偵測。觸發可由該裝置中之處理器控制，亦即自主地控制。由裝置中之處理器控制觸發的裝置稱為自主裝置。或者，如上所述，其可由自體外發送之信號控制。

在以上態樣及實施例中之任一者中，胃腸道疾病可為發炎性腸病。

在一些實施例中，胃腸道疾病為潰瘍性結腸炎。

在一些實施例中，胃腸道疾病為克羅恩氏病。

一般而言，本文所揭示之設備、組合物及方法可用於治療胃腸道疾病。可治療之例示性胃腸道疾病包括(但不限於)發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(例如活動性克羅恩氏病、頑固性克羅恩氏病或瘺管性克羅恩氏病)、潰瘍性結腸炎、未確定型結腸炎、顯微鏡下結腸炎、感染性結腸炎、藥物或化學誘導之結腸炎、憩室炎及缺血性結腸炎、胃炎、消化性潰瘍、應激性潰瘍、出血性潰瘍、胃酸過多、消化不良、胃輕癱、佐林格-埃利森症候群(Zollinger-Ellison syndrome)、胃食道逆流病、短腸(吻合術)症候群、與全身性肥大細胞增多症或嗜鹼性白血病或高組胺血症相關之過度分泌狀態、乳糜瀉(例如非熱帶性口炎性腹瀉)、與血清陰性關節病相關之腸病、顯微鏡下結腸炎、膠原性結腸炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、與放射療法或化學療法相關之結腸炎、與白血球黏附缺陷症-1中之先天免疫性病症相關之結腸炎、慢性肉芽腫病、食品過敏、胃炎、感染性胃炎或小腸結腸炎(例如幽門螺旋桿菌感染之慢性活動性胃炎)、由感染物引起之其他形式的胃腸道炎症、偽膜性結腸炎、出血性結腸炎、溶血性尿毒症候群結腸炎、轉流性結腸炎、腸激躁症候群、結腸激躁症候群及儲袋炎。

在一些實施例中，本文所揭示之設備、組合物及方法用於治療一種

胃腸道疾病。在一些實施例中，本文所揭示之設備、組合物及方法用於治療多於一種胃腸道疾病。在一些實施例中，本文所揭示之設備、組合物及方法用於治療在胃腸道之相同區域中發生的多種胃腸道疾病(例如，每種疾病可發生在小腸、大腸、結腸或其任何子區域中)。在一些實施例中，本文所揭示之設備、組合物及方法用於治療在胃腸道之不同區域中發生的多種胃腸道疾病。在一些實施例中，免疫抑制劑之投與(例如局部投與胃腸道)可用於治療胃腸道疾病，包括(但不限於)發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病或本文所述之任何其他胃腸道疾病。

如本文所述之態樣及實施例意欲為可自由組合的。舉例而言，本文所述之用於治療方法的任何詳情或實施例同樣適用於該治療中所用之免疫抑制劑、組合物或可攝入裝置。針對裝置所述之任何詳情或實施例同樣適用於使用該裝置之治療方法，或涉及該裝置之治療方法中所用之免疫抑制劑或組合物。

【圖式簡單說明】

圖1為根據本發明之一些實施例之可攝入裝置之示例實施例的視圖；

圖2為根據本發明之一些實施例之圖1之可攝入裝置的分解視圖；

圖3為根據本發明之一些實施例之可攝入裝置在通過胃腸道之示例移行過程中的圖式；

圖4為根據本發明之一些實施例之可攝入裝置在通過空腸之示例移行過程中的圖式；

圖5為根據本發明之一些實施例用於確定可攝入裝置在移行通過胃腸道時之位置之說明性步驟的流程圖；

圖6為根據本發明之一些實施例用於偵測自胃至十二指腸及自十二指

腸返回胃之移行之說明性步驟的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖7為根據本發明之一些實施例說明在可攝入裝置之示例操作期間收集之資料的曲線圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖8為根據本發明之一些實施例說明在可攝入裝置之示例操作期間收集之資料的另一曲線圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖9為根據本發明之一些實施例用於偵測自十二指腸至空腸之移行之說明性步驟的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖10為根據本發明之一些實施例說明在可攝入裝置之示例操作期間收集之資料的曲線圖，其可在偵測自十二指腸至空腸之移行時使用；

圖11為根據本發明之一些實施例說明隨時間推移由可攝入裝置偵測到的肌肉收縮的曲線圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖12為根據本發明之一些實施例用於偵測自空腸至迴腸之移行之說明性步驟的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖13為根據本發明之一些實施例用於偵測自空腸至迴腸之移行之說明性步驟的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖14為根據本發明之一些實施例用於偵測自迴腸至盲腸之移行之說

明性步驟的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖15為根據本發明之一些實施例用於偵測自盲腸至結腸之移行之說明性步驟的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸道而確定其位置時使用；

圖16展示用於在胃腸道中遞送物質之可攝入裝置；

圖17展示具有氣體產生單元之可攝入裝置之機構的態樣，該氣體產生單元經構形以產生氣體從而分配物質；

圖18展示具有為藥物遞送而推動之活塞的可攝入裝置；

圖19展示具有用於可分配物質之儲存儲集器之伸縮軟管結構的可攝入裝置；

圖20展示具有為藥物遞送而變形之可撓性隔膜的可攝入裝置；

圖21展示在外殼中具有多個開口之可攝入裝置的說明性實施例；

圖22展示包括閥門系統及採樣系統之可攝入裝置的高度橫截面；

圖23展示閥門系統；

圖24A及24B分別展示在第一及第二級之二級閥門系統的一部分；

圖25A及25B分別展示在第一及第二級之二級閥門系統的一部分；

圖26A及26B分別展示在第一及第二級之二級閥門系統的一部分；

圖27展示包括閥門系統及採樣系統之可攝入裝置的更詳細視圖；

圖28展示包括採樣系統及處於第二級之二級閥門系統之可攝入裝置的一部分；及

圖29為可攝入裝置之高度示意圖。

圖30為展示當與每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)用抗IL-12 p40抗體

及媒劑對照(媒劑)處理之小鼠相比時，每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)或每日(QD)盲腸內(10 mg/kg或1 mg/kg)用抗IL-12 p40抗體處理之DSS小鼠在第14天之體重變化百分比(%) (± SEM)的圖式。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖31為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時及當IP與IC相比時，每日(QD)或每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)及盲腸內(10 mg/kg及1 mg/kg)投與抗IL-12 p40之處理組之血漿中抗IL-12 p40大鼠IgG2A (μg/mL)之濃度的圖式。ELISA分析用於測定抗IL-12 p40 (IgG2A)之濃度。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖32為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時及當IP與IC相比時，每日(QD)或每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)及盲腸內(10 mg/kg及1 mg/kg)投與抗IL-12 p40抗體之處理組的盲腸及結腸內含物中抗IL-12 p40抗體(IgG2A) (μg/mL)之濃度的圖式。ELISA分析用於測定大鼠IgG2A之濃度。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖33為展示盲腸內經抗IL-12 p40抗體處理相較於經媒劑對照處理之DSS小鼠之急性DSS結腸炎小鼠結腸中平均總體組織免疫標記評分(強度及程度)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖34為展示盲腸內經抗IL-12 p40處理相較於經媒劑對照處理之DSS

小鼠之急性DSS結腸炎小鼠結腸中平均位置特異性免疫標記評分的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖35為展示當在初始給藥後之同一時間點量測時，在研究之第0天(Q0)或第3天(Q3D)用抗IL-12 p40抗體處理之小鼠的結腸組織中之抗IL-12 p40抗體與抗IL-12 p40抗體之血漿濃度之比率的圖式。自第5組移除離群動物。

圖36為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時，用每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)或每日(QD)盲腸內(10 mg/kg或1 mg/kg)投與之抗IL-12 p40處理之急性DSS結腸炎小鼠的結腸組織溶解物中IL-1β之濃度(μg/mL)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖37為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時，用每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)或每日(QD)盲腸內(10 mg/kg或1 mg/kg)投與之抗IL-12 p40處理之急性DSS結腸炎小鼠的結腸組織溶解物中IL-6之濃度(μg/mL)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖38為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時，用每三天(Q3D)腹膜內(10 mg/kg)或每日(QD)盲腸內(10 mg/kg及1 mg/kg)投與之抗IL-12 p40處理之急性DSS結腸炎小鼠的結腸組織溶解物中IL-17A之濃度(μg/mL)的圖式。

資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖39為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時及當IC與IP相比時，用每三天(Q3D)腹膜內(25 mg/kg)或每日(QD)盲腸內(25 mg/kg或5 mg/kg)投與之DATK32 (抗α4z 7)抗體處理之DSS小鼠在第14天之體重變化百分比(%) (± SEM)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖40為展示每日(QD)或每三天(Q3D)腹膜內(25mg/kg)及盲腸內(25 mg/kg及5 mg/kg)投與之處理組之DATK32大鼠IgG2A之血漿濃度(μg/mL)的圖式，其中IP與IC相比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖41為展示每日(QD)或每三天(Q3D)腹膜內(25mg/kg)或盲腸內(25 mg/kg及5 mg/kg)投與之處理組之盲腸及結腸內含物中DATK32大鼠IgG2A抗體之濃度(μg/mL)的圖式，其中IP與IC相比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖42為展示每日(QD)腹膜內(25mg/kg)或盲腸內(25 mg/kg及5 mg/kg)投與之處理組之結腸內含物中DATK32大鼠IgG2A之濃度(μg/mL)及隨時間(1、2、4、24及48小時)推移之濃度的圖式，其中IP與IC相比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非

高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖43為展示每日(QD)或每三天(Q3D)腹膜內(25mg/kg)或盲腸內(25 mg/kg及5 mg/kg)投與之處理組的結腸組織中DATK32大鼠IgG2A之濃度(μg/g)的圖式，其中IP與IC相比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖44為展示每日(QD)腹膜內(25mg/kg)或盲腸內(25 mg/kg及5 mg/kg)投與之處理組之結腸組織中DATK32大鼠IgG2A之濃度(μg/g)的圖式，且測得隨時間(1、2、4、24及48小時)推移之濃度，其中IP與IC相比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖45為展示經DATK32 (抗α4z 7)抗體處理相較於經媒劑對照(媒劑)處理之DSS小鼠之急性DSS結腸炎小鼠結腸中平均總體組織免疫標記評分(強度及程度)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖46為展示經DATK32 (抗α4z 7)抗體處理相較於經媒劑對照(媒劑)處理之DSS小鼠之急性DSS結腸炎小鼠結腸中平均位置特異性免疫評分的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖47為展示當在初始給藥後量測時，在研究(第9-12組)之第0天(Q0)或第3天(Q3D)用DATK-32抗體處理之小鼠的結腸組織中之DATK-32抗體

與DATK-32抗體之血漿濃度之比率的圖式。

圖48為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時及當IP與IC相比時，每日(QD)或每三天(Q3D)腹膜內(25mg/kg)或盲腸內(25 mg/kg或5 mg/kg)投與DATK32 (抗α4z 7)抗體之處理組的血液中Th記憶細胞之平均百分比(平均值 ± SEM)的圖式。使用FACS分析來量測平均Th記憶細胞百分比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖49為動物1501之遠端橫結腸之組織切片的例示性影像，其未展示顯著病變(亦即正常結腸)。

圖50為動物2501 (用TNBS處理)之遠端橫結腸之組織切片的例示性影像，其展示壞死及炎症區域。

圖51為單次皮下(SQ)或局部投與阿達木單抗後，血漿阿達木單抗濃度隨時間推移之代表性圖形。在阿達木單抗投與後6、12、24及48小時測定阿達木單抗之血漿濃度。N/D = 不可偵測。

圖52為如圖4.6中所示之血漿阿達木單抗濃度(μg/mL)的代表性表。

圖53為展示在初始給藥後6、12、24及24小時所量測之在盲腸內投與阿達木單抗後未發炎及發炎結腸組織中之TNFα之濃度(pg/mL/mg總蛋白質)的圖式。

圖54為展示在初始給藥後48小時所量測之在皮下或盲腸內(局部)投與阿達木單抗後結腸組織中之TNFα之濃度(pg/mL/mg總蛋白質)的圖式。

圖55為展示當與媒劑對照(媒劑)相比時，用每三天(Q3D)經口(10 mg/kg)或每日(QD)盲腸內(10 mg/kg或3 mg/kg)投與之環孢黴素A處理之

急性DSS結腸炎小鼠在第14天之體重變化百分比(%) (± SEM)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖56為展示每日(QD)經口(PO) (10 mg/kg)或盲腸內(IC) (10 mg/kg或3 mg/kg)投與處理之急性DSS結腸炎小鼠隨時間(1小時、2小時、4小時及24小時)推移之血漿環孢黴素A (CsA) (ng/mL)濃度的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖57為展示經每日(QD)經口(PO) (10 mg/kg)或盲腸內(IC) (10 mg/kg或3 mg/kg)投與CsA處理之急性DSS結腸炎小鼠隨時間(1小時、2小時、4小時及24小時)推移之結腸組織環孢黴素A (CsA) (ng/g)濃度的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖58為展示經每日(QD)經口(PO) (10 mg/kg)或盲腸內(IC) (10 mg/kg或3 mg/kg)投與CsA處理之急性DSS結腸炎小鼠之峰值結腸組織環孢黴素A (CsA) (ng/g)濃度的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖59為展示經每日(QD)經口(PO) (10 mg/kg)或盲腸內(IC) (10 mg/kg或3 mg/kg)投與CsA處理之急性DSS結腸炎小鼠之結腸中環孢黴素(CsA)的波谷組織濃度(ng/g)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖60為展示經每日(QD)經口(PO) (10 mg/kg)或盲腸內(IC) (10 mg/kg或3 mg/kg)投與CsA處理之急性DSS結腸炎小鼠之結腸組織中的介白素-2 (IL-2)濃度(μg/mL)的圖式，其中PO與IC相比。資料以平均值 ± SEM呈現。曼-惠特尼U檢驗及學生t檢驗分別用於針對非高斯及高斯資料之統計學分析。$p < 0.05$之值視為顯著的(Graph Pad Software, Inc.)。

圖61為展示經每日(QD)經口(PO) (10 mg/kg)或盲腸內(IC) (10 mg/kg或3 mg/kg)投與CsA處理之急性DSS結腸炎小鼠之結腸組織中的介白素-6 (IL-6)濃度(μg/mL)的圖式。資料以平均值 ± SEM呈現。

圖62展示使用可攝入裝置採集、通信及/或分析關於個體之資料之系統的非限制性實例。

圖63A -F為展示在(A)結腸勻漿、(B) mLN勻漿、(C)小腸勻漿、(D)盲腸內含物、(E)結腸內含物及(F)血漿中藉由ELISA所量測之大鼠IgG2A濃度的圖形。用血漿基質製備標準品。樣品在分析前以1:50稀釋。樣品20自盲腸內含物分析圖形移除(離群值)。使用未配對t檢驗確定*p<0.05；**p<0.01；****p<0.001。

圖64展示錐形矽伸縮軟管。

圖65展示模擬裝置夾具中之錐形聚矽氧伸縮軟管。

圖66展示光滑的PVC伸縮軟管。

圖67展示模擬裝置夾具中光滑的PVC伸縮軟管。

圖68展示實驗中進行之競爭分析的原理。

圖69展示AlphaLISA資料。

圖70展示AlphaLISA資料。

圖71展示AlphaLISA資料。

圖72為根據本發明之一些實施例之臨床方案之說明性步驟的流程圖。

圖73為展示在12小時時DSS誘導之結腸炎小鼠之盲腸組織中FAM-SMAD7-AS寡核苷酸含量的圖式。條形圖自左至右表示實例9中所述之實驗中的第2至5組。

圖74為展示在12小時時DSS誘導之結腸炎小鼠之結腸組織中FAM-SMAD7-AS寡核苷酸含量的圖式。條形圖自左至右表示實例9中所述之實驗中的第2至5組。

圖75為展示在12小時時DSS誘導之結腸炎小鼠之盲腸內含物中FAM-SMAD7-AS寡核苷酸含量的圖式。條形圖自左至右表示實例9中所述之實驗中的第2至5組。

圖76為展示如實例10中所述在向豬盲腸內或經口投與他克莫司後12小時，盲腸組織及近端結腸組織中他克莫司之平均濃度的圖式。

【實施方式】

本發明涉及用免疫抑制劑治療胃腸道疾病之各種方法及調配物。舉例而言，在一個實施例中，治療個體之胃腸道疾病的方法包含向該個體投與包含免疫抑制劑之醫藥調配物，其中該醫藥調配物在該個體之胃腸道中在一或多個疾病部位附近釋放。舉例而言，在一個實施例中，醫藥調配物包含治療有效量之免疫抑制劑。

在一些實施例中，調配物包含在可攝入裝置中，且該裝置在接近疾病部位之位置處釋放調配物。疾病部位之位置可為預先確定的。舉例而言，如本文所揭示可準確確定在胃腸道內之位置的可攝入裝置可用於對胃腸道中之一或多個位置進行取樣且在個體胃腸道中偵測一或多種分析物，包括疾病之標記。醫藥調配物可隨後在可攝入裝置中投與且在接近預先確定之疾病部位的位置處釋放。如本文進一步描述，調配物之釋放可為自主觸發的。

以下揭示內容說明申請專利範圍中所體現之方法及調配物的態樣。

調配物，包括醫藥調配物

如本文所用，免疫抑制劑之「調配物」可指純形式之免疫抑制劑，諸如凍乾的免疫抑制劑，或免疫抑制劑與一或多種生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑之混合物。因此，治療調配物或藥劑可藉由將具有所需純度之免疫抑制劑與視情況選用之生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A.編 (1980))混合來製備，呈凍乾調配物或水溶液形式。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲烴銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)抗體；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、雙糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本文中之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20玻尿酸酶醣蛋白，諸如rHuPH20(HYLENEX<®>, Baxter International, Inc.)。某些例示性sHASEGP及使用方法，包括rHuPH20，描述於美國專利公開案第2005/0260186號及第2006/0104968號中。在一個態樣中，sHASEGP與一或多種其他葡萄糖胺

聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。例示性凍乾調配物描述於美國專利第6,267,958號中。水性調配物包括美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中所述之彼等調配物，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

如本文所揭示之免疫抑制劑之調配物，例如持續釋放調配物，可進一步包括黏膜黏著劑，例如聚乙烯吡咯啶、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、卡波普(carbopol)、聚丙烯酸酯、幾丁聚糖、尤特奇(eudragit)類似物、聚合物及硫醇化聚合物。可與免疫抑制劑一起包括於調配物中之黏膜黏著劑的額外實例描述於例如Peppas等人, Biomaterials 17(16):1553-1561, 1996；Kharenko等人, Pharmaceutical Chemistry J. 43(4):200-208, 2009；Salamat-Miller等人, Adv. Drug Deliv. Reviews 57(11):1666-1691, 2005；Bernkop-Schnurch, Adv. Drug Deliv. Rev. 57(11):1569-1582, 2005；及Harding等人, Biotechnol. Genet. Eng. News 16(1):41-86, 1999中。

在一些實施例中，調配物之組分可包括以下組分中之任一者或其任何組合：

阿拉伯膠、海藻酸鹽、海藻酸、乙酸鋁、消毒劑、苯甲醇、對羥基苯甲酸丁酯、丁基化羥基甲苯、抗氧化劑。檸檬酸、碳酸鈣、小燭樹蠟、黏合劑、交聯羧甲基纖維素鈉、糖粉、膠態二氧化矽、纖維素、巴西棕櫚蠟、玉米澱粉、羧甲基纖維素鈣、硬脂酸鈣、EDTA二鈉鈣、螯合劑、共聚維酮、氫化蓖麻油、脫水磷酸氫鈣、氯化十六烷基吡啶、半胱胺酸HCl、交聯聚維酮、磷酸氫二鈣、磷酸氫二鈉、二甲聚矽氧烷、赤蘚紅鈉、乙基纖維素、明膠、單油酸甘油酯、甘油、甘胺酸、單硬脂酸甘油

酯、山嵛酸甘油酯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙甲纖維素、HPMC鄰苯二甲酸鹽、氧化鐵、氧化鐵黃、氧化鐵紅、乳糖(含水或無水或單水合物或噴霧乾燥)、硬脂酸鎂、微晶纖維素、甘露醇、甲基纖維素、碳酸鎂、礦物油、甲基丙烯酸共聚物、氧化鎂、對羥基苯甲酸甲酯、PEG、聚山梨醇酯80、丙二醇、聚環氧乙烷、對羥基苯甲酸丙二酯、泊洛沙姆407或188或普通、碳酸氫鉀、山梨酸鉀、馬鈴薯澱粉、磷酸、聚氧乙烯140硬脂酸酯、羥基乙酸澱粉鈉、預膠凝澱粉、交聯甲基纖維素鈉、月桂基硫酸鈉、澱粉、二氧化矽、苯甲酸鈉、硬脂酸、用於藥用糖果之蔗糖基質、成粒劑、山梨酸、碳酸鈉、糖精鈉、海藻酸鈉、矽膠、山梨醇酐單油酸酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉、氯化鈉、偏亞硫酸氫鈉、脫水檸檬酸鈉、澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、丁二酸、丙酸鈉、二氧化鈦、滑石、三醋精、檸檬酸三乙酯。

因此，在如本文所揭示之治療疾病之方法的一些實施例中，該方法包含向個體投與醫藥組合物，亦即如本文所揭示之調配物。在一些實施例中，調配物為劑型，其可為例如固體形式，諸如膠囊、錠劑、藥囊或口含錠；或其可為例如液體形式，諸如溶液、懸浮液、乳液或糖漿。

在一些實施例中，調配物不包含於可攝入裝置中。在調配物不包含於可攝入裝置中之一些實施例中，調配物可適於口服投藥。調配物可為例如本文所揭示之固體劑型或液體劑型。在調配物不包含於可攝入裝置中之一些實施例中，調配物可適於經直腸投藥。調配物可為例如栓劑或灌腸劑之劑型。在調配物不包含於可攝入裝置中之實施例中，調配物在個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑。此類局部釋放可例如用包含腸溶包衣之調配物來實現。在另一個實例中，此類局部釋放可

用包含含有一或多種適於控制釋放活性物質之聚合物之核心的調配物來實現。此類聚合物之非限制性清單包括：聚(甲基丙烯酸2-(二乙胺基)乙酯、甲基丙烯酸2-(二甲胺基)乙酯、聚(乙二醇)、聚(甲基丙烯酸2-胺基乙酯)、(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺、聚(β-苯甲基-l-天冬胺酸酯)、聚(N-異丙基丙烯醯胺)及纖維素衍生物。

在一些實施例中，調配物包含於如本文所揭示之可攝入裝置中。在調配物包含於可攝入裝置中之一些實施例中，調配物可適於口服投藥。調配物可為例如本文所揭示之固體劑型或液體劑型。在一些實施例中，調配物適於引入且視情況用於儲存在裝置中。在一些實施例中，調配物適於引入且視情況用於儲存在裝置中所包含之儲集器中。在一些實施例中，調配物適於引入且視情況用於儲存在裝置中所包含之儲集器中。因此，在一些實施例中，本文提供一種包含治療有效量之免疫抑制劑的儲集器，其中該儲集器經構形以配合至可攝入裝置中。在一些實施例中，包含治療有效量之免疫抑制劑的儲集器可附接至可攝入裝置。在一些實施例中，包含治療有效量之免疫抑制劑的儲集器能夠使其自身錨定至個體組織。舉例而言，能夠使其自身錨定至個體組織之儲集器包含聚矽氧。舉例而言，能夠使其自身錨定至個體組織之儲集器包含聚氯乙烯。

在一些實施例中，調配物適於引入噴霧導管中，如本文所揭示。

本文中之調配物亦可含有多於一種為所治療之特定適應症所必需之活性化合物，例如具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的活性化合物。舉例而言，調配物可進一步包含另一種免疫抑制劑或化學治療劑。此類分子適合以對預期目的有效之量組合存在。

亦可將活性成分截留於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備的

微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、截留於膠狀藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或截留於巨乳液中。此類技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A.編 (1980)中。

用於活體內投藥之調配物必須為無菌的。此容易藉由無菌過濾膜過濾來完成。

可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有免疫抑制劑之固體疏水性聚合物的半滲透基質，該等基質呈成型物品(例如膜或微膠囊)形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與γ-乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、諸如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)構成之可注射微球體)之可降解乳酸-乙醇酸共聚物及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。雖然諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸之聚合物使得分子能夠釋放超過100天，但某些水凝膠釋放蛋白質持續較短時間。當經囊封之免疫抑制劑長時間保留在體內時，其可能由於在37℃下暴露於濕氣而變性或聚集，導致生物活性喪失及可能的免疫原性改變。可視所涉及之機制而設計合理策略以實現穩定。舉例而言，若發現聚集機制係經由硫基-二硫化物互換而形成分子間S-S鍵，則穩定化可藉由修飾巰基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適當添加劑及開發特定聚合物基質組合物來達成。

醫藥調配物可含有一或多種免疫抑制劑。醫藥調配物可以此項技術中已知的任何方式調配。在一些實施例中，調配物包括以下組分中之一或

多者：無菌稀釋劑(例如無菌水或鹽水)、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌或抗真菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及等張劑，諸如糖(例如右旋糖)、多元醇(例如甘露醇或山梨醇)或鹽(例如氯化鈉)；或其任何組合。脂質體懸浮液亦可用作醫藥學上可接受之載劑(參見例如美國專利第4,522,811號，其以全文引用之方式併入本文中)。調配物可調配且封裝在安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。若需要，可藉由例如使用諸如卵磷脂之包衣或界面活性劑來維持適當流動性。免疫抑制劑之控制釋放可藉由植入物及微囊封遞送系統來達成，該等植入物及微囊封遞送系統可包括可生物降解的生物相容性聚合物(例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸；Alza Corporation及Nova Pharmaceutical, Inc.)。

在一些實施例中，免疫抑制劑存在於裝置內之醫藥調配物中。

在一些實施例中，免疫抑制劑存在於裝置內之溶液中。

在一些實施例中，免疫抑制劑存在於裝置內之液體介質中的懸浮液中。

在一些實施例中，免疫抑制劑以免疫抑制劑之純的粉末(例如凍乾)形式存在。

定義：

「可攝入」意指該裝置可經整體吞咽。

「腸胃發炎病症」為一組引起黏膜炎症及/或潰瘍的慢性病症。此等病症包括例如發炎性腸病(例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、未確定型結

腸炎及感染性結腸炎)、黏膜炎(例如口腔黏膜炎、胃腸道黏膜炎、鼻黏膜炎及直腸炎)、壞死性小腸結腸炎及食道炎。

「發炎性腸病」或「IBD」為胃腸(GI)道之慢性發炎性自體免疫病況。胃腸道可劃分成四個主要不同部分，亦即食道、胃、小腸及大腸或結腸。小腸具有三個主要亞區室：十二指腸、空腸及迴腸。類似地，大腸由六個部分組成：盲腸、升結腸、橫結腸、升結腸、乙狀結腸及直腸。小腸為約6 m長，其直徑為2.5至3 cm且通過其之移行時間通常為3小時。十二指腸呈C形，且為30 cm長。由於其與胃直接相連，故其實際上比空腸及迴腸更穩定，空腸及迴腸為可自由移動的部分。空腸為2.4 m長，迴腸為3.6 m長，且其表面積分別為180 m^2及280 m^2。大腸為1.5 m長，其直徑在6.3及6.5 cm之間，通過此部分之移行時間為20小時且表面積減小約150 m^2。小腸之較大表面積增強其全身藥物吸收之能力。

IBD之病因為複雜的，且發病機制之許多態樣仍不清楚。中度至重度IBD之治療對治療醫師構成重大挑戰，因為使用皮質類固醇之習知療法及免疫調節劑療法(例如經由傳統途徑，諸如錠劑形式、口服懸浮液或靜脈內投與硫唑嘌呤、6巰基嘌呤及甲胺喋呤)與副作用及不耐受性相關聯且尚未在維持療法(類固醇)中顯示證實的益處。靶向腫瘤壞死因子α (TNF-a)之單株抗體，諸如英利昔單抗(infliximab) (嵌合抗體)及阿達木單抗(adalimumab) (完全人類抗體)，目前用於CD之管理。英利昔單抗亦顯示功效且已經批准用於UC。然而，大約10%-20%之CD患者為抗TNF療法之主要無反應者，且另外~20%-30%之CD患者隨時間推移失去反應(Schnitzler等人, Gut 58:492-500 (2009))。與抗TNF相關之其他不良事件(AE)包括細菌感染率升高，包括肺結核，及更罕見地，淋巴瘤及脫髓鞘

(Chang等人, Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatology 3:220 (2006)；Hoentjen等人, World J. Gastroenterol. 15(17):2067 (2009))。目前沒有可用的療法在超過20%-30%之患有慢性疾病的IBD患者中實現持續緩解(Hanauer等人, Lancet 359: 1541-49 (2002)；Sandborn等人, N Engl J Med 353: 1912-25 (2005))。另外，大多數患者未實現持續的無類固醇緩解及黏膜癒合，臨床結果與真正的疾病調修相關。

雖然IBD之病因尚不清楚，但諸如基因、感染及免疫易感性之數種因素均有牽連。IBD在高加索人中更為常見，尤其彼等猶太人後裔。該病況之慢性炎症性質已促使對可能的感染原因進行深入探索。雖然已發現刺激急性炎症之藥劑，但尚未發現導致與IBD相關之慢性炎症。IBD為自體免疫疾病之假設受到先前提及之IBD腸外表現為關節炎及藉由用已知抑制免疫反應治療劑(諸如腎上腺糖皮質激素、環孢黴素及硫唑嘌呤)治療對IBD之已知陽性反應的支持。另外，胃腸道相比身體之任何其他器官更加持續暴露於潛在的抗原物質，諸如來自食品之蛋白質、細菌副產物(LPS)等。

胃腸(GI)道之慢性發炎性自體免疫病況在臨床上表現為潰瘍性結腸炎(UC)或克羅恩氏病(CD)。兩種IBD病況均與胃腸道惡性病之風險增加相關。

「克羅恩氏病」(「CD」)為一種慢性透壁炎性疾病，可能影響整個胃腸道之任何部分，且UC為結腸之黏膜炎症。兩種病況在臨床上均藉由頻繁排便、營養不良及脫水表徵，擾亂日常生活活動。

CD常常由於吸收障礙、狹窄及瘺管之出現而複雜化，且可能需要反覆手術。不太常見地，UC可能併發嚴重的血性腹瀉及中毒性巨結腸，亦需要手術。克羅恩氏病最突出的特徵為腸壁之顆粒狀、紅紫色水腫增厚。

隨著炎症之發展，此等肉芽腫常常失去其侷限性邊界且與周圍組織結合。腹瀉及腸梗阻為主要的臨床特徵。如同潰瘍性結腸炎，克羅恩氏病之病程可為連續或復發的、輕度或重度的，但與潰瘍性結腸炎不同，克羅恩氏病無法藉由切除所涉及之腸段來治癒。大多數克羅恩氏病患者在某一時刻需要手術，但隨後的復發為常見的且通常持續醫療治療。克羅恩氏病可能涉及消化道自口腔至肛門之任何部分，但其通常出現在迴結腸、小腸或結腸肛門直腸區域。組織病理學上，該疾病表現為不連續的肉芽腫、隱窩膿腫、裂隙及口瘡性潰瘍。炎性浸潤為混合性的，由淋巴球(T及B細胞)、漿細胞、巨噬細胞及嗜中性粒細胞組成。分泌IgM及IgG之漿細胞、巨噬細胞及嗜中性粒細胞存在不成比例的增加。

迄今為止，克羅恩氏病臨床試驗之主要結果量度為克羅恩氏病活動指數(CDAI)，其已充當批准多種藥物治療劑之基礎，包括例如維多珠單抗(vedolizumab)及那他珠單抗(natalizumab)。CDAI係藉由對代表患者報告結果(PRO) (亦即腹痛、自睡眠喚醒患者之疼痛、食慾)、身體體徵(亦即平均每日體溫、腹部腫塊)、藥物使用(亦即用於腹瀉之洛哌丁胺或鴉片劑)及實驗室測試(亦即血容比)之18個潛在項目進行疾病活動之臨床醫師全局回歸評定而開發。向後逐步回歸分析確定八個獨立的預測因子，其為液體或軟便之次數、腹痛之嚴重程度、一般健康狀況、腸外症狀之發生率、對抗腹瀉藥物之需要、腹部腫塊之存在、血容比及體重。最終評分為此八個項目之綜合，使用回歸係數及標準化進行調整以構建總體CDAI評分，範圍介於0至600，評分愈高指示疾病活動性愈大。廣泛使用之基準為：CDAI <150定義為臨床緩解，150至219定義為輕度活動性疾病，220至450定義為中度活動性疾病，且高於450定義為非常嚴重的疾病(Best

WR等人, Gastroenterology 77:843-6, 1979)。維多珠單抗及那他珠單抗已基於證明的臨床緩解(亦即CDAI < 150)而經批准。

雖然CDAI已使用超過40年，且已充當藥物批准之基礎，但其作為臨床試驗之結果量度具有若干限制。舉例而言，總體評分之大部分來自患者日記卡項目(疼痛、液體排便次數及一般健康狀況)，其為模糊定義的而非標準化術語(Sandler等人, J. Clin. Epidemiol 41 :451-8, 1988；Thia等人, Inflamm Bowel Dis 17: 105-11, 2011)。另外，疼痛之量測係基於四點量表而非更新的七點量表。其餘5項指數對鑑別功效信號貢獻極小且可為量測雜訊之來源。此外，關於CDAI之準則效度差、所報告之CDAI與炎症之內視鏡檢量測之間缺乏相關性(其可能使CDAI成為活動性CD及腸激躁症候群之不良鑑別因素)及所報告之高安慰劑率已引起關注(Korzenik等人, N Engl J Med. 352:2193-201, 2005；Sandborn WJ等人, N Engl J Med 353 : 1912-25, 2005；Sandborn WJ等人, Ann Intern 19; 146:829-38, 2007, 電子版2007年4月30日；Kim等人, Gastroenterology 146: (5增刊1) S-368, 2014)。

因此，大體認識到需要額外或替代的CD症狀量測，諸如新的PRO工具或CDAI之改編以推導出新的PRO。PRO2及PRO3工具為CDAI之此類改編且最近已描述於Khanna等人, Aliment Pharmacol. Ther. 41:77-86, 2015中。PRO2評估鬆散/液體糞便及腹痛之頻率{Id)。此等項目源自CDAI且相應地加權，且為CDAI日記卡項目以及一般健康狀況，其對藉由CDAI量測之所觀察到的臨床益處貢獻最大(Sandler等人, J. Clin. Epidemiol 41 :451-8, 1988；Thia等人, Inflamm Bowel Dis 17: 105-11, 2011；Kim等人, Gastroenterology 146: (5增刊1) S-368, 2014)。緩解評

分＜11為7天期間平均排便頻率及疼痛評分之CDAI加權和，其在II期臨床研究中優特克單抗(ustekinumab)誘導治療中度至重度CD之回溯性資料分析中產生鑑別CDAI緩解(評分＜150)之最佳靈敏度及特異性(Gasink C等人, abstract, ACG Annual Meeting 2014)。在藉由CDAI量測之MTX治療在活動性CD中之回溯性資料分析(Khanna R等人, Inflamm Bowel Dis 20: 1850-61, 2014)中，PRO2在用作連續結果量度時顯示靈敏性及反應性。其他結果量度包括梅奧診所評分(Mayo Clinic Score)、克羅恩氏病內視鏡檢嚴重程度指數(CDEIS)及潰瘍性結腸炎內視鏡檢嚴重程度指數(UCEIS)。其他結果量度包括臨床緩解、黏膜癒合、組織學癒合(透壁)、MRI或超音波量測或評估腸壁厚、膿腫、瘺管及組織學。

評定克羅恩氏病之範圍及嚴重程度的額外手段為內視鏡檢。克羅恩氏病之典型內視鏡檢病變已描述於許多研究中且包括例如口瘡樣潰瘍、「穿孔性潰瘍」、鵝卵石樣及狹窄。此類病變之內視鏡檢評估用於開發第一個經驗證之內視鏡檢評分，亦即克羅恩氏病內視鏡檢嚴重程度指數(CDEIS) (Mary等人, Gut 39:983-9, 1989)。近年來，由於CDEIS對於常規使用而言為耗時、複雜及不實用的，所以開發及驗證用於克羅恩氏病之簡化內視鏡檢活動性評分(SES-CD) (Daperno等人, Gastrointest. Endosc. 60(4):505-12, 2004)。SES-CD由四個內視鏡檢變數(潰瘍大小、潰瘍覆蓋表面之比例、任何其他病變(例如炎症)表面之比例及窄化[狹窄]之存在)組成，該等變數在五個迴結腸段中評分，其中每個變數或評定自0至3評級。

迄今為止，不存在治癒的CD。因此，CD當前之治療目標為誘導及維持症狀改良、誘導黏膜癒合、避免手術及提高生活品質(Lichtenstein GR等人, Am J Gastroenterol 104:465-83, 2009；Van Assche G等人, J

Crohns Colitis. 4:63-101, 2010)。IBD之當前療法通常涉及投與抗炎劑或免疫抑制劑，諸如柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、皮質類固醇、6-巰基嘌呤/硫唑嘌呤或環孢黴素，其通常均不藉由在疾病之部位或位置處局部釋放藥物來遞送。近年來，使用如TNF-α抑制劑及IL-12/IL-23阻斷劑之生物製劑治療IBD。若消炎/免疫抑制/生物療法失敗，則結腸切除術為最後一道防線。不涉及直腸之CD的典型手術為切除術(切除患病腸段)及吻合術(重新連接)，而不用造口術。可切除小腸或大腸之區段。約30%之CD患者在診斷後第一年內需要手術。在隨後數年裏，該比率為每年約5%。不幸的是，CD之特徵在於高復發率；約5%之患者在初次手術後每年需要進行二次手術。

改進發炎性腸病之診斷涉及使用標準分類準則評估疾病之進展狀態。用於IBD之分類系統包括Truelove及Witts指數(Truelove S. C.及Witts, L.J. Br Med J. 1955;2: 1041-1048)，其將結腸炎分類為輕度、中度或重度；以及Lennard- Jones. (Lennard-Jones JE. Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 170:2-6)及簡單臨床結腸炎活動指數(SCCAI) (Walmsley等人 Gut. 1998; 43:29-32)。此等系統追蹤諸如每日排便、直腸出血、體溫、心率、血紅蛋白含量、紅血球沈降率、體重、血容比評分及血清白蛋白含量之變數。

在UC及CD之診斷準則中存在足夠的重疊，有時不可能說出給定患者患有哪一種；然而，通常所見之病變類型不同，如同局部化一般。UC主要出現在直腸近端之結腸，且特徵性病變為黏膜淺表性潰瘍；CD可出現在腸之任何地方，偶有胃、食道及十二指腸受累，且病變通常描述為廣泛的線性裂隙。

在大約10-15%之病例中，無法確診潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病且此類病例通常稱為「未確定型結腸炎」。可採用兩種可幫助診斷之抗體偵測試驗，其中之每一者分析血液中之抗體。抗體為「核周抗嗜中性白血球抗體」(pANCA)及「抗釀酒酵母抗體」(ASCA)。大多數患有潰瘍性結腸炎之患者具有pANCA抗體但不具有ASCA抗體，而大多數患有克羅恩氏病之患者具有ASCA抗體但不具有pANCA抗體。然而，此兩種測試具有不足，因為一些患者兩者抗體皆沒有，且一些克羅恩氏病患者可能僅具有pANCA抗體。量測循環抗微生物抗體(尤其鞭毛蛋白抗體)之存在及累積的第三項測試已經證實可用於在疾病罹患之前偵測對克羅恩氏病之易感性。參見Choung, R. S.等人，「Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis.」Alimentary pharmacology & therapeutics 43.12 (2016): 1300-1310。

「潰瘍性結腸炎(UC)」折磨大腸。該疾病之病程可為連續或復發的、輕度或重度的。最早的病變為在利貝昆氏隱窩(crypts of Lieberkuhn)底部形成膿腫之炎性浸潤。此等膨脹及破裂之隱窩的合併往往會將上覆的黏膜與其血液供給分開，從而導致潰瘍。該疾病之症狀包括痙攣、下腹痛、直腸出血及主要由血液、膿液及黏液與少量糞便顆粒組成之頻繁、鬆散的排泄物。急性、重度或慢性、持續性潰瘍性結腸炎可能需要完全結腸切除術。

UC之臨床特徵變化很大，發病可為隱伏或突然的，且可包括腹瀉、裏急後重及復發性直腸出血。隨著整個結腸之爆發性受累，可能發生中毒性巨結腸，其為一種危及生命之緊急情況。腸外表現包括關節炎、壞疽性膿皮病、葡萄膜炎及結節性紅斑。

術語「抗體」及「免疫球蛋白」就最廣義而言可互換使用且包括單株抗體(例如全長或完整單株抗體)、多株抗體、多價抗體、多特異性抗體(例如雙特異性、三特異性等抗體，只要其展現所需生物活性即可)，且亦可包括某些抗體片段(如本文中更詳細地描述)。抗體可為人類的、人類化的及/或親和力成熟的。

「抗體片段」僅包含完整抗體之一部分，其中在某些實施例中，該部分保留通常與該部分存在於完整抗體中時相關之至少一個且通常大部分或全部功能。在一個實施例中，抗體片段包含完整抗體之抗原結合位點且因此保留結合抗原的能力。在另一個實施例中，抗體片段(例如包含Fc區之抗體片段)保留通常與Fc區存在於完整抗體中時相關之至少一個生物學功能，諸如FcRn結合、抗體半衰期調節、ADCC功能及補體結合。在一個實施例中，抗體片段為活體內半衰期基本上類似於完整抗體之單價抗體。舉例而言，此類抗體片段可包含與能夠賦予該片段活體內穩定性之Fc序列連接的抗原結合臂。

如本文所用，術語「單株抗體」係指自基本上均質之抗體群體獲得的抗體，亦即除可少量存在可能天然存在之突變之外，構成該群體之個別抗體為相同的。單株抗體針對單一抗原具高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。

本文中之單株抗體具有包括「嵌合」抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的相應序列相同或同源，而該(等)鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體中的相應序列以及此類抗體之片段相同或同源，只要其展現

所需生物活性即可(美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 :6851-6855 (1984))。

「治療方案」係指劑量、投藥頻率或治療持續時間、添加或不添加第二藥物之組合。

「有效治療方案」係指對接受治療之患者將提供有益反應的治療方案。

「有效量」係指對接受治療之患者提供有益反應之藥物量。舉例而言，有效量可為人類等效劑量(HED)。

關於任何物質之「可分配」係指任何物質可自如本文所揭示之可攝入裝置或自該裝置之組件(諸如儲集器)釋放。舉例而言，可分配物質可為免疫抑制劑及/或包含免疫抑制劑之調配物。

「患者反應」或「患者反應性」可使用指示對患者有益之任何端點來評定，包括(但不限於)：(1)在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完全遏制；(2)減少疾病發作及/或症狀之數目；(3)減小病灶大小；(4)抑制(亦即減少、減緩或完全遏止)疾病細胞浸潤至鄰近的外周器官及/或組織中；(5)抑制(亦即減少、減緩或完全遏止)疾病傳播；(6)減少自體免疫反應，其可但不一定引起疾病病變之消退或消除；(7)在一定程度上緩解與病症相關之一或多個症狀；(8)增加治療後無病呈現之時長；及/或(9)在治療後之給定時間點降低死亡率。術語「反應性」係指可量測之反應，包括完全反應(CR)及部分反應(PR)。

如本文所用，「完全反應」或「CR」意指在對治療起反應時所有炎症或緩解跡象消失。此不一定意味著疾病已治癒。

「部分反應」或「PR」係指在對治療起反應時炎症之嚴重程度降低

至少50%。

患者對用治療劑治療之「有益反應」及類似措辭係指由於用該藥劑治療而賦予處於胃腸道發炎病症風險下或罹患胃腸道發炎病症之患者的臨床或治療益處。此類益處包括由於用藥劑治療之細胞或生物學反應、完全反應、部分反應、穩定疾病(無進展或復發)，或患者較晚復發之反應。

如本文所用，「無反應」或「缺乏反應」或類似措辭意指對用治療劑治療不存在完全反應、部分反應或有益反應。

當患者之反應性在治療過程中不隨時間降低時，「患者對治療保持反應性」。

疾病或病症(例如發炎性腸病，例如潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病)之「症狀」為個體所經歷之結構、功能或感覺的任何病態現象或偏離正常，且指示疾病。

本揭示案係針對以免疫抑制劑治療胃腸道疾病的各種方法及調配物。舉例而言，在一個實施例中，個體胃腸道疾病之治療方法包含向個體投與包含免疫抑制劑之醫藥調配物；該醫藥調配物釋放於個體胃腸道中接近一或多個疾病部位處。舉例而言，在一個實施例中，醫藥調配物包含治療有效量之免疫抑制劑。在一些實施例中，調配物含於可攝入裝置中。以下揭示內容說明申請專利範圍中所體現之方法及調配物的態樣。

免疫抑制劑

所揭示之「免疫抑制劑」係低分子量免疫抑制劑，其中低分子量定義為< 1500 Da，諸如< 1000 Da，且可經口、經由皮下注射或靜脈內投與。術語「免疫抑制劑」係指能夠抑制、限制或減小個體免疫系統(例如，先天性及應變性免疫系統中之一者或兩者)之反應的皮質類固醇、直

接鈣調神經磷酸酶抑制劑、細胞抑制劑或直接mTOR抑制劑。在一些實施例中，免疫抑制劑藥物能夠減小白血球(例如T淋巴細胞或B淋巴細胞、巨噬細胞、單核球、自然殺手細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅白血球或嗜鹼性球)之活化及/或遷移程度。

在一些實施例中，免疫抑制劑係甲胺喋呤(methotrexate)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、二甲胺四環素(minocycline)或來氟米特(leflunomide) (Zink等人, Annals of the Rheumatic Diseases 64: 1274-1279, 2005)。

經過FDA批准之免疫抑制劑藥物的非限制性實例包括：CellCept®、Rapamune®、Velcade®、Protopic®、Afinitor®、Arava®、Zenapax®、Sandimmune®、Advagraf®、Protopic®、Prograf®、Astagraf XL®、Elidel®、Myfortic®、Imuran®及Azasan®。

免疫抑制劑之非限制性實例描述於以下各者中：Bakr等人, Exp. Clin. Transplant 15(增刊1):16-23, 2017；Palmer等人, Am. J. Kidney Dis. S0272-6386(17):30036-7, 2017；Moran等人, Semin Hematol 49(3):270-276, 2012；Kamel等人, World J. Transplant 6(4):697-702, 2016；Shrestha等人, Exp. Clin. Trasnplant. 15(1):1-9, 2017；Liu等人, PLoS One 12(1):e0170246, 2017；Chon及Josephson, Expert Rev. Clin. Immunol. 7(3): 273-281, 2011；Sollinger等人, Transplantation 60: 225-232, 1995；Salvardori等人, Am. J. Transplant 4: 231-236, 2004；Webster等人, Cochrane Database Syst. Rev. 19(2): CD004290, 2006；Nashan等人, Transplantation 78: 1332-1340, 2004；及Hardinger等人, Am. J. Transplant 2: 867-871, 2002。

例示性皮質類固醇、細胞抑制劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑及mTOR抑制劑描述於下文中。

I. 皮質類固醇

在一些實施例中，免疫抑制劑藥物係皮質類固醇。在一些實施例中，免疫抑制劑藥物可為糖皮類固醇(Coutinho等人, Mol. Cell. Endocrinol. 335(1): 2-13, 2011；van Staa等人, QJM 93: 105-111, 2000；Wust等人, J. Immunol. 180: 8434-8443, 2008)或糖皮質激素。皮質類固醇之非限制性實例包括：11-去氫皮質酮(亦稱作11-側氧基皮質酮及17-去氧可體松)；11-去氧皮質酮(亦稱作去氧可的松(deoxycortone)、去氧可的松(desoxycortone)及21-羥基孕酮)；11-去氧皮質醇(亦稱作可托多松(cortodoxone)及可托松隆(cortexolone))；11-酮孕酮(亦稱作11-側氧基孕酮及孕留酮(ketogestin))；11β-羥基孕烯醇酮；11β-羥基孕酮(亦稱為21-去氧皮質酮)；11β,17α,21-三羥基孕烯醇酮；17α,21-二羥基孕烯醇酮；17α-羥基孕烯醇酮；17α-羥基孕酮；18-羥基-11-去氧皮質酮；18-羥基皮質酮；18-羥基孕酮；21-去氧皮質醇；21-去氧可體松；21-羥基孕烯醇酮(亦稱為普瑞的龍(prebediolone))；醛固酮；皮質酮(亦稱為17-去氧皮質醇)；皮質醇(亦稱為氫化可體松)；可體松；孕烯醇酮；孕酮；氟孕酮(flugestone) (亦稱為氟孕酮(flurogestone))；氟米龍(fluorometholone)；甲羥松(medrysone) (亦稱為羥甲基孕酮)；乙酸普瑞的龍(亦稱為21-乙醯氧基妊烯醇酮)；乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)；乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)；美屈孕酮(medrogestone)；乙酸甲羥孕酮；乙酸甲地孕酮(megastrol acetate)；乙酸賽格斯酮(segesterone acetate)；氯潑尼松(chloropredisone)；氯潑尼醇(cloprednol)；二氟潑尼酯

(difluprednate)；氟可體松(fludrocortisone)；氟新龍(fluocinolone)；氟培龍(fluperolone)；氟潑尼龍(fluprednisolone)；氯替潑諾(loteprednol)；甲潑尼龍(methylprednisolone)；潑尼卡酯(prednicarbate)；潑尼龍(prednisolone)；潑尼松(prednisone)；替可的松(tixocortol)；曲安西龍(triamcinolone)；米松(methasone)；阿氯米松(alclometasone)；倍氯米松(beclomethasone)；倍他米松(betamethasone)；氯倍他索(clobetasol)；氯倍他松(clobetasone)；氯可托龍(clocortolone)；去羥米松(desoximetasone)；地塞米松(dexamethasone)；二氟拉松(diflorasone)；二氟可龍(difluocortolone)；氟氯奈德(fluclorolone)；氟米松(flumetasone)；氟可丁(fluocortin)；氟可龍(fluocortolone)；氟潑尼定(fluprednidene)；氟替卡松(fluticasone)；糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)；鹵米松(halometasone)；甲潑尼松(mepredisone)；莫米松(mometasone)；糠酸莫米松(mometasone furoate)；帕拉米松(paramethasone)；潑尼立定(prednylidene)；利美索龍(rimexolone)；烏倍他索(ulobetasol) (亦稱為鹵貝他索(halobetasol))；安西奈德(amcinonide)；布地奈德(budesonide)；環索奈德(ciclesonide)；地夫可特(deflazacort)；地奈德(desonide)；氟甲醯龍(formocortal) (亦稱為氟甲醯龍(fluoroformylone))；氟氯奈德縮丙酮化物(fluclorolone acetonide) (亦稱為氟氯奈德(flucloronide))；氟氫縮松(fludroxycortide) (亦稱為丙酮縮氟氫羥龍(flurandrenolone)及氟然立德(flurandrenolide))；氟尼縮松(flunisolide)；氟新龍縮丙酮化物(fluocinolone acetonide)；氟西奈德(fluocinonide)；哈西奈德(halcinonide)；曲安奈德(triamcinolone acetonide)；可的伐唑

(cortivazol)；及RU-28362。在一些實施例中，皮質類固醇可為布地奈德(例如Entocort®)、地塞米松、氫化可體松(例如Cortef®、Cortenema®及Proctofoam®)、甲潑尼龍、潑尼龍(例如Orapred®)及潑尼松。皮質類固醇之額外實例為此項技術中已知的。

本文所述之組合物、裝置、系統、用途或方法中之任一者的一些實施例包括非皮質類固醇免疫抑制劑或包括使用非皮質類固醇免疫抑制劑。

II. 細胞抑制劑

在一些實施例中，免疫抑制劑藥物係細胞抑制劑(例如烷基化劑或抗代謝物)(Mor等人, BioDrugs 8(6): 469-88, 1997)。在一些實施例中，細胞抑制劑係抗代謝物藥物(例如葉酸類似物(例如甲胺喋呤)、嘌呤類似物(例如硫唑嘌呤或巰基嘌呤)、嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶)、蛋白質合成抑制劑及細胞毒性抗生素(例如放線菌素D、蒽環黴素(anthracycline)、絲裂黴素C (mitomycin C)、博萊黴素(bleomycin)及光神黴素(mithramycin))。

在一些實施例中，細胞抑制劑可為從頭嘌呤合成之抑制劑(例如硫唑嘌呤(AZA，Imuran®或Azasan®)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil) (MMF，CellCept®)、黴酚酸(MPA，Myfortic®)、咪唑立賓(mizoribin)或甲胺喋呤)。在一些實施例中，細胞抑制劑係從頭嘧啶合成之抑制劑(例如來氟米特(leflunomide)、布喹那(brequinar)或甲胺喋呤)。

在一些實施例中，細胞抑制劑係烷基化劑。在一些實施例中，烷基化劑係環磷醯胺(cyclophosphamide) (Luznik等人, Blood 115(16): 3224-330, 2010)。在一些實施例中，細胞抑制劑係氯芥苯丁酸(chlorambucil) (Chen等人, Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 8(5):787-796, 2013)。在一些實施

例中，細胞抑制劑係黴酚酸嗎啉乙酯(MMF，CellCept®) (Mor等人, BioDrugs 8(6):469-88, 1997)。在一些實施例中，細胞抑制劑係黴酚酸鈉(Albano等人, Ann Transplant 21: 250-261, 2016)。在一些實施例中，細胞抑制劑係硫唑嘌呤(Imuran®) (Maley等人, J. Am. Acad Dermatol 73(3): 439-43, 2015)。在一些實施例中，免疫抑制劑藥物係6-巰基嘌呤(例如Purinethol®) (Kombluth等人, Gastroenterologist 2(3): 239-46, 1994)。在一些實施例中，細胞抑制劑係肌苷單磷酸去氫酶之抑制劑(例如VX-148；Jain等人, J. Pharmacol Exper Ther 302(2): 1272-1277, 2002)。

在一些實施例中，細胞抑制劑係維生素D類似物(例如MC1288)。參見例如Binderup等人, Biochem. Pharmacol. 42:1569-1575, 1991；及Johnsson等人, Transplant Int. 7:392-397, 1994)。

在一些實施例中，細胞抑制劑係布喹那(Crramer等人, Transplantation 53:303-308, 1992；Xu等人, J. Immunol. 160(2):846-53, 1998)。在一些實施例中，細胞抑制劑係咪唑立賓(布雷迪寧(Bredinin)) (Aikawa等人, Transplant. Proc. 37(7):2947-50, 2005)。在一些實施例中，細胞抑制劑係胍立莫司(gusperimus) (Perenyei等人, Rheumatology (Oxford) 53(10):1732-1741, 2014)。

本文所述之組合物、裝置、系統、用途或方法中之任一者的一些實施例包括非細胞抑制劑免疫抑制劑或包括使用非細胞抑制劑免疫抑制劑。

鈣調神經磷酸酶抑制劑

在一些實施例中，免疫抑制劑係鈣調神經磷酸酶抑制劑。參見例如Beland等人, Transpl. Int. doi: 10.1111/tri 12934, 2017。在一些實施例

中，鈣調神經磷酸酶抑制劑係伏環孢素(voclosporin) (Luveniq®) (Busque等人, Am. J. Transplant 11(12):2675-2684, 2011)。伏環孢素係環孢靈A之結構類似物，額外具有單碳延伸，在其一側的鏈上具有雙鍵。伏環孢素及環孢靈A與親環素之結合親和力係類似的；然而，在結合之後，伏環孢素之乙炔基側鏈誘導鈣調神經磷酸酶結構改變，其可導致免疫抑制活性相對於環孢靈A增加。在一些實施例中，鈣調神經磷酸酶抑制劑係環孢靈A (例如格福(gengraf)、Neural®或Sandimmune®)(Canafax及Ascher, Clin. Pharm. 2(6):515-524, 1983；Goring等人, Curr. Med. Res. Opin. 30(8): 1473-87, 2014)、環孢靈類似物(參見例如Wenger等人, Transplant Proc. 18:213-218, 1986；Jeffery, Clin. Biochem. 24:15-21, 1991；Wenger, Angewandte Chem. 24:77-85, 1985；Lazarova等人, Expert Opin. Ther. Patents 13(9):1327-1332, 2003；Thomson, Lancet 338:195, 1991；美國專利第4,885,276號、第7,511,013號、第8,367,053號、第8,481,483號、第9,175,042號、第9,200,038號及第9,226,927號；US 2011/0092669、US 2006/0069016、US 2010/0708671、US 2012/0088734、WO 12/051193、WO 15/31381、WO 12/51194及WO 12/051193)，或環孢靈類似物(參見例如Rothbard等人, Nature 6(11):1253-1257, 2000；Cho等人, Arch. Pharm. Res. 27:662, 2004；US 2012/0157385；及美國專利第6,316,405號)。在一些實施例中，鈣調神經磷酸酶抑制劑係他克莫司，亦稱作FK-506或藤黴素(例如Hecoria®、Prograf®、Astagraf XL®或Protopic®) (Helmschrott等人, Drug Des. Devel. Ther. 9:1217-1224, 2015；Bloom等人, Clin. Transplant 27(6):E685-93, 2013；Riva等人, Fam. Hosp. 41(2):150-168, 2017；

McCormack, Drugs 74917, 2014；Cryan等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180(2): 846-852, 1991；及Graf等人, J. Clin. Rheumatol. 9(5):310-315, 2003)。在一些實施例中，鈣調神經磷酸酶抑制劑係吡美莫司(pimecrolimus) (Elidel®) (Malachowski等人, Pediatr. Dermatol. 33(6): e360-e361, 2016；Eichenfiled及Eichenfield, J. Pediatr. 167(5):1171-1172, 2015)。在一些實施例中，鈣調神經磷酸酶抑制劑係山格力服瑞A (Sanglifehrin A，SFA) (參見例如Hartel等人, Scand. J. Immunol. 63(1):26-34, 2006；Zhang等人, J. Immunol. 166(9):5611-5618, 2001；及Woltman等人, J. Immunol. 172(10): 6482-6489, 2004)。鈣調神經磷酸酶抑制劑之額外實例描述於美國專利第7,041,283號中。

本文所述之組合物、裝置、系統、用途或方法中之任一者的一些實施例包括非鈣調神經磷酸酶抑制劑免疫抑制劑或包括使用非鈣調神經磷酸酶抑制劑免疫抑制劑。

mTOR抑制劑

在一些實施例中，mTOR抑制劑可為雷帕黴素(rapamycin) (mTOR)抑制劑(例如西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®)、依維莫司(everolimus)) (Forster等人, Transplantation 100(11):2461-2470, 2016；Opelz等人, Nephrol. Dial. Transplant. 31(8): 1360-1367, 2016；及Baroja-Mazo等人, World J. Transplant. 6(1): 183-92, 2016)。mTOR抑制劑之另一實例係依維莫司(例如Afinitor®或Zortress®)。mTOR抑制劑之另一實例係達妥昔布(dactolisib) (亦稱作BEZ235或NVP-BEZ235)。mTOR抑制劑之另一實例係替西羅莫司(temsirolimus) (亦稱作CCI-779) (例如Torisel®)。

本文所述之組合物、裝置、系統、用途或方法中之任一者的一些實

施例包括非mTOR抑制劑免疫抑制劑或包括使用非mTOR抑制劑免疫抑制劑。

在一些實施例中，低分子量免疫抑制劑係選自(分子量顯示於括號中)：

a. 環孢靈(1202 Da)；

b. 他克莫司(804 Da)；

c. 甲胺喋呤(454 Da)；

d. 西羅莫司(914 Da)；

e. 依維莫司(958 Da)；

f. 皮質類固醇(360 - 430 Da)；

g. 伏環孢素(1214 Da)；

h. 硫唑嘌呤(277 Da)；及

i. 嘌呤托(Purinethol)或6-MP (6-巰基嘌呤)(152 Da)。

雖然此等物質可經口投與，但是其通常具有不良副作用概況。

在一個實施例中，醫藥調配物係藉由內視鏡、可攝入裝置或含有醫藥調配物之儲集器接近一或多個疾病部位遞送。

胃腸道可使用內視鏡或最近藉由吞咽的可攝入裝置進行成像。GI黏膜之直接觀測可用於偵測如發炎性腸病以及任何平坦型或無蒂病變中之細微的黏膜變化。

內視鏡、可攝入裝置及含有藥物之儲集器

GI黏膜之直接觀測可用於偵測如發炎性腸病以及任何平坦型或無蒂病變中之細微的黏膜變化。胃腸道可使用內視鏡或最近藉由吞咽的可攝入裝置進行成像。

標準結腸鏡檢查背後的技術由具有可轉向尖端之半剛性長插入管(若與結腸進行比較，則其係硬的)組成，該插入管由醫師自外部推入。然而，侵襲性、患者不適、疼痛恐懼以及往往需要清醒鎮靜(conscious sedation)限制了結腸鏡篩查的使用。藉由使用可撓性內視鏡在腸胃道中進行診斷及治療具有重要作用。少數幾家大公司覆蓋了可撓性GI內視鏡檢的大部分市場，這幾家大公司即Olympus Medical Systems Co. (Tokyo, Japan)、Pentax Medical Co. (Montvale, NJ, USA)、Fujinon, Inc. (Wayne, NJ, USA)及Karl Storz GmbH & Co. KG (Tuttlingen, Germany)。

內視鏡可包含導管。舉例而言，導管可為噴霧導管。舉例而言，噴霧導管可出於診斷目的而用於遞送染料。舉例而言，噴霧導管可用於在胃腸道中之疾病部位處遞送治療劑。舉例而言，Olypmus PW-205V為隨時可用的噴霧導管，其能夠在內視鏡檢期間實現有效噴霧以最大限度區分組織結構，但亦可用於遞送藥物至患病組織。

在機器人內視鏡膠囊之綜述Journal of Micro-Bio Robotics 11.1-4 (2016): 1-18中，Ciuti等人聲稱除傳統黏膜觀測(包埋，例如壓力、pH、血液偵測及溫度感測器)之外，微機電系統(MEMS)技術之進展已導致具有增強診斷能力之新型內視鏡膠囊的開發。

然而，內視鏡膠囊不具有自主精確定位部位之能力。其需要醫生經數小時之時段監管以便手動確定位置。在該方面，自主可攝入裝置為有利的。

可攝入裝置亦優於噴霧導管，因為其侵入性較小，從而允許比噴霧導管更頻繁地定期給藥。可攝入裝置之另一個優點為其相對於導管可更簡

易進入胃腸道之某些部分，諸如升結腸、盲腸及小腸之所有部分。

用於定位之方法及機構

除直接觀測胃腸道之外或作為替代方案，可使用一或多個不同機構確定可攝入裝置在胃腸道內之位置。各種實現方式可用於可攝入裝置在胃腸道內之定位。

舉例而言，某些實現方式可包括一或多個電磁感測器線圈、磁場、電磁波、電位值、超音波定位系統、γ閃爍攝影技術或已由其他人描述之其他無線電跟蹤器技術。或者，可使用成像來定位，例如使用解剖標誌或更複雜的基於多個影像之3D重建算法。其他技術依賴於射頻，射頻依賴於置放在體外之感測器來接收由膠囊發射之信號的強度。可攝入裝置亦可基於該裝置周圍介質中之反射光；pH；溫度；攝入後的時間；及/或聲學信號來定位。

本發明提供一種可攝入裝置，以及為了以極高精度確定該可攝入裝置在個體胃腸道內之位置所提供的相關系統及方法。在一些實施例中，可攝入裝置可自主確定其在個體胃腸道內之位置。

通常，可攝入裝置包括一或多個處理裝置及一或多個機器可讀硬體存儲裝置。在一些實施例中，一或多個機器可讀硬體存儲裝置存儲可由一或多個處理裝置執行以確定可攝入裝置在個體胃腸道之一部分中的位置的指令。在某些實施例中，一或多個機器可讀硬體存儲裝置存儲可由一或多個處理裝置執行以將資料傳輸至外部裝置的指令，該外部裝置(例如個體外部之基地台，諸如由個體佩戴的物品所攜帶的基地台)能夠建構資料以確定裝置在個體胃腸道內之位置。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體胃腸道內之位置可經確定以達

到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。在一些實施例中，可攝入裝置在個體胃腸道內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。在此類實施例中，個體之胃腸道部分可包括例如食道、胃、十二指腸、空腸及/或末端迴腸、盲腸及結腸。例示性且非限制性實施例提供於以下實例13中。

在某些實施例中，可攝入裝置在個體食道內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。例示性且非限制性實施例提供於以下實例13中。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體胃內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。例示性且非限制性實施例提供於以下實例13中。

在某些實施例中，可攝入裝置在個體十二指腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。例示性且非限制性實施例提供於以下實例13中。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體空腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。例示性且非限制性實施例提供於以下實例13中。

在某些實施例中，可攝入裝置在個體之末端迴腸、盲腸及結腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體盲腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、

100%之精度。例示性且非限制性實施例提供於以下實例13中。

在此類實施例中，個體之部分胃腸道之一部分可包括例如食道、胃、十二指腸、空腸及/或末端迴腸、盲腸及結腸。

在某些實施例中，可攝入裝置在個體食道內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體胃內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

在某些實施例中，可攝入裝置在個體十二指腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體空腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

在某些實施例中，可攝入裝置在個體之末端迴腸、盲腸及結腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

在一些實施例中，可攝入裝置在個體盲腸內之位置可經確定以達到至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%之精度。

如本文所用，術語「反射率」係指由裝置發射的光反射回裝置且由裝置中或裝置上之偵測器接收所得出的值。舉例而言，在一些實施例中，

此係指由裝置發射之光，其中一部分光由裝置外表面反射，且光由位於裝置中或裝置上之偵測器接收。

如本文所用，術語「照明」係指任何電磁發射。在一些實施例中，照明可在紅外光(IR)、可見光譜及紫外光(UV)之範圍內，且照明可具有以100 nm至1000 nm範圍內之特定波長為中心的大部分功率。在一些實施例中，使用大部分功率限於紅外(750 nm-1000 nm)、紅光(600 nm-750 nm)、綠光(495 nm-600 nm)、藍光(400 nm-495 nm)或紫外(100 nm-400 nm)光譜中之一者的照明可為有利的。在一些實施例中，可使用具有不同波長之複數個照明。出於說明性目的，本文所述之實施例可涉及使用光之綠光或藍光光譜。然而，應理解，此等實施例可使用波長基本上或大致在上文所定義之綠光或藍光光譜內之任何適合之光，且本文所述之定位系統及方法可使用任何適合之光譜。

現參看圖1，其中展示可攝入裝置100之示例實施例的視圖，其可用於鑑別胃腸(GI)道內之位置。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以藉由利用以不同波長之光操作的感測器來自主確定其是否位於胃、小腸之特定部分(諸如十二指腸、空腸或迴腸)或大腸中。另外，可攝入裝置100可經構形以自主確定其是否位於小腸或大腸之某些部分內，諸如十二指腸、空腸、盲腸或結腸。

可攝入裝置100可具有形狀類似於藥丸或膠囊之外殼102。可攝入裝置100之外殼102可具有第一末端部104及第二末端部106。第一末端部104可包括第一壁部108，且第二末端部106可包括第二壁部110。在一些實施例中，可攝入裝置100之第一末端部104及第二末端部106可單獨製造，且可藉由連接部分112附連在一起。

在一些實施例中，可攝入裝置100可包括光學透明窗口114。光學透明窗口114對於可見光譜、紅外光譜或紫外光譜中之各種類型之照明可為透明的，且可攝入裝置100可具有位於外殼102內且在透明窗口114後方的各種感測器及照明器。此可允許可攝入裝置100經構形以經由透明窗口114將不同波長之照明傳輸至可攝入裝置100之外殼102外部的環境，且偵測自外殼102外部的環境穿過透明窗口114反射回來的一部分照明的反射率。可攝入裝置100可隨後使用所偵測之反射率程度以確定可攝入裝置100在胃腸道內之位置。在一些實施例中，光學透明窗口114可具有任何形狀及尺寸，且可環繞可攝入裝置100之周邊。在此情況下，可攝入裝置100可具有多組感測器及照明器，其位於窗口114後方方位不同的位置。

在一些實施例中，可攝入裝置100可視情況在第二壁部110中包括開口116。在一些實施例中，第二壁部110可經構形以圍繞可攝入裝置100之縱向軸線旋轉(例如，借助於可攝入裝置100內所容納之適合之電動機或其他致動器)。此可允許可攝入裝置100經由開口116自胃腸道獲得流體樣品，或將物質釋放至胃腸道中。

圖2展示可攝入裝置100之分解視圖。在一些實施例中，可攝入裝置100可視情況包括旋轉總成118。視情況選用之旋轉總成118可包括由微控制器(例如耦合至印刷電路板120之微控制器)驅動的電動機118-1、旋轉位置感測環118-2及經構形以緊密地適配在第二末端部104內的儲存子單元118-3。在一些實施例中，旋轉總成118可引起第二末端部104及開口116相對於儲存子單元118-3旋轉。在一些實施例中，在充當儲存室之儲存子單元118-3的側面上可存在腔體。當開口116與儲存子單元118-3之側面上的腔體對準時，儲存子單元118-3之側面上的腔體可暴露於可攝入裝置100

之外殼102外部的環境。在一些實施例中，在將可攝入裝置100投與個體之前，儲存子單元118-3可裝載有藥劑或其他物質。在此情況下，藥劑或其他物質可藉由將開口116與儲存子單元118-3內之腔體對準而自可攝入裝置100釋放。在一些實施例中，儲存子單元118-3可經構形以容納自胃腸道獲得之流體樣品。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以將開口116與儲存子單元118-3內之腔體對準，由此允許來自胃腸道之流體樣品進入儲存子單元118-3內之腔體。隨後，可攝入裝置100可經構形以藉由使第二末端部106相對於儲存子單元118-3進一步旋轉來密封儲存子單元118-3內之流體樣品。在一些實施例中，儲存子單元118-3亦可含有親水性海綿，其可使得可攝入裝置100更好地將某些類型之流體樣品吸入可攝入裝置100中。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以回應於確定可攝入裝置100已到達胃腸道內之預定位置，自胃腸道內獲得樣品或將物質釋放至胃腸道中。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以回應於確定可攝入裝置已進入小腸之空腸部分(例如，如藉由關於圖9論述之過程900所確定)而獲得來自胃腸道之流體樣品。能夠獲得樣品或釋放物質之其他可攝入裝置論述於2013年2月15日申請之共同讓渡的PCT申請案第PCT/CA2013/000133號、共同讓渡的美國臨時申請案第62/385,553號及共同讓渡的美國臨時申請案第62/376,688號，其各自以全文引用的方式併入本文中。應理解，任何適合之獲得樣品或釋放物質的方法可併入至本文所揭示之可攝入裝置的一些實施例中，且用於確定可攝入裝置之位置的系統及方法可併入至任何適合類型之可攝入裝置中。

可攝入裝置100可包括印刷電路板(PCB) 120及經構形以向PCB 120供電之電池128。PCB 120可包括可程式化微控制器，及用於保存及執行

用於協調可攝入裝置100之操作的韌體或軟體及可攝入裝置100之各種組件的控制及記憶體電路。舉例而言，PCB 120可包括用於存儲資料(諸如由感測子單元126收集的量測資料集)之記憶體電路，或有待由控制電路執行以實施定位過程(諸如本文中論述之過程中之一或多者，包括下文結合一或多個相關流程圖論述之過程)的指令。PCB 120可包括偵測器122及照明器124，其一起形成感測子單元126。在一些實施例中，PCB 120內之控制電路可包括處理單元、通信電路或用於操作可攝入裝置100之任何其他適合類型之電路。出於說明性目的，僅展示形成單個感測子單元126之單個偵測器122及單個照明器124。然而，應理解，在一些實施例中，在可攝入裝置100內可存在多個感測子單元，各自具有單獨的照明器及偵測器。舉例而言，圍繞PCB 120之周邊可存在以方位角隔開的多個感測子單元，其可使得可攝入裝置100能夠傳輸照明且偵測圍繞裝置之周邊的所有方向上的反射或環境光。在一些實施例中，感測子單元126可經構形以使用照明器124來產生照明，其在遠離可攝入裝置100之徑向方向上經引導通過窗口114。此照明可反射離開可攝入裝置100外部之環境，且經由窗口114返回至可攝入裝置100之反射光可由偵測器122偵測為反射。

在一些實施例中，窗口114可具有任何適合之形狀及尺寸。舉例而言，窗口114可圍繞可攝入裝置100之整個周邊延伸。在一些實施例中，可存在位於窗口後方不同位置處的複數個感測子單元(例如類似於感測子單元126)。舉例而言，三個感測子單元可位於窗口後方的同一縱向位置處，但方位角間隔120度。此可使得可攝入裝置100能夠在可攝入裝置100周圍之所有方向上徑向傳輸照明，且量測各對應的反射率。

在一些實施例中，照明器124可能能夠以紫外、紅外或可見光譜中之

各種不同波長產生照明。舉例而言，照明器124可藉由使用紅-綠-藍發光二極體封裝(RGB-LED)來實現。此等類型之RGB-LED封裝能夠發射紅光、藍光或綠光照明，或紅光、藍光或綠光照明之組合。類似地，偵測器122可經構形以感測與由照明器124產生之照明相同波長的反射光。舉例而言，若照明器124經構形以產生紅光、藍光或綠光照明，則偵測器122可經構形以偵測由紅光、藍光或綠光照明產生之不同反射率(例如經由使用經適當構形之光電二極體)。此等偵測到的反射率可由可攝入裝置100存儲(例如在PCB 120之記憶體電路內)，且隨後可由可攝入裝置100用於確定可攝入裝置100在胃腸道內之位置(例如經由使用過程500 (圖5)、過程600 (圖6)或過程900 (圖9))。

應理解，可攝入裝置100意欲為說明性的而非限制性的。應理解，對關於圖1及圖2所述之各種裝置及機構的一般形狀及結構的修改可在不顯著改變裝置及機構之功能及操作的情況下進行。舉例而言，可攝入裝置100可具有由單件模製塑膠形成的外殼，而非劃分成第一末端部104及第二末端部106。作為替代實例，窗口114在可攝入裝置100內之位置可移動至某一其他位置，諸如可攝入裝置100之中心或可攝入裝置100之一個端部。此外，關於圖1-10所論述之系統及方法可在任何適合類型之可攝入裝置上實施，其限制條件為可攝入裝置能夠在某種程度上偵測反射率或照明水準。舉例而言，在一些實施例中，可攝入裝置100可經修改以用影像感測器置換偵測器122，且可攝入裝置可經構形以藉由將所記錄之影像分解成其各個光譜分量來量測紅光、藍光或綠光之相對水準。可用以實施關於圖1-11所論述之系統及方法之具有定位能力之可攝入裝置的其他實例論述於2015年9月25日申請之共同擁有的PCT申請案第PCT/US2015/052500號

中，其以全文引用的方式併入本文中。此外，應注意，在任一個實施例中所述之特徵及限制可應用於本文之任何其他實施例，且與一個實施例相關之描述及實例可以適合之方式與任何其他實施例組合。

圖3為根據本發明之一些實施例之可攝入裝置在通過胃腸(GI)道之示例移行過程中的圖式。可攝入裝置300可包括本發明中所論述之任何其他可攝入裝置(例如可攝入裝置100(圖1))之任何部分，且可為具有定位能力之任何適合類型之可攝入裝置。舉例而言，可攝入裝置300可為無視情況選用之開口116 (圖1)或視情況選用之旋轉總成118 (圖2))之可攝入裝置100的一個實施例。在一些實施例中，可攝入裝置300可由個體攝入，且隨著可攝入裝置300穿過胃腸道，可攝入裝置300可經構形以確定其在胃腸道內之位置。舉例而言，可攝入裝置300之運動及由可攝入裝置300 (例如經由偵測器122 (圖2))所偵測之光量可基本上視可攝入裝置300在胃腸道內之位置而變化，且可攝入裝置300可經構形以使用此資訊來確定可攝入裝置300在胃腸道內之位置。舉例而言，可攝入裝置300可偵測來自周圍環境之環境光或基於由可攝入裝置300產生之照明(例如由照明器124 (圖1)產生)之反射率，且使用此資訊經由諸如本文所述之方法來確定可攝入裝置300之位置。可攝入裝置300之當前位置及可攝入裝置300偵測到在胃腸道之各個部分之間的每一移行的時間可隨後由可攝入裝置300存儲(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)中)，且可用於任何適合之目的。

在攝入可攝入裝置300不久之後，可攝入裝置將穿越可連接個體口腔與胃306之食道302。在一些實施例中，可攝入裝置300可經構形以藉由量測可攝入裝置300周圍環境中之光的量及類型(例如經由偵測器122 (圖2))來確定其已進入食道部分胃腸道。舉例而言，與在胃腸道內所偵測之光的

水準相比，可攝入裝置300可(例如經由偵測器122 (圖2))在個體體外偵測到可見光譜中較高水準之光。在一些實施例中，可攝入裝置300可具有先前存儲的指示當在體外時所偵測之典型光水準的資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)上)，且可攝入裝置300可經構形以當所偵測之光水準(例如經由偵測器122 (圖2)偵測)已降低超過臨限值位準(例如降低至少20-30%)足夠的時間段(例如5.0秒)時，確定已進入身體。

在一些實施例中，可攝入裝置300可經構形以藉由通過括約肌304來偵測自食道302至胃306之移行。在一些實施例中，可攝入裝置300可經構形以至少部分地基於複數個參數來確定其是否已進入胃306，該等參數諸如(但不限於)使用光或溫度量測(例如經由偵測器122 (圖2)或經由可攝入裝置300內之溫度計)、pH量測(例如經由可攝入裝置300內之pH計)、時間量測(例如經由使用包括在PCB 120 (圖2)內之時鐘電路所偵測)或任何其他適合之資訊。舉例而言，可攝入裝置300可經構形以在偵測到可攝入裝置300之量測溫度超過31攝氏度之後，確定可攝入裝置300已進入胃306。另外或替代地，可攝入裝置300可經構形以在攝入可攝入裝置300之時間已過去一分鐘(或另一預設持續時間參數、80秒、90秒等)之後，或自可攝入裝置300偵測到其已進入胃腸道之時間開始的一分鐘(或另一預設持續時間參數、80秒、90秒等)，自動確定其已進入胃306。

胃306為相對較大的開放海綿狀器官，且因此可攝入裝置300可具有相對大的運動範圍。相比之下，可攝入裝置300之運動在共同形成小腸之十二指腸310、空腸314及迴腸(未示出)的管狀結構內相對受限。另外，胃306之內部具有與十二指腸310及空腸314不同的光學特性，其可使得可攝入裝置300能夠經由適當使用所量測之反射率(例如經由使用由偵測器122

(圖2)量測之反射率)來偵測自胃306至十二指腸310之移行，如結合過程600 (圖6))所用。

在一些實施例中，可攝入裝置300可經構形以偵測經由幽門308自胃306至十二指腸310之幽門移行。舉例而言，在一些實施例中，可攝入裝置300可經構形以週期性產生綠光及藍光波長之照明(例如經由照明器124 (圖2))，且量測所得反射率(例如經由偵測器122 (圖2))。可攝入裝置300可經構形以隨後使用所偵測之綠光反射率與所偵測之藍光反射率之比率來確定可攝入裝置300是否位於胃306或十二指腸310內(例如經由過程600 (圖6))。進而，此可使得可攝入裝置300能夠偵測自胃306至十二指腸310之幽門移行，其實例參照圖6加以論述。

類似地，在一些實施例中，可攝入裝置300可經構形以偵測自十二指腸310至胃306之反向幽門移行。可攝入裝置300將通常自然地自胃306轉移至十二指腸310，且繼續向空腸314及胃腸道之其餘部分轉移。然而，類似於其他攝入物質，由於個體之運動或由於器官與胃腸道之自然行為，可攝入裝置300有時可自十二指腸310轉回至胃306。為適應此可能性，可攝入裝置300可經構形以繼續週期性產生綠光及藍光波長之照明(例如經由照明器124 (圖2))，且量測所得反射率(例如經由偵測器122 (圖2))以偵測可攝入裝置300是否已返回至胃306。參照圖6更詳細地描述例示性偵測過程。

在進入十二指腸310後，可攝入裝置300可經構形以偵測經由十二指腸空腸彎曲部312至空腸314之移行。舉例而言，可攝入裝置300可經構形以使用反射來偵測空腸314內之蠕動波，其係由襯砌空腸314之壁的平滑肌組織的收縮引起。詳言之，可攝入裝置300可經構形以足夠高的頻率開

始週期性傳輸照明(且量測所得反射率(例如經由感測子單元126之偵測器122及照明器124 (圖2))，以便偵測空腸314內的肌肉收縮。可攝入裝置300可隨後回應於已偵測到第一肌肉收縮或預定數目的肌肉收縮(例如在已依次偵測到三個肌肉收縮之後)確定其已進入空腸314。亦參照圖4論述可攝入裝置300與空腸314之壁的相互作用，且參照圖9更詳細地描述此偵測過程之實例。

圖4為根據本發明之一些實施例之可攝入裝置在通過空腸之示例移行過程中的圖式。圖式410、420、430及440描繪穿過空腸(例如空腸314)時之可攝入裝置400，及可攝入裝置400如何與由空腸之壁406A及406B (統稱為壁406)形成之蠕動波相互作用。在一些實現方式中，可攝入裝置400可包括本發明中所論述之任何其他可攝入裝置(例如可攝入裝置100 (圖1)或可攝入裝置300 (圖3))的任何部分，且可為具有定位能力之任何適合類型之可攝入裝置。舉例而言，可攝入裝置400可基本上類似於可攝入裝置300 (圖3)或可攝入裝置100 (圖1)，其中窗口404與窗口114 (圖1)相同，且感測子單元402與感測子單元126 (圖2)相同。

圖式410描繪當空腸之壁406鬆弛時空腸內之可攝入裝置400。在一些實施例中，空腸之約束管樣結構自然地引起可攝入裝置400沿著空腸之長度縱向定向，其中窗口404面向壁406。在此定向中，可攝入裝置400可使用感測子單元402來產生朝向壁406定向之照明(例如經由照明器124 (圖2))，且偵測自壁406反射且經由窗口404返回之照明部分的所得反射率(例如經由偵測器122 (圖2))。在一些實施例中，可攝入裝置400可經構形以使用感測子單元402來產生照明且以足夠的頻率量測所得反射率來偵測空腸內之蠕動波。舉例而言，在健康人類個體中，蠕動波可以大致0.1 Hz至

0.2 Hz之頻率出現。因此，可攝入裝置400可經構形以產生照明且至少每2.5秒量測一次所得反射率(亦即偵測0.2 Hz信號所必需之最小頻率)，且較佳以較高的頻率(諸如每0.5秒一次)量測，由於可獲得更多資料點，故其可提高偵測過程之總體可靠性。應理解，可攝入裝置400無需以精確間隔收集量測結果，且在一些實施例中，可攝入裝置400可適於分析以更不規律的間隔收集的資料，其限制條件為仍存在足夠數目的適當間隔之資料點來偵測0.1 Hz至0.2 Hz信號。

圖式420描繪當空腸之壁406開始收縮且形成蠕動波時空腸內之可攝入裝置400。圖式420描繪在空腸內形成蠕動波之壁406A的收縮部分408A及壁406B之收縮部分408B (統稱為壁406之收縮部分408)。隨著壁406之不同部分收縮及鬆弛，蠕動波沿著空腸之長度行進，使其看起來如同壁406之收縮部分408沿著空腸之長度行進(亦即如圖式410-430中自左至右行進的收縮部分408所描繪)。當在此位置中時，可攝入裝置400可偵測到與不存在蠕動波時所偵測(例如當可攝入裝置400在圖式410中指定之位置時所偵測)類似之水準的反射率(例如經由使用感測子單元126之照明器124及偵測器122 (圖2))。

圖式430描繪當空腸之壁406繼續收縮擠壓可攝入裝置400周圍時空腸內之可攝入裝置400。隨著蠕動波沿著空腸之長度行進，壁406之收縮部分408可緊緊圍繞可攝入裝置400擠壓，使得壁406之內表面與窗口404接觸。當在此位置中時，可攝入裝置400可偵測作為由感測子單元402產生之照明的結果而偵測到的反射率的變化。所量測之反射率之變化的絕對值可視數種因素而定，諸如窗口404之光學特性、照明之光譜分量及壁406之光學特性。然而，可攝入裝置400可經構形以隨時間推移存儲具有反射

率值之資料集，且搜尋與蠕動波之頻率一致的資料集中之週期性變化(例如藉由分析頻域中之資料集，且搜尋0.1 Hz至0.2 Hz之峰值)。此可使得可攝入裝置400能夠偵測因蠕動波所致的肌肉收縮，而無需預知由於偵測蠕動波之肌肉收縮而可能發生的反射信號幅度的確切變化。參照圖9進一步論述用於偵測肌肉收縮之實例程序，且參照圖10論述在可攝入裝置400位於空腸內時所收集之反射率資料集的實例。

圖式440描繪當蠕動波已移動經過可攝入裝置400時空腸內之可攝入裝置400。圖式440描繪在已移動經過可攝入裝置400末端之空腸內形成蠕動波的收縮部分408。隨著壁406之不同部分收縮及鬆弛，蠕動波沿著空腸之長度行進，使其看起來如同壁406之收縮部分408沿著空腸之長度行進(亦即如圖式410-430中自左至右行進的收縮部分408所描繪)。當在此位置中時，可攝入裝置400可偵測到與不存在蠕動波時所偵測(例如當可攝入裝置400在圖式410或圖式420中指定之位置時所偵測)類似之水準的反射率(例如經由使用感測子單元126之照明器124及偵測器122 (圖2))。

視個體之物種而定，蠕動波可能會以相對可預測的規律發生。在蠕動波已通過可攝入裝置400之後(例如，如圖式440中所描繪)，空腸之壁406可再次鬆弛(例如，如圖式410中所描繪)，直至開始形成下一個蠕動波。在一些實施例中，可攝入裝置400可經構形以在胃腸道內時繼續收集反射率值資料，且可隨時間推移存儲具有反射率值的資料集。此可允許可攝入裝置400在蠕動波通過可攝入裝置400時偵測每一個肌肉收縮(例如，如圖式430中所描繪)，且可使得可攝入裝置400既能夠計數發生肌肉收縮之數目，亦能夠確定可攝入裝置400之當前位置在空腸內。舉例而言，可攝入裝置400可經構形以在胃或十二指腸內時監測可能的肌肉收縮，且可

回應於偵測到與蠕動波一致的肌肉收縮而確定可攝入裝置400已移動至空腸。

圖5為說明可攝入裝置使用之定位過程之一些態樣的流程圖。雖然出於說明之目的可結合可攝入裝置100來描述圖5，但此並不意欲為限制性的，且圖5中所述之定位程序500之部分或整體可應用於本申請案中所論述之任何裝置(例如，可攝入裝置100、300及400)，且可使用該等可攝入裝置中之任一者進行圖5中所述之過程的一或多個部分。此外，圖5之特徵可與本申請案中所述之任何其他系統、方法或過程組合。舉例而言，圖5中之過程的部分可整合至由圖6所述之幽門移行偵測程序或由圖9所述之空腸偵測過程中或與之組合。

在502處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)收集環境光之量測結果(例如經由偵測器122 (圖2))。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以週期性量測(例如經由偵測器122 (圖2))可攝入裝置100周圍之環境中的環境光水準。在一些實施例中，所量測之環境光的類型可視可攝入裝置100內之偵測器122的構形而定。舉例而言，若偵測器122經構形以量測光之紅光、綠光及藍光波長，則可攝入裝置100可經構形以量測來自周圍環境之紅光、綠光及藍光的環境量。在一些實施例中，在體外區域(例如正向個體投與可攝入裝置100之充分照亮的房間)及個體之口腔中由可攝入裝置100量測之環境光之量將大於當在食道、胃或胃腸道之其他部分(例如食道302、胃306、十二指腸310或空腸314 (圖3))內時由可攝入裝置100量測之環境光水準。

在504處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定(例如經由PCB 120內之控制電路(圖2))可攝入裝置是否已偵測到進入胃腸道。舉

例而言，可攝入裝置100可經構形以確定何時最新的環境光量測結果(例如在502處收集之量測結果)指示可攝入裝置已進入胃腸道。舉例而言，第一次在502處可攝入裝置100收集環境光之量測結果時，可攝入裝置100可將該量測結果(例如經由PCB 120內之存儲電路(圖2))存儲為體外之典型環境光水準。可攝入裝置100可經構形以隨後將環境光之最新量測結果與體外之典型環境光水準進行比較(例如經由PCB 120內之控制電路(圖2))，且當環境光之最新量測結果基本上小於體外之典型環境光水準時，確定可攝入裝置100已進入胃腸道。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以回應於確定環境光之最新量測結果小於或等於體外之典型環境光水準之20%，偵測到其已進入胃腸道。若可攝入裝置100確定其已偵測到進入胃腸道(例如可攝入裝置100已至少進入食道302 (圖3))，則過程500進行至506。或者，若可攝入裝置100確定其尚未偵測到進入胃腸道(例如由於最新量測結果類似於體外之典型環境光水準)，則過程500返回至502，其中可攝入裝置100收集進一步的量測結果。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以等待預定量的時間(例如五秒、十秒等)，且隨後收集來自可攝入裝置100周圍之環境之環境光水準的另一量測結果。

在506處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)等待自食道至胃(例如自食道302至胃306 (圖3))之移行。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以在進入胃腸道後等待預定時間段之後確定其已進入胃(例如胃306 (圖3))。舉例而言，人類患者之典型食道移行時間可為約15-30秒。在此情況下，在504處偵測到可攝入裝置100已進入胃腸道之後(亦即，在偵測到可攝入裝置100已至少到達食道302 (圖3)之後)，可攝入裝置100可經構形以等待一分鐘或比典型食道移行時間(例如90秒)更長的類似時間量，

隨後自動確定可攝入裝置100已至少進入胃(例如胃306 (圖3))。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)亦可基於pH或溫度之量測結果確定其已進入胃。舉例而言，可攝入裝置100可經構形成若可攝入裝置之溫度已升高至至少31攝氏度(亦即與胃內溫度一致)，或若所量測之可攝入裝置100周圍環境之pH具有足夠的酸性(亦即與胃內可發現之胃液的酸性性質一致)，則確定其已進入胃。

在508處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)存儲指示可攝入裝置已進入胃(例如胃306 (圖3))之資料。舉例而言，在506處等待足夠量的時間之後，可攝入裝置100可存儲指示可攝入裝置100已至少進入胃之資料(例如在PCB 120之存儲電路(圖2)內)。一旦可攝入裝置100至少到達胃，過程500進行至510，其中可攝入裝置100可經構形以收集資料來偵測進入十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))。

在一些實施例中，過程500亦可同時自508進行至520，其中可攝入裝置100可經構形以收集資料以便偵測肌肉收縮且偵測進入空腸(例如空腸314 (圖3))。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以同時在516-518處監測進入十二指腸，以及在520-524處偵測進入空腸。此可允許可攝入裝置100測定其何時已進入空腸(例如由於偵測肌肉收縮)，即使在其未能首先偵測到進入十二指腸時(例如由於可攝入裝置通過十二指腸之移行時間極快)。

在510處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)在胃(例如胃306 (圖3))中時收集綠光及藍光反射率程度之量測結果(例如經由使用感測子單元126之照明器124及偵測器122 (圖2))。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以在胃中時週期性收集綠光及藍光反射率程度之量測結果。舉例

而言，可攝入裝置100可經構形以每五至十五秒傳輸綠光照明及藍光照明(例如經由照明器124 (圖2))，且量測所得反射率(例如經由偵測器122 (圖2))。每當可攝入裝置100收集一組新的量測結果時，量測結果可添加至存儲的資料集(例如存儲在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)中。可攝入裝置100可隨後使用此資料集來測定可攝入裝置100是否仍在胃(例如胃306 (圖3))或十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))內。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)可經構形以基於在大致綠光光譜(495-600 nm)中產生第一波長之照明來偵測第一反射率，及基於在大致藍光光譜(400-495 nm)中產生第二波長之照明來偵測第二反射率。在一些實施例中，可攝入裝置可確保綠光光譜中之照明與藍光光譜中之照明的波長間隔至少50 nm。此可使得可攝入裝置100在偵測反射率(例如經由偵測器122 (圖2))時能夠充分區分兩種波長。應理解，間隔50 nm意欲為說明性而非限制性的，且視可攝入裝置100內之偵測器的精度而定，有可能使用較小的間隔。

在512處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)基於綠光與藍光(G/B)反射率程度之比率確定(例如使用PCB 120內之控制電路(圖2))可攝入裝置是否已偵測到自胃(例如胃306 (圖3))至十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))之移行。舉例而言，可攝入裝置100可(例如自PCB 120之記憶體電路(圖2))獲得含有在相應時間所量測之綠光反射率與藍光反射率之相應比率的歷史資料的資料集。一般而言，與由胃(例如胃306 (圖3))反射之綠光與藍光之比率相比，人類個體之十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))反射更高之綠光與藍光之比率。基於此，可攝入裝置100可經構形以自資料集獲取代表最近量測結果之第一組比率，且將其與來自資料集之代表過

去量測結果之第二組比率進行比較。當可攝入裝置100確定第一組比率之平均值基本上大於第二組比率之平均值(亦即，經反射之綠光與經反射之藍光的比率已增加)時，可攝入裝置100可確定其已自胃(例如胃306 (圖3))進入十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))。若可攝入裝置100偵測到自胃(例如胃306 (圖3))至十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))之移行，則過程500進行至514，其中可攝入裝置100存儲指示可攝入裝置100已進入十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))之資料。或者，若可攝入裝置確定可攝入裝置尚未自胃(例如胃306 (圖3))移行至十二指腸(例如十二指腸310(圖3))，則過程500返回至510以在仍處於胃(例如胃306 (圖3))中時收集更多的綠光與藍光反射率程度之量測結果。參照圖6更詳細地論述使用綠光及藍光反射率之量測來監測胃與十二指腸之間之移行的示例程序。

在一些實施例中，第一次可攝入裝置100偵測到自胃(例如胃306 (圖3))至十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))之移行時，可攝入裝置100可經構形以採取第二組資料(例如先前在胃306 (圖3)中記錄之一組資料)之平均值且將其作為在胃(例如胃306 (圖3))內所偵測之綠光與藍光之典型比率存儲(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。此存儲之資訊可稍後供可攝入裝置100使用以確定可攝入裝置100何時由於反向幽門移行自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))重新進入胃(例如胃306 (圖3))。

在514處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)存儲指示可攝入裝置已進入十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))之資料。舉例而言，可攝入裝置100可在本地存儲器(例如PCB 120之記憶體電路)內存儲指示可攝入裝置100目前處於十二指腸中之旗標。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可存儲指示當可攝入裝置100進入十二指腸時之時間的時戳。一旦

可攝入裝置100到達十二指腸，過程500進行至520，其中可攝入裝置100可經構形以收集資料以便偵測肌肉收縮且偵測進入空腸(例如空腸314 (圖3))。過程500亦自514進行至516，其中可攝入裝置100可經構形以收集資料附加資料以便偵測自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))重新進入胃(例如胃306 (圖3))。

在516處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)在十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))中時收集綠光及藍光反射率程度之量測結果(例如經由感測子單元126 (圖2))。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以在十二指腸中時週期性收集綠光及藍光反射率程度之量測結果(例如經由感測子單元126 (圖2))，類似於在510處在胃中時進行之量測。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以每五至十五秒傳輸綠光照明及藍光照明(例如經由照明器124 (圖2))，且量測所得反射率(例如經由偵測器122 (圖2))。每當可攝入裝置100收集一組新的量測結果時，量測結果可添加至存儲的資料集(例如存儲在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)中。可攝入裝置100可隨後使用此資料集來確定可攝入裝置100是否仍在十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))內，或可攝入裝置100是否已移行回至胃(例如胃306 (圖3))中。

在518處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)基於所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率來確定自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))至胃(例如胃306 (圖3))之移行。在一些實施例中，可攝入裝置100可比較由可攝入裝置100新近收集之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率(例如在516處收集之量測結果)，且確定所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率是否類似於在胃(例如胃306 (圖3))中所見之所量測之綠光反射率程度與所

量測之藍光反射率程度之平均比率。舉例而言，可攝入裝置100可擷取指示胃中所見之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率的資料(例如來自PCB 120之記憶體電路(圖2))，且若新近量測之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率足夠類似於胃中之平均水準(例如在胃中所見之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率的20%內，或在任何其他適合之臨限值位準內)，則確定可攝入裝置100已移行回至胃。若可攝入裝置偵測到自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))至胃(例如胃306 (圖3))之移行，則過程500進行至508以存儲指示可攝入裝置已進入胃(例如胃306 (圖3))之資料且繼續監測進一步的移行。或者，若可攝入裝置未偵測到自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))至胃(例如胃306 (圖3))之移行，則過程500進行至516以收集在十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))中時綠光及藍光反射率程度之額外量測結果，其可用於連續監測可能移行回至胃中。參照圖6更詳細地論述使用綠光及藍光反射率之量測來監測胃與十二指腸之間之移行的示例程序。

在520處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)在十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))中時收集反射率程度之週期性量測結果(例如經由感測子單元126 (圖2))。在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)亦可在胃中時收集類似的週期性量測結果。在一些實施例中，此等週期性量測可使得可攝入裝置100能夠偵測肌肉收縮(例如因蠕動波所致的肌肉收縮，如參照圖4所論述)，其可指示進入空腸(例如空腸314 (圖3))。可攝入裝置100可經構形以使用任何適合之照明波長或照明波長之組合收集週期性量測結果(例如藉由使用照明器124產生照明，且使用偵測器122 (圖2)偵測所得反射率)。舉例而言，在一些實施例中，可攝

入裝置100可經構形以產生紅光、綠光及藍光照明，存儲指示紅光、綠光及藍光照明之單獨資料集，且分別分析該等資料集中之每一者以搜尋所記錄之資料中指示所偵測之肌肉收縮的頻率分量。在一些實施例中，在520處由可攝入裝置100收集之量測結果可足夠快速以偵測個體之蠕動波。舉例而言，在健康人類個體中，蠕動波可以大致0.1 Hz至0.2 Hz之頻率出現。因此，可攝入裝置400可經構形以產生照明且至少每2.5秒量測一次所得反射率(亦即偵測0.2 Hz信號所必需之最小頻率)，且較佳以較高頻率(諸如每0.5秒一次或更快)量測，並將指示所得反射率之值存儲在資料集中(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。在收集附加資料之後(例如在收集一個新資料點或預定數目個新資料點之後)，過程500進行至522，其中可攝入裝置100確定是否已偵測到肌肉收縮。

在522處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)基於反射率程度之量測結果(例如由感測子單元126 (圖2)所收集)確定(例如經由PCB 120內之控制電路(圖2))可攝入裝置是否偵測到肌肉收縮。舉例而言，可攝入裝置100可獲得作為在520處進行之量測的結果而存儲的固定量的資料(例如自PCB 120內之記憶體電路(圖2)擷取過去一分鐘之資料)。可攝入裝置100可隨後將所獲得之資料轉化成頻域，且搜尋與蠕動波一致的頻率範圍內的峰值。舉例而言，在健康人類個體中，蠕動波可以大致0.1 Hz至0.2 Hz之頻率出現，且可攝入裝置100可經構形以搜尋高於臨限值0.1 Hz與0.2 Hz之間的資料的頻域表示中之峰值。若可攝入裝置100基於反射率程度(例如基於偵測到0.1 Hz與0.2 Hz之間的資料的頻域表示中之峰值)偵測到收縮，則過程500進行至524以存儲指示該裝置已進入空腸之資料。或者，若可攝入裝置100未偵測到肌肉收縮，則過程500進行至520以收集

在十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))中之反射率程度的週期性量測結果。在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)可存儲指示偵測到肌肉收縮之資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)，且過程500將不會自522進行至524，直至已偵測到足夠數目的肌肉收縮。

在524處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)存儲指示該裝置已進入空腸(例如空腸314 (圖3))之資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。舉例而言，回應於在522處偵測到已發生肌肉收縮，可攝入裝置100可確定其已進入空腸314，且不再位於十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))或胃(例如胃306 (圖3))內。在一些實施例中，可攝入裝置100可在空腸中時繼續量測肌肉收縮，且可存儲指示隨時間推移之肌肉收縮之頻率、數目或強度的資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可經構形以監測一或多個移行。此類移行可包括自空腸至迴腸之移行、自迴腸至盲腸之回盲部移行、自盲腸至結腸之移行，或偵測自身體排出(例如藉由量測反射率、溫度或環境光水準)。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)亦可在已偵測到進入十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))後經過預定量的時間之後確定其已進入空腸(例如空腸314 (圖3))。舉例而言，禁止自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))返回胃(例如胃306 (圖3))之反向幽門移行，可攝入裝置在健康人類個體中自十二指腸到達空腸之典型移行時間不到三分鐘。在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)可因此經構形以在十二指腸內耗費至少三分鐘之後自動確定其已進入空腸。此確定可與基於所量測之肌肉收縮做出的確定(例如在522處做出的確定)分開進行，且在一些實施例中，可攝入裝置100可回應於偵測到肌肉收縮，

或在進入十二指腸已過去三分鐘之後(例如，藉由在514處指示可攝入裝置進入十二指腸之時間的存儲資料所確定)而確定其已進入空腸。

出於說明之目的，過程500之512-518描述可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)量測綠光反射率及藍光反射率，計算兩種反射率之比率，且使用此資訊確定可攝入裝置何時已移行至十二指腸與胃之間。然而，在一些實施例中，可使用除綠光及藍光以外的其他波長之光，其限制條件為所選擇之光的波長在胃及十二指腸內具有不同的反射特性(例如由於胃組織及十二指腸組織之不同反射係數)。

應理解，本發明中包括圖5在內之流程圖的步驟及描述僅用於說明。包括圖5在內之流程圖的步驟及描述中之任一者可在不背離本發明之範疇的情況下加以修改、省略、重排、以交替順序或並行地進行、步驟中之兩者或更多者可加以組合或可添加任何附加步驟。舉例而言，可攝入裝置100可並行地計算多個資料集之平均值及標準差，以便加速總體計算時間。作為另一個實例，可攝入裝置100可收集資料週期性量測結果且偵測可能的肌肉收縮(例如在520-522處)，同時收集綠光及藍光反射率程度以確定往返於胃及十二指腸的移行(例如在510-518處)。此外，應注意，圖5之步驟及描述可與本申請案中所述之任何其他系統、裝置或方法(包括過程600 (圖6)及900 (圖9))組合，且在本申請中所論述之可攝入裝置或系統(例如可攝入裝置100、300或400)中之任一者可用於執行圖5中之一或多個步驟。

圖6為根據本發明之一些實施例說明用於偵測自胃至十二指腸及自十二指腸返回胃之移行之過程的一些態樣的流程圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸(GI)道而確定其位置時使用。在一些實施例中，過程600可

在可攝入裝置首先偵測到其已進入胃時開始，且只要可攝入裝置確定其在胃或十二指腸內就會繼續。在一些實施例中，過程600可僅在可攝入裝置確定其已進入空腸或以其他方式經過十二指腸及胃時終止。雖然出於說明之目的可結合可攝入裝置100來描述圖6，但此並不意欲為限制性的，且圖6中所述之十二指腸偵測過程600之部分或整體可應用於本申請案中所論述之任何裝置(例如，可攝入裝置100、300及400)，且可使用該等可攝入裝置中之任一者進行圖6中所述之過程的一或多個部分。此外，圖6之特徵可與本申請案中所述之任何其他系統、方法或過程組合。舉例而言，由圖6中之過程所述之過程的部分可整合至參照圖5所論述之過程500中。

在602處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)擷取具有隨時間推移所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的資料集(例如來自PCB 120內之記憶體電路(圖2))。舉例而言，可攝入裝置100可自PCB 120擷取含有最近記錄之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率(例如在過程500之510或516處所記錄(圖5))的資料集。在一些實施例中，所擷取之資料集可包括隨時間推移所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度的比率。參照圖7及圖8進一步論述所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的資料集的示例圖。

在604處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)包括資料集中所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的新的量測結果(例如用感測子單元126 (圖2)所得到)。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以藉由傳輸綠光及藍光照明(例如經由照明器124 (圖2))，偵測歸因於綠光及藍光照明而接收之反射量(例如經由偵測器122 (圖2))，及存儲指

示所接收之反射量的資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)中)來偶爾記錄新的資料。可攝入裝置100可經構形以每五至十五秒或在任何其他便利的時間間隔下記錄新的資料。出於說明之目的，可攝入裝置100描述為存儲及擷取所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率(例如，若所偵測之綠光反射量與在給定時間所偵測之藍光反射量相同，則在該給定時間之綠光及藍光反射率之比率將為「1.0」)；然而，應理解，綠光反射資料及藍光反射資料可分開存儲在可攝入裝置100之記憶體內(例如，作為兩個單獨的資料集存儲在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。

在606處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)藉由將第一滑動窗過濾器應用於資料集來擷取最近資料之第一子集。舉例而言，可攝入裝置100可使用滑動窗過濾器來獲得資料集內預定量之最新資料，其可包括在604處獲得之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的任何新值。舉例而言，可攝入裝置可經構形以自資料集選擇十至四十個資料點，或可攝入裝置100可經構形以選擇在資料之十五秒與資料之五分鐘之間的預定範圍的資料值。在一些實施例中，視記錄量測結果多麼頻繁及即將到來的特定應用而定，可選擇其他範圍之資料。舉例而言，可在滑動窗中選擇任何適合之量的資料，限制條件為其足以在第二滑動窗中選擇之資料(例如在614處選擇之資料的第二子集)之間偵測到統計學上顯著之差異。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)亦可經構形以自資料集移除離群值或消除資料集中不想要的雜訊。舉例而言，可攝入裝置100可藉由將窗口過濾器應用於資料集首先獲得原始數值集(例如選擇欲包括之特定範圍的資料)來選擇資料之第一子集或資料之任何其

他子集。可攝入裝置100可隨後經構形以鑑別該原始數值集中之離群值；例如藉由鑑別相距該原始數值集之平均值或任何其他適合之臨界值超過三個標準差的資料點。可攝入裝置100可隨後藉由自該原始數值集移除離群值來確定資料之子集。此可使得可攝入裝置100能夠在確定其是否位於胃或十二指腸內時避免虛假資訊。

在608處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定最近偵測到的位置是否為十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))。在一些實施例中，可攝入裝置100可存儲指示可攝入裝置100偵測到其本身位於胃腸道內之最新部分的資料旗標(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。舉例而言，每當可攝入裝置100偵測到進入胃時(例如由於在610處做出之判斷而偵測到進入胃306 (圖3))，指示可攝入裝置100在胃中之旗標存儲於記憶體中(例如作為在612處之存儲資料的一部分)。若可攝入裝置100隨後偵測到進入十二指腸(例如由於在624處做出之判斷而偵測到進入十二指腸310 (圖3))，則指示可攝入裝置100在十二指腸中之另一不同的旗標存儲於記憶體中(例如作為在624處之存儲資料的一部分)。在此情況下，可攝入裝置100可在608處擷取最近存儲之旗標，且確定該旗標是否指示可攝入裝置100最近在十二指腸內。若可攝入裝置100偵測到其最近在十二指腸中，則過程600進行至610，其中可攝入裝置將所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的最近量測結果(例如包括在606處進行之最近量測的量測結果)與胃內量測之典型比率相比較，且使用此資訊確定是否已發生自十二指腸返回胃之反向幽門移行。或者，若可攝入裝置100偵測到其最近不在十二指腸中(例如因為其實際上在胃中)，則過程600進行至614，其中可攝入裝置將所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率

程度之比率的最近量測結果(例如包括在606處進行之最近量測的量測結果)與過去的量測結果相比較，且使用此資訊確定是否已發生自胃至十二指腸之幽門移行。

當可攝入裝置確定其最近在十二指腸中時，過程600自608進行至610。在610處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定(例如經由PCB 120內之控制電路(圖2))當前G/B信號是否與在胃中記錄之平均G/B信號類似。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以具有先前存儲之指示在胃中測得之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率的資料(例如在PCB 120之記憶體電路內(圖2))。可攝入裝置100可隨後擷取此指示胃中所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率的存儲資料，且將其與最近量測結果進行比較以確定可攝入裝置100是否已自十二指腸返回至胃。舉例而言，可攝入裝置100可確定最近資料之第一子集的平均值(亦即最近測得之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的平均值)是否小於胃內所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率，或小於胃內所量測之平均比率加上胃內所量測之比率的標準差的預定數量倍。舉例而言，若胃中所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率為「1」，標準差為「0.2」，則可攝入裝置100可確定資料之第一子集的平均值是否小於「1.0 + k*0.2」，其中「k」為零與五之間的數字。應理解，在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以使用不同臨限值位準來確定最近資料之第一子集的平均值是否足夠類似於胃內所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率。回應於確定所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之最近比率類似於胃中所見之所量測之綠光與藍

光反射率程度之平均比率，過程600進行至612，其中可攝入裝置100存儲指示其已自十二指腸重新進入胃之資料。或者，回應於確定所量測之綠光與藍光反射率程度之最近比率與胃中所見之所量測之綠光與藍光反射率程度之平均比率充分不同，可攝入裝置100直接進行至604，且在進行中的基礎上繼續獲得新的資料。

在612處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)存儲指示偵測到自十二指腸至胃之反向幽門移行的資料。例如，可攝入裝置100可存儲指示可攝入裝置100最近偵測到其自身位於胃腸道之胃部分(例如胃306(圖3))之資料旗標(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可存儲指示可攝入裝置100偵測到自十二指腸至胃之反向幽門移行之時間的資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。此資訊可在608處供可攝入裝置100使用，且因此過程600可自608進行至614，而非自618進行至610。在可攝入裝置100存儲指示偵測到自十二指腸至胃之反向幽門移行的資料之後，過程600進行至604，其中可攝入裝置100繼續收集額外量測結果，且繼續監測胃與十二指腸之間的進一步移行。

當可攝入裝置確定其最近不在十二指腸中時(例如由於最近實際上在胃中)，過程600自608進行至614。在614處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)藉由將第二滑動窗過濾器應用於資料集來擷取先前資料之第二子集。舉例而言，可攝入裝置100可使用滑動窗過濾器以自過去的時間範圍獲得預定量之較舊資料，其可與用於選擇在606處收集之資料之第一子集的最近時間範圍分隔預定時間段。在一些實施例中，可藉由第一及第二窗口過濾器選擇任何適合之量的資料，且第一及第二窗口過濾器

可分隔任何適當之預定量的時間。舉例而言，在一些實施例中，第一窗口過濾器及第二窗口過濾器可各自經構形以自資料集選擇預定範圍之資料值，該預定範圍在資料之十五秒與資料之五分鐘之間。在一些實施例中，最近的量測結果與過去的量測結果可隨後分隔預定時間段，該預定時間段在資料值之預定範圍的一至五倍之間。舉例而言，可攝入裝置100可選擇資料之第一子集及資料之第二子集，每一者為選自資料集之一分鐘資料(亦即經選擇以具有一分鐘之預定範圍)，且資料之第一子集及資料之第二子集係選自所記錄的相隔至少兩分鐘之量測結果(亦即預定時間段為兩分鐘，其為用於使用窗口過濾器選擇資料子集之範圍的兩倍)。作為另一個實例，可攝入裝置100可選擇資料之第一子集及資料之第二子集，每一者為選自資料集之五分鐘資料(亦即經選擇以具有五分鐘之預定範圍)，且資料之第一子集及資料之第二子集係選自所記錄的相隔至少10分鐘之量測結果(亦即預定時間段為兩分鐘，其為用於使用窗口過濾器選擇資料子集之範圍的兩倍)。

在一些實施例中，若可攝入裝置100最近自十二指腸移行至胃(例如在612處藉由檢查可攝入裝置100內存儲之最近資料所確定)，則當已知可攝入裝置100位於胃內時，可攝入裝置100可在614處自時間範圍選擇資料之第二子集。在一些實施例中，可攝入裝置100可交替選擇先前記錄之胃內綠光反射率與藍光反射率之比率的平均值及標準差(例如胃內記錄之資料的典型平均值及標準差，如先前在620處記錄在PCB 120之記憶體電路內)代替資料之第二子集。在此情況下，當在616處進行確定時，可攝入裝置100可簡單地使用先前記錄之平均值及先前記錄之標準差，而非耗費資源來計算第二子集之平均值及標準差。

在616處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定第二子集之平均值與第一子集之平均值之間的差值是否大於第一子集之標準差的預定倍數。舉例而言，可攝入裝置100可計算最近資料之第一子集的平均值與過去資料之第二子集的平均值之間的差值，且確定此差值是否大於過去資料之第二子集之標準差的三倍。在一些實施例中，應理解，可使用除標準差三倍以外之任何便利的臨限值位準，諸如標準差之一倍與五倍之間的任何值。另外，在一些實施例中，可攝入裝置可實際上基於第二子集而非第一子集之標準差來設定臨限值位準。回應於確定第一子集之平均值與第二子集之平均值之間的差值大於第二子集之標準差的預定倍數，過程600進行至618。否則，過程600返回604，其中可攝入裝置604繼續收集新的資料以用於監測胃(例如胃306 (圖3))與十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))之間的移行。

在618處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定(例如經由PCB 120內之控制電路(圖2))在616處做出的確定是否為第一次最近資料之第一子集之平均值與過去資料之第二子集之平均值之間的差值經計算大於第二子集之標準差。若可攝入裝置確定此為第一次第一子集之平均值與第二子集之平均值之間的差值經計算大於第二子集之標準差，則過程600進行至620以將過去資料之第二子集之平均值存儲為胃中之平均G/B信號。或者，若可攝入裝置確定剛剛前述在616處做出之確定不為第一次最近資料之第一子集之平均值與過去資料之第二子集之平均值之間的差值經計算大於第二子集之標準差，則過程600直接進行至622。

在620處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)將第二子集之平均值存儲為胃中之平均G/B信號。舉例而言，可攝入裝置100可經構

形以將過去資料之第二子集之平均值存儲為胃中測得之所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之平均比率(例如存儲在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可將過去資料之第二子集之標準差存儲為胃內偵測到的所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率的典型標準差。此存儲的資訊可隨後供可攝入裝置(例如在610處)用於與未來資料進行比較，其可使得可攝入裝置能夠偵測自十二指腸(例如十二指腸310 (圖3))返回胃(例如胃306 (圖3))之反向幽門移行，且可一般用於代替自胃收集之其他實驗資料(例如代替在616處之資料之第二子集)。在將第二子集之平均值存儲為胃中之平均G/B之後，過程600進行至622。

在622處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定最近資料之第一子集之平均值與過去資料之第二子集之平均值的差值是否大於預定臨限值「M」。在一些實施例中，預定臨限值「M」將足夠大以確保第一子集之平均值基本上大於第二子集之平均值，且可使得可攝入裝置100能夠確保其偵測到實際移行至十二指腸。當由於過去資料之第二子集的標準差異常小而在616處做出之確定可能不可靠時，此可為特別有利的。舉例而言，預定臨限值「M」之典型數值可為約0.1至0.5。若可攝入裝置100確定最近資料之第一子集與過去資料之第二子集之平均值的差值大於預定臨限值，則過程600進行624以存儲指示偵測到自胃至十二指腸(例如自胃306至十二指腸310 (圖3))之幽門移行的資料。或者，若可攝入裝置確定第一子集與第二子集之平均值的比率小於或等於預定臨限值「M」(亦即確定尚未移行至十二指腸)，則過程600直接進行至604，其中可攝入裝置100繼續進行新的量測且監測胃與十二指腸之間可能的移行。

在一些實施例中，代替使用最近資料之第一子集之平均值與過去資料之第二子集之平均值的差值，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)確定最近資料之第一子集之平均值與過去資料之第二子集之平均值的比率是否大於預定臨限值「M」。在一些實施例中，預定臨限值「M」將足夠大以確保第一子集之平均值基本上大於第二子集之平均值，且可使得可攝入裝置100能夠確保其偵測到實際移行至十二指腸。當由於過去資料之第二子集的標準差異常小而在616處做出之確定可能不可靠時，此可為特別有利的。舉例而言，預定臨限值「M」之典型數值可為約1.2至2.0。應理解，任何便利的臨界值或計算類型可用於確定資料之第一子集及資料之第二子集是否在統計學上彼此不同以及在總體平均值方面基本上彼此不同。

在624處，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)存儲指示偵測到自胃至十二指腸之幽門移行的資料。例如，可攝入裝置100可存儲指示可攝入裝置100最近偵測到其自身位於胃腸道之十二指腸部分(例如十二指腸310 (圖3))之資料旗標(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可存儲指示可攝入裝置100偵測到自胃至十二指腸之幽門移行之時間的資料(例如在PCB 120之記憶體電路(圖2)內)。此資訊可在608處供可攝入裝置100使用，且因此過程600可自608進行至610，而非自618進行至614。在可攝入裝置100存儲指示偵測到自胃至十二指腸之幽門移行的資料之後，過程600進行至604，其中可攝入裝置100繼續收集額外量測結果，且繼續監測胃與十二指腸之間的進一步移行。

應理解，本發明中包括圖6在內之流程圖的步驟及描述僅用於說明。

包括圖6在內之流程圖的步驟及描述中之任一者可在不背離本發明之範疇的情況下加以修改、省略、重排、以交替順序或並行地進行、步驟中之兩者或更多者可加以組合或可添加任何附加步驟。舉例而言，可攝入裝置100可並行地計算多個資料集之平均值及標準差，以便加速總體計算時間。此外，應注意，圖6之步驟及描述可與本申請案中所述之任何其他系統、裝置或方法組合，且可使用本申請案中所論述之可攝入裝置或系統中之任一者進行圖6中之一或多個步驟。舉例而言，過程600之部分可併入至過程500 (圖5)之508-516中，且可為用於確定可攝入裝置之位置之更一般過程的一部分。作為另一個實例，偵測到的藍光與綠光之比率(例如，在604處所量測且添加至資料集中)可甚至在胃或十二指腸外繼續存在，且類似資訊可由可攝入裝置在其於胃腸道中移行之整個過程中加以記錄。下文參照圖7及圖8進一步論述可在整個胃腸道中收集的所量測之綠光與藍光反射率程度之比率之資料集的示例圖。

圖7為根據本發明之一些實施例說明在可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)之示例操作期間收集之資料的曲線圖，其可在隨著可攝入裝置移行通過胃腸(GI)道而確定其位置時使用。

雖然出於說明之目的可結合可攝入裝置100來描述圖7，但此並不意欲為限制性的，且曲線圖700及資料集702可為由本申請案中所論述之任何裝置收集的典型資料。曲線圖700描繪隨時間推移所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度的比率。舉例而言，可攝入裝置100可藉由在給定時間傳輸綠光及藍光照明(例如經由照明器124 (圖2))，量測所得綠光及藍光反射率(例如經由偵測器122 (圖2))，計算所得反射率之比率且將該比率連同指示反射率收集時間之時戳一起存儲在資料集中來運算資料

集702中每一點的值。

在704處，在可攝入裝置100開始操作之後不久，可攝入裝置100確定其至少已到達胃(例如作為做出與關於過程500 (圖5)中之506所論述之確定類似之確定的結果)。可攝入裝置100繼續收集綠光及藍光反射率程度之附加量測結果，且在706處，可攝入裝置100確定已發生自胃至十二指腸之幽門移行(例如作為做出與關於過程600 (圖6)之616-624所論述之確定類似之確定的結果)。值得注意的是，資料集702中706附近之值急劇跳躍，其指示十二指腸典型的所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率較高。

資料集702之其餘部分描繪在胃腸道之其餘部分中所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率。在708處，可攝入裝置100已到達空腸(例如，經由肌肉收縮之量測結果所確定，如關於圖9所論述)，且截至710，可攝入裝置100已到達盲腸。應理解，在一些實施例中，資料集702之總體特徵及外觀在小腸(亦即十二指腸、空腸及迴腸)內相對於盲腸而言變化。在空腸及迴腸內，所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率通常可存在很大的變化，導致具有高標準差之相對有雜訊的資料。相比之下，在盲腸內，可攝入裝置100可測得相對穩定的所量測之綠光反射率程度與所量測之藍光反射率程度之比率。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以基於此等差異確定自小腸至盲腸之移行。舉例而言，可攝入裝置100可將最近資料窗口與過去資料窗口進行比較，且回應於確定最近資料窗口中之比率的標準差基本上小於過去資料窗口中之比率的標準差而偵測到移行至盲腸。

圖8係說明在可攝入裝置之例示性操作過程中收集的資料的另一個

圖，根據本發明之一些實施例，該可攝入裝置可在判定可攝入裝置在其移行通過胃腸(GI)道過程中之位置時使用。類似於圖7，為達成說明之目的，圖8可結合可攝入裝置100來描述。然而，並不意欲限於此，且曲線圖800和資料集802可為藉由本申請案中所論述之任何裝置搜集的典型資料。

在804，在可攝入裝置100開始操作之後不久，可攝入裝置100判定，其至少已到達胃部(例如，根據類似於關於過程500 (圖5)中之506所論述之判定做出判定)。可攝入裝置100繼續搜集綠光及藍光反射率程度之其他量測結果(例如，經由感測子單元126 (圖2))，且在806，可攝入裝置100判定，已發生了自胃至十二指腸之幽門移行(例如，根據類似於關於過程600 (圖6)之616-624所論述之判定做出判定)。值得注意的是，資料集802中之值在806附近突然升高，這指示十二指腸特有的所量測的綠光反射率程度與所量測的藍光反射率程度之比率較高，然後在此之後不久回落。根據資料集802中之減小的值，可攝入裝置100判定，已在808發生自十二指腸返回至胃之逆向幽門移行(例如，根據類似於關於過程600 (圖6)之610-612所論述之判定做出判定)。在810，根據資料集802中之值再次增大，可攝入裝置100判定，已發生另一個自胃至十二指腸之幽門移行，且之後不久，可攝入裝置100繼續前進至空腸、迴腸及盲腸。

資料集802之其餘部分描繪在腸胃道其餘部分中所量測的綠光反射率程度與所量測的藍光反射率程度的比率。值得注意的是，在812，可攝入裝置到達迴腸與盲腸之間的過渡點。如上文關於圖7所論述，至盲腸之移行的特點在於所量測的綠光反射率與所量測的藍光反射率之比率的標準差隨時間減小，且可攝入裝置100可經構形以基於以下判定來偵測至盲腸之

移行：最新一組量測結果之標準差基本上小於之前自空腸或迴腸獲得之量測結果的標準差。

圖9係說明根據本發明之一些實施例，用於偵測自十二指腸至空腸之移行的步驟的流程圖，其可用於判定可攝入裝置在其移行通過胃腸(GI)道過程中之位置時。雖然為達成說明之目的，圖9可結合可攝入裝置100來描述，但並不意欲限於此，且圖9中所述之過程900之部分或整體可應用於本申請案中所論述之任何裝置(例如，可攝入裝置100、300及400)，且可使用此等可攝入裝置中之任一者進行圖9中所述之過程之一或多個部分。此外，圖9之特徵可與本申請案中所述之任何其他系統、方法或過程組合。舉例而言，由圖9中之過程所述之過程的各部分可整合至由圖5所述之定位過程中(例如，作為過程500 (圖5)之520-524的一部分)。在一些實施例中，可攝入裝置100可在十二指腸中時或響應於偵測到進入十二指腸而進行過程900。在其他實施例中，可攝入裝置100可在胃中時或響應於偵測到進入腸胃道而進行過程900。亦應理解，過程900可與本發明中所述之任何其他過程(例如，過程600 (圖6))並行地進行，這使得可攝入裝置100能夠偵測至腸胃道之不同部分中之進入情況，而不一定偵測至腸胃道之前一部分中之進入情況。

為達成說明之目的，圖9可在可攝入裝置100僅基於一組在單一波長下由單一感測子單元(例如感測子單元126 (圖2))產生的反射率程度產生且做出判定方面進行論述。然而，應理解，可攝入裝置100可自定位於可攝入裝置周邊周圍的多個不同感測子單元(例如，定位於可攝入裝置100 (圖1)之窗114後方不同位置處的多個感測子單元)產生多個照射波長，且所得反射率各自儲存為一個單獨的資料集。此外，可使用此等反射率程度集中

之每一者，藉由執行多個版本之過程900來偵測肌肉收縮，這多個版本各自處理一個不同的反射率集的資料，對應於自不同波長之量測結果或藉由不同感測子單元得到之量測結果獲得的資料集。

在902，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)擷取一個反射率程度集。舉例而言，可攝入裝置100可自記憶體(例如自PCB 120 (圖2)之記憶體電路)擷取先前記錄之反射率程度資料集。反射率程度各自對應於先前藉由可攝入裝置100 (例如，經由偵測器122 (圖2))自藉由可攝入裝置100 (例如，經由照明器124 (圖2))產生之照射偵測到的反射率，且可代表指示在指定反射率中偵測到之光量的值。然而，應理解，可使用任何適合頻率之光，諸如在紅外、可見或紫外光譜中之光。在一些實施例中，反射率程度可對應於先前藉由可攝入裝置100以週期性時間間隔偵測之反射率。

在904，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)之資料集中包括新的反射率程度量測結果。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以按有規律的時間間隔或以足夠偵測蠕動波之速度偵測新反射率(例如，傳輸照射且使用感測子單元126 (圖2)偵測所得反射率)。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以產生照射且每三秒一次(亦即，偵測0.17 Hz信號所必需的最小速率)地量測所得反射率，且較佳以較高速率量測，快至0.1秒或甚至更快。應理解，各次量測之間的週期性時間間隔可基於個體之物種及待量測之蠕動波之所期望的頻率，視需要調整。每當可攝入裝置100在904進行一次新的反射率程度量測，就在資料集(例如，儲存在PCB 120 (圖2)之記憶體電路內的資料集)內加入新資料。

在906，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)藉由對資料集

應用滑動窗過濾器來獲得最新資料之第一子集。舉例而言，可攝入裝置100可自資料集擷取相當於一分鐘的資料。若資料集包括每秒量測之反射率值，則此係相當於約60個資料點的資料。可使用任何適合類型之窗口大小，其限制條件為窗口大小應足夠大，以便偵測蠕動波(例如，對於健康人類個體而言，約0.1 Hz至0.2 Hz的波動)。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可整理資料，例如自藉由使用滑動窗過濾器獲得之資料的第一子集中移除離群值。

在908，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)藉由內插最新資料之第一子集來獲得最新資料之第二子集。舉例而言，可攝入裝置100可內插資料之第一子集以便產生資料之具有足夠數目之資料點(例如資料點間隔每0.5秒或更久)的第二子集。在一些實施例中，此操作使得可攝入裝置100亦能夠替換任何已作為在906應用窗過濾器的一部分而移除的離群值資料點。

在910，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)自資料之第二子集計算正規化頻譜。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以進行快速傅立葉變換(fast Fourier transform)，將資料之第二子集自時域表示轉換成頻域表示。應理解，視正使用的應用及資料子集之性質而定，可使用任何數目之適合程序(例如傅里葉變換程序)來判定資料之第二子集的頻譜。舉例而言，資料之第二子集的採樣頻率及大小可提前知曉，且可攝入裝置100可經構形以將正規化離散傅里葉變換(discreet Fourier transform，DFT)矩陣的值，或DFT矩陣中對應於0.1 Hz至0.2 Hz的相關頻率分量的各列預儲存在記憶體(例如PCB 120 (圖2)之記憶體電路)內。在此情況下，可攝入裝置可在DFT矩陣與資料集之間使用矩陣乘法，產生適當的頻譜。

可由可攝入裝置獲得之例示性資料集及相應頻譜關於圖10更詳細地加以論述。

在912，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)判定在0.1 Hz與0.2 Hz之間的正規化頻譜之至少一部分是否高於臨限值0.5 Hz。蠕動波在健康人類個體中以介於0.1 Hz與0.2 Hz之間的速率出現，且體驗蠕動波的可攝入裝置(例如偵測空腸壁406 (圖4)收縮之可攝入裝置400)可偵測所偵測到的遵循類似頻率0.1 Hz至0.2 Hz的反射率程度的振幅的正弦變化。若可攝入裝置判定在0.1 Hz與0.2 Hz之間的正規化頻譜之一部分高於臨限值0.5，則此量測結果符合健康人類個體中之蠕動波，且過程900前進至914，在914，可攝入裝置100儲存指示偵測到肌肉收縮的資料。或者，若可攝入裝置判定在0.1 Hz與0.2 Hz之間的正規化頻譜沒有任何部分高於臨限值0.5，則過程900直接前進至904，做出新量測且繼續監測新的肌肉收縮。應理解，可使用除了0.5之外的臨限值，且準確的臨限值可視由可攝入裝置100使用之頻譜的採樣頻率及類型而定。

在914，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)儲存指示偵測到肌肉收縮的資料。舉例而言，可攝入裝置100可在記憶體(例如，PCB 120 (圖2)之記憶體電路)中儲存如下資料，資料指示偵測到肌肉收縮，且指示偵測到肌肉收縮的時間。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可監測所偵測到之肌肉收縮的總數，或在指定時間範圍內偵測到的肌肉收縮之數目。在一些實施例中，偵測到特定數目之肌肉收縮說明可攝入裝置100係在健康人類個體之空腸(例如空腸314 (圖3))內。在偵測到肌肉收縮之後，過程900前進至916。

在916，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)判定肌肉收縮

總數是否超過預定臨限數目。舉例而言，可攝入裝置100可自記憶體(例如，自PCB 120 (圖2)之記憶體電路)擷取所偵測到之肌肉收縮總數，且將該總數與臨限值進行比較。在一些實施例中，臨限值可為1，或任何大於1的數字。臨限值愈大，在可攝入裝置100儲存指示其已進入空腸之資料之前需要偵測到的肌肉收縮愈多。實際上，將臨限值設為3或更高可防止可攝入裝置偵測到偽陽性(例如，因為腸胃道器官之天然移動，或因為個體之移動)。若收縮總數超過預定臨限數目，則過程900前進至918，儲存指示偵測到自十二指腸至空腸之移行的資料。或者，若收縮總數未超過預定臨限數目，則過程900前進至904以在資料集中加入新的反射率程度量測結果。所偵測到的肌肉收縮隨時間之例示性圖關於圖11更詳細地加以論述。

在918，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)儲存指示偵測到自十二指腸至空腸之移行的資料。舉例而言，可攝入裝置100可在記憶體(例如，PCB 120 (圖2)之記憶體電路)中儲存指示已到達空腸的資料。在一些實施例中，若可攝入裝置100經構形以在胃中時進行過程900之全部或一部分，則可攝入裝置100可在918儲存指示偵測到自胃直接至空腸之移行(例如，因為針對待使用過程600 (圖6)偵測之幽門移行，穿過十二指腸之移行太快了)的資料。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)可經構形以響應於鑑別到可攝入裝置之位置改變而自可攝入裝置之外殼的外部環境獲得流體樣品。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以響應於判定可攝入裝置定位於空腸(例如空腸314 (圖3))內而自可攝入裝置100之外殼的外部環境獲得流體樣品(例如，藉由使用視情況存在之開口116及視情況存

在之旋轉總成118 (圖2))。在一些實施例中，可攝入裝置100亦可配備有適當的診斷組件，以便基於所擷取的流體樣品偵測某些醫學病況，諸如小腸細菌過度生長(small intestinal bacterial overgrowth，SIBO)。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)可經構形以響應於鑑別到可攝入裝置之位置改變而將預儲存在可攝入裝置內的可分配物質自可攝入裝置遞送至胃腸道中。舉例而言，可攝入裝置100可具有預儲存在可攝入裝置100內(例如，在視情況存在之儲存子單元118-3(圖2)上之儲存腔室或腔內)的可分配物質，且可攝入裝置100可經構形以在可攝入裝置100偵測到可攝入裝置100定位於空腸(例如空腸314 (圖3))內時將物質分配至胃腸道中(例如，藉由使用視情況存在之開口116及視情況存在之旋轉總成118 (圖2))。在一些實施例中，此操作使得可攝入裝置100能夠將物質(例如治療劑及藥物)遞送至腸胃道內的目標位置。

在一些實施例中，可攝入裝置(例如可攝入裝置100、300或400)可經構形以基於所偵測到之肌肉收縮之總數執行一個動作。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以擷取指示肌肉收縮總數之資料(例如，自PCB 120 (圖2)之記憶體電路擷取)，且將其與健康個體之預期肌肉收縮數目進行比較。作為響應，可攝入裝置可將物質分配至胃腸道中(例如藉由使用視情況存在之開口116及視情況存在之旋轉總成118 (圖2))，或可自可攝入裝置100之外殼的外部環境獲得流體樣品(例如藉由使用視情況存在之開口116及視情況存在之旋轉總成118 (圖2))。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以響應於判定所偵測到之肌肉收縮之數目異常且與預期數目相差較大而獲得樣品。作為另一實例，可攝入裝置100可經構形以響應於判定所偵測到之肌肉收縮符合健康個體之活動的腸胃道而將物質(諸如藥物)遞送至腸

胃道中。

應理解，本發明中包括圖9在內之流程圖的步驟及描述僅用於說明。包括圖9在內之流程圖的步驟及描述中之任一者可在不背離本發明之範疇的情況下加以修改、省略、重排、以交替順序或並行地進行、步驟中之兩者或更多者可加以組合或可添加任何附加步驟。舉例而言，為了加快總計算時間，可攝入裝置100可並行計算多個資料集之平均值及標準差(例如，多個資料集，每個資料集對應於不同反射波長或不同的用於偵測反射的感測子單元)。此外，請注意，圖9之步驟及描述可與本申請案中所述之任何其他系統、裝置或方法組合，且可使用本申請案中所論述之可攝入裝置或系統中之任一者進行圖9中之一或多個步驟。

圖10係說明在可攝入裝置之例示性操作過程中收集之資料的圖，根據本發明之一些實施例，該可攝入裝置可在偵測自十二指腸至空腸之移行時使用。曲線圖1000描繪由可攝入裝置量測之反射率程度的資料集之時域曲線1002 (例如，關於圖9之908所論述之資料的第二子集)。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以按相隔約0.5秒的半規律的時間間隔搜集資料點。出於比較，曲線圖1050描繪由可攝入裝置量測之反射率程度之同一個資料集的頻域曲線1004 (例如，作為可攝入裝置100在圖9之910計算頻譜的結果)。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以藉由任何適宜的手段計算頻譜。

在曲線圖1050中，在0.1 Hz與0.2 Hz之間的頻率1006的範圍可為可攝入裝置100為了偵測肌肉收縮而搜尋的頻率範圍。如曲線圖1050中所示，在頻域曲線1004中在0.14 Hz附近存在強峰，這符合健康人類個體中之蠕動性移動的頻率。在此情況下，分析頻域曲線1004之可攝入裝置100

可經構形以判定資料符合所偵測到之肌肉收縮(例如，使用類似於過程900(圖9)之912的過程)，且可儲存指示已偵測到肌肉收縮之資料(例如，儲存在PCB 120 (圖2)之記憶體電路中)。因為肌肉收縮自一分鐘資料窗開始偵測，在118分鐘結束，所以可攝入裝置100亦可儲存指示在118分鐘標記下偵測到之肌肉收縮的資料(亦即，其可指示可攝入裝置100係在118分鐘之前由個體開啟及攝入)。

圖11係說明由可攝入裝置偵測之肌肉收縮隨時間變化之圖，根據本發明之一些實施例，該可攝入裝置可在判定可攝入裝置在其移行通過胃腸(GI)道過程中之位置時使用。在一些實施例中，可攝入裝置100可經構形以偵測肌肉收縮，且儲存指示各肌肉收縮被偵測到時的資料(例如，作為過程900 (圖9)之914的一部分)。曲線1100描繪所偵測到之肌肉收縮1106隨時間之變化，其中各肌肉收縮由自y軸上之「0」至「1」的豎線表示。

在1102，在10分鐘標記附近，可攝入裝置100首先進入十二指腸(例如，如藉由可攝入裝置100執行過程600 (圖6)所判定)。之後不久，在1108，可攝入裝置100開始接二連三地偵測到若干肌肉收縮1106，其可指示在空腸(例如空腸314 (圖3))中形成之強蠕動波。隨後，在1110附近，可攝入裝置100繼續偵測到間歇性肌肉收縮，這說明可攝入裝置100在迴腸內。最後，在1104，可攝入裝置100從小腸中移行出去，進入盲腸。值得注意的是，可攝入裝置100在小腸之空腸部分中相比於在小腸之迴腸部分中偵測到更頻繁的肌肉收縮，且可攝入裝置100在離開小腸之後不再量測任何肌肉收縮。在一些實施例中，可攝入裝置100可將此資訊併入定位過程中。舉例而言，可攝入裝置100可經構形以響應於判定所偵測到之肌肉收縮之頻率(例如，在指定的10分鐘窗口中所量測到之肌肉收縮之數目)已

低於臨限數目而偵測自空腸至迴腸之移行。作為另一實例，可攝入裝置100可經構形以響應於判定在一段臨限時間內未偵測到肌肉收縮而偵測自迴腸至盲腸之移行。應理解，此等實例意欲進行說明而非限定，且肌肉收縮之量測可與本發明中所論述之其他過程、系統或方法中之任一者組合。

圖12係用於判定裝置自空腸至迴腸之移行的某些實施例的流程圖1200。應注意，一般而言，空腸比迴腸更紅，血管更多。此外，一般來說，相比於迴腸，空腸的腸壁更厚且腸脂更多。空腸與迴腸之間的此等差異預期會導致空腸與迴腸在光學反應方面的差異。視情況，可使用一或多個光信號來研究光學反應差異。舉例而言，過程可包括監測反射紅光、藍光、綠光之光學反應的變化、紅光與綠光之比率、紅光與藍光之比率及/或綠光與藍光之比率。在一些實施例中，在過程中偵測到反射紅光。

流程圖1200表示單一滑動窗過程。在步驟1210中，基於光學反射確定空腸參考信號。此信號通常係在自確定裝置進入空腸起的一段時間內的平均信號(例如，反射紅光)。這段時間可為例如五分鐘至40分鐘(例如10分鐘至30分鐘、15分鐘至25分鐘)。在步驟1220中，將正好在步驟1210中使用的這段時間之後偵測到之信號(例如反射紅光)針對步驟1210中所確定的參考信號正規化。在步驟1230中，偵測信號(例如反射紅光)。在步驟1240中，將基於單一滑動窗偵測到之平均信號與信號臨限值進行比較。步驟1240中之信號臨限值一般係步驟1210中確定之空腸參考信號之參考信號的分率。舉例而言，信號臨限值可為空腸參考信號之60%至90% (例如70%至80%)。若平均信號超過信號臨限值，則在步驟1250，過程判定裝置已進入迴腸。若平均信號未超過信號臨限值，則過程返回至步驟1230。

圖13係使用兩個滑動窗過程判定裝置自空腸至迴腸之移行的某些實施例的流程圖1200。在步驟1310中，基於光學反射確定空腸參考信號。此信號通常係在自確定裝置進入空腸起的一段時間內的平均信號(例如，反射紅光)。這段時間可為例如五分鐘至40分鐘(例如10分鐘至30分鐘、15分鐘至25分鐘)。在步驟1320中，將正好在步驟1310中使用的這段時間之後偵測到之信號(例如反射紅光)針對步驟1310中所確定的參考信號正規化。在步驟1330中，偵測信號(例如反射紅光)。在步驟1340中，將基於兩個滑動窗偵測到之信號的平均差與信號臨限值進行比較。步驟1340中之信號臨限值係基於所偵測到之信號的平均差是否超過第一窗口所偵測到之信號的一定倍數(例如，1.5倍至五倍、兩倍至四倍)。若超過信號臨限值，則在步驟1350，過程判定裝置已進入迴腸。若未超過信號臨限值，則過程返回至步驟1330。

圖14係用於判定裝置自迴腸至盲腸之移行的某些實施例之過程的流程圖1400。一般而言，過程涉及偵測反射光信號(例如紅光、藍光、綠光、紅光與綠光之比率、紅光與藍光之比率及/或綠光與藍光之比率)之變化。在一些實施例中，過程包括偵測反射紅光與反射綠光之比率的變化，且亦偵測反射綠光與反射藍光之比率的變化。一般而言，在過程1400中，繼續進行關於過程600所論述之滑動窗分析(第一及第二窗口)。

步驟1410包括：關於所偵測到之信號，例如所偵測到之紅光與所偵測到之綠光之比率，設定第一臨限值；且關於所偵測到之信號之變異係數，例如所偵測到之綠光與所偵測到之藍光之比率的變異係數，設定第二臨限值。第一臨限值可設為第一窗口之平均信號(例如所偵測到之紅光與所偵測到之綠光之比率)的分率(例如0.5至0.9、0.6至0.8)，或兩個窗口中

所偵測到之信號(例如所偵測到之紅光與所偵測到之綠光之比率)之間的平均差的分率(例如0.4至0.8、0.5至0.7)。第二臨限值可設為0.1(例如0.05、0.02)。

步驟1420包括偵測第一及第二窗口中之信號，用於與第一及第二臨限值比較。

步驟1430包括將所偵測到之信號與第一及第二臨限值比較。若對應的值不低於第一臨限值或對應的值不低於第二臨限值，則判定裝置尚未離開迴腸進入盲腸，且過程返回至步驟1420。若對應的值低於第一臨限值且對應的值低於第二臨限值，則判定裝置已離開迴腸進入盲腸，且前進至步驟1440。

步驟1450包括判定這是否是第一次確定裝置離開迴腸進入盲腸。若這是第一次確定裝置離開迴腸進入盲腸，則過程前進至步驟1460。若這不是裝置第一次離開迴腸進入盲腸，則過程前進至步驟1470。

步驟1460包括設定參考信號。在此步驟中，光信號(例如所偵測到之紅光與所偵測到之綠光之比率)作為參考信號。

步驟1470包括判定裝置是否已離開盲腸返回至迴腸。若對應的所偵測到之信號(例如所偵測到之紅光與所偵測到之綠光之比率)在統計學上與參考信號(在步驟1460中所確定)相當，且對應的所偵測到之信號(例如所偵測到之綠光與所偵測到之藍光之比率)的變異係數超過第二臨限值，則確定裝置已離開盲腸返回至迴腸。若確定裝置已離開盲腸返回至迴腸，則過程前進至步驟1480。

步驟1480包括繼續偵測相關光信號一段時間(例如至少一分鐘、五分鐘至15分鐘)。

步驟1490包括判定步驟1480中所確定的信號是否指示(使用步驟1470中所論述之方法)裝置再進入迴腸。若信號指示裝置再進入迴腸，則過程前進至步驟1420。若信號指示裝置係在盲腸中，則過程前進至步驟1492。

步驟1492包括繼續監測相關光信號一段時間(例如至少30分鐘、至少一小時、至少兩小時)。

步驟1494包括判定步驟1492中所確定的信號是否指示(使用步驟1470中所論述之方法)裝置再進入迴腸。若信號指示裝置再進入迴腸，則過程前進至步驟1420。若信號指示裝置係在盲腸中，則過程前進至步驟1496。

在步驟1496，過程判定裝置係在盲腸中。

圖15係用於判定裝置自盲腸至結腸之移行的某些實施例之過程的流程圖1500。一般而言，過程涉及偵測反射光信號(例如紅光、藍光、綠光、紅光與綠光之比率、紅光與藍光之比率及/或綠光與藍光之比率)之變化。在一些實施例中，過程包括偵測反射紅光與反射綠光之比率的變化，且亦偵測反射藍光之比率的變化。一般而言，在過程1500中，繼續進行關於過程1400所論述之滑動窗分析(第一及第二窗口)。

在步驟1510中，當裝置在盲腸中(例如在步驟1480過程中)時，收集光信號(例如反射紅光信號與反射綠光信號之比率及反射藍光信號)一段時間(例如至少一分鐘、至少五分鐘、至少10分鐘)。由所記錄之光信號(例如反射紅光信號與反射綠光信號之比率及反射藍光信號)的平均值創建盲腸參考信號。

在步驟1520中，在確定裝置進入盲腸之後(例如在1440步驟中)偵測

光信號。將光信號針對盲腸參考信號正規化。

步驟1530涉及判定裝置是否已進入結腸。這包括判定是否滿足三個不同準則中之任一者。若所偵測到之光信號之比率(例如所偵測到之紅光信號與所偵測到之綠光信號之比率)的平均差是第二窗口中對應信號(例如所偵測到之紅光信號與所偵測到之綠光信號之比率)之標準差的倍數且倍數大於1 (例如2×、3×、4×)，則滿足第一準則。若所偵測到之光信號(例如所偵測到之紅光與所偵測到之綠光之比率)的平均值超過既定值(例如超過1)，則滿足第二準則。若第一窗口中之光信號(例如所偵測到之藍光)之變異係數超過既定值(例如超過0.2)，則滿足第三準則。若滿足三個準則中之任一者，則過程前進至步驟1540。否則，三個準則中沒有一個滿足，過程返回至步驟1520。

為達成說明之目的，本發明主要聚焦於可攝入裝置之多個不同的例示性實施例，以及用於判定可攝入裝置在腸胃道內之位置的方法之例示性實施例。然而，可以構造的可能的可攝入裝置不限於此等實施例，且可在不顯著改變裝置之功能及操作之情況下對形狀及設計進行修改。類似地，可能用於判定可攝入裝置在腸胃道內之位置的程序不限於所論述之特定程序及實施例(例如過程500 (圖5)、過程600 (圖6)、過程900 (圖9)、過程1200 (圖12)、過程1300 (圖13)、過程1400 (圖14)及過程1500 (圖15))。此外，本文所述之可攝入裝置之應用並非僅限於收集資料、採樣及測試胃腸道之各部分或遞送藥物。舉例而言，在一些實施例中，可攝入裝置可適於包括多個化學、電學或光學診斷組件以診斷多種疾病。類似地，可在可攝入裝置上包括多個不同的感測器來量測身體現象或其他生理性質。舉例而言，可攝入裝置可適於量測胃腸道中某些化合物或雜質之升高含量，或

併入採樣腔室中之定位、採樣及適當的診斷及分析技術之組合特別適合於判定小腸細菌過度生長(SIBO)之存在。

經由軟體(例如由PCB 120 (圖2)內之控制電路執行之軟體)實施之本文所述可攝入裝置之各個實施例的要素中之至少一些可以高階程序語言寫入，高階程序語言諸如物件導向式程式設計、指令碼語言(scripting language)或這兩者。因此，程式碼可以C、C^{++}或任何其他適合的程式設計語言寫入且可包含模組或類別，如物件導向式程式設計方面有經驗的人士所知。替代地或另外，經由軟體實施之本文所述可攝入裝置之實施例的要素中之至少一些可視需要以組合語言、機器語言或韌體寫入。在任一情況下，語言可為編譯或解譯語言。

用於實施可攝入裝置之程式碼中之至少一些可儲存於儲存媒體上或電腦可讀取媒體上，可由一般或特殊用途可程式化計算裝置讀取，該計算裝置具有實施本文所述實施例中之至少一者的功能性所必需的處理器、作業系統及相關硬體及軟體。程式碼在由計算裝置讀取時對計算裝置進行構形以按新的、特定的且預定的方式進行操作，以便進行本文所述方法中之至少一者。

此外，與本文所述之例示性實施例之系統、裝置及方法有關的程式中之至少一些能夠分佈於包含電腦可讀取媒體的電腦程式產品中，該電腦可讀取媒體攜帶用於一或多個處理器之電腦可用指令。媒體可以各種形式提供，該等形式包括非暫時性形式，例如但不限於一或多個磁片、緊密光碟、磁帶、晶片以及磁性及電子儲存器。在一些實施例中，媒體之性質可為暫時性的，例如但不限於有線傳輸、衛星傳輸、網際網路傳輸(例如下載)、媒體、數位及類比信號及其類似者。電腦可用指令亦可呈各種形

式，包括編譯及非編譯碼。

以上所述之技術可使用在電腦上執行之軟體實施。舉例而言，軟體以在一或多個經程式化或可程式化電腦系統(其可具有各種架構，諸如分佈式、主從式(client/server)或網格式)上執行之一或多個電腦程式形成程序，此類電腦系統各自包括至少一個處理器、至少一個資料儲存系統(包括揮發性及非揮發性記憶體及/或儲存元件)、至少一個輸入裝置或埠及至少一個輸出裝置或埠。

軟體可設置於諸如CD-ROM之儲存媒體上，可由一般或特殊用途可程式化電腦讀取或經網路通信媒體傳輸(以傳播信號編碼)至執行該軟體之電腦。所有功能可在特殊用途電腦上執行，或使用特殊用途硬體，諸如共處理器。軟體可以分佈方式實施，其中由軟體指定之計算的不同部分由不同電腦執行。此類電腦程式較佳各自儲存於或下載至可由一般或特殊用途可程式化電腦讀取的儲存媒體或裝置(例如固態記憶體或媒體，或磁性或光學媒體)上，以便在電腦系統讀取儲存媒體或裝置以執行本文所述之程序時構形及操作電腦。本發明系統亦可考慮實施為經構形具有電腦程式的電腦可讀儲存媒體，其中儲存媒體經構形以使得電腦系統按一種特定的預定方式操作來執行本文所述之功能。

遞送方法與機構

圖16提供例示性模型圖，其說明根據本文所述之一些實施例，用於遞送諸如本文所述之治療劑調配物的可分配物質的可攝入裝置1600之結構的態樣。在一些實施例中，可攝入裝置1600一般可呈膠囊、丸劑形狀或任何可由個體口服食用的可吞咽形式。以此方式，可攝入裝置1600可由患者攝入且可由健康護理開業者及患者指定。

可攝入裝置1600包括外殼1601，外殼1601可採用類似於膠囊、丸劑之形狀及/或類似形狀，其可以包括兩個末端1602a-b。外殼1601可設計成可經受住腸胃道之化學及機械環境(例如胃中之肌肉收縮力及濃鹽酸之作用)。外殼1601之可用材料範圍較廣泛。此等材料之實例包括(但不限於)生物相容性符合ISO 10993及USP第VI類規範的熱塑性塑膠、含氟聚合物、彈性體、不鏽鋼及玻璃；以及任何其他適合材料及其組合。

在一些實施例中，外殼1601之壁的厚度可為0.5 mm-1 mm，此厚度足以承受內部爆炸(例如，由外殼內部氫氣點火或超壓引起)。

外殼1601可具有或可不具有pH敏感腸溶衣以偵測可攝入裝置外部環境之pH值或以其他方式對可攝入裝置外部環境之pH值敏感。如本申請案其他地方更詳細地論述，可攝入裝置1600可另外或替代地包括一或多個感測器，例如溫度感測器、光學感測器。

外殼1601可藉由將兩個罩殼部分連接在一起來形成。可攝入裝置1600可以在外殼1600內包括電子組件。電子組件可放置在外殼末端1602b之近端，且包括印刷電路板(printed circuit board，PCB)、電池、光學感測單元及/或類似物。

可攝入裝置1600進一步包括氣體產生單元1603，氣體產生單元1603經構形以產生氣體且由此在外殼1601內產生內部壓力。在一些實施例中，氣體產生單元可以包括或連接至可攝入裝置之單獨的通道或閥門，使得氣體可藉由該通道或閥門釋放，產生移動，從而改變可攝入裝置在腸胃道內之位置。這種氣體釋放亦可用於使可攝入裝置相對於腸內襯定位。在另一實施例中，可在遞送可分配物質之前，藉由單獨的通道或閥門釋放氣體，從而改變腸組織之表面取向。

可將移動式柱塞1604置放在外殼1601內氣體產生單元1603之上。移動式柱塞1604係用於隔開氣體產生單元1603與儲存可分配物質1605之儲存儲集器的膜。在一些實施例中，移動式柱塞1604可為可移動活塞。在一些實施例中，移動式柱塞1604實際上可為可撓性膜，諸如(但不限於)隔膜。在一些實施例中，移動式柱塞1604可具有可撓性隔膜形式，可沿著外殼1601之軸向置放，而非置放在氣體產生單元1603之上。當氣體產生單元1603產生氣體，產生內部壓力推動膜1604時，移動式柱塞或膜1604可朝著外殼末端1602a之方向移動(當膜1604係活塞時)或變形(當膜1604係隔膜時)。以此方式，膜或移動式柱塞1604可經由分配出口1607將可分配物質1605推出外殼。

外殼1601可以包括鄰近移動式柱塞1604、儲存一或多種可分配物質1605的儲存儲集器。可分配物質1605可為治療劑或藥劑，可採用粉末、壓縮粉末、流體、半液體凝膠形式或任何其他可分配或可遞送形式。可分配物質1605之遞送可採用以下形式，諸如(但不限於)大丸劑(bolus)、半大丸劑(semi-bolus)、連續、爆發性藥物遞送及/或類似形式。在一些實施例中，鄰近於疾病位置遞送單一大丸劑。在一些實施例中，在一個位置或超過一個位置釋放超過一個大丸劑。在一些實施例中，超過一個大丸劑之釋放根據經預程式化之演算法觸發。在一些實施例中，釋放曲線係連續的。在一些實施例中，釋放曲線係基於時間的。在一些實施例中，釋放曲線係基於位置的。在一些實施例中，按以下方式遞送之量係基於疾病之嚴重程度及/或程度。在一些實施例中，大丸劑遞送至以下位置中之一或多者：胃；十二指腸；近端空腸；迴腸；盲腸；升結腸；橫結腸；降結腸。在一些實施例中，免疫抑制劑係環孢靈A。在一些實施例中，免疫抑制劑係他

克莫司。

在一些實施例中，可分配物質係釋放在盲腸及/或大腸其他部分中的小分子治療劑。可藉由典型的經口途徑投與之小分子主要在小腸中吸收，在大腸(直腸外部)中進行之吸收要小得多。因此，能夠將小分子選擇性釋放在大腸(例如盲腸)中且所引起的全身性含量低(即使在使用高劑量時亦如此)的可攝入裝置對於在大腸中具有發炎性腸病的個體具有吸引力。

在一些實施例中，儲存儲集器可以包括多個腔室，且各腔室儲存不同的可分配物質。舉例而言，不同的可分配物質可經由分配出口1607同時釋放。或者，多個腔室可在儲存儲集器內採用不同的層形式，使得不同的可分配物質按一定順序自各腔室依序遞送。在一個實施例中，多個腔室各自由單獨的移動式柱塞控制，移動式柱塞可藉由產生氣體來推進。電子組件可控制氣體產生單元1603產生氣體以推進特定移動式柱塞，例如經由單獨的氣體產生腔室等，由此遞送各別物質。在一些實施例中，多個腔室之內含物可在釋放之前混合或組合，例如以活化藥物。

可攝入裝置1600可以在外殼1601之一個末端1602a包括分配出口1607以將可分配物質105導向外殼外。分配出口1607可以包括出口閥、狹縫或孔、含注射器的射流式噴嘴及/或類似物。當移動式柱塞1604朝著外殼1601之末端1602a移動時，儲存儲集器內之內部壓力會增加且迫使分配出口打開，以讓可分配物質1605釋放到外殼1601之外。

在一個實施例中，可將釋壓裝置1606置放於外殼1601內，例如外殼1601之末端1602a。

在一些實施例中，外殼1601可以包括小孔(例如直徑小於2 mm)，例如在外殼1601之側面或在末端1602a，用於方便將可分配物質裝載至儲存

儲集器中。

在一些實施例中，可添加反饋控制電路(例如反饋電阻器等)以將氣體產生單元1603之反饋發送至電子組件，使得當內部壓力達到臨限值位準時，電子組件可控制氣體產生單元1603關掉氣體產生，或激活其他安全機構(例如反饋控釋閥等)。舉例而言，可使用內部壓力感測器量測可攝入裝置內之內部壓力且產生對反饋控制電路之反饋。

圖17提供例示性圖，其說明根據本文所述之一些實施例，經構形以產生氣體之氣體產生單元1603之物質分配機構的態樣。如圖17中所示，氣體產生單元1603產生氣體1611，氣體1611可將可分配物質1605推出分配出口1607。可將可變電阻器1608連接至具有氣體產生單元1603之電路，使得可使用可變電阻器1608來控制由單元1603產生之氣體1611 (例如氫氣)的強度及/或量。具體而言，氣體產生單元1603可為能夠在施加電阻器時產生氫氣的電池板型單元。以此方式，因為氣體產生單元1603僅需要使用電阻器且沒有任何有效功率要求，所以氣體產生單元1603可整合至可諸如膠囊之攝入裝置中，可供使用的能量/功率有限。舉例而言，氣體產生單元1603可與大小為26 mm×13 mm或更小的膠囊相容。

在一些實施例中，基於來自單元之氣體的溶離速率及可攝入裝置之內部容積，產生足以遞送物質1605之氣體1611需要一定時間，且所需時間可為30秒或更久。舉例而言，相當於500 μL流體之體積的氫氣的產生時間將為約5分鐘。基於可攝入裝置內的非理想條件，諸如摩擦等，可能需要更長的一段時間。因此，鑒於氣體(例如氫氣)之產生很費時間，氣體產生可能需要在可攝入裝置到達遞送部位之前就開始以便壓力在裝置內累積。隨後可攝入裝置可能需要知曉其何時接近遞送部位。舉例而言，藉由

溫度確定裝置「進入移行(entry transition)」時，可開始產生氣體，以便產生足夠多的氣體以接近高到足以遞送可分配物質之壓力。可攝入裝置隨後可僅在其到達遞送部位時再次開始產生氣體，這將使得可攝入裝置內之內部壓力達到分配出口釋放可分配物質所需的程度。此外，關於區域特異性遞送，可攝入裝置可估計在可攝入裝置到達特定位置以激活氣體產生之前累積足以遞送可分配物質之壓力所需的時間。

舉例而言，關於全身遞送，當可攝入裝置之內部容積係約500 μL時，2小時氣體產生時間可產生約300磅/平方吋絕對壓(psia)之初始壓力，但更高及更低的壓力係可能的。當空氣進入儲存儲集器時，所產生之壓力會下降，儲存儲集器先前在分配過程期間由可分配物質佔據。關於全身性藥物遞送，關於皮膚滲透，可能需要產生約100至360磅/平方吋(psi)之壓力的力，例如以滲透黏膜或上皮層。壓力亦可視分配出口處之噴嘴設計、流體黏度及周圍組織鄰近度及特性而變化。

用於連續遞送藥物而產生之氣體1611 (例如4小時內1 cc H_2，16次呼吸/分鐘，0.5 L潮氣量)可相當於約2000 L呼出空氣中之1 cc氫氣或約0.5 ppm H2，其低於呼出氫氣之生理值。將此時間縮短至10分鐘則相當於約13 ppm氫氣。因此，因為可在這段時間內覆蓋之腸的長度，可攝入裝置可具有比生理值高的局部值。

在以全文引用之方式併入本文中之美國臨時申請案第62/385,553號中揭示的圖18及圖19說明了根據特定實施方案，用於局部遞送本文所揭示之醫藥組合物的可攝入裝置之實例。可攝入裝置1600包括根據本文所述之特定實施方案，用於推著進行藥物遞送之活塞或驅動元件1634。可攝入裝置1600可具有一或多個置放於外殼1601之一個末端1602a處的電池

1631，用於為可攝入裝置1600提供功率。印刷電路板(PCB) 1632可鄰近電池或其他電源1631置放，且氣體產生單元1603可安裝在PCB 1632上或上方。氣體產生單元1603可自可攝入裝置1600之底部腔室(例如，空隙，包括1631及1632)密封。可鄰近氣體產生單元1603置放可移動活塞1634。以此方式，氣體產生單元1603產生氣體，推進活塞1634朝著外殼1601之另一末端1602b移動，使得儲集器隔室1635中之可分配物質經由分配出口1607被推出外殼，例如在1636所示之移動，其中活塞1634在物質分配之後處於某一位置。分配出口1607可以包含插塞。儲集器隔室1635可儲存可分配物質(例如原料藥)，或者儲集器隔室可容納包含可分配物質之儲存儲集器1661。儲集器隔室1635或儲存儲集器1661可具有約600 μL體積或甚至更多的可分配物質，該可分配物質可以單一大丸劑形式分配，或在一段時間內逐漸分配。

電池單元1631各自之高度可為1.65 mm，且可使用一至三個電池。可用定製模製部件將活塞高度減小為約1.5 mm以節省空間。若氣體產生單元1603與活塞1634整合，則PCB、電池及氣體產生單元合計總高度可減小至約5 mm，從而為藥物儲存提供更多空間。舉例而言，關於長度(例如自末端1602a至另一端1602b)為7.8 mm之可攝入裝置，可使用約600 μL之儲集器隔室1635或儲存儲集器1661進行藥物遞送。另舉一例，關於長度為17.5 mm之可攝入裝置，可使用約1300 μL之儲集器隔室1635或儲存儲集器1661進行藥物釋放。

在一些實施方案中，在用於儲存之儲集器1635或1661，治療有效量之免疫抑制劑形成裝置外殼1601之至少一部分。治療有效量之免疫抑制劑可在特定壓力下儲存在儲集器1635或1661中，例如在確定高於腸胃道

內部壓力之壓力下，以使得一旦儲集器1635或1661與腸胃道流體連通，免疫抑制劑就會自動釋放。在某些實施方案中，儲集器隔室1635包括複數個腔室，且複數個腔室各自儲存不同可分配物質或不同儲存儲集器1661。

在某些實施例中，儲存儲集器1661係可壓縮組件或具有可壓縮側壁。在特定實施例中，可壓縮組件可至少部分地由以下組成或經以下塗佈(例如內部塗佈)：聚氯乙烯(polyvinyl chloride，PVC)、聚矽氧、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di-2-ethylhexyl phthalate，DEHP)、泰維克(Tyvek)、聚酯膜、聚烯烴、聚乙烯、聚胺基甲酸酯或其他抑制免疫抑制劑黏著至儲集器且為免疫抑制劑提供無菌儲集器環境的材料。儲存儲集器1661可經氣密式密封。儲集器隔室1635或儲存儲集器1661可以經構形以儲存在0.01 mL - 2 mL、諸如0.05 mL - 2 mL、諸如0.05 mL - 2 mL、諸如0.6mL - 2 mL範圍內的量的免疫抑制劑。在一些實施例中，儲存儲集器1661可附接至裝置外殼1601，例如在儲集器隔室中。因此，儲存儲集器1635可在安置於及/或耦接至可攝入裝置外殼1601之前裝載免疫抑制劑。可攝入裝置外殼1601包括一或多個經構形為裝載口的開口，用於將可分配物質裝載至儲集器隔室中。在另一實施例中，可攝入裝置外殼1601包括一或多個經構形為通風口的開口。

如上所指出，在一些實施例中，儲存儲集器(視情況含有免疫抑制劑，諸如治療有效量之免疫抑制劑)可附接至可攝入裝置。一般而言，在該等實施例中，儲存儲集器及可攝入裝置可以儲存儲集器在需要時可附接至可攝入裝置的任何適當方式設計。設計實例包括在可攝入裝置內完全配合的儲存儲集器(例如，在可攝入裝置中，使得當個體攝入裝置時，儲存

儲集器被密封在裝置內)、在可攝入裝置內部分配合的儲存儲集器以及由裝置外殼攜帶的儲存儲集器。在一些實施例中，儲存儲集器與可攝入裝置搭扣配合。在某些實施例中，儲存儲集器與可攝入裝置摩擦配合。在一些實施例中，儲存儲集器經由偏置機構與可攝入裝置固持在一起，偏置機構諸如一或多個彈簧、一或多個閂鎖、一或多個卡鉤、一或多個磁鐵及/或電磁輻射。在某些實施例中，儲存儲集器可為可刺穿部件。在一些實施例中，可攝入裝置具有套管，儲存儲集器牢固地配合在套管內。在一些實施例中，將儲存儲集器安置於可滑動軌道/凹槽之中/之上，使得當需要遞送治療劑時，其可在穿刺針上移動。在某些實施例中，儲存儲集器由軟塑膠塗料製成，當需要時，使其與針以任何取向接觸以遞送治療劑。一般而言，儲存儲集器可由一或多種適當材料製成，諸如一或多種塑膠及/或一或多種金屬或合金。例示性材料包括聚矽氧、聚氯乙烯、聚碳酸酯及不鏽鋼。視情況，可是這樣設計，由儲存儲集器攜帶可攝入裝置所用電部件中之一些或全部。雖然以上論述係指一個儲存儲集器，但是應理解，可攝入裝置可設計成攜帶任何所期望數目(例如兩個、三個、四個、五個)的儲存儲集器。不同儲存儲集器可具有相同或不同設計。在一些實施例中，可攝入裝置(在完全組裝且包裝好時)滿足在一或多個轄區的市場上出售醫療裝置的法規要求，該一或多個轄區選自美國、歐盟(European Union)或其任何成員國、日本、中國、巴西、加拿大、墨西哥、哥倫比亞、阿根廷、智利、秘魯、俄羅斯、英國、瑞士、挪威、土爾其、以色列、海灣合作理事會(Gulf Cooperative Council)之任何成員國、南非、印度、澳大利亞、紐西蘭、南韓、新加坡、泰國、菲律賓、馬來西亞、越南、印度尼西亞、臺灣及香港。

在某些實施例中，可攝入裝置外殼1601包括一或多個用於自儲集器1635抽汲免疫抑制劑的致動系統(例如氣體產生單元1603)。在一些實施例中，致動系統可包括機械、電、電機械、液壓及/或流體致動系統。舉例而言，化學致動手段可使用一或多種試劑混合時的化學反應來產生足量氣體，從而推進活塞或驅動元件1634進行藥物釋放。致動系統可整合至儲集器隔室1635中或可為在儲集器隔室1635之上或外部起作用的輔助系統。舉例而言，致動系統可包括用於將免疫抑制劑推出/牽出儲集器隔室1635的抽汲系統或致動系統可以經構形以引起儲集器隔室1635改變結構，使得儲集器隔室1635之內部體積改變，從而自儲集器隔室1635分配免疫抑制劑。致動系統可包括用於給致動系統供電的能量儲存組件，諸如電池或電容器。致動系統可經由氣壓或儲存位能之系統致動，位能諸如來自彈性儲集器組件之能量，該彈性儲集器組件在儲集器之裝載過程中及在安置於可攝入裝置外殼1601中之後展開，隨後當可攝入裝置外殼處於腸胃道內之釋放位置時自展開狀態釋放。在某些實施例中，儲集器隔室1635可包括膜部分，免疫抑制劑藉此經由滲透壓自儲集器隔室1635或儲存儲集器1661分配。

在特定實施例中，儲存儲集器1661採用經構形經由來自氣體產生單元之壓力被壓縮的伸縮軟管形式。可將免疫抑制劑裝載至伸縮軟管中，伸縮軟管可藉由氣體產生單元產生氣體或其他致動手段進行壓縮，從而經由分配出口1607分配可分配物質至外殼1601之外。在一些實施例中，可攝入裝置包括置放於氣體產生單元與外殼第一末端之間的毛細管板及在氣體產生單元與儲集器之間的蠟封，其中蠟封經構形以熔融且可分配物質藉由來自氣體產生單元之壓力被推穿過毛細管板。伸縮軟管之形狀可幫助控制

遞送。根據特定實施方案，儲集器隔室1635包括分配出口，諸如自外殼1601之末端延伸出來的閥門或拱形狹縫1662。因此，當伸縮軟管被壓縮時，可分配物質可經由閥門或拱形狹縫被推出伸縮軟管。

在某些實施例中，儲集器隔室1635包括一或多個閥門(例如分配出口1607中之閥門)，該一或多個閥門經構形以移動或打開，使得儲集器隔室1635流體耦合至腸胃道。在某些實施例中，外殼1601之外殼壁可形成儲集器隔室1635之一部分。在某些實施例中，儲集器之外殼壁充當墊圈。根據特定實施方案，將一或多個閥門中之一或多者安置於裝置外殼1601之外殼壁中。在某些實施方案中，一或多個管道可自儲集器1635延伸至一或多個閥門。

在某些實施例中，外殼1601之外殼壁可由經構形以溶解的材料形成，例如響應於與疾病部位之接觸而溶解。在某些實施例中，外殼1601之外殼壁可以經構形以響應於化學反應或電信號而溶解。可藉由一或多個定位於裝置外殼1601中之PCB 1632上之處理器或控制器控制一或多個閥門及/或引起外殼1601之外殼壁溶解或耗散的信號。控制器可通信耦合至一或多個經構形以判定裝置外殼1601何時鄰近於疾病部位的感測器或偵測器。在某些實施方案中，感測器或偵測器包含複數個電極，電極包含塗層。藉由塗層與疾病部位中之一或多個部位的相互作用引起電極產生電信號，由此觸發免疫抑制劑自儲集器隔室1635之釋放。一或多個感測器可包括化學感測器、電感測器、光學感測器、電磁感測器、光感測器及/或射頻感測器。

在特定實施例中，裝置外殼1601可包括一或多個經構形以自儲集器隔室1635抽汲治療有效量之免疫抑制劑的泵。泵可通信耦合至一或多個

控制器。控制器經構形以響應於一或多個偵測器對疾病部位之偵測及閥門之激活而激活泵，使得儲集器1635與腸胃道流體連通。泵可包括流體致動泵、電動泵或機械泵。

在某些實施例中，裝置外殼1601包含一或多個用於將裝置外殼1601或其部分錨定在腸胃道中鄰近於疾病部位的特定位置處的錨定系統。在一些實施例中，儲存儲集器包含錨定系統，且將包含可釋放物質之儲存儲集器錨定至腸胃道。錨定系統可響應於一或多個偵測器對疾病部位之偵測而藉由控制器激活。在某些實施方案中，錨定系統包括經構形以自裝置外殼1601之外殼壁延伸的支腿或長釘。長釘可以經構形以收縮及/或可經構形以隨時間溶解。能固定於腸胃道內表面之可附接裝置的實例描述於2015年1月21日申請之PCT專利申請案PCT/US2015/012209,「Gastrointestinal Sensor Implantation System」中，其以全文引用的方式併入本文中。

圖20提供具有可撓性隔膜1665之例示性結構圖，可撓性隔膜1665可在氣體產生單元1603產生氣體時朝著分配出口1607變形。可分配物質隨後可藉由變形隔膜經由分配出口1607被推出外殼外。圖20中所示之分配出口1607呈環形閥門形式，然而，可應用任何出口設計。

在一些實施例中，可攝入裝置可具有傘狀出口閥結構作為可攝入裝置之分配出口。視情況，可攝入裝置可使可撓性隔膜變形來進行藥物遞送，及/或可具有經整合之活塞及氣體產生單元，使得氣體產生單元可隨活塞移動，推動藥物遞送。

在某些實施例中，可攝入裝置可在可攝入裝置進入相關區域之後藉由自可攝入裝置延伸出卡鉤而錨定在腸內。舉例而言，當可攝入裝置判定

其已到達腸胃道內之某一位置時，可致動卡鉤，使其自可攝入裝置延伸出去，抓取腸壁且將可攝入裝置固定在各別位置。在一些實施例中，卡鉤可刺穿腸壁以將可攝入裝置100固定在適當位置。卡鉤可為中空的。中空卡鉤可用於錨定可攝入裝置及/或分配來自可分配物質之物質，例如分配至腸壁中。

在一些實施例中，可攝入裝置包括腸夾持器，用於夾持腸壁之一部分以遞送可分配物質。此類夾持器可包括兩個或更多個臂，其經構形以伸出裝置外且靠近，從而夾持腸壁之一部分。

可與錨定臂一起使用注射針以在夾持住腸壁之一部分之後將可分配物質注射至腸壁中。

在一些實施例中，當氣體產生單元產生氣體推進活塞朝著噴嘴移動時，可在破壞待經由噴嘴注射之爆破隔膜(burst disc)的壓力下推動可分配物質。

在一些實施例中，可攝入裝置具有可分配物質之可用體積增加的噴射式遞送機構。舉例而言，可將噴嘴置放於可攝入裝置之中心，且可沿著可攝入裝置之壁縱向置放氣體通道來輸送來自氣體產生單元之氣體，推進置放於可攝入裝置末端處的活塞。

在一些實施例中，可攝入裝置可使用滲透壓將可攝入裝置之抽吸裝置貼至腸壁。舉例而言，可攝入裝置可具有一個滲透機構，其具有儲存著鹽晶體的腔室。腔室可包括鄰近於腔室一個末端處之爆破閥置放的網，及鄰近於腔室另一末端之閥門置放的逆滲透(reverse osmosis，RO)膜。將例如兩個或更多個抽吸指狀物之抽吸裝置置放於腔室之外部，該腔室具有暴露於腸胃道中之內腔流體的開放出口。當滲透機構解除激活時，例如閥門

關閉時，沒有內腔流體被吸入滲透腔室。當打開閥門激活滲透機構時，內腔流體經由抽吸裝置之出口進入可攝入裝置且經由閥門進入滲透腔室。腔室中之鹽隨後溶解於流體中。RO膜防止任何流體逆向流動，例如自腔室內部至閥門。流體繼續流動，直至腔室中所含有的所有鹽溶解或直至腸組織被吸入抽吸裝置中。隨著內腔流體繼續流至腔室中，內腔流體與腔室中之溶解鹽之溶液可減小滲透壓，使得抽吸力亦被減小。以此方式，可在組織與閥門接觸之前停止腸組織之抽吸，以避免腸組織受到損傷。

採用滲透機構之可攝入裝置亦可包括如所說明之抽吸裝置。抽吸裝置可為鄰近於出口安置之兩個或更多個抽吸指狀物347a-b。出口可連接至儲存可分配物質(例如治療劑)之儲存儲集器。儲存儲集器可接觸活塞(類似於圖16中之104)，其可藉由由滲透泵產生之壓力推進，朝著出口移動。滲透泵可類似於上一段中所述的滲透機構。可鄰近於可攝入裝置之另一末端(與安置有出口107之末端相對)置放脫離部分。

在一些實施例中，藉由可攝入裝置進行翻滾抽吸。此類可攝入裝置不需要任何電子器件或其他致動元件。此類可攝入裝置可在行進穿過腸時持續地、間歇性地或定期翻滾。當可攝入裝置翻滾至出口與腸壁直接接觸之位置時，可發生類似於上一段中所述過程之抽吸過程。可在可攝入裝置100之外壁添加額外結構元件，諸如鰭片、凹槽或類似物，用於促進翻滾運動。

在某些實施例中，儲集器係可錨定儲集器，其係包含一或多個用於將儲集器錨定在腸胃道中鄰近於疾病部位的特定位置處的錨定系統的儲集器。在某些實施例中，錨定系統包括支腿或長釘或其他固定構件，諸如刺穿元件、夾持元件、磁通量引導元件或黏合材料，經構形以自裝置外殼之

可錨定儲集器延伸。長釘可以經構形以收縮及/或可經構形以隨時間溶解。在一些實施例中，可錨定儲集器適用於定位、安置及/或錨定。在一些實施例中，可錨定儲集器適用於藉由內視鏡定位及安置及/或錨定。在一些實施例中，可錨定儲集器連接至內視鏡。在一些實施例中，可錨定儲集器以適用於口服的方式連接至內視鏡。在一些實施例中，可錨定儲集器以適用於經直腸投與的方式連接至內視鏡。因此，本文在一些實施例中提供一種連接至內視鏡之可錨定儲集器，其中可錨定儲集器包含治療有效量之免疫抑制劑。在一些實施例中，內視鏡裝備有噴霧導管。

可錨定儲集器之例示性實施例如下。在以下例示性實施例之更特定實例中，儲集器連接至內視鏡。

在一個實施例中，可錨定儲集器包含植入膠囊，其用於插入至體管(body canal)中，對選定的體管部分施用輻射治療。儲集器包括一個主體部件，其界定容納至少一種治療性治療材料之腔室；及至少一個與主體部件有關的彈性臂部件，其用於當裝置定位於其中時以可移除方式嚙合體管。

在一個實施例中，可錨定儲集器具有多個吸入口且允許多個組織摺疊經裝置之單獨安置而捕捉於吸入口中且藉由組織緊固機構附接在一起，組織緊固機構諸如縫合線、短纖維或其他形式之組織黏結。吸入口可以各種構形排列於儲集器上以最好地適合所期望的所得組織取向。

在一些實施例中，揭示一種可錨定儲集器，其包含管道刺激物及/或監視IMD，監視IMD包含封裝電刺激及/或監視電路及電源之外殼以及自外殼延伸至適於固定至腸胃道壁中之主動固定機構的細長可撓性部件。在實現固定之後，細長可撓性部件彎曲成預成型形狀，其將外殼擠壓在黏膜

上，從而使力降到最低，該等力往往會使固定機構發生移位。將IMD配合至食道導管內腔中，其中固定機構對準導管遠端開口，藉此可撓性部件中之彎曲部分被拉直。導管主體穿過食道插入腸胃道腔中，將導管遠端導向植入部位且將固定機構固定於腸胃道壁。IMD自內腔噴出，且可撓性部件採用其彎曲構形且使氣密密封式外殼靠著黏膜。第一刺激/感測電極較佳係外殼之與可撓性部件之彎曲部分對齊以使得其壓靠在黏膜上的暴露的傳導性部分。第二刺激/感測電極係定位於固定部位。

在一些實施例中，將用於感測患者之一或多個參數的儲集器錨定至特定部位之組織且使用在單一運動過程中操作之單一致動器，自裝置釋放。舉例而言，遞送裝置可將膠囊錨定至組織部位且在致動器之單一運動過程中自遞送裝置釋放儲集器。

在一些實施例中，提供一種裝置，其包含：經構形以含有流體之儲集器，該儲集器具有至少一個出口，流體可經由該至少一個出口離開儲集器；含於儲集器內之流體；含於儲集器內且在流體中具有可控有效濃度的主要材料；及至少一個電磁反應性控制元件，其定位於儲集器中或儲集器之壁中且經調適用於修改主要材料在流體中攜帶之第一有效形式與在儲集器內響應於入射電磁控制信號之第二形式之間的分佈，有效濃度係第一有效形式在流體中之濃度，其中離開儲集器之流體攜帶有效濃度的呈第一有效形式的主要材料。

在一些實施例中，提供用於實施或部署醫療或獸醫裝置或儲集器的系統及方法，其(a)可經操作用於至少部分地錨定在消化道內；(b)足夠小以便能由自然途徑通過管道，且包括無線控制組件；(c)具有一或多個可鄰近黏膜定位之突起；(d)經構形以促進冗餘錨定模式；(e)促進可在胃內

部署之「主要」材料供給，持續延長的及/或可控的一段時間；(f)藉由一或多個由個體之頭部或頸部支撐的可調適延伸模組錨定；及/或(g)經構形以促進至少將感測器在個體之體腔內支撐長達一天或更多天。

在某些實施例中，儲集器可附接至可攝入裝置。在某些實施例中，可攝入裝置包含外殼且儲集器可附接至外殼。在某些實施例中，可附接儲集器亦為可錨定儲集器，諸如包含一或多個錨定系統之可錨定儲集器，如上文所揭示，錨定系統用於將儲集器錨定在腸胃道中之特定位置。

因此，在某些實施例中，本文提供一種如本文所揭示用於治療胃腸道疾病之方法中的免疫抑制劑，其中免疫抑制劑含於適用於附接至裝置外殼之儲集器中，且其中該方法包含在個體口服可攝入裝置之前，將儲集器附接至裝置外殼以形成可攝入裝置。

在某些實施例中，本文提供一種可附接儲集器，其含有用於治療胃腸道疾病之方法中的免疫抑制劑，其中該方法包含將儲集器附接至裝置外殼以形成可攝入裝置且讓個體口服可攝入裝置，其中免疫抑制劑由裝置釋放在個體胃腸道中鄰近於一或多個疾病部位的位置處。

在某些實施例中，本文提供一種含有免疫抑制劑之可附接儲集器，其中儲集器可附接至裝置外殼以形成可攝入裝置，該可攝入裝置適用於由個體口服且能夠將免疫抑制劑釋放在個體胃腸道中鄰近於一或多個疾病部位的位置處。

在特定實施方案中，可攝入裝置包括攝影機(例如視訊攝影機)，其提供整個腸胃道之檢查，不引起不適亦不需要鎮靜，由此避免了習知內視鏡檢之諸多潛在風險。可使用視訊成像來幫助判定腸胃道之一或多個特性，包括疾病位置(例如與發炎性腸病有關之發炎組織及/或病灶的存在或位

置)。在一些實施例中，可攝入裝置101可以包含用於產生腸胃道之視訊成像資料的攝影機，腸胃道之視訊成像資料尤其可用於判定裝置之位置。視訊成像膠囊之實例包括Medtronic之PillCam™、Olympus之Endocapsule®及IntroMedic之MicroCam™。關於成像膠囊之綜述，參見Basar等人「Ingestible Wireless Capsule Technology: A Review of Development and Future Indication」International Journal of Antennas and Propagation (2012); 1-14。可由裝置101實施之其他成像技術可包括熱成像攝影機，及採用超音波或都卜勒原理(Doppler principles)來產生不同影像之攝影機(參見中國專利申請案CN104473611：「Capsule endoscope system having ultrasonic positioning function」)。

可攝入裝置可配備有用於產生反射光之光源，包括在紫外、可見、近紅外及/或中紅外光譜中之光，及用於光譜分析及高光譜成像之對應的偵測器。同樣，可使用自發螢光來表徵GI組織(例如表面下血管資訊)，或可使用低劑量輻射(參見Check-Cap™)來獲得3D重建影像。

裝置組件

根據本發明之特定實施例的可攝入裝置可包含由不可消化的材料製成的組件且含有免疫抑制劑。在一些實施例中，材料係塑膠。

可以設想裝置係單次使用的。裝置在投與時間之前裝載上藥物。在一些實施例中，較佳提供一種包含預填充藥物之裝置的藥品。

錨定組件

若干系統可在腸胃道之不同部分中主動致動及控制膠囊位置及取向。實例包括類似於支腿或類似於錨定器之機構，其可由可攝入裝置採用來抵抗腸胃道之諸如腸之變窄部分中之蠕動力，且將裝置錨定至某個位

置。其他系統採用可與外部磁場相互作用來移動裝置的不同形狀之磁屏蔽。此等機構可尤其適用於在小腸外部之區域，如盲腸及大腸。

錨定機構可為機械機構。舉例而言，裝置可為包含複數個經構形以導引膠囊之支腿的膠囊。膠囊中之支腿數可為例如兩個、四個、六個、八個、十個或十二個。裝置之支腿之間的縫隙可高達約35 mm；約30至約35 mm；約35至約75 mm；或約70至約75 mm。可改變各支腿之接觸面積以減小對組織之衝擊。膠囊中之一或多個馬達可各自獨立地致動一組支腿。馬達可為電池供電馬達。

錨定機構可為非機械機構。舉例而言，裝置可為包含定位於膠囊內部之永久磁鐵的膠囊。可藉由外部磁場將膠囊錨定在腸胃道之所期望的位置。

錨定機構可以包含非機械機構及機械機構。舉例而言，裝置可為包含一或多個支腿之膠囊，該等支腿中之一或多者塗有黏合材料。

移動組件

視可攝入裝置是否具有控制的或非控制的移動而定，可攝入裝置可為主動的或被動的。鑒於移動模組之實施難題，被動(非控制)移動在可攝入裝置中更常用。主動(控制)移動在內視鏡檢可攝入膠囊中更常見。舉例而言，膠囊可包含小型化移動系統(內部移動)。**內部移動** 機構可採用藉由DC有刷馬達或使用噴水致動之獨立小型化螺旋槳。舉例而言，機構可包含基於鞭毛或掀板之游泳機構。舉例而言，機構可包含循環壓縮/延伸形狀記憶合金(shape-memory alloy，SMA)彈簧致動器及基於方向性微針之錨定系統。舉例而言，機構可包含六個SMA致動單元，各自具有兩個SMA致動器以便實現雙向運動。舉例而言，機構可包含適於電刺激GI肌

肉以在腸中產生臨時限制的馬達。

舉例而言，膠囊可包含磁鐵且膠囊之運動係由外部磁場引起。舉例而言，移動系統可包含可攝入膠囊及外部磁場源。舉例而言，該系統可包含可攝入膠囊及磁性導引設備，諸如磁共振成像及電腦斷層攝影術，與專用控制介面耦合。

在一些實施例中，亦可由外部條件觸發藥物釋放機制，外部條件諸如溫度、pH、移動、聲學或其組合。

內視鏡或可攝入裝置在活組織檢查及手術中之用途。

採樣組件

可攝入裝置可包含適於收集組織樣品之機構。在一些實施例中，此係使用用於收集及儲存樣品於可攝入裝置內部之機電方案達成。舉例而言，活組織檢查機構可以包括固定至扭力彈簧之可旋轉的組織切割刀或使用微型夾持器來摺疊及收集小型活體組織切片。舉例而言，可使用Over-the-scope clips (OTSC®)來進行內視鏡檢手術及/或活組織檢查。作為本文所揭示之方法的一個實例，方法可包含釋放免疫抑制劑及收集樣品於裝置內部。舉例而言，方法可包含釋放免疫抑制劑及按單一程序收集樣品於裝置內部。

圖21說明在外殼中具有多個開口之例示性可攝入裝置2100。可攝入裝置2100具有外部外殼，其具有第一末端2102A、第二末端2102B及自第一末端2102A縱向延伸至第二末端2102B之壁2104。可攝入裝置2100之外殼中具有第一開口2106，其連接至外殼中之第二開口2108。可攝入裝置2100之第一開口2106的取向基本上垂直於第二開口2108，且第一開口2106與第二開口2108之間的連接形成了可攝入裝置2100內之彎曲腔室

2110。

可攝入裝置2100或本發明中所論述之其他可攝入裝置中之任一者的總體形狀可類似於細長丸劑或膠囊。

在一些實施例中，彎曲腔室2110之一部分可用作採樣腔室，其可容納自腸胃道獲得之樣品。在一些實施例中，將彎曲腔室2110再分為子腔室，其各自可由一系列一或多個閥門或連鎖裝置隔開。

在一些實施例中，第一開口2106、第二開口2108或彎曲腔室2110包括親水性或疏水性材料、海綿、閥門或透氣膜中之一或多者。

使用親水性材料或海綿可將樣品保持在彎曲腔室2110內，且可減小流體經由第一開口2106進入且移走彎曲腔室2110中之空氣或氣體所需的壓力之量。可併入可攝入裝置2100中之親水性材料的實例包括親水性聚合物，諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮及類似物。類似地，經過各種類型處理，諸如電漿處理之材料可具有適合的親水性特性，且可併入可攝入裝置2100中。海綿可由任何適合材料或材料之組合製成，諸如棉花纖維、嫘縈、玻璃、聚酯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯及類似物。海綿一般可由市售材料製成，諸如由Porex®生產之材料。

如在下文更詳細地所論述，在一些實施例中，為了改變海綿之吸收性或幫助保留樣品，可對海綿進行處理。

在一些實施例中，可切割或磨損海綿來改變其吸收性或其他物理特性。

位於第二開口2108附近之疏水性材料排斥液體，阻止液體樣品經由第二開口2108進入或離開彎曲腔室2110。這可以起到與透氣膜類似的功能。可併入可攝入裝置2100中之疏水性材料的實例包括聚碳酸酯、丙烯

酸類、碳氟化合物、苯乙烯、某些形式之乙烯基、不鏽鋼、聚矽氧及類似物。

上文所列的各種材料係作為實例提供，且不限於這些。實際上，可在可攝入裝置2100中使用任何類型的適合的親水性、疏水性或樣品保留材料。

在一些實施例中，可攝入裝置包括可移動閥作為隔膜閥，其使用機械致動器來移動可撓性隔膜，以便密封或拆封入口區域之第二部分中之縫隙，其可有效地阻塞或不阻塞入口區域。然而，應理解，在一些實施例中，可移動閥可為不同類型之閥門。舉例而言，在一些實施例中，可移動閥可用抽汲機構替換。另舉一例，在一些實施例中，用滲透閥替換可移動閥。

可攝入裝置之採樣腔室可具有出口孔，其用於使空氣或氣體離開採樣腔室，同時防止由可攝入裝置獲得之樣品之至少一部分離開採樣腔室。舉例而言，出口孔可以包括透氣膜。可攝入裝置可包括單向閥作為其出口孔之一部分。

可攝入裝置可包括連接至可攝入裝置外殼內之容積的出口孔。出口孔可提供氣體離開可攝入裝置且釋放至可攝入裝置周圍環境中的路徑。這可以防止壓力在可攝入裝置外殼內累積。在一些實施例中，可攝入裝置不包括出口孔，且氣體留在可攝入裝置之容積內。在一些實施例中，出口孔可含有透氣膜、單向閥、疏水性通道或用於避免不當材料(例如來自腸胃道內的流體及固體微粒)經由出口孔進入可攝入裝置的一些其他機構。

在一些實施例中，可攝入裝置可以包括在採樣腔室內或鄰近於採樣腔室之感測器。舉例而言，此感測器可用於偵測採樣腔室內所含樣品之各

種特性，或此感測器可用於偵測施加給採樣腔室內所含樣品之分析技術的結果。

在一些實施例中，親水性海綿定位於採樣腔室內，且親水性海綿可經構形以在樣品進入採樣腔室時吸收樣品。在一些實施例中，親水性海綿填充採樣腔室之大部分，且固持樣品持續很長一段時間。若樣品係在可攝入裝置離開身體之後自可攝入裝置收集的，則這樣特別有利。在一些實施例中，親水性海綿僅置放於某些表面上或僅填充採樣腔室之某些部分。舉例而言，可能用親水性海綿覆蓋採樣腔室之某些壁(或所有壁)的裏層以輔助汲取樣品，同時採樣腔室留下一些壁(或不留)未被覆蓋。留下未被覆蓋之壁才能使用需要相對不遮光之光學路徑的診斷或分析技術。

在一些實施例中，可攝入裝置可以包括連接至出口孔或直接地或間接地連接至採樣腔室的密封真空腔室。在一些實施例中，可使用針閥作為可移動閥(例如，作為可攝入裝置之可移動閥)。在某些實施例中，可使用旋轉閥作為可移動閥(例如，作為可攝入裝置之可移動閥)。在一些實施例中，可使用可撓性隔膜或隔膜閥作為可移動閥(例如，作為可攝入裝置之可移動閥)。在某些實施例中，機構靠近隔膜或直接與隔膜接觸。彈簧機構可對隔膜施加壓力以對抗由機械致動器所施加之壓力，當機械致動器不對可撓性隔膜施加壓力時，這會引起可撓性隔膜移動至打開位置。另外，這可確保當機械致動器不跨可撓性隔膜施加壓力時，隔膜閥仍然是打開的。在一些實施例中，將機械致動器自關閉位置移動至打開位置引起可攝入裝置內之入口區域的體積增加。這會引起入口區域內之壓力減小，產生吸力，從而將樣品吸至入口區域中。類似地，將機械致動器自打開位置移動至關閉位置會引起入口區域之體積減小。這會引起入口區域內之壓力增

加，將樣品推出入口區域。視入口區域、機械致動器及可移動閥之設計而定，這會把樣品推至採樣腔室中而非經由開口將樣品推回可攝入裝置中。

圖22描繪可攝入裝置3000之內部之一部分的截面視圖。如圖22中所示，可攝入裝置3000之內部包括閥門系統3100及採樣系統3200。閥門系統3100描繪為具有與開口3018齊平的部分，使得閥門系統3100能防止可攝入裝置2000外部之流體進入採樣系統3200。然而，如下文參看圖22至圖27更詳細地描述，閥門系統3100可改變位置，使得閥門系統3100能允許可攝入裝置3000外部之流體進入採樣系統3200。

圖23及圖27更詳細地說明閥門系統3100。如圖23中所示，閥門系統3100包括致動機構3110、觸發器3120及閘3130。在圖23及圖7中，閘3130之支腿3132與外殼壁3016齊平且平行，使得閘支腿3132覆蓋開口3018以防止可攝入裝置3000外部之流體(例如，腸胃道中之流體)進入可攝入裝置3000之內部。閘3130之突起3134嚙合觸發器3120之唇狀物3122。觸發器3120之栓釘3124嚙合致動機構3110之蠟罐3112。參見圖27，偏置機構3140包括對閘3130施加向上力的壓縮彈簧3142。偏置機構3140亦包括以反時針方向對觸發器3120施加力的扭轉彈簧3144。在圖23及圖27中，扭轉彈簧3144所施加之力受到罐3112中之固體蠟之反作用，且壓縮彈簧3142所施加之力受到唇狀物3122之反作用。

圖24A及圖24B顯示致動機構3110致動觸發器3120之移動的方式的實施例。類似於圖23及圖27，圖24A顯示一種構形，其中栓釘3124因為扭轉彈簧3144而對固體蠟罐3112施加力，且其中蠟罐3112之固體性質抵抗由栓釘3124施加之力。控制單元3150與閥門系統3100信號通信。在可攝入裝置3000之使用期間，控制單元3150接收到一種信號，指示閥門系統

3100之位置應該改變，例如使得可攝入裝置3000能夠獲取腸胃道中之流體樣品。控制單元3150發送信號，引起致動系統3100之加熱系統3114對罐3112中之蠟進行加熱，使得蠟熔融。如圖24B中所示，熔融蠟不能抵抗栓釘3124所施加的力，因此在扭轉彈簧3144之力下，觸發器3120以反時針方式移動。

圖25A及圖25B說明觸發器3120與閘3130在致動之前及之後的相互作用。如圖25A中所示，當蠟罐3112係固體(對應於圖24A中所示之構形)時，突起3134嚙合唇狀物3122，其防止壓縮彈簧3142之力使閘3130上移。如圖25B中所示，當罐3112中之蠟熔融(圖24B)時，觸發器3120反時針方向移動，且唇狀物3122與突起3134脫嚙。這導致壓縮彈簧3142之力使閘3130上移。如藉由比較圖25A與圖25B所見，閘3130上移導致閘支腿3132中之開口3136上移。

圖26A及圖26B說明開口3136上移對可攝入裝置3000獲得樣品之能力的影響。如圖26A中所示，當罐3112中之蠟係固體(圖24A及圖25A)時，開口3136沒與可攝入裝置3000之壁3016中之開口3018對齊。相反，閘支腿3132覆蓋開口3018且阻擋流體進入可攝入裝置3000之內部。如圖26B中所示，當罐3112中之蠟熔融且觸發器3120及閘3130移動(圖24B及圖42B)時，閘3130中之開口3136與壁3016中之開口3018對齊。在此構形中，在可攝入裝置3000外部(例如，在腸胃道中)之流體可經由開口3018及3036進入可攝入裝置3000之內部。

圖27說明包括閥門系統3100及採樣系統3200之可攝入裝置3000的更詳細視圖。

雖然以上描述係關於具有一個打開位置及一個關閉位置之閥門系統

(例如二級閥門系統)所做，但是本發明不在此意義上加以限制。相反地，以上關於二級閥門系統所述的概念可藉由超過二級(例如三級、四級、五級等)之閥門系統實施。

如上文所指出，除了閥門系統之外，可攝入裝置亦包括採樣系統。圖28說明具有採樣系統3200及閥門系統3100之某些組件的可攝入裝置3000之部分截面視圖。採樣系統3200包括一系列海綿，其經構形以自開口吸收流體，將流體移至外殼內之位置，且製備測試用流體。測試準備可包括過濾流體且將流體與化學分析相組合。分析可經構形以對經過濾樣品中之細胞染色。海綿系列包括芯吸海綿3210、轉移海綿3220、體積海綿3230及分析海綿3240。採樣系統3200亦包括定位於分析海綿3240與便於氣體離開採樣系統3200之通風口3280之間的膜3270。在芯吸海綿3210之遠端3214與轉移海綿3220之第一末端3222之間定位有細胞過濾器3250。膜3270經構形以使得一或多種氣體經由開口3280離開採樣系統3200，而液體保持在採樣系統3200中。

圖29係含有多個不同系統之可攝入裝置4000的高度圖解說明，這多個不同系統相互協作來獲得樣品且分析樣品，例如個體腸胃道內之樣品。可攝入裝置4000包括電力系統4100 (例如一或多個電池)，其經構形以為電子系統4200 (例如包括控制系統，視情況與外部基地台信號通信)、閥門系統4300、採樣系統4400及分析系統4500供電。例示性分析系統包括分析系統，諸如含有一或多個輻射源及/或一或多個偵測器之光學系統。

上述採樣系統之海綿中之一些或全部可含有一或多種防腐劑(參見以上論述)。分析海綿及/或體積海綿3230及/或轉移海綿通常含有一或多種防腐劑。防腐劑通常基於相關分析物，例如GI病症之分析物(諸如蛋白質

生物標記)來選擇。

通信系統

可攝入裝置可配備有適於傳輸及/或接收資料，包括成像及/或定位資料之通信系統。舉例而言，通信系統可採用射頻傳輸。使用射頻通信之可攝入裝置引人注目，因為其可通過皮膚層有效傳輸。這尤其適用於低頻傳輸(UHF-433 ISM及更低，包括醫療裝置無線電通信服務波段(Medical Device Radio Communication Service band，MDRS)波段402-406 MHz)。在另一實施例中，使用聲學進行通信，包括資料之傳輸。舉例而言，可攝入膠囊能夠藉由對機電轉換器或壓電(例如PZT、PVDF等)裝置施加一或多個基極電壓以引起壓電裝置在特定頻率下振鈴，產生聲響傳輸，從而傳輸資訊。用於接收聲響傳輸之多感測器陣列可包括複數個自諸如可攝入膠囊之可移動裝置接收聲響傳輸的聲轉換器，如2007年9月6日申請之以全文引用之方式併入本文中之美國專利申請案第11/851214號中所述。

舉例而言，通信系統可採用人體通信技術。人體通信技術使用人體作為傳導介質，其一般要求在皮膚上放上大量感測器電極。舉例而言，通信系統可整合資料儲存系統。

環境感測器

在一些實施例中，裝置可包含用於量測pH、溫度、傳輸時間或其組合之環境感測器。環境感測器之其他實例包括(但不限於)電容感測器、阻抗感測器、心率感測器、諸如麥克風或水中感音器之聲感測器、影像感測器及/或移動感測器。在一個實施例中，可攝入裝置包含複數個不同環境感測器來產生不同種類的環境資料。

為了避免膠囊滯留問題，應該徹底弄清既往疾病及手術史。此外，已提出若干其他步驟，包括進行調查，諸如鋇追蹤(barium follow-through)。在懷疑存在高滯留風險的情況下，患者在咽下可攝入裝置之前先服用幾天探路膠囊(patency capsule)。可使用任何不可溶解的非內視鏡檢膠囊來測定腸胃道之開放性。探路膠囊通常與可攝入裝置大小相同且可由塞璐芬(cellophane)製成。在一些實施例中，探路膠囊含有鋇與乳糖之混合物，其允許藉由x射線可視化。探路膠囊亦可包括無線電標籤(radiotag)或其他標記，其允許藉由無線電掃描儀外部偵測。探路膠囊可包含蠟塞，其允許腸流體進入且溶解內含物，從而將膠囊分裂成小粒子。

因此，在一些實施例中，本文中之方法包含(a)鑑別具有胃腸道疾病之個體及(b)評估個體之治療適合性。在一些實施例中，本文中之方法包含評估鑑別為具有胃腸道疾病之個體的治療適合性。在一些實施例中，評估個體之治療適合性包含判定個體腸胃道之開放性。

在一些實施例中，可攝入裝置包含用於將可攝入裝置錨定至個體組織之組織錨定機構。舉例而言，可攝入裝置可向個體投與且一旦其到達所期望的位置，即可激活或部署組織附接機構，使得可攝入裝置或其部分錨定至所期望的位置。在一些實施例中，組織錨定機構係可逆的，使得在初始錨定之後，組織附接裝置收縮、溶解、分離、解除激活或以其他方式使得可攝入裝置無法錨定至個體組織。在一些實施例中，附接機構經內視鏡置放。

在一些實施例中，組織錨定機構包含滲透驅動之抽吸器。在一些實施例中，滲透驅動之抽吸器包含在滲透驅動之抽吸器的近側(例如靠近個體組織)的第一閥及在滲透驅動之抽吸器的遠側藉由滲透壓打開的第二單

向閥，以及定位於這兩個閥門之間的包含鹽晶體及半透膜的內部滲透泵系統。在該等實施例中，使用滲透壓將可攝入裝置貼至個體組織，而無需在可攝入膠囊內產生真空。在藉由打開第一閥激活滲透系統之後，流體經由抽吸器吸入且經由第二爆破閥排出。流體繼續流動，直至抽吸器中所含的所有鹽溶解或直至組織被吸入抽吸器中。因為內腔流體藉由滲透泵系統被吸入，所以溶質在組織與第一閥之間累積，減小了滲透壓。在一些實施例中，在組織接觸閥門之前，溶質累積已使泵停轉，防止組織損傷。在一些實施例中，在滲透驅動之抽吸器的遠側使用爆破閥而非單向閥，使得內腔流體最後清除生理鹽水腔室且滲透流逆轉，主動將個體組織推出抽吸器。在一些實施例中，可攝入裝置可錨定至組織內表面，形成個體之腸胃道。在一個實施例中，可攝入裝置包含用於將裝置錨定至腸胃道內表面之連接器。連接器可經操作以使用黏著劑、負壓及/或扣件將可攝入裝置連接至腸胃道內表面。

在一些實施例中，揭示一種裝置，其包含管道刺激物及/或監視IMD，監視IMD包含封裝電刺激及/或監視電路及電源之外殼以及自外殼延伸至適於固定至腸胃道壁中之主動固定機構的細長可撓性部件。在實現固定之後，細長可撓性部件彎曲成預成型形狀，其將外殼擠壓在黏膜上，從而使力降到最低，該等力往往會使固定機構發生移位。將IMD配合至食道導管內腔中，其中固定機構對準導管遠端開口，藉此可撓性部件中之彎曲部分被拉直。導管主體穿過食道插入腸胃道腔中，將導管遠端導向植入部位且將固定機構固定於腸胃道壁。IMD自內腔噴出，且可撓性部件採用其彎曲構形且使氣密密封式外殼靠著黏膜。第一刺激/感測電極較佳係外殼之與可撓性部件之彎曲部分對齊以使得其壓靠在黏膜上的暴露的傳導性

部分。第二刺激/感測電極係定位於固定部位。

在一些實施例中，裝置包括用於將裝置錨定至體腔內之組織的固定機構，及允許選擇性解除裝置與組織錨定部位之錨定而無需內視鏡檢或手術干預的機構。可提供一種電磁裝置，以機械方式致動解除錨定機構。或者，可電性熔斷熔絲鏈以解除裝置之錨定。作為另一替代方案，可將可迅速降解之黏結劑暴露於降解劑中，自體腔內之黏結表面解除裝置之錨定。

在一些實施例中，裝置係如以全文引用之方式併入本文中的專利公開案WO2015112575A1中所揭示。該專利公開案係針對胃腸感測器植入系統。在一些實施例中，可口服膠囊包含以可移除方式耦接至可口服膠囊之組織捕捉裝置或儲集器，其中組織捕捉裝置包括複數個用於將組織捕捉裝置錨定至體內胃腸組織之扣件。

在一些實施例中，可攝入裝置含有電能發射構件、無線電信號傳輸構件、藥物儲存構件及遠端可驅動藥物釋放構件。膠囊給遠端接收器發信號，讓其按先前計劃之路徑前進穿過消化道且在到達指定部位之後遠端觸發釋放一定劑量之藥物。因此，在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係由遠端電磁信號觸發。

在一些實施例中，可攝入裝置包括外殼，該外殼可引入體腔中且由不能溶解於體腔流體中之材料製成，但形成有開口，該開口由可溶於體腔流體中之材料覆蓋。隔膜將外殼內部分成包括開口之藥物腔室及控制腔室。當有電流通過時，控制腔室中之電解池產生氣體，將藥物以由電流控制之速率自藥物腔室經由開口遞送至體腔中。因此，在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係藉由在組合物中產生足以排出免疫抑制劑之量的氣體觸發。

在一些實施例中，可攝入裝置包括口服藥物遞送裝置，其具有含有由透水材料製成之壁的外殼且具有至少兩個由可移動膜隔開之腔室。第一腔室容納藥物且具有用於在壓力下排出藥物之小孔。第二腔室含有兩個隔開電極中之至少一者，這兩個電極形成電路之一部分，離子水溶液進入第二腔室中會使該電路閉合。當電流流過電路時，產生氣體且氣體作用於可移動膜，壓縮第一腔室並經由小孔排出有效成分，逐漸遞送至胃腸道。

在一些實施例中，可攝入裝置包括用於將物質遞送至哺乳動物腸胃道中之選定位置處的可攝入裝置，包括電磁輻射接收器以便為裝置之可打開部分提供動力，以使其處於打開位置來分配物質。接收器包括耦合能量場之線圈導線，該導線具有空氣或鐵氧體磁心。在另一實施例中，本發明包括一種用於產生電磁輻射之設備，該設備包括一或多對在外殼中支撐的磁場線圈。裝置視情況包括由加熱電阻及可熔限制器界定的閂鎖。裝置亦可包括可發揮以下一個或兩個功能的可撓性部件：激活傳輸器電路以指示物質之分配；及限制用於排出物質之活塞。

在一些實施例中，可攝入裝置包括用於將物質遞送至哺乳動物腸胃道中之選定位置處的可攝入裝置，包括電磁輻射接收器以便為裝置之可打開部分提供動力，以使其處於打開位置來分配物質。接收器包括耦合能量場之線圈導線，該導線具有空氣或鐵氧體磁心。在另一實施例中，本發明包括一種用於產生電磁輻射之設備，該設備包括一或多對在外殼中支撐的磁場線圈。裝置視情況包括由加熱電阻及可熔限制器界定的閂鎖。裝置亦可包括可發揮以下一個或兩個功能的可撓性部件：激活傳輸器電路以指示物質之分配；及限制用於排出物質之活塞。

在一些實施例中，可攝入裝置係可吞咽膠囊裝置。將感測模組安置

於膠囊中。將生物活性物質分配器安置於膠囊中。將記憶體及邏輯組件安置於膠囊中且與感測模組及分配器通信。

在一些實施例中，經由電子探針實施局部投藥，將電子探針引入活有機體之腸道中且電子探針在其中自主操作，適於遞送一或多種治療劑。在一個實施例中，方法包括在探針上裝載一或多種治療劑，且將探針上之藥劑選擇性釋放在所期望的腸道位置，以便超過傳統口服攝入或靜脈內引入藥劑，提供增加的功效。

在一些實施例中，可攝入裝置包括根據在投藥之前自特定哺乳動物獲得之預定藥物釋放曲線，將藥物基本上分配至腸胃道之病變組織部位的電子控制構件。因此，在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係由裝置內產生之電磁信號觸發。該釋放可根據預定藥物釋放曲線發生。

在一些實施例中，可攝入裝置可包括至少一個導管、一或多個安置於導管中之組織穿透部件、遞送部件、致動機構及釋放元件。釋放元件在暴露於各種腸內條件之後降解，從而釋放並致動致動機構。本發明之實施例尤其適用於遞送在腸胃道內吸收、耐受及/或降解較差的藥物。

在一些實施例中，可攝入裝置包括電子丸劑，其包含至少一個含有固體粉末或顆粒狀藥物或調配物的儲集器、排出口及響應於控制電路將藥物自儲集器移位至排出口的致動器。藥物或調配物包含一或多種活性成分(例如粉末或顆粒形式之固體)於惰性載劑基質中之分散體。視情況，活性成分使用經由半滲透壁部分而吸收至丸劑中之腸道水分分散。

在一些實施例中，可攝入裝置包括感測器，感測器包含複數個具有微型尺寸及較低功率消耗的電極及在電極外部之塗層，其中塗層與目標條件相互作用，由此引起電極電學特性發生改變，其中該改變藉由電極轉換

成電信號。因此，在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係藉由因為塗層與一或多個疾病部位之相互作用而引起的電極電信號觸發。本文進一步提供一種用於藥物遞送之系統，其包含此類感測器及丸劑。

在一些實施例中，可攝入裝置包括包含複數個儲集器之電子丸劑，儲集器各自包含由可移除覆蓋物覆蓋之排出口。丸劑包含至少一個響應於控制電路自排出口移除覆蓋物之致動器。致動器可例如為在分配藥物時打破箔覆蓋物之彈簧負載活塞。或者，覆蓋物可為具有開口之可旋轉圓盤或圓柱，可在致動器之作用下使該開口與儲集器之排出口對齊。

在一些實施例中，可攝入裝置包括以電子方式遠端控制的丸劑或藥物遞送系統。丸劑包括外殼；用於儲存藥物之儲集器；用於在穿過胃腸道時分配儲存在儲集器中之一或多種藥物的電子控釋閥或艙口；用於打開及關閉閥門之時序控制電路；及電池。時序控制電路在這段分配時間內根據在時序控制電路內程式化之預設分配時序模式打開及關閉閥門。RF通信電路接收控制信號以便遠端更動預設分配時序模式，對時序控制電路再程式化或終止藥物在體內之分配。丸劑包括用於追蹤、鑑別、盤存及其他目的之RFID標籤。

在一些實施例中，可攝入裝置包括一種電子膠囊，其具有離散驅動元件，該離散驅動元件包含：外殼、用於使電子膠囊變得可操作的電子器件、用於給與物質及使藥物移位的抽汲機構、用於為電子膠囊供電且使得電子器件及抽汲機構能夠操作的電源以及鎖定機構；及離散酬載元件，該離散酬載元件包含：外殼、用於儲存物質之儲集器、外殼中之用於自儲集器釋放物質的一或多個開口以及用於嚙合驅動元件鎖定機構的鎖定機構。驅動元件鎖定機構與酬載元件鎖定機構之嚙合使得驅動元件與酬載元件緊

固，從而使得電子膠囊變得可操作且有特異性。

在一些實施例中，可攝入裝置可為經構形以釋放活性劑之黏膜黏附裝置。

在一些實施例中，可攝入裝置包括包含可攝入醫療治療裝置之設備，其經構形以最初採用體積小於4 cm^3之收縮狀態。裝置包括胃錨定器，其最初採用收縮的大小，且其經構形以在與液體接觸之後充分膨脹，從而防止錨定器通過直徑在1 cm與3 cm之間的圓形開口。裝置亦包括十二指腸單元，其經構形以通過開口，且其耦接至胃錨定器，使得十二指腸單元與胃錨定器保持在1 cm與20 cm之間。

在一些實施例中，可攝入裝置包括操作該可攝入裝置之醫療機器人系統及方法，其包含：獲取患者解剖結構之手術中外部影像資料，且使用彼影像資料產生醫療機器人系統之控制系統的模型化調整(例如，更新解剖模型及/或優化儀器登記)，及/或調整程序控制態樣(例如，調節物質或療法之遞送，改善靶向及/或追蹤效能)。

在一個實施例中，可攝入裝置亦可包括一或多個環境感測器。環境感測器可用於產生關於個體胃腸(GI)道中之裝置外部環境的環境資料。在一些實施例中，產生個體腸胃道內藥物遞送位置處或靠近該位置的環境資料。環境感測器之實例包括(但不限於)電容感測器、溫度感測器、阻抗感測器、pH感測器、心率感測器、聲感測器、影像感測器(例如水中感音器)及/或移動感測器(例如加速計)。在一個實施例中，可攝入裝置包含複數個不同環境感測器來產生不同種類的環境資料。

在一個實施例中，影像感測器係適用於獲得形成個體腸胃道之組織的活體內影像的視訊攝影機。在一個實施例中，環境資料係用於幫助判定

腸胃道之一或多個特性，包括疾病位置(例如，與發炎性腸病有關的發炎組織及/或病灶的存在或位置)。在一些實施例中，可攝入裝置可以包含用於產生腸胃道之視訊成像資料的攝影機，腸胃道之視訊成像資料尤其可用於判定裝置之位置。

在另一實施例中，本文所述之可攝入裝置可藉由以下局部化：使用γ閃爍檢查技術或其他無線電追蹤技術，如Phaeton Research之Enterion™膠囊所採用(參見Teng、Renli及Juan Maya.「Absolute bioavailability and regional absorption of ticagrelor in healthy volunteers」. Journal of Drug Assessment 3.1 (2014): 43-50)，或監測可攝入裝置中之永久磁鐵之磁場強度(參見T. D. Than等人,「A review of localization systems for robotic endoscopic capsules」, IEEE Trans. Biomed. Eng., 第59卷, 第9期, 第2387-2399頁, 2012年9月)。

在一個實施例中，當遇到腸胃道中之疾病部位時，觸發藥物遞送。

在一個實施例中，一或多個環境感測器量測pH、溫度、移行時間或其組合。

在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係視該位置處或附近之pH而定。在一些實施例中，空腸中之pH係6.1至7.2，諸如6.6。在一些實施例中，小腸中段中之pH係7.0至7.8，諸如7.4。在一些實施例中，迴腸中之pH係7.0至8.0，諸如7.5。在一些實施例中，右結腸中之pH係5.7至7.0，諸如6.4。在一些實施例中，結腸中段中之pH係5.7至7.4，諸如6.6。在一些實施例中，左結腸中之pH係6.3至7.7，諸如7.0。在一些實施例中，空腹個體之胃pH係約1.1至2.1，諸如1.4至2.1，諸如1.1至1.6，諸如1.4至1.6。在一些實施例中，進食個體之胃pH係3.9至7.0，諸如3.9至6.7，諸如

3.9至6.4，諸如3.9至5.8，諸如3.9至5.5，諸如3.9至5.4，諸如4.3至7.0，諸如4.3至6.7，諸如4.3至6.4，諸如4.3至5.8，諸如4.3至5.5，諸如4.3至5.4。在一些實施例中，十二指腸中之pH係5.8至6.8，諸如6.0至6.8，諸如6.1至6.8，諸如6.2至6.8，諸如5.8至6.7，諸如6.0至6.7，諸如6.1至6.7，諸如6.2至6.7，諸如5.8至6.6，諸如6.0至6.6，諸如6.1至6.6，諸如6.2至6.6，諸如5.8至6.5，諸如6.0至6.5，諸如6.1至6.5，諸如6.2至6.5。

在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放不視該位置處或附近之pH而定。在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係藉由定位於膠囊中之釋放組件的降解而觸發。在一些實施例中，免疫抑制劑不是藉由定位於膠囊中之釋放組件的降解觸發的。在一些實施例中，其中免疫抑制劑之釋放不視該位置處或附近之酶活性而定。在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放不視該位置處或附近之細菌活性而定。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

儲集器，其定位於外殼內且含有免疫抑制劑，

其中儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

用於自儲集器釋放免疫抑制劑之機構；

以及；

出口閥，其經構形以允許免疫抑制劑自儲集器釋放至外殼外。

在一些實施例中，可攝入裝置進一步包含：

定位於外殼內之電子組件；及

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以激活氣體產生單元產生氣體。

在一些實施例中，可攝入裝置進一步包含：

置放於外殼內或附接至外殼的安全裝置，

其中安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時釋放外殼內之內部壓力。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

定位於外殼內之電子組件；

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以激活氣體產生單元產生氣體；

定位於外殼內之儲集器，

其中儲集器儲存可分配物質且儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

定位於外殼之第一末端處的出口閥，

其中出口閥經構形以允許可分配物質自儲集器釋放至外殼之第一末端外；及

置放於外殼內或附接至外殼的安全裝置，

其中安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時釋放外殼內之內部壓力。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

定位於外殼內之電子組件，

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以激活氣體產生單元產生氣體；

定位於外殼內之儲集器，

其中儲集器儲存可分配物質且儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

定位於外殼之第一末端處的注射裝置，

其中噴射注射裝置經構形以將可分配物質自儲集器注射至外殼外；及

置放於外殼內或附接至外殼的安全裝置，

其中安全裝置經構形以釋放外殼內之內部壓力。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

定位於外殼之一側上的光學感測單元，

其中光學感測單元經構形以自外殼之外部環境偵測反射率；

定位於外殼內之電子組件；

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以響應於基於反射率鑑別可攝入裝置之位置而激活氣體產生單元產生氣體；

定位於外殼內之儲集器，

其中儲集器儲存可分配物質且儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

膜，其與氣體產生單元接觸且經構形以藉由氣體產生單元產生之壓力移動或變形至儲集器中；及

置放於外殼之第一末端處的分配出口，

其中分配出口經構形以將可分配物質自儲集器遞送至外殼外。

在一個實施例中，當遇到腸胃道中之疾病部位時，觸發藥物遞送。

在一個實施例中，一或多個環境感測器量測pH、溫度、移行時間或其組合。

在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係視該位置處或附近之pH而定。在一些實施例中，空腸中之pH係6.1至7.2，諸如6.6。在一些實施例中，小腸中段中之pH係7.0至7.8，諸如7.4。在一些實施例中，迴腸中之pH係7.0至8.0，諸如7.5。在一些實施例中，右結腸中之pH係5.7至7.0，諸如6.4。在一些實施例中，結腸中段中之pH係5.7至7.4，諸如6.6。在一些實施例中，左結腸中之pH係6.3至7.7，諸如7.0。在一些實施例中，空腹個體之胃pH係約1.1至2.1，諸如1.4至2.1，諸如1.1至1.6，諸如1.4至1.6。在一些實施例中，進食個體之胃pH係3.9至7.0，諸如3.9至6.7，諸如3.9至6.4，諸如3.9至5.8，諸如3.9至5.5，諸如3.9至5.4，諸如4.3至7.0，諸如4.3至6.7，諸如4.3至6.4，諸如4.3至5.8，諸如4.3至5.5，諸如4.3至5.4。在一些實施例中，十二指腸中之pH係5.8至6.8，諸如6.0至6.8，諸如6.1至6.8，諸如6.2至6.8，諸如5.8至6.7，諸如6.0至6.7，諸如6.1至6.7，諸如6.2至6.7，諸如5.8至6.6，諸如6.0至6.6，諸如6.1至6.6，諸如6.2至6.6，諸如5.8至6.5，諸如6.0至6.5，諸如6.1至6.5，諸如6.2至6.5。

在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放不視該位置處或附近之pH而定。在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放係藉由定位於膠囊中之釋放組件

的降解而觸發。在一些實施例中，免疫抑制劑不是藉由定位於膠囊中之釋放組件的降解觸發的。在一些實施例中，其中免疫抑制劑之釋放不視該位置處或附近之酶活性而定。在一些實施例中，免疫抑制劑之釋放不視該位置處或附近之細菌活性而定。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

儲集器，其定位於外殼內且含有免疫抑制劑，

其中儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

用於自儲集器釋放免疫抑制劑之機構；

以及；

出口閥，其經構形以允許免疫抑制劑自儲集器釋放至外殼外。

在一些實施例中，可攝入裝置進一步包含：

定位於外殼內之電子組件；及

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以激活氣體產生單元產生氣體。

在一些實施例中，可攝入裝置進一步包含：

置放於外殼內或附接至外殼的安全裝置，

其中安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時釋放外殼內之內部壓力。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

定位於外殼內之電子組件；

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以激活氣體產生單元產生氣體；

定位於外殼內之儲集器，

其中儲集器儲存可分配物質且儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

定位於外殼之第一末端處的出口閥，

其中出口閥經構形以允許可分配物質自儲集器釋放至外殼之第一末端外；及

置放於外殼內或附接至外殼的安全裝置，

其中安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時釋放外殼內之內部壓力。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

定位於外殼內之電子組件，

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以激活氣體產生單元產生氣體；

定位於外殼內之儲集器，

其中儲集器儲存可分配物質且儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

定位於外殼之第一末端處的注射裝置，

其中噴射注射裝置經構形以將可分配物質自儲集器注射至外殼外；及

置放於外殼內或附接至外殼的安全裝置，

其中安全裝置經構形以釋放外殼內之內部壓力。

在一些實施例中，醫藥組合物係一種可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、基本上與第一末端相對的第二末端及自第一末端縱向延伸至第二末端的壁界定；

定位於外殼之一側上的光學感測單元，

其中光學感測單元經構形以自外殼之外部環境偵測反射率；

定位於外殼內之電子組件；

定位於外殼內且鄰近電子組件之氣體產生單元，

其中電子組件經構形以響應於基於反射率鑑別可攝入裝置之位置而激活氣體產生單元產生氣體；

定位於外殼內之儲集器，

其中儲集器儲存可分配物質且儲集器之第一末端附接至外殼之第一末端；

膜，其與氣體產生單元接觸且經構形以藉由氣體產生單元產生之壓力移動或變形至儲集器中；及

置放於外殼之第一末端處的分配出口，

其中分配出口經構形以將可分配物質自儲集器遞送至外殼外。

在一些實施例中，醫藥組合物係如以全文引用之方式併入本文中的美國專利申請案第62/385,553號中所揭示的可攝入裝置。

在一些實施例中，醫藥組合物係如以下各自以全文引用之方式併入本文中的申請案中所揭示的可攝入裝置：USSN 14/460,893；15/514,413；62/376,688；62/385,344；62/478,955；62/434,188；

62/434,320；62/431,297；62/434,797；62/480,187；62/502,383；及62/540,873。

在一些實施例中，醫藥組合物係包含定位機構之可攝入裝置，如以全文引用之方式併入本文中的國際專利申請案PCT/US2015/052500中所揭示。

在一些實施例中，醫藥組合物不是鏢狀劑型(dart-like dosage form)。

在本文所揭示之任何包含免疫抑制劑之可攝入裝置的一些實施例中，免疫抑制劑以治療有效量存在。

在本說明書與以引用之方式併入本文中之任何主題有衝突的情況下，以本說明書為準，包括定義。

用於偵測腸胃道中之分析物的裝置及方法

腸胃道中之某些分析物之偵測可用於鑑別疾病之性質及嚴重程度，準確地定位疾病部位，及評估患者對治療劑之反應。適當的治療劑可針對疾病相應地在正確位置、以正確劑量或以正確時序釋放。如本文進一步所論述，分析物可包括與疾病有關或與患者反應及/或先前為治療疾病而投與之治療劑有關的生物標記。

在一些實施例中，本發明提供一種用於偵測樣品中之分析物的可攝入裝置，可攝入裝置包含經構形以容納組合物之採樣腔室，該組合物包含：(1)複數個供體粒子，複數個供體粒子各自包含光敏劑且已與結合至分析物之第一抗原結合劑偶合，其中激發態的光敏劑能夠產生單線態氧；及(2)複數個受體粒子，複數個受體粒子各自包含化學發光化合物且已與結合至分析物之第二抗原結合劑偶合，其中化學發光化合物能夠與單線態

氧反應，發射冷光。在一些實施例中，第一及第二分析物結合劑係抗原結合劑(例如抗體)。在一些實施例中，第一及第二抗原結合劑與分析物(例如蛋白質)之同一抗原決定基結合。在一些實施例中，第一及第二抗原結合劑與分析物(例如蛋白質)之在空間上重疊的各別抗原決定基結合。在一些實施例中，第一及第二抗原結合劑與分析物(例如蛋白質)之空間上不重疊的各別抗原決定基結合。

在一些實施例中，本發明提供一種用於偵測樣品中之分析物的可攝入裝置，可攝入裝置包含經構形以容納已吸收有組合物之可吸收材料(例如可吸收墊或海綿)的採樣腔室，該組合物包含：(1)複數個供體粒子，複數個供體粒子各自包含光敏劑且已與結合至分析物之第一抗原結合劑偶合，其中激發態的光敏劑能夠產生單線態氧；及(2)複數個受體粒子，複數個受體粒子各自包含化學發光化合物且已與結合至分析物之第二抗原結合劑偶合，其中化學發光化合物能夠與單線態氧反應，發射冷光。在一些實施例中，第一及第二分析物結合劑係抗原結合劑(例如抗體)。在一些實施例中，第一及第二抗原結合劑與分析物(例如蛋白質)之同一抗原決定基結合。在一些實施例中，第一及第二抗原結合劑與分析物(例如蛋白質)之在空間上重疊的各別抗原決定基結合。在一些實施例中，第一及第二抗原結合劑與分析物(例如蛋白質)之空間上不重疊的各別抗原決定基結合。

在某些實施例中，本發明提供一種包含如本文所述之可攝入裝置的套組。在一些實施例中，套組進一步包含說明書，例如關於偵測或定量樣品中之分析物的說明書。

在一些實施例中，本發明提供用於測定樣品中之分析物的方法。在某些實施例中，本發明提供一種偵測個體之流體樣品中之分析物的方法，

其包含：(1)提供可攝入裝置；(2)將個體之流體樣品活體內轉移至可攝入裝置之採樣腔室中；(3)用光照射可攝入裝置之採樣腔室中所容納的組合物以激發光敏劑；及(4)量測可攝入裝置之採樣腔室中所容納的組合物所發射的總冷光或隨時間而變的冷光變化率，由此測定流體樣品中之分析物的含量。在一些實施例中，該方法進一步包含比較流體樣品中之分析物的含量與參考樣品(例如自健康個體獲得之參考樣品)中之分析物的含量。在一些實施例中，樣品中之分析物之含量用於診斷及/或監測個體之疾病或病症。

在一些實施例中，本發明提供一種偵測個體之流體樣品中之分析物的方法，其包含：(1)提供可攝入裝置，該裝置包含經構形以容納已吸收如本文所述之組合物之可吸收材料(例如可吸收墊或海綿)的採樣腔室；(2)將個體之流體樣品活體內轉移至可攝入裝置之採樣腔室中；(3)用流體樣品使可攝入裝置之採樣腔室中所容納的可吸收材料完全或部分地飽和；(4)用光照射可攝入裝置之採樣腔室中所容納的可吸收材料以激發光敏劑；及(5)量測可攝入裝置之採樣腔室中所容納的組合物所發射的總冷光或隨時間而變的冷光變化率，由此測定流體樣品中之分析物的含量。在一些實施例中，該方法進一步包含比較流體樣品中之分析物的含量與參考樣品(例如自健康個體獲得之參考樣品)中之分析物的含量。在一些實施例中，樣品中之分析物之含量用於診斷及/或監測個體之疾病或病症。

在一些實施例中，本發明提供一種評定或監測正遭受或有風險遭受胃腸(GI)道中之細菌細胞過度生長的個體之治療需要的方法，其包含：(1)提供用於偵測分析物之可攝入裝置；(2)將流體樣品自個體之腸胃道活體內轉移至可攝入裝置之採樣腔室中；(3)用光照射可攝入裝置之採樣腔

室中所容納的組合物以激發光敏劑；(4)量測可攝入裝置之採樣腔室中所容納的組合物所發射的總冷光或隨時間而變的冷光變化率；(5)使步驟(4)中所量測到的總冷光或隨時間而變的冷光變化率與流體樣品中之分析物之量相關聯；及(6)使流體樣品中之分析物之量與流體樣品中之活細菌細胞之數目相關聯。在一些實施例中，在步驟(6)中確定的活細菌細胞之數目大於活細菌細胞之對照數目，指示需要治療(例如用本文所述之抗生素劑治療)。在一些實施例中，活細菌細胞之對照數目係10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9或更大。舉例而言，在一些實施例中，在步驟(6)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^3 CFU/mL，指示需要治療。在一些實施例中，在步驟(6)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^4 CFU/mL，指示需要治療。在一些實施例中，在步驟(6)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^5 CFU/mL，指示需要治療，例如用如本文所述之抗生素劑治療。在一些實施例中，在步驟(6)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^6 CFU/mL或更大，指示需要治療。

在一些實施例中，在步驟(4)中，在較長一段時間內的多個時間點量測海綿之總冷光或隨時間而變的冷光變化率。舉例而言，在一些實施例中，在以下時間內連續地量測樣品之總冷光或隨時間而變的冷光變化率：0-1800分鐘、0-1600分鐘、0-1500分鐘、0-1440分鐘、0-1320分鐘、0-1000分鐘、0-900分鐘、0-800分鐘、0-700分鐘、0-600分鐘、0-500分鐘、0-400分鐘、0-350分鐘、0-330分鐘、0-300分鐘、0-270分鐘或0-220分鐘。在一些實施例中，在0-330分鐘之時間內連續地量測所述樣品之總冷光或隨時間而變的冷光變化率。在一些實施例中，方法係活體內進行。在一些實施例中，方法包括將機載分析結果與離體接收器進行通信。在一

些實施例中，在步驟(5)中，在較長一段時間內的多個時間點量測海綿之總冷光或隨時間而變的冷光變化率。舉例而言，在一些實施例中，在以下時間內連續地量測樣品之總冷光或隨時間而變的冷光變化率：0-1800分鐘、0-1600分鐘、0-1500分鐘、0-1440分鐘、0-1320分鐘、0-1000分鐘、0-900分鐘、0-800分鐘、0-700分鐘、0-600分鐘、0-500分鐘、0-400分鐘、0-350分鐘、0-330分鐘、0-300分鐘、0-270分鐘或0-220分鐘。在一些實施例中，在0-330分鐘之時間內連續地量測所述樣品之總冷光或隨時間而變的冷光變化率。在一些實施例中，方法係活體內進行。在一些實施例中，方法包括將機載分析結果與離體接收器進行通信。

在一些實施例中，本發明提供一種評定或監測正遭受或有風險遭受胃腸道中之細菌細胞過度生長的個體之治療需要的方法，其包含：(1)提供用於偵測分析物之可攝入裝置，該裝置包含經構形以容納已吸收如本文所述之組合物之可吸收材料(例如可吸收墊或海綿)的採樣腔室；(2)將流體樣品自個體之腸胃道活體內轉移至可攝入裝置之採樣腔室中；(3)用流體樣品使可攝入裝置之採樣腔室中所容納的可吸收材料完全或部分地飽和；(4)用光照射可攝入裝置之採樣腔室中所容納的可吸收材料以激發光敏劑；(5)量測可攝入裝置之採樣腔室中所容納的組合物所發射的總冷光或隨時間而變的冷光變化率；(6)使步驟(5)中所量測到的總冷光或隨時間而變的冷光變化率與流體樣品中之分析物之量相關聯；及(7)使流體樣品中之分析物之量與流體樣品中之活細菌細胞之數目相關聯。在一些實施例中，在步驟(7)中確定的活細菌細胞之數目大於活細菌細胞之對照數目，指示需要治療(例如用本文所述之抗生素劑治療)。在一些實施例中，活細菌細胞之對照數目係10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9或更大。舉例而

言，在一些實施例中，在步驟(7)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^3 CFU/mL，指示需要治療。在一些實施例中，在步驟(7)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^4 CFU/mL，指示需要治療。在一些實施例中，在步驟(7)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^5 CFU/mL，指示需要治療，例如用本文所述之抗生素劑治療。在一些實施例中，在步驟(7)中確定的活細菌細胞之數目大於約10^6 CFU/mL或更大，指示需要治療。

在一些實施例中，本發明提供一種量測來自胃腸道中之一或多個樣品之一或多種分析物的存在、不存在或量的方法。在一些實施例中，一或多種分析物量測多次，例如在不同時間點或在不同位置量測。在一個實施例中，單一裝置量測一或多種分析物或多個時間點或位置；由此產生生理區域之「分子映射(molecular map)」。可在胃腸道中之任何位置進行量測。舉例而言，在一個態樣中，可量測來自十二指腸、空腸、迴腸、升結腸、橫結腸或降結腸中之一或多者的樣品之分析物，產生小腸及大腸之分子映射。在一個態樣中，樣品係來自十二指腸。在一個態樣中，樣品係來自空腸。在一個態樣中，樣品係來自迴腸。在一個態樣中，樣品係來自升結腸。在一個態樣中，樣品係來自橫結腸。在一個態樣中，樣品係來自降結腸。

在另一態樣中，可在胃腸道之較短距離內(例如迴腸)進行一系列量測，產生較高解析度的分子映射。在一些實施例中，前述內視鏡檢成像可鑑別用於分子映射之病變區域。舉例而言，胃腸病學家可使用成像(例如，配備有攝影機之內視鏡)來鑑別患者之迴腸及盲腸中之克羅恩氏病(Crohn's Disease)的存在，且本文中之方法及技術可用於量測患者之此病變區域中之發炎相關的分析物。在相關實施例中，可每一或多天量測發炎

相關的分析物或任何分析物來監測疾病加劇或對治療劑之反應。

分析物

本文所述之組合物及方法可用於偵測、分析及/或定量人類個體中之各種分析物。如本文所用之「分析物」係指樣品中之待偵測的化合物或組合物。適用於本文中之例示性分析物包括以全文引用之方式併入本文中的美國專利6,251,581中所述之分析物。概括地說，分析物可為任何能被偵測到的物質(例如，含有一或多種抗原之物質)。分析物之例示性及非限制性清單包括配位體、蛋白質、凝血因子、激素、細胞介素、多醣、黏多醣、微生物(例如細菌)、微生物抗原及治療劑(包括其片段及代謝物)。

舉例而言，分析物可為配位體，其係單價(單抗原決定基)或多價(多抗原決定基)的，通常係抗原性或半抗原(haptenic)的，且係單一化合物或共用至少一個共同抗原決定基或決定子部位的複數個化合物。分析物可為細胞之一部分，諸如細菌；或攜帶諸如A、B、D等血型抗原、人類白血球抗原(human leukocyte antigen，HLA)或其他細胞表面抗原之細胞；或微生物，例如細菌(例如病原性細菌)、真菌、原蟲或病毒(例如蛋白質、核酸、脂質或激素)。在一些實施例中，分析物可為胞外體(例如細菌胞外體)。在一些實施例中，分析物係源自個體(例如，人類個體)。在一些實施例中，分析物係源自存在於個體中之微生物。在一些實施例中，分析物係可使用本文所提供之裝置及方法中之任一者偵測的核酸(例如DNA分子或RNA分子)、蛋白質(例如可溶性蛋白質、細胞表面蛋白)或其片段。

多價配位體分析物通常係聚(胺基酸)，亦即多肽(亦即蛋白質)或肽、多醣、核酸(例如DNA或RNA)及其組合。該等組合包括細菌、病毒、染色體、基因、線粒體、細胞核、細胞膜及類似物之組分。

在一些實施例中，多抗原決定基配位體分析物之分子量係至少約5,000 Da，更通常係至少約10,000 Da。在聚(胺基酸)類別中，相關聚(胺基酸)之分子量一般係約5,000 Da至約5,000,000 Da，更通常係約20,000 Da至1,000,000 Da；在相關激素中，分子量通常在約5,000 Da至60,000 Da之範圍內。

在一些實施例中，單抗原決定基配位體分析物之分子量一般係約100至2,000 Da，更通常係125至1,000 Da。

關於具有類似結構特徵之蛋白質、具有特定生物功能之蛋白質、與特定微生物、尤其是致病微生物相關之蛋白質等蛋白質的家族，可考慮的蛋白質的種類廣泛。該等蛋白質包括例如免疫球蛋白、細胞介素、酶、激素、癌症抗原、營養標記、組織特異性抗原等。

在一些實施例中，分析物係蛋白質。在一些實施例中，分析物係蛋白質，例如酶(例如溶血素、蛋白酶、磷脂酶)、可溶性蛋白質、外毒素。在一些實施例中，分析物係蛋白質、肽或抗原之片段。在一些實施例中，分析物係至少5個胺基酸(例如至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少25個、至少50個或至少100個胺基酸)的肽。例示性長度包括6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、50、75或100個胺基酸。蛋白質分析物之例示性類別包括(但不限於)：魚精蛋白、組蛋白、白蛋白、球蛋白、硬蛋白、磷蛋白、黏蛋白、色蛋白、脂蛋白、核蛋白、醣蛋白、T細胞受體、蛋白聚糖、細胞表面受體、膜錨定蛋白、跨膜蛋白、分泌蛋白、HLA及未分類蛋白。

在一些實施例中，分析物係阿飛美(affimer) (參見例如Tiede等人

(2017) eLife 6: e24903，其明確地以引入的方式併入本文中)。

例示性分析物包括：前白蛋白、白蛋白、α_1-脂蛋白、α_1-抗胰蛋白酶、α_1-糖蛋白、皮質素載運蛋白、4.6S-後白蛋白、α_1-糖蛋白、α_{1X}-糖蛋白、甲狀腺素結合球蛋白、間-α-胰蛋白酶抑制劑、Gc-球蛋白(Gc 1-1、Gc 2-1、Gc 2-2)、結合球蛋白(Hp 1-1、Hp 2-1、Hp 2-2)、血漿銅藍蛋白、膽鹼酯酶、α_2-脂蛋白、肌血球素、C反應蛋白、α_2-巨球蛋白、α_2-HS-糖蛋白、Zn-α_2-糖蛋白、α_2-神經胺糖酸糖蛋白、紅血球生成素、β-脂蛋白、運鐵蛋白、凝血酵素、血纖維蛋白原、纖維蛋白溶酶原、β_2-糖蛋白I、β_2-糖蛋白II、免疫球蛋白G (IgG)或γG-球蛋白、免疫球蛋白A (IgA)或γA-球蛋白、免疫球蛋白M (IgM)或γM-球蛋白、免疫球蛋白D (IgD)或γD-球蛋白(γD)、免疫球蛋白E (IgE)或γE-球蛋白(γE)、游離κ及λ輕鏈及補體因子：C'1、(C'1q、C'1r、C'1s、C'2、C'3 (β_1A、α_2D)、C'4、C'5、C'6、C'7、C'8、C'9。

分析物之額外實例包括腫瘤壞死因子-α (TNFα)、介白素-12 (IL-12)、IL-23、IL-6、α2β1整合素、α1β1整合素、α4β7整合素、整合素α4β1 (VLA-4)、E-選擇素、ICAM-1、α5β1整合素、α4β1整合素、VLA-4、α2β1整合素、α5β3整合素、α5β5整合素、αIIbβ3整合素、MAdCAM-1、SMAD7、JAK1、JAK2、JAK3、TYK-2、CHST15、IL-1、IL-1α、IL-1β、IL-18、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-38、IL-33、IL-13、CD40L、CD40、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ、TCR、TCRα、TCRβ、TCRδ、TCRγ、CD14、CD20、CD25、IL-2、IL-2 β鏈、IL-2 γ鏈、CD28、CD80、CD86、CD49、MMP1、CD89、IgA、CXCL10、CCL11、ELR趨化介素、CCR2、CCR9、CXCR3、CCR3、CCR5、

CCL2、CCL8、CCL16、CCL25、CXCR1m CXCR2m CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7及CXCL8，以及編碼其中任一者之核酸(例如mRNA)。

在一些實施例中，分析物係凝血因子。例示性凝血因子包括(但不限於)：

國際名稱	名稱
I	血纖維蛋白原
II	凝血酶原
IIa	凝血酶
III	組織凝血活酶
V及VI	促凝血球蛋白原、加速凝血球蛋白
VII	前轉化素
VIII	抗血友病球蛋白(Antihemophilic globulin，AHG)
IX	克氏因素(Christmas factor)血漿凝血活酶組分(plasma thromboplastin component，PTC)
X	斯圖亞特因子(Stuart-Prower factor)，自凝血酶原III
XI	血漿凝血活酶前驅物(Plasma thromboplastin antecedent，PTA)
XII	哈格曼因子(Hagemann factor)
XIII	纖維蛋白穩定因子

在一些實施例中，分析物係激素。例示性激素包括(但不限於)：肽及蛋白質激素、副甲狀腺激素(副甲狀腺素)、甲狀腺抑鈣素、胰島素、升糖素、鬆弛素、紅血球生成素、黑促素(黑素細胞刺激激素；中葉素)、體促素(生長激素)、促皮質素(促腎上腺皮質激素)、促甲狀腺素、濾泡刺激激素、黃體成長激素(間質細胞刺激激素)、催乳激素(促黃體素、催乳素)、促性腺激素(絨膜促性腺激素)、胰泌素、胃泌素、血管收縮素I及II、緩激肽及人類胎盤生乳素、甲狀腺素、皮質醇、三碘甲狀腺胺酸、睪固酮、雌

二醇、雌酮、孕酮、黃體成長激素釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone，LHRH)及免疫抑制劑，諸如環孢素、FK506、黴酚酸等。

在一些實施例中，分析物係肽激素(例如來自神經垂體之肽激素)。例示性來自神經垂體之肽激素包括(但不限於)：催產素、血管加壓素及釋放因子(releasing factor，RF)(例如，促皮質素釋放因子(corticotropin releasing factor，CRF)、黃體成長激素釋放因子(luteinizing hormone releasing factor，LRF)、促甲狀腺素釋放因子(thyrotropin releasing factor，TRF)、體促素RF、生長激素釋放因子(growth hormone releasing factor，GRF)、濾泡刺激激素釋放因子(follicle stimulating hormone-releasing factor，FSH-RF)、催乳素抑制因子(prolactin inhibiting factor，PIF)及黑色素細胞刺激激素抑制因子(melanocyte stimulating hormone inhibiting factor，MIF))。

在一些實施例中，分析物係細胞介素或趨化介素。例示性細胞介素包括(但不限於)：介白素-1 (IL-1)、介白素-2 (IL-2)、介白素-6 (IL-6)、表皮生長因子(epidermal growth factor，EGF)、腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor，TNF，例如TNF-α或TNF-β)及神經生長因子(nerve growth factor，NGF)。

在一些實施例中，分析物係癌症抗原。例示性癌症抗原包括(但不限於)：前列腺特異性抗原(prostate-specific antigen，PSA)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen，CEA)、α-胎蛋白、酸性磷酸酶、CA19.9及CA125。

在一些實施例中，分析物係組織特異性抗原。例示性組織特異性抗

原包括(但不限於)：鹼性磷酸酶、肌血球素、CPK-MB、降血鈣素及髓鞘鹼性蛋白。

在一些實施例中，分析物係黏多醣或多醣。

在一些實施例中，分析物係微生物或源自微生物或由微生物產生之分子(例如細菌、病毒、朊病毒或原蟲)。舉例而言，在一些實施例中，分析物係對特定微生物屬、物種或菌株(例如特定細菌屬、物種或菌株)具有特異性的分子(例如蛋白質或核酸)。在一些實施例中，微生物係病原性(亦即致病)微生物。在一些實施例中，微生物係非病原性微生物(例如共生微生物)。例示性微生物包括(但不限於)：

棒狀桿菌(Corynebacteria)

白喉棒狀桿菌(Corynebacterium diphtheria)

肺炎球菌(Pneumococci)

肺炎雙球菌(Diplococcus pneumoniae)

鏈球菌(Streptococci)

釀膿鏈球菌(Streptococcus pyrogenes)

唾液鏈球菌(Streptococcus salivarus)

葡萄球菌(Staphylococci)

金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)

白色葡萄球菌(Staphylococcus albus)

奈瑟菌屬(Neisseria)

腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)

淋病雙球菌(Neisseria gonorrhea)

腸桿菌科(Enterobacteriaciae)

大腸桿菌(Escherichia coli)

產氣桿菌(Aerobacter aerogenes)　　**大腸菌群(coliform)**

肺炎克雷伯氏桿菌(Klebsiella pneumoniae)　　**細菌**

傷寒沙門氏菌(Salmonella typhosa)

豬霍亂沙門氏菌(Salmonella choleraesuis)　　**沙門氏菌屬(Salmonellae)**

鼠傷寒沙門氏菌(Salmonella typhimurium)

痢疾志賀氏菌(Shigella dysenteria)

史密斯志賀氏菌(Shigella schmitzii)

膠醇志賀氏菌(Shigella arabinotarda)

志賀氏菌屬(Shigellae)

弗氏志賀氏菌(Shigella flexneri)

鮑氏志賀氏菌(Shigella boydii)

宋內氏志賀氏菌(Shigella sonnei)

其他腸內桿菌

普通變形桿菌(Proteus vulgaris)

奇異變形桿菌(Proteus mirabilis)

變形桿菌屬物種

摩氏變形桿菌(Proteus morgani)

綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)

糞產鹼桿菌(Alcaligenes faecalis)

霍亂弧菌(Vibrio cholerae)

嗜血桿菌屬-博德特氏菌屬菌群(Hemophilus-Bordetella group)

米根黴(Rhizopus oryzae)

流行性感冒嗜血桿菌(Hemophilus influenza)、杜克雷嗜血桿菌(H. ducryi)

少根根黴(Rhizopus arrhizua)

藻菌綱(Phycomycetes)

嗜血桿菌屬嗜血桿菌屬

黑根黴(Rhizopus nigricans)

埃及嗜血桿菌(Hemophilus aegypticus)

申克氏孢子絲菌(Sporotrichum schenkii)

副流行性感冒嗜血桿菌(Hemophilus parainfluenza)

貝德羅索氏芳沙加菌(Flonsecaea pedrosoi)

百日咳博特氏菌(Bordetella pertussis)

密實芳沙加菌(Fonsecacea compact)

巴斯德氏菌屬(Pasteurellae)

皮炎芳沙加菌(Fonsecacea dermatidis)

鼠疫巴斯德氏菌(Pasteurella pestis)

卡氏枝孢黴(Cladosporium carrionii)

土拉巴斯德氏菌(Pasteurella tulareusis)

軟疣芽生菌(Phialophora verrucosa)

布氏桿菌屬(Brucellae)

小巢狀麴菌(Aspergillus nidulans)

馬爾他布氏桿菌(Brucella melltensis)

足馬杜拉分枝菌(Madurella mycetomi)

流產布氏桿菌(Brucella abortus)

灰色馬杜拉分枝菌(Madurella grisea)

豬布氏桿菌(Brucella suis)

需氣性產孢子桿菌(Aerobic Spore-forming Bacilli)

炭疽桿菌(Bacillus anthracis)

枯草桿菌(Bacillus subtilis)

巨桿菌(Bacillus megaterium)

仙人掌桿菌(Bacillus cereus)

厭氧性產孢子桿菌(Anaerobic Spore-forming Bacilli)

肉毒梭菌(Clostridium botulinum)

破傷風梭菌(Clostridium tetani)

產氣莢膜梭菌(Clostridium perfringens)

諾維氏梭菌(Clostridium novyi)

敗血梭菌(Clostridium septicum)

溶組織梭菌(Clostridium histoyticum)

第三芽胞梭菌(Clostridium tertium)

雙酵素梭菌(Clostridium bifermentans)

產芽孢梭菌(Clostridium sporogenes)

分枝桿菌(Mycobacteria)

人結核分枝桿菌(Mycobacterium tuberculosis hominis)

牛分枝桿菌(Mycobacterium bovis)

鳥分枝桿菌(Mycobacterium avium)

麻風分枝桿菌(Mycobacterium leprae)

副結核分枝桿菌(Mycobacterium paratuberculosis)

放線菌(類真菌細菌)

以色列放線菌(Actinomyces Isaeli)

牛放線菌(Actinomyces bovis)

納士放線菌(Actinomyces naeslundii)

波氏假性黴樣菌(Allescheria boydii)

瓊塞爾梅瓶黴菌(Phialophora jeanselmei)

石膏狀小孢黴(Microsporum gypseum)

鬚瘡髮癬菌(Trichophyton mentagrophytes)

阿氏嗜皮黴(Keratinomyces ajelloi)

狗小孢黴(Microsporum canis)

紅色髮癬菌(Trichophyton rubrum)

奧杜安氏小孢黴(Microsporum adouini)

病毒

腺病毒

疱疹病毒(Herpes Viruses)

單純疱疹(Herpes simplex)

水痘(雞痘)

帶狀疱疹(Herpes Zoster/Shingles)

病毒B

巨細胞病毒(Cytomegalovirus)

痘病毒

痘瘡(天花)

痘瘡

牛痘病毒(Poxvirus bovis)

副牛痘

傳染性軟疣(Molluscum contagiosum)

小核糖核酸病毒(Picornaviruses)

脊髓灰白質炎病毒(Poliovirus)

柯薩奇病毒(Coxsackievirus)

伊科病毒(Echoviruses)

星形土壤絲菌(Nocardia asteroides)
巴西土壤絲菌(Nocardia brasiliensis)
螺旋體(Spirochetes)
梅毒螺旋體(Treponema pallidum)
細弱螺旋體(Treponema pertenue)
小螺旋菌(Spirillum minus)
念珠狀鍵桿菌(Streptobacillus monoiliformis)
品他密螺旋體(Treponema carateum)
柔氏螺旋體菌(Borrelia recurrentis)
出血性黃疸鉤端螺旋體(Leptospira icterohemorrhagiae)
犬鉤端螺旋體(Leptospira canicola)

錐體蟲(Trypanasomes)
黴漿菌(Mycoplasmas)
肺炎黴漿菌(Mycoplasma pneumoniae)
其他病原體

單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)

豬丹毒桿菌(Erysipeothrix rhusiopathiae)
念珠狀鍵桿菌(Streptobacillus moniliformis)
肉芽腫性杜諾凡氏菌(Donvania granulomatis)
溶組織內阿米巴(Entamoeba histolytica)
惡性瘧原蟲(Plasmodium falciparum)
日本瘧原蟲(Plasmodium japonicum)

桿菌樣巴爾通體(Bartonella bacilliformis)

立克次體屬(Rickettsia) (類細菌寄生蟲)
普氏立克次體(Rickettsia prowazekii)

鼻病毒(Rhinoviruses)
黏液病毒(Myxoviruses)
流行性感冒(A、B及C)
副流行性感冒(1-4)
腮腺炎病毒(Mumps Virus)

新城雞瘟病毒(Newcastle Disease Virus)
麻疹病毒(Measles Virus)
牛瘟病毒(Rinderpest Virus)
犬瘟熱病毒(Canine Distemper Virus)

呼吸道融合性病毒(Respiratory Syncytial Virus)
德國麻疹病毒(Rubella Virus)
節足動物攜帶性病毒(Arboviruses)

東部馬腦炎病毒(Eastern Equine Encephalitis Virus)
西部馬腦炎病毒(Western Equine Encephalitis Virus)
辛得比斯病毒(Sindbis Virus)
基孔肯雅病毒(Chikugunya Virus)
勝利基森林病毒(Semliki Forest Virus)
馬約拉病毒(Mayora Virus)
聖路易腦炎(St. Louis Encephalitis)
加州腦炎病毒(California Encephalitis Virus)
科羅拉多壁虱熱病毒(Colorado Tick Fever Virus)
黃熱病病毒(Yellow Fever Virus)
登革熱病毒(Dengue Virus)

摩塞立克次體(Rickettsia mooseri)
落磯山熱立克次體(Rickettsia rickettsii)
康氏立克次體(Rickettsia conori)
澳洲立克次體(Rickettsia australis)
西伯利亞立克次體(Rickettsia sibiricus)
痘立克次體(Rickettsia akari)
恙蟲熱立克次體(Rickettsia tsutsugamushi)
伯納特立克次體(Rickettsia burnetti)
五日熱立克次體(Rickettsia quintana)
披衣菌 (細菌性/病毒性
不可歸類的寄生蟲)
披衣菌劑(名稱不確定)
砂眼披衣菌(Chlamydia trachomatis)
真菌
新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)
皮炎芽生菌(Blastomyces dermatidis)
莢膜組織胞漿菌(Histoplasma capsulatum)
粗球孢子菌(Coccidioides immitis)
巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasliensis)
白色念珠菌(Candida albicans)
薰煙色麴菌(Aspergillus fumigatus)
傘形花狀白黴(Mucor corymbifer) (繖形犁頭黴(Absidia corymbifera))

里奧病毒(Reoviruses)
1-3型里奧病毒
反轉錄病毒
人類免疫缺乏
病毒I及II (HTLV)
人類T細胞親淋巴性
病毒I及II (HIV)
肝炎
A型肝炎病毒
B型肝炎病毒
C型肝炎病毒
腫瘤病毒

勞氏白血病病毒(Rauscher Leukemia Virus)
格羅斯病毒(Gross Virus)
莫洛尼白血病病毒(Maloney Leukemia Virus)

人類乳頭狀瘤病毒(Human Papilloma Virus)

在一些實施例中，分析物係細菌。例示性細菌包括(但不限於)：大腸桿菌(Escherichia coli或E. coli)、炭疽桿菌、仙人掌桿菌、肉毒梭菌、艱難梭菌(Clostridium difficile)、鼠疫耶爾森氏菌(Yersinia pestis)、小腸結腸炎耶爾森氏菌(Yersinia enterocolitica)、土倫病法蘭西斯氏菌

(Francisella tularensis)、布氏桿菌屬物種、產氣莢膜梭菌、鼻疽伯克霍爾德氏菌(Burkholderia mallei)、類鼻疽伯克霍爾德氏菌(Burkholderia pseudomallei)、葡萄球菌屬物種、分枝桿菌屬物種、A群鏈球菌(Group A Streptococcus)、B群鏈球菌(Group B Streptococcus)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)、幽門螺旋桿菌、腸炎沙門氏菌(Salmonella enteritidis)、人類黴漿菌(Mycoplasma hominis)、口腔黴漿菌(Mycoplasma orale)、唾液黴漿菌(Mycoplasma salivarium)、醱酵黴漿菌(Mycoplasma fermentans)、肺炎黴漿菌、牛分枝桿菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、麻風分枝桿菌、落磯山熱立克次體、痘立克次體、普氏立克次體、加拿大立克次體(Rickettsia canada)、枯草桿菌、尼日爾枯草桿菌(Bacillus subtilis niger)、蘇力菌(Bacillus thuringiensis)、伯納特立克次體(Coxiella burnetti)、普拉梭菌(Faecalibacterium prausnitzii)(又稱為普拉擬桿菌(Bacteroides praussnitzii))、人羅斯拜瑞氏菌(Roseburia hominis)、直腸真桿菌(Eubacterium rectale)、隱蔽小桿菌(Dialister invisus)、白色瘤胃球菌(Ruminococcus albus)、伶俐瘤胃球菌(Ruminococcus callidus)及布氏瘤胃球菌(Ruminococcus bromii)。額外例示性細菌包括厚壁菌門(Firmicutes)之細菌(例如梭菌屬XIVa簇及IV簇)、擬桿菌門(Bacteroidetes)之細菌(例如脆弱擬桿菌(Bacteroides fragilis)或普通擬桿菌(Bacteroides vulgatus))及放線菌門(Actinobacteria)之細菌(例如紅蝽菌科(Coriobacteriaceae)物種或青春雙叉桿菌(Bifidobacterium adolescentis))。梭菌屬XIVa簇之細菌包括屬於以下各屬之物種：例如梭菌屬(Clostridium)、瘤胃球菌屬(Ruminococcus)、毛螺菌屬(Lachnospira)、羅斯拜瑞氏菌屬(Roseburia)、真桿菌屬(Eubacterium)、

糞球菌屬(Coprococcus)、多爾氏菌屬(Dorea)及丁酸弧菌屬(Butyrivibrio)。梭菌屬IV簇之細菌包括屬於例如梭菌屬、瘤胃球菌屬、真桿菌屬及厭氧細桿菌屬(Anaerofilum)之物種。在一些實施例中，分析物係念珠菌屬，例如白色念珠菌。在一些實施例中，分析物係細菌或其他微生物之副產物，例如蠕蟲卵、腸毒素(艱難梭菌毒素A；TcdA)或細胞毒素(艱難梭菌毒素B；TcdB)。

在一些實施例中，細菌係病原性細菌。病原性細菌之非限制性實例屬於桿菌屬(Bacillus)、博德特氏菌屬(Bordetella)、疏螺旋體屬(Borrelia)、布氏桿菌屬(Brucella)、彎曲桿菌屬(Campylobacter)、披衣菌屬(Chlamydia)、嗜衣體屬(Chlamydophila)、梭菌屬、棒狀桿菌屬(Corynebacterium)、腸桿菌屬(Enterobacter)、腸球菌屬(Enterococcus)、艾氏菌屬(Escherichia)、弗朗西斯氏菌屬(Francisella)、嗜血桿菌屬(Haemophilus)、螺旋桿菌屬(Helicobacter)、退伍軍人桿菌屬(Legionella)、鉤端螺旋體屬(Leptospira)、李氏菌屬(Listeria)、分枝桿菌屬(Mycobacterium)、黴漿菌屬(Mycoplasma)、奈瑟菌屬、假單胞菌屬(Pseudomonas)、立克次體屬、沙門氏菌屬(Salmonella)、志賀氏菌屬(Shigella)、葡萄球菌屬(Staphylococcus)、鏈球菌屬(Streptococcus)、螺旋體屬(Treponema)、弧菌屬(Vibrio)及耶爾森氏菌屬(Yersinia)。特定病原性細菌物種之非限制性實例包括炭疽桿菌菌株、百日咳博特氏菌菌株、博氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)菌株、流產布氏桿菌菌株、犬布氏桿菌(Brucella canis)菌株、羊布氏桿菌(Brucella melitensis)菌株、豬布氏桿菌菌株、空腸彎曲桿菌(Campylobacter jejuni)菌株、肺炎披衣菌(Chlamydia pneumoniae)菌

株、砂眼披衣菌菌株、鸚鵡披衣菌(Chlamydophila psittaci)菌株、肉毒梭菌菌株、艱難梭菌菌株、產氣莢膜梭菌菌株、破傷風梭菌菌株、白喉棒狀桿菌菌株、阪崎腸桿菌(Enterobacter sakazakii)菌株、糞腸球菌(Enterococcus faecalis)菌株、屎腸球菌(Enterococcus faecium)菌株、大腸桿菌菌株(例如大腸桿菌O157 H7)、土倫病法蘭西斯氏菌菌株、流行性感冒嗜血桿菌(Haemophilus influenza)菌株、幽門螺旋桿菌菌株、嗜肺性退伍軍人桿菌(Legionella pneumophila)菌株、鉤端螺旋體(Leptospira interrogans)菌株、單核球增多性李氏菌菌株、麻風分枝桿菌菌株、結核分枝桿菌菌株、潰瘍分枝桿菌菌株、肺炎黴漿菌菌株、淋病雙球菌菌株、腦膜炎雙球菌菌株、綠膿桿菌菌株、落磯山熱立克次體菌株、傷寒沙門氏菌(Salmonella typhi)及鼠傷寒沙門氏菌之菌株、宋內氏志賀氏菌菌株、金黃色葡萄球菌菌株、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)菌株、腐生葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)菌株、無乳鏈球菌(Streptococcus agalactiae)菌株、肺炎鏈球菌菌株、釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes)菌株、梅毒螺旋體菌株、霍亂弧菌菌株、小腸結腸炎耶爾森氏菌菌株及鼠疫耶爾森氏菌菌株。

在一些實施例中，細菌係共生細菌(例如益生菌)。在一些實施例中，已預先向個體投與細菌，例如作為活生物治療劑。例示性共生細菌包括(但不限於)普拉梭菌(亦稱為普拉擬桿菌)、人羅斯拜瑞氏菌、直腸真桿菌、隱蔽小桿菌、白色瘤胃球菌、活潑瘤胃球菌(Ruminococcus gnavus)、扭鏈瘤胃球菌(Ruminococcus torques)、伶俐瘤胃球菌及布氏瘤胃球菌。

在一些實施例中，分析物係病毒。在一些實施例中，病毒係病原性

病毒。病原性病毒之非限制性實例屬於腺病毒科(Adenoviridae)、小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)、疱疹病毒科(Herpesviridae)、肝去氧核糖核酸病毒科(Hepadnaviridae)、黃病毒科(Flaviviridae)、逆轉錄病毒科(Retroviridae)、正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)、副黏液病毒科(Paramyxoviridae)、乳頭多瘤空泡病毒科(Papovaviridae)、多瘤病毒(Polyomavirus)、彈狀病毒科(Rhabdoviridae)及披膜病毒科(Togaviridae)。

在一些實施例中，分析物係真菌。在一些實施例中，真菌係病原性真菌。病原性真菌之非限制性實例屬於麴黴屬(Asperfillus)、念珠菌屬(Canidia)、隱球菌屬(Cryptococcus)、組織胞漿菌屬(Histoplasma)、肺囊蟲屬(Pneumocystis)及葡萄狀穗黴屬(Stachybotrys)。特定病原性真菌物種之非限制性實例包括以下各者之菌株：棒狀麴菌(Aspergillus clavatus)、薰煙色麴菌、黃麴菌(Aspergillus flavus)、白色念珠菌、白色隱球菌(Cryptococcus albidus)、格特隱球菌(Cryptococcus gattii)、羅倫隱球菌(Cryptococcus laurentii)、新型隱球菌、莢膜組織胞漿菌、傑氏肺囊蟲(Pneumocystis jirovecii)、肺胞囊蟲(Pneumocystis carinii)及紙葡萄穗黴孢菌(Stachybotrys chartarum)。

在一些實施例中，分析物係原蟲。在一些實施例中，分析物係病原性原蟲。病原性原蟲之非限制性實例屬於棘阿米巴屬(Acanthamoeba)、巴拉姆屬(Balamuthia)、隱胞子蟲屬(Cryptosporidium)、雙核阿米巴屬(Dientamoeba)、內蜒屬(Endolimax)、內阿米巴屬(Entamoeba)、梨形鞭毛蟲屬(Giardia)、嗜碘阿米巴屬(Iodamoeba)、利什曼原蟲屬(Leishmania)、納格里屬(Naegleria)、瘧原蟲屬(Plasmodium)、勻變蟲屬

(Sappinia)、弓蟲屬(Toxoplasma)、滴蟲屬(Trichomonas)及錐蟲屬(Trypanosoma)。特定病原性原蟲物種之非限制性實例包括以下各者之菌株：棘阿米巴屬物種、狒狒巴拉姆希阿米巴(Balamuthia mandrillaris)、犬隱胞子蟲(Cryptosporidium canis)、貓隱胞子蟲(Cryptosporidium felis)、人隱胞子蟲(Cryptosporidium hominis)、火雞隱胞子蟲(Cryptosporidium meleagridis)、鼠隱胞子蟲(Cryptosporidium muris)、小球隱胞子蟲(Cryptosporidium parvum)、脆雙核阿米巴(Dientamoeba fragilis)、微小內阿米巴(Endolimax nana)、迪斯帕內阿米巴(Entamoeba dispar)、哈氏阿米巴(Entamoeba hartmanni)、溶組織內阿米巴、大腸內阿米巴(Entamoeba coli)、莫斯科內阿米巴(Entamoeba moshkovskii)、梨形鞭毛蟲(Giardia lamblia)、布氏嗜碘阿米巴(Iodamoeba butschlii)、埃塞俄比亞利什曼原蟲(Leishmania aethiopica)、巴西利什曼原蟲(Leishmania braziliensis)、恰氏利什曼原蟲(Leishmania chagasi)、杜氏利什曼原蟲(Leishmania donovani)、嬰兒利什曼原蟲(Leishmania infantum)、碩大利什曼原蟲(Leishmania major)、墨西哥利什曼原蟲(Leishmania mexicana)、熱帶利什曼原蟲(Leishmania tropica)、福氏納格里阿米巴(Naegleria fowleri)、惡性瘧原蟲、諾氏瘧原蟲(Plasmodium knowlesi)、三日瘧原蟲(Plasmodium malariae)、卵形瘧原蟲(Plasmodium ovale)、間日瘧原蟲(Plasmodium vivax)、雙核匀變蟲(Sappinia diploidea)、弓蟲(Toxoplasma gondii)、陰道滴蟲(Trichomonas vaginalis)、布氏錐蟲(Trypanosoma brucei)及克氏錐蟲(Trypanosoma cruzi)。

在一些實施例中，分析物由微生物分泌或於其細胞表面上表現(例如

細菌、結腸細菌、活細菌、死細菌、寄生蟲(例如梨形鞭毛蟲、隱胞子蟲屬、貝氏等孢球蟲(Cystoisosporiasis belli)及大腸纖毛蟲(Balantidium coli))、病毒(例如疱疹病毒、巨細胞病毒、單純疱疹病毒、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、人類乳頭狀瘤病毒、輪狀病毒(rotavirus)、人類疱疹病毒(human herpesvirus)第8型)；Goodgame (1999) Curr. Gastroenterol. Rep. 1(4): 292-300)。在一些實施例中，分析物由革蘭氏陰性細菌(例如大腸桿菌、幽門螺旋桿菌)分泌或於其細胞表面上表現。在一些實施例中，分析物由革蘭氏陽性細菌(例如金黃色葡萄球菌、肉毒梭菌、艱難梭菌)分泌或於其細胞表面上表現(例如細菌表面抗原決定基)。

在一些實施例中，分析物係於細菌細胞之表面上表現的分子(例如細菌細胞表面蛋白)。在一些實施例中，分析物係細菌毒素(例如來自艱難梭菌之TcdA及/或TcdB)。在一些實施例中，分析物係CFA/I繳毛、鞭毛、脂多醣(LPS)、脂磷壁酸(lipoteichoic acid)或肽聚糖。可表現能夠使用本文所述之裝置及方法中之任一者偵測之分析物的細菌之非限制性實例包括：炭疽桿菌、仙人掌桿菌、肉毒梭菌、艱難梭菌、大腸桿菌、鼠疫耶爾森氏菌、小腸結腸炎耶爾森氏菌、土倫病法蘭西斯氏菌、布氏桿菌屬物種、產氣莢膜梭菌、鼻疽伯克霍爾德氏菌、類鼻疽伯克霍爾德氏菌、幽門螺旋桿菌、葡萄球菌屬物種、分枝桿菌屬物種、A群鏈球菌、B群鏈球菌、肺炎鏈球菌、土倫病法蘭西斯氏菌、腸炎沙門氏菌、人類黴漿菌、口腔黴漿菌屬、唾液黴漿菌、醱酵黴漿菌、肺炎黴漿菌、牛分枝桿菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、麻風分枝桿菌、落磯山熱立克次體、痘立克次體、普氏立克次體、加拿大立克次體、枯草桿菌、尼日爾枯草桿菌、蘇力菌、伯納特氏柯克斯氏體(Coxiella bumetti)、白色念珠菌、脆弱擬桿菌、鉤端螺旋

體、單核球增多性李氏菌、多殺性巴氏桿菌(Pasteurella multocida)、傷寒沙門氏菌、鼠傷寒沙門氏菌、痢疾志賀氏菌(Shigella dysenteriae)、福氏志賀氏菌(Shigella flexneria)、宋內氏志賀氏菌、霍亂弧菌及副溶血弧菌(Vibrio parahaemolyticus)。

在一些實施例中，分析物係細菌或其他微生物之副產物，例如蠕蟲卵、腸毒素(艱難梭菌毒素A；TcdA)、細胞毒素(艱難梭菌毒素B；TcdB)、氨。在一些實施例中，分析物係來自微生物(例如細菌、病毒、朊病毒、真菌、原蟲或寄生蟲)之抗原。

在一些實施例中，分析物包括藥物、代謝物、殺蟲劑、污染物及類似物。在相關藥物中尤其包括生物鹼。屬於生物鹼的有嗎啡(morphine)生物鹼，其包括嗎啡、可待因(codeine)、海洛因(heroin)、右甲嗎喃(dextromethorphan)、其衍生物及代謝物；可卡因(cocaine)生物鹼，其包括可卡因及苯甲基芽子鹼(benzyl ecgonine)、其衍生物及代謝物；麥角生物鹼，其包括麥角酸之二乙胺；類固醇生物鹼；亞胺醯基(iminazoyl)生物鹼；喹唑啉生物鹼；異喹啉生物鹼；喹啉生物鹼，其包括奎寧(quinine)及奎尼丁(quinidine)；二萜生物鹼、其衍生物及代謝物。

在一些實施例中，分析物係類固醇，其選自雌激素、雄激素、腎上腺皮類固醇、膽汁酸、強心糖苷及糖苷配基，其包括地高辛(digoxin)及地高辛配質(digoxigenin)、皂素及皂苷元、其衍生物及代謝物。亦包括類固醇模擬物，諸如己烯雌酚(diethylstilbestrol)。

在一些實施例中，分析物係膽汁酸。在一些實施例中，個體腸胃道中之一或多種膽汁酸之存在、不存在及/或特定含量指示病況或疾病狀態(例如GI病症及/或非GI病症(例如全身性病症)。舉例而言，在一些實施例

中，本文所述之組合物及方法可用於偵測及/或定量個體腸胃道中之膽汁酸以診斷諸如膽汁酸吸收不良(亦稱為膽汁酸腹瀉)之病況。在一些實施例中，分析物係血清素、色胺酸及/或犬尿胺酸路徑中之代謝物，包括(但不限於)血清素(5-HT)、5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羥基色胺酸(5-HTP)、犬尿胺酸(K)、犬尿酸(KA)、3-羥基犬尿胺酸(3-HK)、3-羥基鄰胺基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸、鄰胺基苯甲酸及其組合。5-HT係起調節胃腸道運動性、分泌及感覺之作用的分子。5-HT含量不平衡係與若干疾病有關，該等疾病包括發炎性腸道症候群(inflammatory bowel syndrome，IBS)、自閉症、胃潰瘍形成、非心胸疼痛及機能性消化不良(參見例如Faure等人 (2010) Gastroenterology 139(1): 249-58及Muller等人 (2016) Neuroscience 321: 24-41，及國際公開案第WO 2014/188377號，其各自以引用之方式併入本文中)。血清素、色胺酸及/或犬尿胺酸路徑內之代謝物之轉化影響個體中之5-HT之含量。因此，可量測此路徑中之代謝物中之一或多者的含量來診斷、管理及治療與5-HT不平衡有關之疾病或病症，包括(但不限於) IBS、自閉症、類癌症候群、抑鬱症、高血壓、阿爾茨海默病(Alzheimer's disease)、便秘、偏頭痛及血清素症候群。可使用例如與此等代謝物結合之方法及分析物結合劑(包括例如此項技術中已知之抗體)來偵測及/或定量血清素、色胺酸及/或犬尿胺酸路徑中之一或多種分析物(參見例如國際公開案第WO2014/188377號，其完整內容明確地以引用之方式併入本文中)。

在一些實施例中，分析物係具有5至6個環成員之內醯胺，其選自巴比妥鹽(barbituate)、例如苯巴比妥(phenobarbital)及司可巴比妥(secobarbital)、二苯基乙內醯脲(diphenylhydantonin)、撲米酮

(primidone)、乙琥胺(ethosuximide)及其代謝物。

在一些實施例中，分析物係具有含2至3個碳原子之烷基的胺基烷基苯，其選自安非他明(amphetamines)；兒茶酚胺(catecholamines)，其包括麻黃鹼(ephedrine)、L-多巴(dopa)、腎上腺素；那碎因鹼(narceine)；罌粟鹼(papaverine)；及其代謝物。

在一些實施例中，分析物係苯并雜環(benzheterocyclic)，其選自奧沙西泮(oxazepam)、氯丙嗪(chlorpromazine)、得理多(tegretol)、其衍生物及代謝物，雜環係氮呯(azepines)、二氮呯及吩噻嗪(phenothiazines)。

在一些實施例中，分析物係嘌呤，其選自茶鹼(theophylline)、咖啡鹼(caffeine)、其代謝物及衍生物。

在一些實施例中，分析物係大麻(marijuana)、大麻酚(cannabinol)或四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)。

在一些實施例中，分析物係維生素，諸如維生素A、維生素B (例如維生素B_{12})、維生素C、維生素D、維生素E及維生素K；葉酸；硫胺素。

在一些實施例中，分析物係選自前列腺素，該等前列腺素之羥基化及不飽和的程度及位置不同。

在一些實施例中，分析物係三環抗抑鬱劑，其選自丙咪嗪(imipramine)、去甲基丙咪嗪(dismethylimipramine)、阿米曲替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、氯米帕明(chlomipramine)、多慮平(doxepine)及去甲基多慮平(desmethyldoxepin)。

在一些實施例中，分析物係選自抗贅生性藥物，包括甲胺喋呤(methotrexate)。

在一些實施例中，分析物係如本文所述之抗生素，包括(但不限於)青黴素(penicillin)、氯黴素(chloromycetin)、放線菌素(actinomycetin)、四環素(tetracycline)、土黴素(terramycin)及代謝物及衍生物。

在一些實施例中，分析物係核苷及核苷酸，其選自具有適當的糖及磷酸酯取代基之ATP、NAD、FMN、腺苷、鳥苷、胸苷及胞嘧啶核苷。

在一些實施例中，分析物係選自美沙酮(methadone)、美普巴(meprobamate)、血清素(serotonin)、嗪啶(meperidine)、利多卡因(lidocaine)、普魯卡因胺(procainamide)、乙醯基普魯卡因胺(acetylprocainamide)、普萘洛爾(propranolol)、灰黃黴素(griseofulvin)、丙戊酸(valproic acid)、丁酸酚酮(butyrophenones)、抗組織胺(antihistamines)、氯黴素(chloramphenicol)、抗膽鹼激導性藥物(anticholinergic drugs)，諸如阿托品(atropine)、其代謝物及衍生物。

在一些實施例中，分析物係與疾病狀態相關之代謝物。該等代謝物包括(但不限於)精胺(spermine)、半乳糖(galactose)、苯丙酮酸(phenylpyruvic acid)及1型卟啉(porphyrin)。

在一些實施例中，分析物係胺基糖苷，諸如慶大黴素(gentamicin)、卡那黴素(kanamicin)、托普黴素(tobramycin)或阿米卡星(amikacin)。

在一些實施例中，分析物係殺蟲劑。屬於相關殺蟲劑的有多鹵化聯苯、磷酸酯、硫代磷酸酯、胺基甲酸酯、多鹵化次磺醯胺、其代謝物及衍生物。

在一些實施例中，分析物之分子量係約500 Da至約1,000,000 Da (例如約500至約500,000 Da、約1,000至約100,000 Da)。

在一些實施例中，分析物係分子量在10,000至2×10^8 Da，更通常係

10,000至10^6 Da之範圍內的受體。關於免疫球蛋白IgA、IgG、IgE及IgM，分子量一般在約160,000至約10^6 Da之範圍內變化。酶之分子量通常係在約10,000 Da至約1,000,000 Da之範圍內。天然受體範圍廣泛，一般具有至少約25,000 Da之分子量且可為10^6 Da或更大，包括諸如抗生物素蛋白(avidin)、DNA、RNA、甲狀腺素結合球蛋白、甲狀腺素結合前白蛋白、皮質素載運蛋白等材料。

在一些實施例中，術語「分析物」進一步包括聚核苷酸分析物，諸如下文所定義之彼等聚核苷酸。此等聚核苷酸包括m-RNA、r-RNA、t-RNA、DNA、DNA-RNA雙螺旋體等。術語分析物亦包括聚核苷酸結合劑，諸如限制酶、轉錄因子、轉錄活化劑、轉錄抑制劑、核酸酶、聚合酶、組蛋白、DNA修復酶、嵌入劑、化學治療劑及類似物。

在一些實施例中，分析物可為直接存在於樣品中之分子，樣品諸如宿主之體液。樣品可直接檢查或可經預處理以使得分析物更容易被偵測到。此外，相關分析物可藉由偵測用於檢驗相關分析物之試劑(亦即分析物結合劑)來測定，諸如與相關分析物互補之特異性結合對成員，其存在僅在樣品中存在相關分析物時才能被偵測到。因此，用於檢驗分析物之試劑變成了分析中所偵測之分析物。

在一些實施例中，分析物係核酸(例如細菌DNA分子或細菌RNA分子(例如細菌tRNA、轉移-信使RNA (tmRNA))。參見例如Sjostrom等人(2015) Scientific Reports 5: 15329；Ghosal (2017) Microbial Pathogenesis 104: 161-163；Shen等人 (2012) Cell Host Microbe. 12(4): 509-520。

在一些實施例中，分析物係外膜囊泡(outer membrane vesicle，

OMV)之組分(例如OmpU蛋白，Elluri等人 (2014) PloS One 9: e106731)。參加例如Kulp and Kuehn (2010) Annual Review of microbiology 64: 163-184；Berleman and Auer (2013) Environmental microbiology 15: 347-354；Wai等人 (1995) Microbiology and immunology 39: 451-456；Lindmark等人 (2009) BMC microbiology 9: 220；Sjostrom等人 (2015) Scientific Reports 5: 15329。

在一些實施例中，分析物係G-CSF，其可刺激骨髓產生粒細胞及幹細胞且將其釋放至血流中。

在一些實施例中，分析物係酶，諸如麩胱甘肽S-轉移酶。舉例而言，可攝入裝置可包括P28GST，一種來自住血吸蟲屬(Schistosoma)之具有強效免疫原性及抗氧化特性的28 kDa蠕蟲蛋白質。在實驗性結腸炎中，P28GST藉由與黏膜嗜伊紅白血球之Th2型反應來預防腸道發炎且可重組產生(例如在釀酒酵母(S. cerevisiae)中)。參見例如美國專利第9,593,313號；Driss等人, Mucosal Immunology, 2016 9, 322-335；及Capron等人, Gastroenterology, 146(5):S-638。

在一些實施例中，分析物係血清素、色胺酸及/或犬尿胺酸路徑中之代謝物，包括(但不限於)血清素(5-HT)、5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羥基色胺酸(5-HTP)、犬尿胺酸(K)、犬尿酸(KA)、3-羥基犬尿胺酸(3-HK)、3-羥基鄰胺基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸、鄰胺基苯甲酸及其組合。

在一些實施例中，分析物係治療劑或藥物。在一些實施例中，分析物係生物標記。本文所揭示之治療劑亦可為分析物。本文提供生物標記之實例。

在一些實施例中，分析物係治療劑、其片段及其代謝物(例如抗生

素)。在一些實施例中，分析物係抗體。在一些實施例中，分析物係抗生素。下文提供額外例示性分析物(例如抗體及抗生素)。

a. *抗體*

在一些實施例中，分析物或分析物結合劑係抗體。「抗體」係能夠藉由至少一個位於免疫球蛋白分子之可變區中之抗原識別部位特異性結合至目標的免疫球蛋白分子，諸如碳水化合物、聚核苷酸、脂質、多肽等。如本文所用，該術語不僅涵蓋完整多株或單株抗體，且亦涵蓋其片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv)、單鏈(ScFv)及域抗體)，及包括抗體部分之融合蛋白，及包括抗原識別部位之免疫球蛋白分子的任何其他經修飾構形。術語抗體包括抗體片段(例如抗原結合片段)，諸如Fv片段、Fab片段、F(ab')2片段及Fab'片段。抗原結合片段之額外實例包括IgG之抗原結合片段(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段) (例如，人類或人類化IgG，例如人類或人類化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段)；IgA之抗原結合片段(例如，IgA1或IgA2之抗原結合片段) (例如，人類或人類化IgA、例如人類或人類化IgA1或IgA2之抗原結合片段)；IgD之抗原結合片段(例如人類或人類化IgD之抗原結合片段)；IgE之抗原結合片段(例如，人類或人類化IgE之抗原結合片段)；或IgM之抗原結合片段(例如，人類或人類化IgM之抗原結合片段)。抗體包括任何類別之抗體，諸如IgG、IgA或IgM (或其子類)，且抗體不必屬於任何特定類別。視其重鏈之恆定域的抗體胺基酸序列而定，免疫球蛋白可分到不同類別。存在五種主要類別的免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干類別可以進一步分成子類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱

為α、δ、ε、γ及μ。不同類別之免疫球蛋白的子單元結構及三維構形係熟知的。

如本文所用，「單株抗體」係指自基本上均質抗體群體獲得之抗體，亦即構成此群體之個別抗體除了可以少量存在的可能天然存在之突變之外係相同的。單株抗體針對單一抗原部位具有高度特異性。此外，相比於通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑，各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。修飾語「單株」表示抗體之特徵為其係自基本上均質抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495首先描述之融合瘤方法製得，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所述之重組DNA方法製得。單株抗體亦可自使用例如McCafferty等人, 1990, Nature 348:552-554中所述之技術產生的噬菌體庫分離。

抗體之「可變區」係指抗體輕鏈之可變區或抗體重鏈之可變區，單獨或組合。如此項技術中已知，重鏈及輕鏈之可變區各自由四個構架區(FR)連接三個互補決定區(CDR)組成，互補決定區包含高變區。各鏈中之CDR藉由FR緊密地固持在一起，且與來自其他鏈之CDR一起促進抗體之抗原結合部位的形成。關於CDR的判定，存在至少兩種技術：(1)基於交叉物種序列變異之方法(亦即，Kabat等人 Sequences of Proteins of Immunological Interest, (第5版, 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD))；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶學研究的方法(Al-Lazikani等人, 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948)。如本文所用，CDR可指藉由任一方法或藉由兩種方法之組合定義的CDR。

如此項技術中已知，抗體之「恆定區」係指抗體輕鏈之恆定區或抗體重鏈之恆定區，單獨或組合。

「衍生物」係指任何與天然產生之多肽具有基本上相同的胺基酸序列的多肽(例如抗體)，其中一或多個胺基酸已在胺基酸之側基處經過修飾(例如生物素標記之蛋白質或抗體)。術語「衍生物」亦應包括任何相對於天然多肽序列具有一或多個胺基酸缺失、添加或取代，但保留與天然序列之基本上胺基酸序列同源性的多肽(例如抗體)。基本上序列同源性係任何大於50%之同源性。

在一些實施例中，抗體可為人類化抗體、嵌合抗體、多價抗體或其片段。在一些實施例中，抗體可為scFv-Fc (Sokolowska-Wedzina等人, Mol. Cancer Res. 15(8):1040-1050, 2017)、VHH域(Li等人, Immunol. Lett. 188:89-95, 2017)、VNAR域(Hasler等人, Mol. Immunol. 75:28-37, 2016)、$(scFv)_2$、微型抗體(Kim等人, PLoS One 10(1):e113442, 2014)或BiTE。在一些實施例中，抗體可為DVD-Ig (Wu等人, Nat. Biotechnol. 25(11):1290-1297, 2007；WO 08/024188；WO 07/024715)及雙親和力再靶向抗體(dual-affinity re-targeting antibody，DART) (Tsai等人, Mol. Ther. Oncolytics 3:15024, 2016)、三功能抗體(triomab) (Chelius等人, MAbs 2(3):309-319, 2010)、具有共同LC之kih IgG (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、交叉抗體(crossmab) (Regula等人, EMBO Mol. Med. 9(7):985, 2017)、ortho-Fab IgG (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、二合一IgG (2-in-1-IgG) (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、IgG-scFv (Cheal等人, Mol. Cancer Ther. 13(7):1803-1812,

2014)、scFv2-Fc (Natsume等人, J. Biochem. 140(3):359-368, 2006)、雙功能奈米抗體(bi-nanobody) (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、串聯抗體(tanden antibody) (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、DART-Fc (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、scFv-HSA-scFv (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、DNL-Fab3 (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、DAF (二合一或四合一)、DutaMab、DT-IgG、杵臼共同LC、杵臼組裝體、電荷對抗體(charge pair antibody)、Fab臂交換抗體、SEED抗體、三功能抗體、LUZ-Y、Fcab、kλ抗體、正交(orthogonal) Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG (L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、奈米抗體(例如衍生自雙峰駝(Camelus bactriamus)、單峰駝(Calelus dromaderius)或羊駝(Lama paccos)之抗體) (美國專利第5,759,808號；Stijlemans等人, J. Biol. Chem. 279:1256-1261, 2004；Dumoulin等人, Nature 424:783-788, 2003；及Pleschberger等人, Bioconjugate Chem. 14:440-448, 2003)、奈米抗體-HAS、雙功能抗體(例如Poljak, Structure 2(12):1121-1123, 1994；Hudson等人, J. Immunol. Methods 23(1-2):177-189, 1999)、TandAb (Reusch等人, mAbs 6(3):727-738, 2014)、單鏈雙功能抗體(scDiabody) (Cuesta等人, Trends in Biotechnol. 28(7):355-362, 2010)、單鏈雙功能抗體-CH3 (Sanz等人, Trends in Immunol. 25(2):85-91, 2004)、雙功能抗體-CH3 (Guo等人)、三功能抗體(Triple Body)、微型抗

體(miniantibody)、微型抗體(minibody)、三聚雙功能微型抗體(TriBi minibody)、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFV2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、單鏈雙功能抗體-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc、內抗體(intrabody) (Huston等人, Human Antibodies 10(3-4):127-142, 2001；Wheeler等人, Mol. Ther. 8(3):355-366, 2003；Stocks, Drug Discov. Today 9(22):960-966, 2004)、對接與鎖定雙特異性抗體、ImmTAC、HAS抗體、單鏈雙功能抗體-HAS、串聯scFv、IgG-IgG、Cov-X-Body及scFv1-PEG-scFv2。

在一些實施例中，抗體可為IgNAR、雙特異性抗體(Milstein及Cuello, Nature 305:537-539, 1983；Suresh等人, Methods in Enzymology 121:210, 1986；WO 96/27011；Brennan等人, Science 229:81, 1985；Shalaby等人, J. Exp. Med. 175:217-225, 1992；Kolstelny等人, J. Immunol. 148(5):1547-1553, 1992；Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, 1993；Gruber等人, J. Immunol. 152:5368, 1994；Tutt等人, J. Immunol. 147:60, 1991)、雙特異性雙功能抗體、三功能抗體(Schoonooghe等人, BMC Biotechnol. 9:70, 2009)、四功能抗體、scFv-Fc杵臼結構、scFv-Fc-scFv、$(Fab'scFv)_2$、V-IgG、IvG-V、雙V域IgG、重鏈免疫球蛋白或駱駝類抗體(camelid) (Holt等人, Trends Biotechnol. 21(11):484-490, 2003)、內抗體、單株抗體(例如人類或人類化單株抗體)、異結合抗體(例如美國專利第4,676,980號)、線性抗體(Zapata等人, Protein Eng. 8(10:1057-1062, 1995)、三特異性抗體(Tutt等人, J. Immunol. 147:60, 1991)、串聯Fab免疫球蛋白(Fabs-in-Tandem immunoglobulin) (WO 15/103072)或人類化駱駝類抗體。

在一些實施例中，抗體特異性結合至血清素、色胺酸及/或犬尿胺酸路徑中之代謝物，包括(但不限於)血清素(5-HT)、5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羥基色胺酸(5-HTP)、犬尿胺酸(K)、犬尿酸(KA)、3-羥基犬尿胺酸(3-HK)、3-羥基鄰胺基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸、鄰胺基苯甲酸。結合至此等路徑中之代謝物的例示性抗體揭示於例如國際公開案第WO2014/188377號中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，抗體對微生物之特定屬、物種或菌株具有特異性，且因此可使用下文所述之偵測方法，使用該抗體來偵測、分析及/或量化微生物。在一些實施例中，抗體特異性結合至微生物之特定屬、物種或菌株中所存在的表面特異性生物分子(例如菌毛子單元或鞭毛蛋白)，且不與其他微生物交叉反應。在一些實施例中，可在本文所述之方法中使用此等抗體來診斷具有特定感染或疾病之個體或監測感染(例如，在治療期間或之後)。在一些實施例中，抗體特異性結合至微生物之特定屬、物種或菌株中所存在之抗原。例示性抗原、可偵測之對應微生物及由該微生物引起之疾病(在括號內)包括：外膜蛋白A OmpA (鮑氏不動桿菌(Acinetobacter baumannii)，不動桿菌感染))；HIV p24抗原、HIV包膜蛋白(Gp120、Gp41、Gp160)(人類免疫缺乏病毒(Human immunodeficiency virus，HIV)，後天免疫缺乏症候群(Acquired immunodeficiency syndrome，AIDS))；半乳糖可抑制黏附蛋白GIAP、29 kDa抗原Eh29、GaVGaINAc凝集素、蛋白質CRT、125 kDa免疫顯性抗原、蛋白質M17、黏附素ADH112、蛋白質STIRP (溶組織內阿米巴，阿米巴症(Amoebiasis))；保護性抗原PA、水腫因子EF、致死因子LF、S層同源性蛋白SLH (炭疽桿菌，炭疽病)；核衣殼蛋白NP、糖蛋白前驅物

GPC、糖蛋白GP1、糖蛋白GP2 (胡寧病毒(Junin virus)，阿根廷出血性熱(Argentine hemorrhagic fever))；41 kDa過敏原Asp v13、過敏原Asp f3、大孢子表面蛋白rodlet A、蛋白酶Pep1p、GPI錨定蛋白Gel1p、GPI錨定蛋白Crf1p (麴黴屬，麴菌病)；外表面蛋白A OspA、外表面蛋白OspB、外表面蛋白OspC、核心蛋白聚糖結合蛋白A DbpA、鞭毛細絲41 kDa核心蛋白Fla、基本膜蛋白A前驅物BmpA (免疫顯性抗原P39)、外表面22 kDa脂蛋白前驅物(抗原IPLA7)、可變表面脂蛋白vIsE (疏螺旋體屬，疏螺旋體感染)；含類OmpA跨膜域之蛋白質Omp31、免疫原性39-kDa蛋白質M5 P39、25 kDa外膜免疫原性蛋白質前驅物Omp25、外膜蛋白MotY Omp16、保守外膜蛋白D15、蘋果酸去氫酶Mdh、IV型分泌系統(T4SS)之組分VirJ、未知功能脂蛋白BAB1_0187 (布氏桿菌屬，布氏桿菌病)；主要外膜蛋白PorA、鞭毛蛋白FlaA、表面抗原CjaA、纖維接合素結合蛋白CadF、天冬胺酸鹽/麩胺酸鹽結合ABC轉運蛋白Peb1A、蛋白質FspA1、蛋白質FspA2 (彎曲桿菌屬，彎曲桿菌症)；糖酵解酶烯醇酶、分泌型天冬胺醯基蛋白酶SAP1-10、糖磷脂醯肌醇(glycophosphatidylinositol，GPI)連接型細胞壁蛋白、黏附素Als3p、細胞表面疏水性蛋白CSH (通常係白色念珠菌及其他念珠菌屬物種，念珠菌病)；包膜糖蛋白(gB、gC、gE、gH、gI、gK、gL) (水痘帶狀疱疹病毒(Varicella zoster virus，VZV)，水痘)；主要外膜蛋白MOMP、可能的外膜蛋白PMPC、外膜複合蛋白B OmcB (砂眼披衣菌，披衣菌)；主要外膜蛋白MOMP、外膜蛋白2 Omp2 (肺炎披衣菌，肺炎披衣菌感染)；外膜蛋白U孔蛋白ompU (霍亂弧菌，霍亂)；表面層蛋白SLP、細胞壁蛋白CwpV、鞭毛蛋白FliC、鞭毛蛋白FliD (艱難梭菌，艱難梭菌感染)；酸性

核糖體蛋白P2 CpP2、黏蛋白抗原Muc1、Muc2、Muc3、Muc4、Muc5、Muc6、Muc7、表面黏附蛋白CP20、表面黏附蛋白CP23、表面蛋白CP12、表面蛋白CP21、表面蛋白CP40、表面蛋白CP60、表面蛋白CP15、表面相關糖肽gp40、表面相關糖肽gp15、卵囊壁蛋白AB、肌動蛋白抑制蛋白(profilin) PRF、腺苷三磷酸雙磷酸酶(apyrase) (隱胞子蟲屬，隱孢子蟲病)；膜蛋白pp15、近衣殼殼皮蛋白pp150 (巨細胞病毒，巨細胞病毒感染)；朊病毒蛋白(vCJD朊病毒，變異庫賈氏病(Variant Creutzfeldt-Jakob disease，vCJD，nvCJD))；囊壁蛋白CWP1、CWP2、CWP3、變異表面蛋白VSP、VSP1、VSP2、VSP3、VSP4、VSP5、VSP6、56 kDa抗原(腸梨形鞭毛蟲(Giardia intestinalis)，梨形鞭毛蟲病)；小菌毛蛋白相關子單元pilC、大菌毛蛋白子單元及變異體pilE、pilS (淋病雙球菌，淋病)；外膜蛋白A OmpA、外膜蛋白C OmpC、外膜蛋白K17 OmpK17 (克雷伯氏肉芽腫(Klebsiella granulomatis)，腹股溝肉芽腫(Granuloma inguinale) (杜諾凡病(Donovanosis)))；纖維接合素結合蛋白Sfb (釀膿鏈球菌，A群鏈球菌感染)；外膜蛋白P6 (流行性感冒嗜血桿菌，流行性感冒嗜血桿菌感染)；整合膜蛋白、易聚集蛋白、O-抗原、毒素-抗原Stx2B、毒素-抗原Stx1B、黏附性-抗原片段Int28、蛋白質EspA、蛋白質EspB、緊密黏附素(Intimin)、蛋白質Tir、蛋白質IntC300、蛋白質Eae (大腸桿菌O157:H7、O111及O104:H4，溶血性尿毒症候群(Hemolytic-uremic syndrome，HUS))；A型肝炎表面抗原HBAg (A型肝炎病毒，A型肝炎)；B型肝炎表面抗原HBsAg (B型肝炎病毒，B型肝炎)；包膜糖蛋白E1 gp32 gp35、包膜糖蛋白E2 NS1 gp68 gp70、C型衣殼蛋白(C型肝炎病毒，C型肝炎)；IV型菌毛蛋白PilE、外膜蛋白MIP、主要外膜蛋白

MompS (嗜肺性退伍軍人桿菌，退伍軍人病(軍團病(Legionnaires' disease)、龐蒂亞克熱(Pontiac fever)))；小菌毛蛋白相關子單元pilC、大菌毛蛋白子單元及變異體pilE、pilS (腦膜炎雙球菌，腦膜炎球菌病(Meningococcal disease))；黏附素P1、黏附蛋白P30 (肺炎黴漿菌，支原體肺炎)；F1膠囊抗原、外膜蛋白酶Pla (鼠疫耶爾森氏菌，瘟疫)；表面黏附素PsaA、細胞壁表面錨定蛋白psrP (肺炎鏈球菌，肺炎球菌感染)；鞭毛蛋白FliC、侵入蛋白SipC、糖蛋白gp43、外膜蛋白LamB、外膜蛋白PagC、外膜蛋白TolC、外膜蛋白NmpC、外膜蛋白FadL、轉運蛋白SadA (沙門氏菌屬，沙門氏桿菌病)；膠原蛋白黏附素Cna、纖維接合素結合蛋白A FnbA、分泌性抗原SssA (葡萄球菌屬，葡萄球菌食物中毒)；膠原蛋白黏附素Can (葡萄球菌屬，葡萄球菌感染)；纖維接合素結合蛋白A FbpA (Ag85A)、纖維接合素結合蛋白D FbpD、纖維接合素結合蛋白C FbpC1、熱休克蛋白HSP65、蛋白質PST-S (結核分枝桿菌，結核病)；及外膜蛋白FobA、外膜蛋白FobB、IV型菌毛糖基化蛋白、外膜蛋白tolC、蛋白質TolQ (土倫病法蘭西斯氏菌，兔熱病(Tularemia))。額外例示性微生物及對應抗原揭示於例如美國公開案第2015/0118264號中，其全部內容明確地以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，使用複數種抗體(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30種或更多種抗體)作為本文所述之方法中之任一者中的分析物結合劑(例如，用於偵測樣品中一或多種分析物之存在)。在一些實施例中，複數種抗體結合至相同分析物(例如抗原)。在一些實施例中，複數種抗體結合至分析物(例如抗原)上所存在之相同抗原決定基。在一些實施例中，複數種抗體結合至相同分析物上所存在之不同抗原決定基。在

一些實施例中，複數種抗體結合至相同分析物上所存在之重疊抗原決定基。在一些實施例中，複數種抗體結合至相同分析物上所存在之不重疊抗原決定基。

b. *抗生素*

在一些實施例中，分析物或分析物結合劑係抗生素。「抗生素」或「抗生素劑」係指具有抑制或減緩細菌及/或其他微生物之生長或破壞細菌及/或其他微生物之能力的物質。在一些實施例中，抗生素劑係抑菌抗生素劑。在一些實施例中，抗生素係溶菌抗生素劑。例示性抗生素劑闡述於美國專利公開案2006/0269485中，其以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，抗生素劑係選自由以下組成之類別：β-內醯胺抗生素、胺基糖苷、安沙(ansa)類抗生素、蒽醌、抗生素唑、抗生素糖肽、巨環內酯、抗生素核苷、抗生素肽、抗生素多烯、抗生素聚醚、喹諾酮、抗生素類固醇、磺醯胺、四環素、二羧酸、抗生素金屬、氧化劑、釋放自由基及/或活性氧之物質、陽離子抗微生物劑、四級銨化合物、雙胍、三胍、二雙胍及其類似物及聚合物及天然產生之抗生素化合物。在一些實施例中，抗生素係利福昔明(rifaximin)。

β-內醯胺抗生素包括(但不限於) 2-(3-丙胺醯基)棒烷(clavam)、2-羥甲基棒烷、8-表-硫黴素(thienamycin)、乙醯基-硫黴素、阿莫西林(amoxicillin)、阿莫西林鈉、三水合阿莫西林、阿莫西林鉀棒酸鹽(clavulanate)組合、安比西林(ampicillin)、安比西林鈉、三水合安比西林、安比西林-舒巴坦(sulbactam)、阿帕西林(apalcillin)、阿撲西林(aspoxicillin)、阿度西林(azidocillin)、阿洛西林(azlocillin)、氨曲南(aztreonam)、巴坎西林(bacampicillin)、比阿培南(biapenem)、卡本西林

(carbenicillin)、卡本西林二鈉、卡非西林(carfecillin)、卡茚西林(carindacillin)、卷麴黴素(carpetimycin)、頭孢乙腈(cefacetril)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢卓西(cefadroxil)、頭孢力欣(cefalexin)、頭孢噻啶(cefaloridine)、頭孢噻吩(cefalotin)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢孟多、頭孢匹林(cefapirin)、頭孢曲秦(cefatrizine)、頭孢曲秦丙二醇、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢唑林(cefazolin)、頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢卡品(cefcapene)、頭孢卡品匹伏酯鹽酸鹽(cefcapene pivoxil hydrochloride)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托侖(cefditoren)、頭孢托侖匹伏酯(cefditoren pivoxil)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢他美(cefetamet)、頭孢他美匹伏酯(cefetamet pivoxil)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢甲肟(cefinenoxime)、頭孢美唑(cefinetazole)、頭孢米諾(cefminox)、頭孢米諾、頭孢氨苄(cefmolexin)、頭孢地秦(cefodizime)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢噻利(cefoselis)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢唑蘭(cefozopran)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢泊肟(cefpodoxime)、頭孢泊肟普昔酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢羅齊(cefprozil)、頭孢喹肟(cefquinome)、頭孢拉定(cefradine)、頭孢沙定(cefroxadine)、頭孢磺啶(cefsulodin)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢特侖(cefteram)、頭孢特侖新戊酯(cefteram pivoxil)、頭孢替唑(ceftezole)、頭孢布坦(ceftibuten)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢呋辛乙醯氧乙酯(cefuroxime axetil)、頭孢菌素(cephalosporin)、頭黴素(cephamycin)、幾丁黃桿菌素(chitinovorin)、環己西林

(ciclacillin)、克拉維酸(clavulanic acid)、氯甲西林(clometocillin)、氯唑西林(cloxacillin)、環絲胺酸(cycloserine)、去氧複酸黴素(deoxypluracidomycin)、雙氯西林(dicloxacillin)、二氫複酸黴素(dihydropluracidomycin)、依匹西林(epicillin)、表硫黴素(epithienamycin)、厄他培南(ertapenem)、法羅培南(faropenem)、氟氧頭孢(flomoxef)、氟氯西林(flucloxacillin)、海他西林(hetacillin)、亞胺培南(imipenem)、侖胺西林(lenampicillin)、氯碳頭孢(loracarbef)、氮卓脒青黴素(mecillinam)、美羅培南(meropenem)、美坦西林(metampicillin)、甲氧西林(meticillin)、美洛西林(mezlocillin)、拉氧頭孢(moxalactam)、萘夫西林(nafcillin)、正硫黴素(northienamycin)、苯唑西林(oxacillin)、帕尼培南(panipenem)、培那西林(penamecillin)、青黴素(penicillin)、非奈西林(phenethicillin)、哌拉西林(piperacillin)、三唑巴坦(tazobactam)、匹胺西林(pivampicillin)、匹烏頭孢力欣(pivcefalexin)、匹美西林(pivmecillinam)、匹美西林鹽酸鹽、複酸黴素、丙匹西林(propicillin)、沙莫西林(sarmoxicillin)、舒巴坦、磺苄西林(sulbenicillin)、酞胺西林(talampicillin)、替莫西林(temocillin)、特康唑(terconazole)、硫黴素、替卡西林(ticarcillin)及其類似物、鹽及衍生物。

胺基糖苷包括(但不限於) 1,2'-N-DL-異絲胺醯基-3',4'-二去氧康黴素(kanamycin) B、1,2'-N-DL-異絲胺醯基-康黴素B、1,2'-N-[(S)-4-胺基-2-羥基丁醯基]-3',4'-二去氧康黴素B、1,2'-N-[(S)-4-胺基-2-羥基丁醯基]-康黴素B、1-N-(2-胺基丁磺醯基)康黴素A、1-N-(2-胺基乙磺醯基)3',4'-二去氧核糖黴素(ribostamycin)、1-N-(2-胺基乙磺醯基)3'-去氧核糖黴素、1-N-(2-胺基乙磺醯基)3'4'-二去氧康黴素B、1-N-(2-胺基乙磺醯基)康黴素

A、1-N-(2-胺基乙磺醯基)康黴素B、1-N-(2-胺基乙磺醯基)核糖黴素、1-N-(2-胺基丙磺醯基)3'-去氧康黴素B、1-N-(2-胺基丙磺醯基)3'4'-二去氧康黴素B、1-N-(2-胺基丙磺醯基)康黴素A、1-N-(2-胺基丙磺醯基)康黴素B、1-N-(L-4-胺基-2-羥基-丁醯基)2,'3'-二去氧-2'-氟康黴素A、1-N-(L-4-胺基-2-羥基-丙醯基)2,'3'-二去氧-2'-氟康黴素A、1-N-DL-3',4'-二去氧-異絲胺醯基康黴素B、1-N-DL-異絲胺醯基康黴素、1-N-DL-異絲胺醯基康黴素B、1-N-[L-(-)-(α-羥基-γ-胺基丁醯基)]-XK-62-2,2',3'-二去氧-2'-氟康黴素A、2-羥基健大黴素(gentamycin) A3、2-羥基健大黴素 B、2-羥基健大黴素 B1、2-羥基健大黴素 JI-20A、2-羥基健大黴素 JI-20B、3"-N-甲基-4"-C-甲基-3',4'-二去氧康黴素A、3"-N-甲基-4"-C-甲基-3',4'-二去氧康黴素B、3"-N-甲基-4"-C-甲基-3',4'-二去氧-6'-甲基康黴素B、3',4'-二去氧-3'-烯醇-核糖黴素、3',4'-二去氧新毒胺(neamine)、3',4'-二去氧核糖黴素、3'-去氧-6'-N-甲基-康黴素B、3'-去氧新毒胺、3'-去氧核糖黴素、3'-氧基糖菌素(saccharocin)、3,3'-新海藻糖二胺(nepotrehalosadiamine)、四水合二硫酸3-去甲氧基-2"-N-亞胺甲醯基依他黴素(istamycin) B、3-去甲氧基依他黴素B、3-O-去甲基-2-N-亞胺甲醯基依他黴素B、3-O-去甲基依他黴素B、3-海藻糖胺、4",6"-二去氧地貝卡星(dibekacin)、4-N-甘胺醯基-KA-6606VI、5"-胺基-3',4',5"-三去氧-布替羅星(butirosin) A、6"-去氧地貝卡星、6'-表健黴素(epifortimicin) A、6-去氧-新黴素(neomycin)(結構6-去氧-新黴素 B)、6-去氧-新黴素 B、6-去氧-新黴素 C、6-去氧-巴龍黴素(paromomycin)、放線菌素(acmimycin)、AHB-3',4'-二去氧核糖黴素、AHB-3'-去氧康黴素B、AHB-3'-去氧新黴胺(neamine)、AHB-3'-去氧核糖黴素、AHB-4"-6"-二去氧地貝卡星、AHB-6"-去氧地貝卡星、

AHB-二去氧新黴胺、AHB-康黴素B、AHB-甲基-3'-去氧康黴素B、阿米卡星(amikacin)、硫酸阿米卡星、阿泊拉黴素(apramycin)、阿貝卡星(arbekacin)、阿司米星(astromicin)、硫酸阿司米星、比康黴素(bekanamycin)、布魯黴素(bluensomycin)、布火黴素(boholmycin)、布替羅星、布替羅星B、巴龍黴素(catenulin)、庫馬丁胺γ1 (coumamidine gamma1)、庫馬丁胺γ2、D,L-1-N-(α-羥基-β-胺基丙醯基)-XK-62-2、達替咪星(dactimicin)、去-O-甲基-4-N-甘胺醯基-KA-6606VI、去-O-甲基-KA-6606I、去-O-甲基-KA-7038I、越黴素(destomycin) A、越黴素B、二-N6',O3-去甲基依他黴素A、地貝卡星、硫酸地貝卡星、二氫鏈黴素(dihydrostreptomycin)、硫酸二氫鏈黴素、表-亞胺甲醯基縮水甘油基健黴素 B、表潮黴素(epihygromycin)、亞胺甲醯基-依他黴素A、亞胺甲醯基-依他黴素B、健黴素B、健黴素C、健黴素D、健黴素KE、健黴素KF、健黴素KG、健黴素KG1 (立體異構體KG1/KG2)、健黴素KG2 (立體異構體KG1/KG2)、健黴素KG3、新黴素B (framycetin)、硫酸新黴素B、建它黴素(gentamicin)、硫酸健大黴素、格羅泊黴素(globeomycin)、雜黴素(hybrimycin) A1、雜黴素A2、雜黴素B1、雜黴素B2、雜黴素C1、雜黴素C2、羥基鏈黴素(hydroxystreptomycin)、潮黴素、潮黴素B、異帕米星(isepamicin)、硫酸異帕米星、依他黴素、康黴素、硫酸康黴素、春日黴素(kasugamycin)、青紫黴素(lividomycin)、馬可黴素(marcomycin)、小諾米星(micronomicin)、硫酸小諾米星、木他米星(mutamicin)、筋黴素(myomycin)、N-去甲基-7-O-去甲基天青菌素(celesticetin)、去甲基天青菌素、依他黴素之甲磺酸衍生物、暗黴素(nebramycin)、暗黴素、新黴素、奈替米星(netilmicin)、寡糖酶抑素(oligostatin)、巴龍黴素

(paromomycin)、五氮黴素(quintomycin)、核糖黴素、糖菌素(saccharocin)、昔爾杜黴素(seldomycin)、西索米星(sisomicin)、山梨菌素(sorbistin)、大觀黴素(spectinomycin)、鏈黴素(streptomycin)、托普黴素(tobramycin)、海藻糖胺(trehalosmaine)、萃他丁(trestatin)、井岡黴素(validamycin)、甲基紫蘇黴素(verdamycin)、艾露斯丁(xylostasin)、軛黴素(zygomycin)及其類似物、鹽及衍生物。

安沙類抗生素包括(但不限於) 21-羥基-25-去甲基-25-甲硫基原曲張鏈菌素(protostreptovaricin)、3-甲硫基利福黴素(rifamycin)、安絲菌素(ansamitocin)、艾斯托異曲張鏈菌素(atropisostreptovaricin)、阿瓦黴素(awamycin)、鹵黴素(halomicin)、美登素(maytansine)、萘黴素(naphthomycin)、利福布汀(rifabutin)、利福米特(rifamide)、利福平(rifampicin)、利福黴素(rifamycin)、利福噴丁(rifapentine)、利福昔明(例如Xifaxan®)、紅迪菌素(rubradirin)、曲張鏈菌素(streptovaricin)、顆粒黴素(tolypomycin)及其類似物、鹽及衍生物。

抗生素蒽醌包括(但不限於)金黴素(auramycin)、燼灰紅菌素(cinerubin)、蒽環黴素(ditrisarubicin)、蒽環黴素C、非加洛酸(figaroic acid)、脆弱黴素(fragilomycin)、美濃黴素(minomycin)、臘伯羅黴素(rabelomycin)、拉多夫黴素(rudolfomycin)、硫黴素(sulfurmycin)及其類似物、鹽及衍生物。

抗生素唑包括(但不限於)阿紮硝唑(azanidazole)、聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazol)、氯米達唑(chlormidazole)、氯米達唑鹽酸鹽、氯康唑(cloconazole)、氯康唑單鹽酸鹽、克黴唑(clotrimazol)、迪美唑(dimetridazole)、益康唑(econazole)、硝酸益康

唑、恩康唑(enilconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、硝酸芬替康唑、苯噻硫酮(fezatione)、氟康唑(fluconazole)、氟曲馬唑(flutrimazole)、異康唑(isoconazole)、硝酸異康唑、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、拉諾康唑(lanoconazole)、甲硝唑(metronidazole)、苯甲酸甲硝唑(metronidazole benzoate)、咪康唑(miconazole)、硝酸咪康唑、奈康唑(neticonazole)、尼莫唑(nimorazole)、硝噻噠唑(niridazole)、奧莫拉唑(omoconazol)、奧硝唑(ornidazole)、奧昔康唑(oxiconazole)、硝酸奧昔康唑、普羅硝唑(propenidazole)、塞克硝唑(secnidazol)、舍他康唑(sertaconazole)、硝酸舍他康唑、硫康唑(sulconazole)、硝酸硫康唑、磺甲硝咪唑(tinidazole)、噻康唑(tioconazole)、伏力康唑(voriconazol)及其類似物、鹽及衍生物。

抗生素糖肽包括(但不限於)阿肯黴素(acanthomycin)、阿克他寧(actaplanin)、阿伏黴素(avoparcin)、巴爾喜黴素(balhimycin)、博萊黴素(bleomycin) B (銅博萊黴素)、氯東方黴素(chloroorienticin)、氯多孢菌素(chloropolysporin)、去甲萬古黴素(demethylvancomycin)、持久殺菌素(enduracidin)、加拉黴素(galacardin)、鳥嘌呤真菌素(guanidylfungin)、曲古黴素(hachimycin)、去甲萬古黴素、N-壬醯基-替考拉寧(teicoplanin)、腐草黴素(phleomycin)、帕拉黴素(platomycin)、瑞斯托黴素(ristocetin)、斯他黴素(staphylocidin)、他利黴素(talisomycin)、替考拉寧、萬古黴素(vancomycin)、優勝黴素(victomycin)、埃洛黴素(xylocandin)、佐爾博黴素(zorbamycin)及其類似物、鹽及衍生物。

巨環內酯包括(但不限於)乙醯晶柱白黴素(acetylleucomycin)、乙醯吉他黴素(acetylkitasamycin)、安哥拉黴素(angolamycin)、阿奇黴素

(azithromycin)、巴弗洛黴素(bafilomycin)、布雷菲德菌素(brefeldin)、碳黴素(carbomycin)、查耳黴素(chalcomycin)、卷鬚黴素(cirramycin)、克拉黴素(clarithromycin)、伴刀球黴素(concanamycin)、去異戊醯基-尼達黴素(deisovaleryl-niddamycin)、去黴菌素糖基-麻西那黴素(demycinosyl-mycinamycin)、二-O-甲基台勾黴素(tiacumicidin)、地紅黴素(dirithromycin)、紅黴素(erythromycin)、依託紅黴素(erythromycin estolate)、紅黴素丁二酸乙酯(erythromycin ethyl succinate)、乳糖酸紅黴素(erythromycin lactobionate)、硬脂酸紅黴素(erythromycin stearate)、氟紅黴素(flurithromycin)、夫庫黴素(focusin)、螺旋黴素(foromacidin)、哈特黴素(haterumalide)、哈特黴素、交沙黴素(josamycin)、丙酸交沙黴素(josamycin ropionate)、幼黴素(juvenimycin)、幼黴素、吉他黴素(kitasamycin)、酮基台勾黴素(ketotiacumicin)、蘭卡殺菌素(lankavacidin)、蘭卡黴素(lankavamycin)、柱晶白黴素(leucomycin)、馬卡黴素(machecin)、麥里多黴素(maridomycin)、美加米星(megalomicin)、甲基柱晶白黴素(methylleucomycin)、酒黴素(methymycin)、麥迪黴素(midecamycin)、美奧卡黴素(miocamycin)、美甲米酮(mycaminosyltylactone)、美新黴素(mycinomycin)、中性黴素(neutramycin)、尼達黴素(niddamycin)、無活菌素(nonactin)、竹桃黴素(oleandomycin)、苯基乙醯基得他黴素(phenylacetyideltamycin)、巴馬黴素(pamamycin)、苦黴素(picromycin)、羅他黴素(rokitamycin)、薔薇黴素(rosaramicin)、羅紅黴素(roxithromycin)、西地黴素(sedecamycin)、山科黴素(shincomycin)、螺旋黴素(spiramycin)、斯瓦黴素(swalpamycin)、他克莫司

(tacrolimus)、泰利黴素(telithromycin)、台勾黴素、替米考星(tilmicosin)、密螺黴素(treponemycin)、醋竹桃黴素(troleandomycin)、泰黴素(tylosin)、殺黑星菌素(venturicidin)及其類似物、鹽及衍生物。

抗生素核苷包括(但不限於)友黴素(amicetin)、安格斯特黴素(angustmycin)、氮胸苷(azathymidine)、殺稻瘟菌素S (blasticidin S)、依匹普林(epiroprim)、氟胞嘧啶(flucytosine)、谷氏菌素(gougerotin)、滅粉黴素(mildiomycin)、日光黴素(nikkomycin)、核殺菌素(nucleocidin)、奧那辛(oxanosine)、奧那辛、嘌呤黴素(puromycin)、吡唑黴素(pyrazomycin)、焦土黴素(showdomycin)、西奈芬淨(sinefungin)、稀疏菌素(sparsogenin)、斯卡黴素(spicamycin)、衣黴素(tunicamycin)、尿嘧啶多氧菌素(uracil polyoxin)、旺地殺菌劑(vengicide)及其類似物、鹽及衍生物。

抗生素肽包括(但不限於)放線菌素(actinomycin)、阿庫來菌素(aculeacin)、丙氨肽黴素(alazopeptin)、安福黴素(amfomycin)、安噻黴素(amythiamycin)、來自絲狀真菌(Zalerion arboricola)之抗真菌劑(antifungal)、安麴黴素(antrimycin)、阿皮得(apid)、蜜蜂抗菌肽(apidaecin)、門冬托星(aspartocin)、奧龍黴素(auromomycin)、巴斯黴素(bacileucin)、桿菌抗黴素(bacillomycin)、桿菌肽素(bacillopeptin)、桿菌肽(bacitracin)、巴加殺菌素(bagacidin)、貝明那黴素(beminamycin)、β-丙胺醯基-L-酪胺酸、波卓黴素(bottromycin)、卷麴黴素(capreomycin)、卡泊芬淨(caspofungine)、賽帕西定(cepacidine)、賽熱新(cerexin)、西洛芬淨(cilofungin)、環黴素(circulin)、黏菌素(colistin)、環羧酚酸肽(cyclodepsipeptide)、噻托菲淨(cytophagin)、放

線菌素D (dactinomycin)、達托黴素(daptomycin)、十肽(decapeptide)、去氧木倫多林(desoxymulundocandin)、千諾黴素(echanomycin)、棘白菌素B (echinocandin B)、棘黴素(echinomycin)、衣科黴素(ecomycin)、恩鐮孢菌素(enniatin)、宜他黴素(etamycin)、法巴丁(fabatin)、高鐵黴素(ferrimycin)、高鐵黴素、非昔羅黴素(ficellomycin)、氟諾卡黴素(fluoronocathiacin)、鐮孢菌素(fusaricidin)、花園黴素(gardimycin)、谷纈菌素(gatavalin)、球肽菌素(globopeptin)、吉福黴素(glyphomycin)、短桿菌素(gramicidin)、草生歐菌素(herbicolin)、異樣黴素(iomycin)、伊枯草菌素(iturin)、異樣黴素、異株肽素(izupeptin)、賈尼黴素(janiemycin)、賈新黴素(janthinocin)、喬利肽菌素(jolipeptin)、片野菌素(katanosin)、殺傷毒素(killertoxin)、脂肽抗生素(lipopeptide antibiotic)、來自濤旋孢屬(Zalerion)物種之脂肽、利索巴心(lysobactin)、溶菌酶(lysozyme)、巨毛黴素(macromomycin)、爪蟾抗菌肽(magainin)、蜂毒肽(melittin)、麥沙西丁(mersacidin)、蜜柑黴素(mikamycin)、胞質黴素(mureidomycin)、分枝菌佐劑(mycoplanecin)、抗黴枯草菌素(mycosubtilin)、新肽氟黴素(neopeptifluorin)、新宜他黴素(neoviridogrisein)、紡錘菌素(netropsin)、乳酸鏈球菌肽(nisin)、諾卡硫星(nocathiacin)、諾卡硫星6-去氧糖苷、諾西肽(nosiheptide)、八肽黴素(octapeptin)、殺綠黴素(pacidamycin)、十五肽(pentadecapeptide)、肽氟靈(peptifluorin)、培美素(permetin)、植病活菌素(phytoactin)、植病鏈菌素(phytostreptin)、普蘭菌素(planothiocin)、普拉巴欣(plusbacin)、極枯草菌素(polcillin)、多黏菌素抗生素複合物、多黏菌素B、多黏菌素B1、多黏菌素F、預新抑癌素(preneocarzinostatin)、醌黴素(quinomycin)、喹

奴普丁-達福普丁(quinupristin-dalfopristin)、沙夫星(safracin)、薩爾黴素(salmycin)、薩爾黴素、薩爾黴素、山卓黴素(sandramycin)、撒臘菌素(saramycetin)、鹽屋黴素(siomycin)、斯派比靈(sperabillin)、孢黴素(sporamycin)、鏈黴菌屬化合物、枯草菌素(subtilin)、替考拉寧糖苷配基(teicoplanin aglycone)、遠黴素(telomycin)、熱硫鏈菌素(thermothiocin)、硫肽菌素(thiopeptin)、硫鏈絲菌素(thiostrepton)、曲得卡品(tridecaptin)、津枝黴素(tsushimycin)、結核放線菌素(tuberactinomycin)、結核放線菌素、短桿菌素(tyrothricin)、纈胺黴素(valinomycin)、紫黴素(viomycin)、維吉黴素(virginiamycin)、澤範黴素(zervacin)及其類似物、鹽及衍生物。

在一些實施例中，抗生素肽係具有抗細菌及/或抗真菌活性的天然存在之肽。此類肽可自草本植物或脊椎動物來源獲得。

多烯包括(但不限於)雙性黴素(amphotericin)、雙性黴素、金色制黴素(aureofungin)、抗酵母素(ayfactin)、阿沙黴素(azalomycin)、殺稻瘟菌素(blasticidin)、殺念珠菌素(candicidin)、殺念珠菌素甲酯(candicidin methyl ester)、假絲黴素(candimycin)、假絲黴素甲酯(candimycin methyl ester)、奇諾普素(chinopricin)、菲律賓菌素(filipin)、黃色真菌素(flavofungin)、新黴素(fradicin)、哈黴素(hamycin)、氫普素(hydropricin)、來伏林(levorin)、光明黴素(lucensomycin)、魯克奴黴素(lucknomycin)、中殺菌素(mediocidin)、中殺菌素甲酯(mediocidin methyl ester)、美帕曲星(mepartricin)、甲基雙性黴素(methylamphotericin)、遊黴素(natamycin)、尼菲黴素(niphimycin)、耐絲菌素(nystatin)、耐絲菌素甲酯(nystatin methyl ester)、奧普星

(oxypricin)、帕曲星(partricin)、戊黴素(pentamycin)、表黴素(perimycin)、鏈黴菌素(pimaricin)、普利黴素(primycin)、抗變形菌素(proticin)、龜裂殺菌素(rimocidin)、斯托菌素(sistomycosin)、索然菌素(sorangicin)、八丈黴素(trichomycin)及其類似物、鹽及衍生物。

聚醚包括(但不限於) 20-去氧-表-那拉黴素(narasin)、20-去氧鹽黴素(salinomycin)、腐黴素(carriomycin)、獵神黴素(dianemycin)、二氫羅奴雷素(dihydrolonomycin)、醚黴素(etheromycin)、伊屋諾黴素(ionomycin)、異拉沙里菌素(iso-lasalocid)、拉沙里菌素(lasalocid)、雷諾黴素(lenoremycin)、羅奴雷素、里索黴素(lysocellin)、莫能黴素(monensin)、那拉黴素(narasin)、奧羅黴素(oxolonomycin)、多環醚抗生素、沙利黴素(salinomycin)及其類似物、鹽及衍生物。

喹諾酮包括(但不限於)烷基-亞甲基二氧基-4(1H)-氧雜啶啉-3-甲酸、阿拉曲沙星(alatrofloxacin)、西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、環丙沙星鹽酸鹽(ciprofloxacin hydrochloride)、達氟沙星(danofloxacin)、德莫夫淨(dermofongin) A、依諾沙星(enoxacin)、恩氟沙星(enrofloxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、氟甲喹(flumequine)、加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、洛美沙星鹽酸鹽、米洛沙星(miloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、硝呋喹酸(nifuroquine)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、奧比沙星(orbifloxacin)、歐索林酸(oxolinic acid)、帕珠沙星(pazufloxacine)、培氟沙星(pefloxacin)、甲磺酸培氟沙星(pefloxacin mesylate)、吡哌酸(pipemidic

acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、沛馬沙星(premafloxacin)、羅索沙星(rosoxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、妥舒沙星(tosufloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)及其類似物、鹽及衍生物。

抗生素類固醇包括(但不限於)胺基甾醇、阿斯特賽得(ascosteroside)、克拉多普得(cladosporide) A、二氫夫西地酸(dihydrofusidic acid)、去氫-二氫夫西地酸、去氫夫西地酸、夫西地酸、角鯊胺(squalamine)及其類似物、鹽及衍生物。

磺醯胺包括(但不限於)氯胺(chloramine)、胺苯碸(dapsone)、磺胺米隆(mafenide)、苯二甲醯磺胺塞唑(phthalylsulfathiazole)、丁二醯磺胺嘧啶(succinylsulfathiazole)、磺胺苯醯(sulfabenzamide)、磺胺醋醯胺(sulfacetamide)、磺胺氯達嗪(sulfachlorpyridazine)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺嘧啶銀(sulfadiazine silver)、磺胺戊烯(sulfadicramide)、磺胺地托辛(sulfadimethoxine)、磺胺多辛(sulfadoxine)、磺胺胍(sulfaguanidine)、磺胺甲(sulfalene)、磺胺馬宗(sulfamazone)、磺胺甲嘧啶(sulfamerazine)、磺胺雙甲嘧啶(sulfamethazine)、磺胺甲噻二唑(sulfamethizole)、磺胺甲基異噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺甲氧噠嗪(sulfamethoxypyridazine)、泰滅淨(sulfamonomethoxine)、磺胺噁唑(sulfamoxol)、胺苯磺醯胺(sulfanilamide)、磺胺培林(sulfaperine)、磺胺苯唑(sulfaphenazol)、磺胺吡啶(sulfapyridine)、磺胺喹喏啉(sulfaquinoxaline)、磺胺丁二酸(sulfasuccinamide)、磺胺噻唑(sulfathiazole)、磺胺硫脲(sulfathiourea)、磺胺托拉米(sulfatolamide)、磺胺三嗪(sulfatriazin)、磺

胺二甲異嘧啶(sulfisomidine)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、磺胺異噁唑乙醯基(sulfisoxazole acetyl)、磺胺脲(sulfacarbamide)及其類似物、鹽及衍生物。

四環素包括(但不限於)二氫司替黴素(dihydrosteffimycin)、去甲基四環素(demethyltetracycline)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、阿克魯黴素(akrobomycin)、巴龍黴素(baumycin)、溴四環素(bromotetracycline)、噻托環素(cetocyclin)、氯四環素(chlortetracycline)、氯摩四環素(clomocycline)、道諾黴素(daunorubicin)、地美環素(demeclocycline)、小紅莓(doxorubicin)、小紅莓鹽酸鹽(doxorubicin hydrochloride)、多西環素(doxycycline)、里美環素(lymecyclin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、甲氯環素(meclocycline)、磺基水楊酸甲氯環素(meclocycline sulfosalicylate)、甲烯土黴素(methacycline)、米諾環素(minocycline)、米諾環素鹽酸鹽(minocycline hydrochloride)、繆雪太黴素(musettamycin)、氧四環素(oxytetracycline)、盧迪紅菌素(rhodirubin)、羅利環素(rolitetracycline)、柔紅黴素(rubomycin)、絲瑞比星(serirubicin)、司替黴素(steffimycin)、四環素(tetracycline)及其類似物、鹽及衍生物。

碳原子骨架中具有約6至約14個碳原子之二羧酸尤其適用於治療涉及微生物之皮膚及黏膜病症。適合二羧酸部分包括(但不限於)己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、1,11-十一烷二酸、1,12-十二烷二酸、1,13-十三烷二酸及1,14-十四烷二酸。因此，在本發明之一或多個實施例中，碳原子骨架中具有約6至約14個碳原子之二羧酸以及其鹽及衍生物(例如酯、醯胺、巯基衍生物、酸酐)係適用於治療涉及發炎之皮膚及黏膜病

症的免疫調節劑。壬二酸及其鹽及衍生物係較佳的。其對好氧性及厭氧性生物體、尤其是痤皰丙酸桿菌(Propionibacterium acnes)及表皮葡萄球菌具有抗細菌作用，使角質化變得正常，且對惡性或活性過高的黑色素細胞具有細胞毒性作用。在一較佳實施例中，二羧酸係濃度大於10%之壬二酸。壬二酸之濃度較佳介於約10%與約25%之間。在該等濃度下，壬二酸適用於治療各種皮膚病，諸如痤瘡、紅斑痤瘡及色素沉著過度。

在一些實施例中，抗生素劑係抗生素金屬。已有多個金屬離子顯示出具有抗生素活性，包括銀、銅、鋅、汞、錫、鉛、鉍、鎘、鉻及其離子。根據理論，此等抗生素金屬離子藉由在吸收至細菌或真菌細胞中之後破壞呼吸及電子遞送系統來發揮其作用。具體而言，抗微生物金屬離子銀、銅、鋅及金視為在活體內使用係安全的。抗微生物銀及銀離子尤其適用，因為其基本上不被吸收至體內。因此，在一或多個實施例中，抗生素金屬由元素金屬組成，其選自由以下組成之群：銀、銅、鋅、汞、錫、鉛、鉍、鎘、鉻及金，其作為粒子、微粒、奈米粒子或膠狀粒子懸浮於組合物中。抗生素金屬可進一步插入螯合基材中。

在其他實施例中，抗生素金屬係離子。離子抗生素金屬可表示為無機或有機鹽(與相對離子偶合)、有機金屬錯合物或插入物。無機及有機相對離子之非限制性實例係磺胺嘧啶、乙酸根、苯甲酸根、碳酸根、碘酸根、碘離子、乳酸根、月桂酸根、硝酸根、氧化物及棕櫚酸根、帶負電蛋白質。在較佳實施例中，抗生素金屬鹽係銀鹽，諸如乙酸銀、苯甲酸銀、碳酸銀、碘酸銀、碘化銀、乳酸銀、月桂酸銀、硝酸銀、氧化銀、棕櫚酸銀、銀蛋白及磺胺嘧啶銀。

在一或多個實施例中，抗生素金屬或金屬離子嵌入基材中，基材諸

如聚合物或礦物質(諸如沸石、黏土及二氧化矽)。

在一或多個實施例中，抗生素劑包括強氧化劑及釋放自由基之化合物，諸如氧氣、過氧化氫、過氧化苯甲醯、元素鹵素物種、以及氧化鹵素物種、漂白劑(例如次氯化鈉、次氯化鈣或次氯化鎂及類似物)、過氯酸鹽物種、碘、碘酸鹽及過氧化苯甲醯。亦包括有機氧化劑，諸如醌。該等試劑具有強效廣譜活性。

在一或多個實施例中，抗生素劑係陽離子抗微生物劑。細菌細胞之最外表面普遍攜帶淨負電荷，使其對陽離子物質敏感。陽離子抗生素劑之實例包括：四級銨化合物(quaternary ammonium compound，QAC)，QAC係界面活性劑，一般含有一個與至少一個主要疏水性部分有關的四價氮；溴化烷基三甲基銨係烷基長度介於8與18個碳之間的物質之混合物，諸如西曲溴銨(cetrimide) (溴化十四烷基三甲基銨)；苯紮氯銨(benzalkonium chloride)，其係氯化正烷基二甲基苯甲基銨之混合物，其中烷基(疏水性部分)之長度可不同；鹵化二烷基甲基銨；鹵化二烷基苯甲基銨；及QAC二聚物，其攜帶雙極性正電荷以及隙間疏水區。

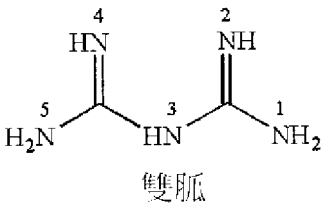
在一或多個實施例中，陽離子抗微生物劑係聚合物。陽離子抗微生物聚合物包括例如胍聚合物、雙胍聚合物或側鏈含有雙胍部分或其他陽離子官能團之聚合物，其他陽離子官能團諸如苯甲烴銨基團或四級銨基團(例如四級胺基團)。應瞭解，如本文所用之術語「聚合物」包括任何包括三個或更多個重複單元之有機材料，且包括寡聚物、聚合物、共聚物、嵌段共聚物、三元共聚物等。聚合物主鏈可為例如聚乙烯、聚丙烯或聚矽烷聚合物。

在一或多個實施例中，陽離子抗微生物聚合物係聚合雙胍化合物。

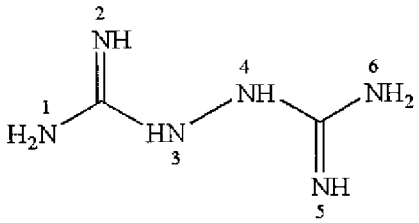
已知此類聚合物在施用於基材時形成阻擋膜，阻擋膜能夠嚙合及破壞微生物。例示性聚合雙胍化合物係聚六亞甲基雙胍(PHMB)鹽。其他例示性雙胍聚合物包括(但不限於)聚(六亞甲基雙胍)、聚(六亞甲基雙胍)鹽酸鹽、聚(六亞甲基雙胍)葡糖酸鹽、聚(六亞甲基雙胍)硬脂酸鹽或其衍生物。在一或多個實施例中，抗微生物材料基本上不溶於水。

在一些實施例中，抗生素劑係選自雙胍、三胍、二雙胍及其類似物之群。

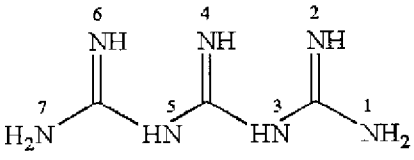
胍、雙胍、雙胍類化合物及三胍係容易獲得一或多個正電荷以使其成為有效抗微生物劑的不飽和含氮分子。胍、雙胍、雙胍類化合物及三胍之基本結構提供如下。



雙胍



雙胍類化合物



三胍

在一些實施例中，胍、雙胍、雙胍類化合物或三胍在單一分子內提供陽離子及疏水性域之雙極性組態。

目前用作抗細菌劑之胍、雙胍、雙胍類化合物及三胍之實例包括洛赫西定(chlorhexidine)及洛赫西定鹽、類似物及衍生物，諸如洛赫西定乙酸鹽、洛赫西定葡糖酸鹽及洛赫西定鹽酸鹽、吡氯定(picloxydine)、阿來西定(alexidine)及聚已縮胍(polihexanide)。設想可根據本發明使用之胍、雙胍、雙胍類化合物及三胍之其他實例係氯丙胍(chlorproguanil)鹽

酸鹽、氯胍(proguanil)鹽酸鹽(目前用作抗瘧疾藥)、甲福明二甲雙胍(mefformin)鹽酸鹽、苯乙雙胍(phenformin)及丁雙胍(buformin)鹽酸鹽(目前用作抗糖尿病藥)。

然而，在一或多個實施例中，抗生素係未分類抗生素劑，包括但不限於阿博黴素(aabomycin)、醋黴素(acetomycin)、乙醯氧基環已基醯亞胺(acetoxycycloheximide)、乙醯七尾黴素(acetylnanaomycin)、遊動放線菌屬(Actinoplanes)化合物、放線菌吡喃酮(actinopyrone)、阿弗拉斯汀(aflastatin)、阿巴卡星(albacarcin)、阿巴卡星、白真菌素(albofungin)、白真菌素、阿里沙星(alisamycin)、α-R,S-甲氧羰基單胞菌酸酯(monate)、阿托黴素(altromycin)、友黴素(amicetin)、阿黴素(amycin)、阿黴素去甘露糖基化合物(amycin demanoyl compound)、阿黴素(amycine)、阿米黴素(amycomycin)、安地黴素(anandimycin)、大茴香黴素(anisomycin)、安麴黴素(anthramycin)、抗梅毒免疫物質(anti-syphilis immune substance)、抗結核病免疫物質(anti-tuberculosis immune substance)、大腸桿菌抗生素、回頭鏈黴菌(Streptomyces refuineus)抗生素、抗莢膜菌素(anticapsin)、抗黴素(antimycin)、除瘧黴素(aplasmomycin)、阿然羅星(aranorosin)、阿然羅星諾(aranorosinol)、阿洛古黴素(arugomycin)、殼二孢呋喃酮(ascofuranone)、子囊黴素(ascomycin)、殺子囊菌素(ascosin)、黃麴菌(Aspergillus flavus)抗生素、阿蘇克黴素(asukamycin)、奧然丁寧(aurantinin)、金黴酸(Aureolic acid)抗生素物質、奧迪黴素(aurodox)、卑黴素(avilamycin)、疊氮氯黴素(azidamfenicol)、阿西迪黴素(azidimycin)、巴西拉烯(bacillaene)、幼蟲芽胞桿菌(Bacillus larvae)抗生素、波林菌素(bactobolin)、貝那諾黴素

(benanomycin)、本紮黴素(benzanthrin)、單胞菌酸苯甲酯(benzylmonate)、二環黴素(bicozamycin)、布拉黴素(bravomicin)、溴莫普林(brodimoprim)、布他內醯亞胺(butalactin)、卡西黴素(calcimycin)、馬勃菌酸(calvatic acid)、肯迪普素(candiplanecin)、卡蘆莫南(carumonam)、嗜癌菌素(carzinophilin)、天青菌素(celesticetin)、賽普菌素(cepacin)、淺藍菌素(cerulenin)、賽新黴素(cervinomycin)、散酒菌素(chartreusin)、氯黴素(chloramphenicol)、棕櫚酸氯黴素(chloramphenicol palmitate)、氯黴素丁二酸鈉(chloramphenicol succinate sodium)、氯黃菌素(chlorflavonin)、氯新生黴素(chlorobiocin)、氯瘤菌素(chlorocarcin)、色黴素(chromomycin)、環吡酮(ciclopirox)、環吡酮乙醇胺(ciclopirox olamine)、斯特黴素(citreamicin)、枝孢菌素(cladosporin)、克拉沙黴素(clazamycin)、克卡黴素(clecarmycin)、克林黴素(clindamycin)、類大腸桿菌素(coliformin)、覆蓋黴素(collinomycin)、豐富黴素(copiamycin)、克洛黴素(corallopyronin)、克內卡丁(corynecandin)、庫馬黴素(coumermycin)、屈爾潘(culpin)、銅邁星(cuprimyxin)、環胺黴素(cyclamidomycin)、環己醯亞胺(cycloheximide)、達特黴素(dactylomycin)、達諾黴素(danomycin)、多瑙黴素(danubomycin)、得胺基黴素(delaminomycin)、去甲氧雷帕黴素(demethoxyrapamycin)、去甲基噻托黴素(demethylscytophycin)、木菌素(dermadin)、(desdamethine)、去木糖基-貝那諾黴素(dexylosyl-benanomycin)、假糖苷配基(pseudoaglycone)、二氫莫西黴素(dihydromocimycin)、二氫南錫黴素(dihydronancimycin)、久黴素(diumycin)、達納剋星(dnacin)、多里

黴素(dorrigocin)、戴內黴素(dynemycin)、三乙酸戴內黴素(dynemycin triacetate)、依特那斯汀(ecteinascidin)、依羅黴素(efrotomycin)、恩多黴素(endomycin)、恩生可黴素(ensanchomycin)、伊快黴素(equisetin)、歐石南黴素(ericamycin)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、單胞菌酸乙酯(ethylmonate)、扁枝衣菌素(everninomicin)、非達黴素(feldamycin)、弗來巴黴素(flambamycin)、黃質黴素(flavensomycin)、氟苯尼考(florfenicol)、河黴素(fluvomycin)、磷黴素(fosfomycin)、佛方黴素(fosfonochlorin)、菲特黴素(fredericamycin)、富倫菌素(frenolicin)、煙黴素(fumagillin)、複明菌素(fumifungin)、真菌油素(funginon)、夫散菌素(fusacandin)、夫散黴素(fusafungin)、吉貝菌素(gelbecidine)、滑桿菌素(glidobactin)、格拉菌素(grahamimycin)、榴菌素(granaticin)、灰黃黴素(griseofulvin)、灰綠黴素(griseoviridin)、灰諾黴素(grisonomycin)、哈於菌素(hayumicin)、哈於菌素、哈子菌素(hazymicin)、赫達黴素(hedamycin)、赫內黴素(heneicomycin)、海普特酸(heptelicid acid)、全黴素(holomycin)、濕菌素(humidin)、異血紅素酸(isohematinic acid)、卡納塔克(karnatakin)、上總黴素(kazusamycin)、克里斯菌素(kristenin)、L-二氫苯丙胺酸、L-異白胺醯基-L-2-胺基-4-(4'-胺基-2',5'-環己二烯基)衍生物、蘭諾黴素(lanomycin)、雷納黴素(leinamycin)、細黴素(leptomycin)、黎巴嫩黴素(libanomycin)、林可黴素(lincomycin)、洛蒙德黴素(lomofungin)、溶血脂質(lysolipin)、含鎂藻素(magnesidin)、手黴素(manumycin)、黑質黴素(melanomycin)、單胞菌酸甲氧羰基甲酯(methoxycarbonylmethylmonate)、單胞菌酸甲氧羰基乙酯(methoxycarbonylethylmonate)、單胞菌酸甲氧羰基苯酯

(methoxycarbonylphenylmonate)、假單胞菌酸甲酯(methyl pseudomonate)、單胞菌酸甲酯(methylmonate)、小菌素(microcin)、米托馬星(mitomalcin)、莫西黴素、默諾黴素(moenomycin)、單乙醯枝孢菌素(monoacetyl cladosporin)、單甲基枝孢菌素(monomethyl cladosporin)、莫匹羅星(mupirocin)、莫匹羅星鈣、殺枝桿菌素(mycobacidin)、多球殼菌素(myriocin)、馬克菌素(myxopyronin)、假糖苷配基(pseudoaglycone)、七尾黴素、南錫黴素、那淨菌素(nargenicin)、新制癌菌素(neocarcinostatin)、新恩納素(neoenactin)、新斯拉黴素(neothramycin)、硝呋妥醇(nifurtoinol)、諾卡殺菌素(nocardicin)、諾拉黴素(nogalamycin)、新生黴素(novobiocin)、單胞菌酸辛酯(octylmonate)、橄欖黴素(olivomycin)、奧設黴素(orthosomycin)、小奧德蘑素(oudemansin)、奧拉菌素(oxirapentyn)、氧海罌粟鹼甲碘化物(oxoglaucine methiodide)、密旋菌素(pactacin)、密旋黴素(pactamycin)、阜孢黴素(papulacandin)、保洛黴素(paulomycin)、色鏈隔孢屬殺真菌劑(phaeoramularia fungicide)、芬尼法黴素(phenelfamycin)、苯基(phenyl)、淺藍菌素(cerulenin)、單胞菌酸苯酯(phenylmonate)、福里波黴素(pholipomycin)、吡利黴素(pirlimycin)、短截北風菌素(pleuromutilin)、聚內酯衍生物、聚硝基毒素(polynitroxin)、多氧菌素(polyoxin)、泊非黴素(porfiromycin)、普拉米星(pradimicin)、帕里奴黴素(prenomycin)、單胞菌酸丙-2-烯基酯、原蟲黴素(protomycin)、假單胞菌屬抗生素、假單胞菌酸(pseudomonic acid)、絳紅黴素(purpuromycin)、比靈菌素(pyrinodemin)、吡咯菌素(pyrroInitrin)、吡咯黴素(pyrrolomycin)、胺基、氯戊二酸、雷帕黴素(rapamycin)、蝴蝶黴素

(rebeccamycin)、拒黴素(resistomycin)、抑菌素(reuterin)、瑞洛黴素(reveromycin)、西左菌素(rhizocticin)、桿孢菌素(roridin)、紅玉黃菌素(rubiflavin)、萘啶黴素(naphthyridinomycin)、藏紅(saframycin)、山芬黴素(saphenamycin)、沙克黴素(sarkomycin)、沙克黴素、斯洛菌素(sclopularin)、鹽黴素(selenomycin)、西卡寧(siccanin)、斯帕菌素(spartanamicin)、大觀黴素(spectinomycin)、海綿抑制素(spongistatin)、抗生蛋白鏈菌素(stravidin)、利鏈菌素(streptolydigin)、沙場鏈黴菌(Streptomyces arenae)抗生素複合物、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈絲菌素(streptothricins)、鏈菌生素(streptovitacin)、鏈左菌素(streptozotocine)、嗜毬果傘素(strobilurin)衍生物、疾病黴素(stubomycin)、磺胺甲基異噻唑-甲氧苄啶(sulfamethoxazol-trimethoprim)、薩卡黴素(sakamycin)、特傑黴素(tejeramycin)、特噴菌素(terpentecin)、替曲卡星(tetrocarcin)、嗜熱紅菌素(thermorubin)、嗜熱菌殺酵母素(thermozymocidin)、甲碸黴素(thiamphenicol)、硫金黃菌素(thioaurin)、硫磺黃菌素(thiolutin)、硫屈大麻酚(thiomarinol)、硫屈大麻酚(thiomarinol)、提郎達黴素(tirandamycin)、托力毒素(tolytoxin)、木黴菌素(trichodermin)、三烯醇菌素(trienomycin)、甲氧苄啶(trimethoprim)、三氧卡星(trioxacarcin)、曲賽黴素(tyrissamycin)、赭褐黴素(umbrinomycin)、恩菲黴素(unphenelfamycin)、屋勞黴素(urauchimycin)、松蘿酸(usnic acid)、溶鐳菌素(uredolysin)、擬青黴素(variotin)、維米菌素(vermisporin)、疣孢菌素(verrucarin)及其類似物、鹽及衍生物。

在一或多個實施例中，抗生素劑係天然產生之抗生素化合物。如本

文所用，術語「天然存在之抗生素劑」包括所有自植物或脊椎動物來源獲得、衍生或提取之抗生素。天然存在之抗生素劑家族之非限制性實例包括苯酚、間苯二酚、抗生素胺基糖苷、阿那黴素(anamycin)、奎寧(quinines)、蒽醌、抗生素糖肽、唑、巨環內酯、阿維黴素(avilamycin)、冰草烯(agropyrene)、苦薊素(cnicin)、桃葉珊瑚苷抗生素皂素部分(aucubin antibioticsaponin fractions)、小蘗鹼(berberine) (異喹啉生物鹼)、牛蒡苦素(arctiopicrin) (倍半萜烯內酯(sesquiterpene lactone))、蛇麻酮(lupulone)、葎草酮(humulone) (苦味酸)、蒜素(allicin)、貫葉金絲桃素(hyperforin)、松果菊苷(echinacoside)、可斯丁(coniosetin)、特特拉姆酸(tetramic acid)、依胺(imanine)及諾和依胺(novoimanine)。

環吡酮(Ciclopirox)及環吡酮胺(ciclopiroxolamine)具有殺真菌、抑真菌及殺孢子活性。其對廣泛範圍之皮癬菌、酵母、黴菌及其他真菌有效，諸如髮癬菌屬(Trichophytons)物種、小芽孢菌屬(Microsporum)物種、表皮癬菌屬(Epidermophyton)物種及酵母(白色念珠菌、光滑念珠菌(Candida glabrata)、其他念珠菌屬物種及新型隱球菌)。一些黴屬物種對環吡酮敏感，如一些青黴菌。環吡酮亦對許多革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌(例如大腸桿菌、奇異變形桿菌(Proteus mirabilis)、綠膿桿菌、葡萄球菌屬及鏈球菌屬物種)以及黴漿菌屬物種、陰道滴蟲及放線菌有效。

含有抗生素劑之植物油及提取物亦係適用的。含有抗生素劑之植物的非限制性實例包括百里香(thyme)、紫蘇(Perilla)、熏衣草(lavender)、茶樹、特飛凱萊(Terfezia clayeryi)、微單孢菌屬(Micromonospora)、維拉波特衛矛(Putterlickia verrucosa)、比拉波特衛矛(Putterlickia pyracantha)、熱曲波特衛矛(Putterlickia retrospinosa)、冬青葉美登木

(Maytenus ilicifolia)、伊馮美登木(Maytenus evonymoides)、阿克美登木(Maytenus aquifolia)、因特法恩(Faenia interjecta)、冬蟲夏草(Cordyceps sinensis)、茅草(couchgrass)、水飛薊(holy thistle)、車前草(plantain)、牛蒡(burdock)、蛇麻子(hops)、紫錐花(echinacea)、南非香葉木(buchu)、查帕拉爾(chaparral)、沒藥(myrrh)、紅三葉草(red clover)及皺葉酸模(yellow dock)、大蒜(garlic)及聖約翰草(St. John's wort)。亦可採用如本文所述之抗生素劑之混合物。

組合偵測：

本文所揭示之藥物的任何組合可使用本文所述之方法中之任一者偵測。具體而言，本文所揭示之任何組合可使用本文所述之方法中之任一者偵測。

如本文所用之「光敏劑」係指通常藉由用光激發來產生單線態氧的敏化劑。例示性適用光敏劑包括美國專利第6,251,581號、第5,516,636號、第8,907,081號、第6,545,012號、第6,331,530號、第8,247,180號、第5,763,602號、第5,705,622號、第5,516,636號、第7,217,531號及美國專利公開案第2007/0059316號中所述之光敏劑，其全部明確地以全文引用之方式併入本文中。光敏劑可經光活化(例如染料及芳族化合物)或化學活化(例如酶及金屬鹽)。當用光激發時，光敏劑通常係包含經共價鍵鍵結之原子，通常具有多個共軛雙鍵或參鍵的化合物。化合物應該吸收在200-1100 nm，通常係300-1000 nm，例如450-950 nm之波長範圍內的光，且在其最大吸光度下之消光係數大於500 $M^{-1}cm^{-1}$，例如在激發波長下至少5000 $M^{-1}cm^{-1}$或至少50,000 $M^{-1}cm^{-1}$。在不存在氧氣的情況下在光吸收之後產生的激發態之有效期通常係至少100奈秒(nsec)，例如至少1微秒

(μsec)。一般而言，有效期必須足夠長以允許能量轉移至氧氣，氧氣通常視介質而定以在10^{-5}至10^{31} ^{3}M範圍內之濃度存在。敏化劑激發態的自旋量子數(S)通常不同於其基態，且當基態係單線態(S=O)時，激發態通常係三重態(S=l)，情況通常如此。在一些實施例中，敏化劑將具有高系統間穿越產率。亦即，光激發敏化劑將以至少10%、至少40%、例如大於80%之效率產生長有效期狀態(通常係三重態)。光敏劑在分析條件下通常至多發出弱螢光(量子產率通常小於0.5或小於0.1)。

待用光激發之光敏劑相對對光穩定且不與單線態氧有效地反應。在大部分適用敏化劑中存在若干結構特徵。大部分敏化劑具有至少一個且經常三個或更多個共軛雙鍵或參鍵，保持剛性結構，經常係芳族結構。其經常含有至少一個能加速系統間穿越之基團，諸如羰基或亞胺基，或選自週期表第3-6列之重原子，尤其是碘或溴，或其可具有擴展的芳族結構。典型敏化劑包括丙酮、二苯甲酮、9-氧硫吨喔、伊紅(eosin)、9,10-二溴蒽、亞甲基藍(methylene blue)、金屬卟啉(諸如血卟啉)、酞菁、葉綠素、孟加拉玫瑰紅(rose bengal)、巴克敏斯特富勒烯(buckminsterfullerene)等，及此等化合物之衍生物，其具有1至50個原子之取代基以使得該等化合物更具親脂性或更具親水性及/或作為用於附接之附接基團。其他可採用之光敏劑之實例係具有以上特性且在N. J. Turro,「Molecular Photochemistry」, 第132頁, W. A. Benjamin Inc., N.Y. 1965中所列舉的光敏劑。

在一些實施例中，為了確保在光敏劑併入油滴、脂質體、乳膠粒子等中時溶解至親脂性成員中，光敏劑係相對非極性的。

在一些實施例中，適用於本文中之光敏劑包括其他可在用外部光源

活化或不活化的情況下產生單線態氧的物質及組合物。因此，舉例而言，鉬酸鹽($MoO_4^{=}$)與氯過氧化酶及髓過氧化酶加溴離子或氯離子(Kanofsky, J. Biol. Chem. (1983) 259 5596)顯示可催化過氧化氫轉化為單線態氧及水。此等組合物中之任一者可例如包括在粒子中且用於分析方法中，其中過氧化氫作為輔助試劑而包括，氯過氧化酶與表面結合且鉬酸根併入脂質體之水相中。本發明之範疇內亦包括這樣的化合物作為光敏劑，其並非真正的敏化劑，但是其一旦藉由熱、光或化學活化激發，即會釋放單線態氧分子。此類別化合物之最佳已知成員包括內過氧化物，諸如1,4-雙羧乙基-1,4-萘內過氧化物、9,10-二苯基蒽-9,10-內過氧化物及5,6,11,12-四苯基萘5,12-內過氧化物。此等化合物經過加熱或直接吸收光將釋放單線態氧。

如本文所用之「化學發光化合物」係指與單線態氧發生化學反應形成介穩態中間物的物質，該介穩態中間物可分解，且同時或隨後發射在250至1200 nm之波長範圍內的光。例示性適合使用的化學發光化合物包括在美國專利第6,251,581號及第7,709,273號以及專利合作條約(PCT)國際申請公開案第WO1999/042838號中所述之化學發光化合物。例示性化學發光化合物包括以下：

化學發光劑	半衰期	最大發射
二甲基噻吩 + 二苯基蒽	0.6秒	430 nm
二甲基噻吩 + 繖酮衍生物	0.6秒	500 nm
二甲基噻吩 + 銪螯合物	0.6秒	615 nm
二甲基噻吩 + 釤螯合物	0.6秒	648 nm
二甲基噻吩 + 鋱螯合物	0.6秒	540nm
N-苯基噁嗪 + 繖酮衍生物	30秒	500 nm

N-苯基噁嗪 + 銪螯合物	30秒	613nm
N-苯基噁嗪 + 釤螯合物	30秒	648 nm
N-苯基噁嗪 + 鋱螯合物	30秒	540nm
二噁烯 + 繖酮衍生物	300秒	500 nm
二噁烯 + 銪螯合物	300秒	613nm
二噁烯 + 釤螯合物	300秒	648 nm
N-苯基噁嗪 + 鋱螯合物	300秒	540nm

上文提及之所有申請案皆明確地以全文引用之方式併入本文中。發射通常不需要存在能量受體或催化劑來引起分解及光發射即可發生。在一些實施例中，中間物在形成之後自發地分解，不需要加熱或添加輔助試劑。然而，對一些化學發光化合物而言，將需要在中間物形成之後添加試劑或使用高溫來加速分解。化學發光化合物通常係富電子化合物，其與單線態氧反應，經常形成二氧雜環丁烷(dioxetane)或二氧雜環丁酮(dioxetanone)。此類化合物之實例係烯醇醚、烯胺、9-亞烷基三仙膠(alkylidenexanthan)、9-亞烷基-N-烷基二氫吖啶(alkylacridan)、芳基乙烯醚、二噁烯、芳基咪唑及光澤精(lucigenin)。其他化學發光化合物在與單線態氧反應之後得到中間物，該等中間物隨後與另一試劑反應，伴隨光發射。例示性化合物係醯肼，諸如魯米諾(luminol)及草酸酯。

相關化學發光化合物一般將發射高於300奈米且通常高於400 nm之波長。特別使用這樣的化合物，其單獨或與螢光分子一起能發射波長超出血清組分之光吸收區域的光。血清之螢光在超過500後迅速下降且超過550 nm之螢光變得相對不太重要。因此，當分析物在血清中時，適合使用發射超過550 nm，例如超過600 nm之光的化學發光化合物。為了避免化學

發光化合物之自動敏化，在一些實施例中，化學發光化合物不吸收用於激發光敏劑之光。在一些實施例中，用大於500 nm之波長的光激發敏化劑，因此預期化學發光化合物對超過500 nm之光吸收極低。

在希望化學發光化合物進行長波長發射時，可結合化學發光化合物使用長波長發射體，諸如芘。或者，可在含有化學發光化合物之介質中包括螢光分子。在一些實施例中，螢光分子經過已活化化學發光化合物激發，發射大於化學發光化合物之發射波長，通常大於550 nm之波長。通常亦希望螢光分子不吸收用於活化光敏劑之光的波長。適用染料之實例包括若丹明(rhodamine)、乙錠(ethidium)、丹磺醯基(dansyl)、$Eu(fod)_3$、$Eu(TTA)_3$、$Ru(bpy)_3^{++}$ (其中bpy=2,2'-二吡啶基)等。一般而言，此等染料充當能量轉移過程中之受體，且在一些實施例中，具有高螢光量子產率且不與單線態氧迅速反應。其可在將化學發光化合物併入粒子中的同時併入粒子中。

在一些實施例中，本發明提供可用於例如可攝入裝置技術之繞射光學偵測技術。在某些實施例中，可攝入裝置包括繞射光學技術(例如繞射光學偵測系統)。在某些實施例中，本發明提供在個體體外使用之繞射光學技術(例如繞射光學偵測系統)。舉例而言，可使用可攝入裝置獲得個體體內(例如胃腸道內)之一或多個樣品，且可使用繞射光學技術來分析樣品。此類分析可在活體內進行(例如，當可攝入裝置含有繞射光學裝置時)。

繞射係因為光之波性質而發生的現象。當光打在邊緣或通過小縫隙時，其沿不同方向散射。但是光波會發生干涉，彼此相加(建設性地)及相減(破壞性地)，使得若光打在障礙物之非任意圖案上，則後續建設性及破

壞性干涉將產生不同的清晰的繞射圖。具體實例係繞射光柵之實例，繞射光柵具有均勻間隔的線，通常藉由在表面上劃出筆直平行的凹槽來製備。光入射於此類表面上，產生高光強度、均勻間隔之點圖案。此係稱作布拉格散射(Bragg scattering)，且點(或『布拉格散射峰』)之間的距離係繞射圖及光源波長之獨特函數。繞射光柵，如聚焦光學裝置，可以透射及反射模式操作。

一般而言，繞射光學裝置中所用的光可具有任何適當波長。例示性波長包括可見光、紅外(IR)及紫外(UV)。光視情況可為單色光或多色光。光可為相干光或非相干光。光可為準直光或非準直光。在一些實施例中，光係相干準直光。一般而言，可使用任何適當的光源，諸如雷射器(例如雷射二極體)或發光二極體。在一些實施例中，光源係在670 nm波長下，例如在3毫瓦功率下操作的雷射二極體。雷射二極體之操作波長視情況可為780 nm，例如當使用較大的光柵週期時。在某些實施例中，光源係雷射器，諸如He-Ne雷射器、Nd:YVO4雷射器或氬離子雷射器。在一些實施例中，光源係低功率連續波雷射器。

繞射光可使用任何適當的光偵測器偵測。光偵測器之實例包括光電偵測器，諸如位置敏感光電二極體、光電倍增管(photomultiplier tube，PMT)、光電二極體(photodiode，PD)、崩潰光電二極體(avalanche photodiode，APD)、電荷耦合裝置(charged-coupled device，CCD)陣列及CMOS偵測器。在一些實施例中，繞射光經由一或多個個別光電二極體偵測。

一般而言，繞射光柵由在用於照射感測器之輻射的波長中係透光的材料製成。可使用任何適當的材料對諸如玻璃或聚合物之基材進行繞射光

柵。例示性聚合物包括聚苯乙烯聚合物(polystyrene polymer，PSE)、環烯烴聚合物(cyclo-olefin polymer，COP)、聚碳酸酯聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸甲酯苯乙烯共聚物。例示性COP包括Zeonex（例如Zeonex E48R、Zeonex F52R)。

光可以任何適當的角度入射於繞射光柵上。在一些實施例中，光係以30°至80°(例如40°至80°、50°至70°、55°至65°、60°)之入射角入射於繞射光柵上。視情況，該系統經構形以使得繞射光柵及光源可相對於彼此移動。

一般而言，光偵測器可相對於繞射光柵定位，使得繞射光柵可以所期望之入射角進行照射及/或使得可以所期望之角度偵測繞射光及/或使得可偵測所期望階數之繞射光。

繞射光柵之週期P可根據需要加以選擇。在一些實施例中，週期P係0.5微米至50微米(例如1微米至15微米、1微米至5微米)。在一些實施例中，光柵係1.5微米及4.5微米線之重複圖案，週期為15微米。

繞射光柵之高度h可根據需要加以選擇。在某些實施例中，高度h係1奈米至約1000奈米(例如約5奈米至約250奈米、5奈米至100奈米)。

一般而言，繞射光學裝置可使用任何適當的方法製備，諸如表面消融、光微影(例如UV光微影)、雷射蝕刻、電子束蝕刻、奈米壓印模製或微接觸打印。

視情況，繞射光學系統可包括一或多個額外光學元件，諸如一或多個鏡子、濾光片及/或透鏡。該等光學元件可例如配置於光源與繞射光柵之間及/或繞射光柵與偵測器之間。

在本文所述之裝置之一些實施例中，第一結合搭配物藉由非共價相

互作用(例如靜電、凡得瓦爾力(van der Waals)、疏水作用)特異性結合至第二結合搭配物。在一些實施例中，第一結合搭配物經由共價鍵(例如極性共價鍵或非極性共價鍵)特異性結合至第二結合搭配物。在本文所述之裝置中之任一者的一些實施例中，第一及第二結合搭配物可互換。舉例而言，第一結合搭配物可為生物素或其衍生物，且第二結合搭配物係抗生物素蛋白或其衍生物。在其他實施例中，第一結合搭配物可為抗生物素蛋白或其衍生物，且第二結合搭配物係生物素。

在一些實施例中，第一與第二結合搭配物之結合係基本上不可逆的。在一些實施例中，第一與第二結合搭配物之結合係可逆的。在一些實施例中，第一結合搭配物係CaptAvidin™生物素結合蛋白且第二結合搭配物係生物素，或反之亦然。在一些實施例中，第一結合搭配物係DSB-X™生物素且第二結合搭配物係抗生物素蛋白，或反之亦然。在一些實施例中，第一結合搭配物係去硫生物素且第二結合搭配物係抗生物素蛋白，或反之亦然(Hirsch等人, Anal Biochem. 308(2):343-357, 2002)。在一些實施例中，第一結合搭配物係麩胱甘肽(GSH)或其衍生物，且第二結合搭配物係麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)。

在一些實施例中，第一結合搭配物可結合至目標分析物，目標分析物係核酸(例如DNA分子、RNA分子)。在一些實施例中，第一結合搭配物包含與目標分析物之核酸序列互補的核酸之一部分。

在本文所述之裝置中之任一者的一些實施例中，裝置可包括結合至目標分析物且不阻止目標分析物與第一結合搭配物結合的標記物。在一些實施例中，標記物可放大目標分析物之繞射信號。

在一些實施例中，標記物係約1 nm至200 nm (例如約50 nm至約200

nm)。

在一些實施例中，標記物(例如本文所述之標記物中之任一者)包括一或多個抗體(例如本文所述之抗體及/或抗體片段中之任一者)。

在一些實施例中，標記物係奈米粒子(例如金奈米粒子)，其包括具有與目標分析物互補之核酸序列且共價連接至奈米粒子的第一結合搭配物。

在本文所述之方法中之任一者中，可進行一或多個額外步驟。在一些實施例中，一或多個額外步驟係在以下時候進行：在第一結合搭配物結合至第二結合搭配物之前，在第一結合搭配物結合至第二結合搭配物之後，在第一結合搭配物結合至目標分析物之前或在第一結合搭配物結合至目標分析物之後。

在本文所述之方法中之任一者的一些實施例中，判定步驟(在此期間偵測第一結合搭配物與目標分析物之結合)可在至少15秒內發生。在一些實施例中，第一結合搭配物與目標分析物之結合可在例如至少五秒時間內發生。

在一些實施例中，一或多個額外步驟可包括：感測器阻斷步驟、至少一個洗滌步驟、捕捉步驟及/或過濾步驟。在一些實施例中，阻斷步驟可包括用包含至少1%牛血清白蛋白(bovine serum albumin，BSA)於緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽水(phosphate buffered saline，PBS)、Tris緩衝鹽水(TBS))中之溶液將感測器阻斷在可攝入裝置內。在一些實施例中，至少一個洗滌步驟可包括用緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、Tris緩衝鹽水(TBS))洗滌。一般而言，阻斷係在膠囊製造過程中而非在活體內進行。

在一些實施例中，捕捉步驟包括富集目標分析物。在一些實施例中，捕捉步驟包括使用過濾器、微孔或磁珠自剩餘樣品物理分離目標分析

物。在一些實施例中，目標分析物係藉由尺寸排阻捕捉。

在一些實施例中，本發明提供活體內獲得、培養及/或偵測個體之胃腸(GI)道或生殖道內之目標細胞及/或目標分析物的方法。亦揭示相關裝置。用所述方法及裝置自個體獲得及/或分析流體樣品具有多個優點。在一些實施例中，稀釋流體樣品可增加分析物偵測之動態範圍及/或減小背景信號或樣品內之干擾。舉例而言，干擾可能係因為樣品內存在非目標分析物或染料或標記物之非特異性結合而引起的。在一些實施例中，培養樣品可增加目標細胞及/或由目標細胞產生之目標分析物的濃度，從而促進其偵測及/或表徵。

在某些實施例中，本文所述之方法及裝置可用於獲得關於個體腸胃道中之細菌群體的資訊。此法具有多個優點且自腸胃道獲得流體樣品之侵襲性小於外科手術，外科手術諸如插管或內視鏡檢。如本文所述之可攝入裝置的使用亦允許自腸胃道之特定區域獲得流體樣品且產生關於細菌群體之資料。

在一些實施例中，本文所述之方法及裝置可用於產生資料，諸如藉由分析流體樣品、其稀釋液或經培養樣品中之一或多個目標細胞及/或目標分析物。資料可包括(但不限於)流體樣品中所存在細菌之類型或腸胃道特定區域中之細菌之濃度。該等資料可用於判定個體是否具有感染，諸如小腸細菌過度生長(SIBO)，或出於診斷或其他目的表徵腸胃道內之細菌群體。因此，在一些實施例中，本文所揭示之分析物可指示與異常細菌群體有關之胃腸道病症。

舉例而言，在一個態樣中，資料可包括(但不限於)腸胃道特定區域中之細菌之濃度，該特定區域係十二指腸、空腸、迴腸、升結腸、橫結腸或

降結腸中之一或多者。在一個態樣中，腸胃道特定區域係十二指腸。在一個態樣中，腸胃道特定區域係空腸。在一個態樣中，腸胃道特定區域係迴腸。在一個態樣中，腸胃道特定區域係升結腸。在一個態樣中，腸胃道特定區域係橫結腸。在一個態樣中，腸胃道特定區域係降結腸。在相關實施例中，可每一或多個天產生資料來監測疾病加劇或對本文所揭示之治療劑的反應。

資料可在裝置已離開個體之後產生，或資料可活體內產生且儲存於裝置上且離體回收。或者，資料可在裝置通過個體腸胃道時或在個體生殖道內之適當位置時自裝置無線傳遞。

在一些實施例中，方法包含：提供包含一或多個稀釋腔室及稀釋流體之裝置；將自個體腸胃道或生殖道獲得之流體樣品之全部或一部分活體內轉移至一或多個稀釋腔室中；及在一或多個稀釋腔室中組合流體樣品與稀釋流體，產生一或多個經稀釋樣品。

在某些實施例中，方法包含：提供包含一或多個稀釋腔室之可攝入裝置；將自腸胃道獲得之流體樣品之全部或一部分轉移至一或多個包含無菌培養基之稀釋腔室中；在一或多個稀釋腔室內活體內培養樣品，產生一或多個經培養樣品；及偵測一或多個經培養樣品中之細菌。

在一些實施例中，方法包含：提供包含一或多個稀釋腔室之裝置；將自腸胃道或生殖道獲得之流體樣品之全部或一部分轉移至一或多個稀釋腔室中；在一或多個稀釋腔室中組合流體樣品之全部或一部分與稀釋流體；及偵測一或多個經稀釋樣品中之目標分析物。

在某些實施例中，裝置包含：一或多個用於稀釋自腸胃道或生殖道獲得之流體樣品的稀釋腔室；及用於稀釋一或多個稀釋腔室內之樣品的稀

釋流體。

在一些實施例中，裝置包含：一或多個用於培養自腸胃道獲得之流體樣品的稀釋腔室；用於培養一或多個稀釋腔室內之樣品的無菌培養基；及用於偵測細菌之偵測系統。

在某些實施例中，裝置包含：一或多個用於培養自腸胃道獲得之流體樣品的稀釋腔室；用於培養一或多個稀釋腔室內之樣品的無菌培養基；及用於偵測細菌之偵測系統。

亦提供如本文所述之裝置之用於稀釋自個體腸胃道或生殖道獲得之一或多個樣品的用途。在一個實施例中，提供如本文所述之可攝入裝置之用於活體內偵測個體胃腸(GI)道內之目標細胞及/或目標分析物的用途。

進一步提供一種包含如本文所述之裝置及基地台之系統。在一個實施例中，裝置將資料傳輸至基地台，諸如可指示個體腸胃道中之細菌的濃度及/或類型的資料。在一個實施例中，裝置自基地台接收操作參數。本文所述之一些實施例提供一種可攝入裝置，其用於自個體腸胃道或生殖道獲得一或多個樣品且稀釋及/或培養一或多個樣品之全部或一部分。可攝入裝置包括圓柱形可旋轉元件，在圓柱形可旋轉元件之壁上有孔。可攝入裝置進一步包括環繞圓柱形可旋轉元件的殼體元件，在圓柱形可旋轉元件與殼體元件之間形成第一稀釋腔室。殼體元件具有用於將圓柱形可旋轉元件之一部分壁暴露於可攝入裝置外部的縫隙。

在某些實施例中，醫療裝置包含一或多個用於容納來自個體腸胃道或生殖道之流體樣品或其稀釋液的稀釋腔室。在一些實施例中，在一或多個稀釋腔室中培養流體樣品之一或多個稀釋液。在某些實施例中，稀釋腔室各自界定已知體積，視情況相同體積或不同體積。在一些實施例中，稀

釋腔室將流體體積界定在約10 μL至約1 mL之範圍內。稀釋腔室可界定小於或等於約500 μL、小於或等於約250 μL、小於或等於約100 μL或小於或等於約50 μL的流體體積。在某些實施例中，稀釋腔室界定大於或等於約10 μL、大於或等於約20 μL、大於或等於約30 μL或大於或等於約50 μL的流體體積。在一些實施例中，稀釋腔室界定介於約10 μL與500 μL之間、介於約20 μL與250 μL之間、介於約30 μL與100 μL之間或約50 μL的流體體積。

在一些實施例中，裝置中之稀釋流體與流體樣品或其稀釋液之全部或一部分組合，產生一或多個稀釋液。在某些實施例中，稀釋流體係適用於培養稀釋腔室內之一或多個目標細胞的無菌培養基。

在某些實施例中，在患者攝入可攝入裝置之前，一或多個稀釋腔室可填充稀釋流體。在一些實施例中，稀釋流體可自可攝入裝置之儲集器活體內添加至一或多個稀釋腔室中。GI流體樣品之採樣及稀釋可發生在活體內。舉例而言，當判定可攝入裝置定位於腸胃道內之預定位置時，可攝入裝置之致動器可將稀釋流體自儲集器抽汲至稀釋腔室中。在一些實施例中，稀釋腔室各自含有一定體積適用於培養來自腸胃道或生殖道之流體樣品的無菌培養基。在某些實施例中，稀釋腔室充滿至少95%、至少97%、至少98%或至少99%的無菌培養基。在一些實施例中，稀釋腔室各自含有氧氣以促進好氧性細菌生長。在某些實施例中，非稀釋腔室包含氧氣且添加至稀釋腔室中之一或多者中以促進好氧性細菌生長。

在一些實施例中，培養可緊接在GI流體樣品稀釋之後在活體內發生。或者，培養可離體發生，例如當可攝入裝置已抽成真空且經回收時，使得可對含有經稀釋GI流體樣品之稀釋腔室進行提取且可在實驗室中進行

培養。可攝入裝置之回收可以與2016年12月14日申請之美國臨時申請案第62/434,188號中所述之實施例類似的方式進行，該申請案明確地以全文引用的方式併入本文中。

如本文所用，「培養」係指在某種環境中供養目標細胞，這種環境允許一或多個目標細胞之群體經由細胞分裂來增加數目。舉例而言，在一些實施例中，「培養」可包括在允許細胞生長之溫度下，視情況在個體腸胃道或生殖道內之活體內溫度下，在稀釋腔室中組合細胞與培養基。在某些實施例中，細胞係在介於約35℃與42℃之間的溫度下培養。

如本文所用，「稀釋流體」係指裝置內之用於稀釋來自腸胃道或生殖道之流體樣品的流體。在一些實施例中，稀釋流體係水溶液。在某些實施例中，稀釋流體包含一或多種用於促進或抑制諸如真菌或細菌之生物體之生長的試劑。在一些實施例中，稀釋流體包含一或多種用於促進目標分析物之偵測的試劑，諸如目標分析物之染料或結合劑。

在一些實施例中，稀釋流體係無菌培養基。如本文所用，「無菌培養基」係指不含任何活細菌或其他將經由細胞分裂生長且數目增加之細胞的培養基。培養基可藉由此項技術中已知之各種技術變得無菌，該等技術例如(但不限於)高壓滅菌及/或使用無菌技術製備培養基。在某些實施例中，培養基係液體培養基。適用於培養細菌之培養基的實例包括營養培養液、潛溶型培養液(Lysogeny Broth，LB)(亦稱為盧里亞培養液(Luria Broth))、威爾金斯-達爾格倫(Wilkins chalgren)及胰酶大豆培養液(Tryptic Soy Broth，TSB)。亦可在本文所述之方法及裝置中使用此項技術中已知的其他生長或培養用培養基。在一些實施例中，培養基具有碳源，諸如葡萄糖或甘油；氮源，諸如銨鹽或硝酸鹽或胺基酸；以及微生物

生長所需的鹽及/或微量元素及維生素。在某些實施例中，培養基適用於供養真核細胞。在一些實施例中，培養基包含一或多種用於促進或抑制細菌生長之試劑，視情況係用於促進或抑制特定類型之細菌之生長的試劑。

在某些實施例中，培養基係選擇性培養基。如本文所用，「選擇性培養基」係指允許某些類型之目標細胞生長但抑制其他生物體之生長的培養基。因此，選擇性培養基中之細胞生長指示經培養樣品內某些類型之細胞的存在。舉例而言，在一些實施例中，培養基對革蘭氏陽性或革蘭氏陰性細菌具有選擇性。在某些實施例中，培養基含有結晶紫及膽汁鹽(諸如存在於MacConkey瓊脂中)，其抑制革蘭氏陽性生物體之生長且允許選擇及分離革蘭氏陰性細菌。在一些實施例中，培養基含有高濃度鹽(NaCl) (諸如存在於甘露糖醇鹽瓊脂中)且對革蘭氏陽性細菌具有選擇性。在一些實施例中，培養基選擇性殺死真核細胞或僅生長原核細胞，例如使用包含Triton™ X-100之培養基。在某些實施例中，培養基選擇性殺死原核細胞(或者僅生長真核細胞)，例如使用包含抗生素之培養基。

在一些實施例中，培養基係指示培養基。如本文所用，「指示培養基」係指含有特定營養物或指示劑(諸如(但不限於)中性紅、酚紅、黃色伊紅或亞甲基藍)的培養基，當在指示培養基中培養某些類型之細胞時，特定營養物或指示劑產生可偵測信號。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，其包含染料及視情況選用之用於選擇性溶解真核細胞之試劑。在某些實施例中，組合物包含染料及用於選擇性溶解真核細胞之試劑兩者。在一些實施例中，組合物進一步包含一或多種獨立地選自由以下組成之群的試劑：用於選擇性溶解真核細胞之第二試劑(例如Triton X-100)、電解質(例如$MgCl_2$)、抗真菌劑(例如

雙性黴素B)及抗生素。在一些實施例中，組合物包含水且呈水溶液形式。在一些實施例中，組合物係固體或半固體。在一些實施例中，本文所述之組合物適合在套組或裝置中使用，用於偵測或定量樣品中之活細菌細胞。在一些實施例中，此類裝置係用於活體內(例如在腸胃道中)偵測或定量活細菌細胞的可攝入裝置。在一些實施例中，在一或多種抗生素存在下偵測或定量樣品中之活細菌細胞，以測定樣品中之細菌之抗生素抗性。在一些實施例中，例如可藉由使用一種包含如本文所揭示之染料的組合物來偵測或定量樣品中之異常細菌群體，判定個體是否具有感染，諸如小腸細菌過度生長(SIBO)，或出於診斷或其他目的表徵腸胃道內之細菌群體。

在一些實施例中，方法包含：(a)使樣品與如本文所述之組合物接觸；及(b)量測該樣品之總螢光或隨時間而變的螢光變化率，由此偵測該樣品中之活細菌細胞。在一些實施例中，可在方法中採用如本文所述之對照。在一些實施例中，在步驟(b)中，在較長一段時間內的多個時間點量測樣品之總螢光或隨時間而變的螢光變化率，由此偵測該樣品中之活細菌細胞。在一些實施例中，方法進一步包含使在步驟(b)中確定的總螢光或隨時間而變的螢光變化率與樣品中之活細菌細胞之數目相關聯。在一些實施例中，在多個時間點量測之樣品之隨時間而變的螢光變化率經過確定且與在相同時間點量測之對照之隨時間而變的螢光變化率進行比較，從而確定樣品中之活細菌細胞之數目。在一些實施例中，該方法不需要離體接種或培養。在一些實施例中，該方法不需要抽吸。在一些實施例中，該方法係在活體內(例如在活體內可攝入裝置中)進行。在一些實施例中，該方法包含使機載分析結果與離體接收器進行通信。

在某些實施例中，套組包含如本文所述之組合物及說明書，例如用

於偵測或定量樣品中之活細菌細胞。在一些實施例中，裝置包含如本文所述之組合物，例如用於偵測或定量樣品中之活細菌細胞。活細胞之偵測與可能存在於樣品環境中且產生衝突結果之細菌組分(諸如內毒素)的偵測相反，係活培養盤計數之最高準則且代表本文所述之組合物及方法的優點之一。

系統採用發現能準確地且可靠地將自主可攝入裝置或其他類似大小之裝置中的螢光與總細菌計數(total bacteria count，TBC)相關聯的方法、組合物及偵測系統。組合物包括染料、緩衝劑及清潔劑之新穎組合，其允許對樣品中之活細菌細胞進行選擇性染色，樣品包含非細菌細胞及其他組分，其原本會使得活細菌細胞之偵測或定量充滿挑戰。在一些實施例中，系統允許幾乎即時定量細菌且允許在裝置外部遙測共享結果。

在某些實施例中，本發明提供一種評定或監測正遭受或有風險遭受胃腸道中之細菌細胞過度生長的個體之治療需要的方法，其包含：(a)自該個體之胃腸道獲得樣品；(b)使樣品與如本文所述之組合物接觸；(c)量測該樣品之總螢光或隨時間而變之螢光變化率；及(d)使步驟(c)中量測到之總螢光或隨時間而變之螢光變化率與樣品中之活細菌細胞之數目相關聯，其中在步驟(e)中確定之活細菌細胞之數目大於約105 CFU/mL指示需要治療，例如用如本文所述之抗生素劑治療。在一些實施例中，可在方法中採用如本文所述之對照。在一些實施例中，在步驟(c)中，在較長一段時間內的多個時間點量測樣品之總螢光或隨時間而變的螢光變化率。在一些實施例中，在多個時間點量測之樣品之隨時間而變的螢光變化率經過確定且與在相同時間點量測之對照之隨時間而變的螢光變化率進行比較，從而確定樣品中之活細菌細胞之數目。在一些實施例中，該方法不需要離體

接種或培養。在一些實施例中，該方法不需要抽吸。在一些實施例中，該方法係在活體內(例如在活體內可攝入裝置中)進行。在一些實施例中，該方法包含使機載分析結果與離體接收器進行通信。在一些實施例中，該方法可進一步用於在治療(例如用抗生素治療)之後監測個體。在一些實施例中，該方法可用於評定治療功效。舉例而言，有效治療可藉由來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在治療後減少來指示。治療功效可用來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在治療後的減少率來評估。在一些實施例中，該方法可用於偵測個體中之抗生素抗性細菌菌株的感染。舉例而言，當來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在抗生素治療之後基本上沒有減少時，可指示該感染。

在一些實施例中，本發明提供一種可吸收材料(例如可吸收海綿)，已在其中吸收入如本文所述之組合物。在一些實施例中，可吸收海綿係Ahlstrom 6613H級(批號150191)或Porex PSU-567，已在其中吸收入如本文所述之組合物。在一些實施例中，可吸收海綿可藉由將包含如本文所述之組合物的水溶液注射至可吸收海綿中來製備，且視情況進一步包含乾燥所得可吸收海綿之步驟。

在某些實施例中，本發明提供一種用於偵測樣品中之活細菌細胞之存在的方法，其包含：(a)用樣品使如本文所述之可吸收海綿或如本文所述製備之可吸收海綿完全或部分飽和；及(b)量測步驟(a)中製備之經完全或部分飽和之海綿的總螢光或隨時間而變之螢光變化率，由此偵測活細菌細胞。在一些實施例中，可在方法中採用如本文所述之對照。在一些實施例中，在步驟(b)中，在較長一段時間內的多個時間點量測經完全或部分飽和之海綿的總螢光或隨時間而變的螢光變化率，由此偵測該樣品中之活

細菌細胞。在一些實施例中，方法進一步包含使在步驟(b)中量測到之總螢光或隨時間而變之螢光變化率與樣品中之活細菌細胞之數目相關聯。在一些實施例中，在多個時間點量測之經完全或部分飽和之海綿的隨時間而變之螢光變化率經過確定且與在相同時間點量測之對照之隨時間而變的螢光變化率進行比較，從而確定樣品中之活細菌細胞之數目。在一些實施例中，該方法不需要離體接種或培養。在一些實施例中，該方法不需要抽吸。在一些實施例中，該方法係在活體內(例如在活體內可攝入裝置中)進行。在一些實施例中，該方法包含使機載分析結果與離體接收器進行通信。

在一個態樣中，本文提供一種套組，其包含如本文所述之可吸收海綿及說明書，例如用於偵測或定量樣品中之活細菌細胞。在另一態樣中，本文提供一種裝置，其包含如本文所述之可吸收海綿，例如用於偵測或定量樣品中之活細菌細胞。

在某些實施例中，本發明提供一種評定或監測正遭受或有風險遭受胃腸道中之細菌細胞過度生長的個體之治療需要的方法，其包含：(a)自該個體之胃腸道獲得樣品；(b)用樣品使如本文所述之可吸收海綿或如本文所述製備之可吸收海綿完全或部分飽和；(c)量測在步驟(b)中製備之經完全或部分飽和之海綿的總螢光或隨時間而變之螢光變化率；(d)使步驟(c)中量測到之總螢光或隨時間而變之螢光變化率與樣品中之活細菌細胞之數目相關聯，其中在步驟(e)中確定之活細菌細胞之數目大於約10^5 CFU/mL指示需要治療，例如用如本文所述之抗生素劑治療。在一些實施例中，可在方法中採用如本文所述之對照。在一些實施例中，在步驟(c)中，在較長一段時間內的多個時間點量測經完全或部分飽和之海綿的總螢

光或隨時間而變的螢光變化率。在一些實施例中，在多個時間點量測之經完全或部分飽和之海綿的隨時間而變之螢光變化率經過確定且與在相同時間點量測之對照之隨時間而變的螢光變化率進行比較，從而確定樣品中之活細菌細胞之數目。在一些實施例中，該方法不需要離體接種或培養。在一些實施例中，該方法不需要抽吸。在一些實施例中，該方法係在活體內(例如在活體內可攝入裝置中)進行。在一些實施例中，該方法包含使機載分析結果與離體接收器進行通信。在一些實施例中，該方法可進一步用於在治療(例如用抗生素治療)之後監測個體。在一些實施例中，該方法可用於評定治療功效。舉例而言，有效治療可藉由來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在治療後減少來指示。治療功效可用來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在治療後的減少率來評估。在一些實施例中，該方法可用於偵測個體中之抗生素抗性細菌菌株的感染。舉例而言，當來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在抗生素治療之後基本上沒有減少時，可指示該感染。

在某些實施例中，本發明提供一種可攝入裝置，其包含外殼；在外殼壁中之第一開口；在外殼第一末端中之第二開口；及連接第一開口與第二開口之腔室，其中腔室之至少一部分形成可攝入裝置內之採樣腔室。在一些實施例中，採樣腔室經構形以容納本文所述之可吸收海綿。在一些實施例中，採樣腔室經構形以容納自身體之胃腸(GI)道獲得之樣品。在一些實施例中，可攝入裝置經過單獨校準(例如藉由與如本文所述之陽性或陰性對照進行比較)，其中在引入樣品之前，確定容納在裝置之採樣腔室中之可吸收海綿的螢光特性。如本文所述之可攝入裝置適用於活體內偵測或定量活細菌細胞。在一些實施例中，本文提供一種使用如本文所述之可攝

入裝置活體內偵測或定量腸胃道樣品中之活細菌細胞的方法。在一些實施例中，本文提供一種使用如本文所述之可攝入裝置活體內評定或監測正遭受或有風險遭受胃腸道中之細菌細胞過度生長的個體之治療需要的方法。在一些實施例中，本文提供一種使用如本文所述之可攝入裝置活體內更改正遭受或有風險遭受胃腸道中之細菌細胞過度生長的個體之治療方案的方法。在一個態樣中，個體係正遭受或有風險遭受十二指腸中之細菌細胞過度生長的個體。在一個態樣中，個體係正遭受或有風險遭受空腸中之細菌細胞過度生長的個體。在一個態樣中，個體係正遭受或有風險遭受迴腸中之細菌細胞過度生長的個體。在一個態樣中，個體係正遭受或有風險遭受升結腸中之細菌細胞過度生長的個體。在一個態樣中，個體係正遭受或有風險遭受橫結腸中之細菌細胞過度生長的個體。在一個態樣中，個體係正遭受或有風險遭受降結腸中之細菌細胞過度生長的個體。在一些實施例中，該方法可進一步用於在治療(例如用抗生素治療)之後監測個體。在一些實施例中，該方法可用於評定治療功效。舉例而言，有效治療可藉由來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在治療後減少來指示。治療功效可用來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在治療後的減少率來評估。在一些實施例中，該方法可用於偵測個體中之抗生素抗性細菌菌株的感染。舉例而言，當來自個體腸胃道之樣品中之活細菌細胞之數目在抗生素治療之後基本上沒有減少時，可指示該感染。在一些實施例中，該方法係自主進行，在攝入裝置之後不需要來自體外的指令、觸發器或其他輸入。

如本文所述之「真核」係指除真菌外之任何類型之真核生物體，諸如動物，尤其是含有血液之動物，且包含諸如甲殼動物之無脊椎動物及脊

椎動物。脊椎動物包含冷血動物(魚、爬行動物、兩棲動物)及溫血動物(鳥類及哺乳動物)。哺乳動物尤其包含靈長類動物且更尤其是人類。

當用如本文所述之組合物或裝置治療之後或與如本文所述之組合物或裝置接觸之後，樣品中保持完整之細菌細胞之百分比顯著高於(例如大2、5、10、20、50、100、250、500或1,000倍)彼樣品中保持完整之真核細胞之百分比時，在彼樣品中獲得如本文所用之「選擇性溶解」。

在一些實施例中，適用於本文中之染料係能夠經活細胞內化、與活細胞之目標組分結合或反應且具有螢光特性的染料，當染料與活細胞之目標組分結合或反應時，可量測到螢光特性改變。在一些實施例中，本文中之染料藉由不同於跨細胞膜之可能的擴散之過程滲透活細胞而主動內化。此內化包括(但不限於)經由細胞表面上之細胞受體內化或經由細胞膜中之通道內化。在一些實施例中，與染料結合或反應之活細胞目標組分係選自由以下組成之群：核酸、肌動蛋白、微管蛋白、酶、核苷酸結合蛋白、離子轉運蛋白、線粒體、細胞質組分及膜組分。在一些實施例中，適用於本文中之染料係能夠由活細胞內化且代謝的螢光染料，且其中該染料在由活細胞代謝時發螢光。在一些實施例中，染料係能夠由活細胞內化且代謝的化學發光染料，且其中該染料在由活細胞代謝時變成化學發光。

在一些實施例中，組合物包含在結合至核酸時發螢光的染料。該等染料之實例包括(但不限於)吖啶橙(acridine orange)(美國專利第4,190,328號)；鈣黃綠素(calcein)-AM(美國專利第5,314,805號)；DAPI；Hoechst 33342；Hoechst 33258；PicoGreen™；SYTO® 16；SYBR®綠色I；Texas Red®；Redmond Red™；Bodipy®染料；Oregon Green™；溴化乙錠；及碘化丙啶。

在一些實施例中，組合物包含在由細胞代謝時發螢光的親脂染料。在一些實施例中，染料在經細胞或細胞組分還原時發螢光。在經還原時發螢光之染料的實例包括(但不限於)刃天青(resazurin)；C^{12}-刃天青；7-羥基-9H-(1,3-二氯-9,9-二甲基吖啶-2-醇)N-氧化物；6-氯-9-硝基-5-側氧基-5H-苯并[a]啡噁嗪；及四唑鎓鹽。在一些實施例中，染料在經細胞或細胞組分氧化時發螢光。該等染料之實例包括(但不限於)二氫鈣黃綠素AM；二氫若丹明123；二氫乙錠；2,3,4,5,6-五氟四甲基二氫羅薩明(rosamine)；及3'-(對胺基苯基)螢光素。

在一些實施例中，組合物包含在經細胞或細胞組分氧化時變成化學發光的染料，諸如魯米諾。

在一些實施例中，組合物包含在經細胞或細胞組分去乙醯化及/或氧化時發螢光的染料。該等染料之實例包括(但不限於)二氫若丹明；二氫螢光素；2',7'-二氯二氫螢光素二乙酸酯；5-(及6-)羧基-2',7'-二氯二氫螢光素二乙酸酯；及氯甲基-2',7'-二氯二氫螢光素二乙酸酯乙醯酯。

在一些實施例中，組合物包含在與肽酶反應時發螢光的染料。該等染料之實例包括(但不限於) (CBZ-Ala-Ala-Ala-Ala)2-R110彈性蛋白酶2；(CBZ-Ala-Ala-Asp)2-R110顆粒酶B；及7-胺基-4-甲基香豆素、N-CBZ-L-天冬胺醯基-L-麩胺醯基-L-纈胺醯基-L-天冬胺酸醯胺。

在一些實施例中，組合物包含選自由刃天青、FDA、鈣黃綠素AM及SYTO® 9組成之群的染料。在一些實施例中，染料係FDA或SYTO® 9。

SYTO® 9在單獨使用時標記細菌細胞之核酸。SYTO® 9之激發/發射波長係480/500 nm，且背景保持非螢光。參見例如J. Appl. Bacteriol. 72, 410 (1992)；Lett. Appl. Microbiol. 13, 58 (1991)；Curr. Microbiol.

4, 321 (1980)；J. Microbiol. Methods 13, 87 (1991)；及Microbiol. Rev. 51, 365 (1987)；及J. Med. Microbiol. 39, 147 (1993)。

FDA係可跨過哺乳動物及細菌細胞之膜的非極性非螢光化合物。乙醯酯酶(僅存在於活細胞內)將FDA水解成螢光化合物螢光素。螢光素係保持在此等細胞內之螢光極性化合物。當用494 nm之激發波長及518 nm之發射波長分析時，活細胞可在光譜儀中可視化。參見例如Brunius, G. (1980). Technical aspects of the use of 3', 6' - Diacetyl fluorescein for vital fluorescent staining of bacteria. Current Microbiol. 4: 321-323；Jones, K. H.及Senft, J. A. (1985). An improved method to determine cellviability by simultaneous staining with fluorescein diacetate - propidium iodide. J. Histochem. Cytochem. 33: 77-79；Ross, R. D. , Joneckis, C. C., Ordonez, J. V., Sisk, A. M., Wu, R. K., Hamburger, A. W.及Nora, R. E. (1989). Estimation of cell survival by flow cytometric quantification of fluorescein diacetate/propidium iodide viable cell number. Cancer Research. 49: 3776 - 3782。

鈣黃綠素AM係鈣黃綠素之乙醯氧基甲酯，係高度親脂性且細胞可滲透的。鈣黃綠素AM本身不發螢光，但是由活細胞中之酯酶產生的鈣黃綠素發射綠色螢光，其中激發波長係490 nm且發射波長係515 nm。因此，鈣黃綠素AM可僅對活細胞染色。參見例如Kimura, K.等人, Neurosci. Lett., 208, 53 (1998)；Shimokawa, I.等人, J. Geronto., 51a, b49 (1998)；Yoshida, S.等人, Clin. Nephrol., 49, 273 (1998)；及Tominaga, H.等人, Anal. Commun., 36, 47 (1999)。

刃天青(亦稱為阿爾瑪藍(Alamar Blue))係可還原至粉色試鹵靈

(resorufin)之藍色化合物，粉色試鹵靈發螢光。此染料主要用於哺乳動物細胞之活力分析中。C^{12}-刃天青之細胞滲透性優於刃天青。當親脂性C^{12}-刃天青跨過細胞膜時，其隨後經活細胞還原，變成紅色螢光試鹵靈。C^{12}-刃天青之吸收/發射係563/587 nm。參見例如Appl Environ Microbiol 56, 3785 (1990)；J Dairy Res 57, 239 (1990)；J Neurosci Methods 70, 195 (1996)；J Immunol Methods 210, 25 (1997)；J Immunol Methods 213, 157 (1998)；Antimicrob Agents Chemother 41, 1004 (1997)。

在一些實施例中，組合物視情況進一步包含用於選擇性溶解真核細胞之試劑。在一些實施例中，組合物包含如本文所述之染料及用於選擇性溶解真核細胞之試劑。在一些實施例中，用於選擇性溶解真核細胞之試劑係清潔劑，諸如非離子型或離子型清潔劑。用於選擇性溶解真核細胞之試劑的實例包括(但不限於)烷基糖苷、Brij 35 (C12E23聚氧乙二醇十二烷基醚)、Brij 58 (C16E20聚氧乙二醇十二烷基醚)、傑納波(Genapol)、葡聚糖(glucanids)，諸如MEGA-8、-9、-10、辛基葡糖苷、Pluronic F127、Triton X-100 ($C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$)、Triton X-114 ($C_{24}H_{42}O_6$)、Tween 20 (聚山梨醇酯20)及Tween 80 (聚山梨醇酯80)、Nonidet P40、去氧膽酸鹽、經還原Triton X-100及/或Igepal CA 630。在一些實施例中，組合物包含如本文所述之染料及去氧膽酸鹽(例如去氧膽酸鈉)作為用於選擇性溶解真核細胞之試劑。在一些實施例中，組合物包含濃度選自0.0001%至1 wt%之去氧膽酸鹽。在一些實施例中，組合物包含濃度為0.005 wt%之去氧膽酸鹽。在一些實施例中，組合物可包含超過一種用於選擇性溶解真核細胞之試劑。

在一些實施例中，組合物可包含兩種不同的用於選擇性溶解真核細

胞之試劑。在一些情況下，當使用超過一種選擇性溶解試劑時，可達成樣品中之真核細胞之更有效及/或更徹底的選擇性溶解。舉例而言，組合物可包含去氧膽酸鹽(例如去氧膽酸鈉)及Triton X-100作為兩種不同的用於選擇性溶解真核細胞之試劑。在一些實施例中，組合物包含濃度選自0.0001%至1 wt% (例如0.005 wt%)之去氧膽酸鹽(例如去氧膽酸鈉)及濃度選自0.1至0.05 wt%之Triton X-100。

在一些實施例中，在樣品(例如生物樣品)經過包含染料及一或多種如本文所述之用於選擇性溶解真核細胞之試劑的組合物處理或與該組合物接觸之後，樣品中之真核細胞(例如動物細胞)發生選擇性溶解，藉此在同一個樣品中大百分比(例如超過20%、40%、60%、80%、90%或甚至大於95%)之細菌細胞保持完整或依然存活。

在一些實施例中，組合物不包含用於選擇性溶解真核細胞之試劑，且此類組合物適用於偵測或定量不含任何真核細胞之樣品(例如環境樣品，諸如水樣品)中的活細菌細胞。

在一些實施例中，組合物進一步包含電解質，諸如二價電解質(例如$MgCl_2$)。在一些實施例中，組合物包含濃度選自0.1 mM至100 mM(例如濃度選自0.5 mM至50 mM)之$MgCl_2$。

在一些實施例中，組合物進一步包含水且呈水溶液形式。在一些實施例中，組合物之pH選自5-8 (例如，pH選自6-7.8，諸如pH係6.0)。在一些實施例中，組合物係固體或半固體。

在一些實施例中，組合物進一步包含抗真菌劑。適合在本文中使用之抗真菌劑包括(但不限於)殺真菌及抑真菌劑，包括特比萘芬(terbinafine)、伊曲康唑(itraconazole)、硝酸咪康唑(micronazole

nitrate)、噻苯噠唑(thiapendazole)、托萘酯(tolnaftate)、克黴唑(clotrimazole)及灰黃黴素。在一些實施例中，抗真菌劑係多烯抗真菌劑，諸如雙性黴素B、耐絲菌素及鏈黴菌素。

在一些實施例中，組合物不含任何抗真菌劑。在一些實施例中，組合物含有廣譜抗生素，但是不含任何抗真菌劑。此類不含抗真菌劑但是含有廣譜抗生素的組合物可適用於偵測或定量樣品中之真菌(例如，酵母)。

在一些實施例中，組合物不含任何抗真菌劑、任何抗生素或任何抗哺乳動物劑。此類不選擇性溶解哺乳動物細胞之組合物可適用於偵測或定量樣品中之哺乳動物細胞(例如，腸胃道細胞)，因為許多染料對哺乳動物細胞之親和力高於對細菌或真菌細胞。在一些實施例中，組合物含有廣譜抗生素及一或多種抗真菌劑。此類含有抗真菌劑及廣譜抗生素的組合物可適用於偵測或定量樣品中之哺乳動物細胞(例如，腸胃道細胞)。哺乳動物細胞之偵測或定量可用於判定個體中之細胞轉換。高細胞轉換有時與GI損傷(例如病灶)、存在腫瘤或輻射誘發之結腸炎或輻射腸病有關。

在一些實施例中，組合物進一步包含如本文所述之抗生素劑。此類組合物可適用於偵測或定量樣品中之抗生素抗性細菌菌株。

在某些實施例中，組合物包含Triton X-100、去氧膽酸鹽、刃天青及$MgCl_2$。在一些實施例中，組合物包含Triton X-100、去氧膽酸鹽、刃天青、雙性黴素B及$MgCl_2$。在一些實施例中，組合物包含0.1 wt%或0.05 wt% Triton X-100；0.005 wt%去氧膽酸鹽；10 mM刃天青；2.5 mg/L雙性黴素B及50 mM $MgCl_2$。在一些實施例中，組合物之pH係6.0。

在某些實施例中，組合物適合在套組或裝置中使用，例如用於偵測或定量樣品中之活細菌細胞。在一些實施例中，此類裝置係用於活體內

(例如在腸胃道中)偵測或定量活細菌細胞的可攝入裝置。

圖62說明使用如本文所揭示之可攝入裝置，用於收集、通信及/或分析關於個體之資料的系統的非限制性實例。舉例而言，可攝入裝置可經構形以與外部基地台通信。舉例而言，可攝入裝置可具有與外部基地台通信之通信單元，外部基地台本身亦有通信單元。圖62說明此類可攝入裝置之例示性實施方案。如圖62中所示，個體攝入如本文所揭示之可攝入裝置。收集或以其他方式獲得關於個體(例如基於所收集之樣品)及/或可攝入裝置在個體腸胃道中之位置的某些資料且將其提供給行動裝置，行動裝置隨後經由網際網路及伺服器/資料儲存將資料轉發至醫師之辦公室電腦。將藉由可攝入裝置收集之資訊傳送至接收器，諸如個體所佩戴之手錶或其他物體。資訊隨後自接收器傳送至行動裝置，行動裝置隨後將資料經由網際網路及服務器/資料儲存轉發至醫師之辦公室電腦。醫師隨後能夠分析關於個體之資料中之一些或全部，提供建議，諸如遞送治療劑。雖然圖62顯示用於收集及轉移關於個體之資料的特定方法，但是本發明不受限制。舉例而言，資料通信通道可不包括接收器、行動裝置、網際網路及/或伺服器/資料儲存中之一或多者。舉例而言，可使用行動裝置作為裝置資料之接收器，例如藉由使用硬體鎖。在該等實施例中，個體所佩戴之物件不一定係通信鏈之一部分。另舉一例，資料通信通道中之物件中之一或多者可用替代性物件替換。舉例而言，可將資料提供至服務提供者網路，諸如醫院網路、HMO網路或類似網路，而非提供至醫師之辦公室電腦。在一些實施例中，個體資料可收集及/或儲存在一個位置(例如伺服器/資料儲存)，但裝置資料亦可收集及/或儲存在不同位置(例如不同伺服器/資料儲存)。

治療位置

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體大腸中之位置。在一些實施例中，位置係在大腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在大腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體升結腸中之位置。在一些實施例中，位置係在升結腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在升結腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體盲腸中之位置。在一些實施例中，位置係在盲腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在盲腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體乙狀結腸中之位置。在一些實施例中，位置係在乙狀結腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在乙狀結腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體橫結腸中之位置。在一些實施例中，位置係在橫結腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在橫結腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體降結腸中之位置。在一些實施例中，位置係在降結腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在降結腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體小腸中之位置。在一些實施例中，位置係在小腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在小腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體十二指腸中之位置。在一些實施例中，位置係在十二指腸之近端部分中。在一些實施例中，位置

係在十二指腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸中之位置。在一些實施例中，位置係在空腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在空腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體十二指腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體十二指腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在十二指腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體十二指腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在十二指腸中且第二疾病部位係在胃中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體近端十二指腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體近端十二指腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在十二指腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體近端十二指腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在十二指腸中且第二疾病部位係在胃中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在空腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病

部位係在空腸中且第二疾病部位係在迴腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在空腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在空腸中且第二疾病部位係在迴腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在空腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體空腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在空腸中且第二疾病部位係在迴腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸中之位置。在一些實施例中，位置係在迴腸之近端部分中。在一些實施例中，位置係在迴腸之遠端部分中。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在迴腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑

遞送至個體迴腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在迴腸中且第二疾病部位係在盲腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在迴腸中且第二疾病部位係在盲腸及/或升結腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在迴腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在迴腸中且第二疾病部位係在盲腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在迴腸中且第二疾病部位係在盲腸及/或升結腸中，且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在迴腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體迴腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在迴腸中且第二疾病部位係在盲腸中且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免

疫抑制劑遞送至個體迴腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在迴腸中且第二疾病部位係在盲腸及/或升結腸中，且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體盲腸中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體盲腸之遠端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中疾病部位係在盲腸及/或升結腸中，且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至個體之迴腸遠端部分或升結腸近端部分中之位置且不遞送至胃腸道中之其他位置，其中第一疾病部位係在盲腸中且第二疾病部位係在升結腸中，且在胃腸道中之其他位置處不存在疾病部位。

在一些實施例中，個體經診斷具有迴腸克羅恩氏病且免疫抑制劑釋放於迴腸中。

在一些實施例中，個體經診斷具有迴腸結腸克羅恩氏病且免疫抑制劑釋放於迴腸及結腸中。在一些更特定實施例中，免疫抑制劑自同一個可攝入裝置釋放於迴腸及結腸中。在一些更特定實施例中，免疫抑制劑自第一可攝入裝置釋放於迴腸中且自第二可攝入裝置釋放於結腸中，其中第一可攝入裝置及第二可攝入裝置基本上同時攝入或在不同時間攝入。

在一些實施例中，個體經診斷具有貫穿整個結腸之結腸炎且免疫抑制劑釋放於(a)盲腸中、(b)盲腸及橫結腸中，及/或釋放於(c)降結腸中。

在一些實施例中，個體經診斷具有右側結腸炎且免疫抑制劑釋放於橫結腸中或降結腸中。

在一些實施例中，個體經診斷具有直腸乙狀結腸結腸炎且免疫抑制

劑釋放於降結腸中。

在一些實施例中，免疫抑制劑之遞送位置係鄰近於疾病部位。疾病部位可為例如損傷的、發炎的組織，或一或多個病灶。在一些實施例中，免疫抑制劑之遞送位置係鄰近於一或多個疾病部位。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位150 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位125 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位100 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位50 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位40 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位30 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位20 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位10 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位5 cm或更小距離處。在一些實施例中，免疫抑制劑遞送至距離一或多個疾病部位2 cm或更小距離處。在一些實施例中，方法進一步包含使用可攝入裝置遞送免疫抑制劑及使用本文所揭示之定位方法(例如，諸如下文實例13中所論述)來確定可攝入裝置在腸胃道內之位置(例如，相對於疾病部位而言)。在一些實施例中，方法進一步包含使用可攝入裝置遞送免疫抑制劑及確定自可攝入裝置攝入至確定可攝入裝置在腸胃道內之位置(例如，相對於疾病部位而言)的時間段。在一些實施例中，方法進一步包含藉由包含對胃腸道進行成像之方法鑑別一或多個疾病部位。在一些實施例中，胃腸道之成像包含視訊成像。在一些實施例中，胃腸道之成像包含熱成像。在一些實施例中，胃腸

道之成像包含超音波成像。在一些實施例中，胃腸道之成像包含都卜勒成像。

在一些實施例中，方法不包含在不鄰近於疾病部位之位置釋放超過20%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法不包含在不鄰近於疾病部位之位置釋放超過10%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法不包含在不鄰近於疾病部位之位置釋放超過5%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法不包含在不鄰近於疾病部位之位置釋放超過4%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法不包含在不鄰近於疾病部位之位置釋放超過3%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法不包含在不鄰近於疾病部位之位置釋放超過2%之免疫抑制劑。

在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放至少80%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放至少90%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放至少95%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放至少96%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放至少97%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位150 cm或小於150 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位125 cm或小於125 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位100 cm或小於100 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在

一些實施例中，離一或多個疾病部位50 cm或小於50 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位40 cm或小於40 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位30 cm或小於30 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位20 cm或小於20 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位10 cm或小於10 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位5 cm或小於5 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，離一或多個疾病部位2 cm或小於2 cm遞送至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%之免疫抑制劑。在一些實施例中，方法進一步包含使用可攝入裝置遞送免疫抑制劑及使用本文所揭示之局域化方法(例如如下文實例13中所論述)測定可攝入裝置在腸胃道內之位置(例如相對於疾病部位)。在一些實施例中，方法進一步包含使用可攝入裝置遞送免疫抑制劑及確定自可攝入裝置攝入至測定可攝入裝置在腸胃道內之位置(例如相對於疾病部位)的時間段。

在一些實施例中，免疫抑制劑之遞送量為人類等效劑量。

HED可按以下方式之一來計算，其中在各情況下，「動物劑量」係指以mg為單位之免疫抑制劑之量與以kg為單位之動物重量的比率：

(i) HED = 小鼠劑量 × 0.08；

(ii) HED = 動物劑量 × (動物重量(kg) / 人之重量(kg))$^{0.33}$；

(iii) HED = 動物劑量 × (人類SA/kg與動物SA/kg之比率)。

在iii)中，術語「SA/kg」係指以cm^2為單位之腸胃道表面積除以以kg為單位之重量。相應地，GI表面積係盲腸表面積與結腸表面積之總和。獲得豬、人類及小鼠之SA值之比率，如下表中所示：

	豬(1)	豬(2)	**豬(1,2)**	**人類(2)**	**人類(3)**	**人類(4)**	**人類**	**小鼠(5)**
重量(kg)	318	100		60	60	60		0.02
盲腸直徑(cm)	3			7	7	7.57		0.54
盲腸長度(cm)	23	23		20	20	6.7		3.5
盲腸表面積[1] (cm^2)	230.91	3665		516.79	516.79	249.35		6.40
結腸直徑(cm)	3			5	4.8	4.98		0.29
結腸長度(cm)	499	413		169	189	182.9		8.2
結腸表面積(cm^2)	4717.11	3540		2693.92	2886.25	2900.46		7.60
總表面積(cm^2)	4948.02	7205		3210.7152	3403.043952	3149.811043		14.00
SA/kg	15.56	72.05	43.80	53.51	56.72	52.50	54.24	699.92
SA/kg比率(人類/動物)			1.24					0.077

[1]表面積按照(2 × 3.1416 × r^2)+(2 × 3.1416 × r × h)計算，其中r及h分別係腸胃道部分之半徑及長度

表中之(1)、(2)、(3)、(4)、(5)係指以下參考文獻：

(1) Kalarli, T., Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1995年7月。

(2) Hamid A. Merchant等人, European J. of Pharm. Sci., 42 (2011) 3-10。

(3) Helander, H. F. 等人, Scandinavian J. of Gastroent., 49:6, 681-689, DOI:10.3109/00365521.2014.898326。

(4) Khashab, M. A.等人, Endoscopy 2009; 41: 674-78。

(5) Casteleyn等人, Laboratory Animals 2010; 44: 176-183。

(1,2)指示基於參考文獻(1)及(2)計算之值的平均值。

a.下面係基於小鼠之動物劑量，根據以上(i)、(ii)及(iii)計算的**環孢靈A**之HED值。在表中，小鼠重量係20 g (0.02 kg)且人之重量係60 kg。

mg/劑量	mg/kg 的小鼠	HED (i) mg/kg	HED (i) mg/劑量	HED (ii) mg/kg	HED (ii) mg/劑量	HED (iii) mg/kg	HED(iii) mg/劑量
0.2 (QD，第0-14天)	10	0.8	48	0.71	42.73	0.77	46.20
0.06 (QD，第0-14天)	3	0.24	14.4	0.21	12.82	0.231	13.86

因此，在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在包括(HED)(i)、HED(ii)及/或HED(iii)之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在20 mg至200 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在30 mg至100 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在40 mg至80 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在40 mg至70 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在40 mg至60 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之環孢靈A之量係在40 mg至50 mg之範圍內。

b.下面係基於豬之動物劑量，根據以上(ii)及(iii)計算的**他克莫司**之HED值。在表中，豬之重量係45 kg，且人之重量係60 kg。

mg/劑量	mg/kg的豬	HED mg/kg[1]	HED mg/劑量[1]	HED mg/kg[2]	HED mg/劑量[2]
1.0	0.02	0.02	1.21	0.03	1.65
2.0	0.04	0.04	2.43	0.06	3.30
4.0	0.09	0.08	4.85	0.11	6.60

1 動物劑量(mg/kg)×(動物重量(kg)/人的重量(kg))^0.33

2 使用1.24之SA/kg比率(人類/豬)計算

c.下面係基於豬之動物劑量，根據以上(ii)及(iii)計算的**他克莫司**之HED值。在表中，豬之重量係40 kg，且人之重量係60 kg。

mg/劑量	mg/kg的豬	HED mg/kg[1]	HED mg/劑量[1]	HED mg/kg[2]	HED mg/劑量[2]
20	0.50	0.44	26.24	0.62	37.15
40.0	1.0	0.87	52.49	1.24	74.30

1 動物劑量(mg/kg) × (動物重量(kg)/人之重量(kg))^0.33

2 使用1.24之SA/kg比率(人類/豬)計算

因此，在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在包括根據以上計算值之HED值的範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在0.1 mg至100 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在0.5 mg至75 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在1 mg至75 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在1.5 mg至50 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在2 mg至50 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在3 mg至40 mg之範圍內。在一些實施例中，投與給人類之他克莫司之量係在6 mg至40 mg之範圍內。

在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放免疫抑制劑，其中相對於組合物投與個體時，免疫抑制劑及與免疫抑制劑混合之任何載劑、賦形劑或穩定劑(若適用)在免疫抑制劑於該位置釋放時基本上不改變。

在一些實施例中，方法包含在鄰近於疾病部位之位置釋放免疫抑制劑，其中相對於組合物投與個體時，免疫抑制劑及與免疫抑制劑混合之任何載劑、賦形劑或穩定劑在免疫抑制劑於該位置釋放時基本上不會被任何生理過程改變(諸如(但不限於)在胃中降解)。

在一些實施例中，免疫抑制劑藉由黏膜接觸而遞送至該位置。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定免疫抑制劑在個

體之疾病部位或鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置中的含量。在一些實例中，如本文所述之治療方法可以包括在該裝置投與後約10分鐘至約10小時之時間段內測定免疫抑制劑在個體之疾病部位或鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置中的含量。

在一些實例中，本文所揭示之治療方法包括測定免疫抑制劑在該裝置投與後之時間點、在個體之疾病部位或鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處的含量，該含量相較於免疫抑制劑在全身投與等量免疫抑制劑之後的基本上相同時間點、在個體之相同疾病部位或位置處的含量升高。

在一些實例中，在使用本文所述之任何組合物或裝置投與作為抗體或其抗原結合片段(例如本文所述之任何抗體或抗原結合抗體片段)之免疫抑制劑的情況下，該抗體或抗原結合抗體片段能滲透個體之GI組織。如本文所用，「GI組織」係指胃腸(GI)道中的組織，諸如十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸、乙狀結腸及直腸中之一或多者的組織。在一個特定實施例中，GI組織係指十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸及乙狀結腸中之一或多者之近端部分的組織。在一個特定實施例中，GI組織係指十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸及乙狀結腸中之一或多者之遠端部分的組織。GI組織可以為例如鄰近於一或多個疾病部位之GI組織。因此，在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位的十二指腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之空腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之迴腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之盲腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原

結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之升結腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之橫結腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之降結腸組織。在一些實施例中，抗體或抗原結合抗體片段能滲透鄰近於一或多個疾病部位之乙狀結腸組織。舉例而言，抗體或其抗原結合片段(例如$F(ab')_2$、Fv或scFv)能滲透內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者(例如兩者、三者或四者)。在一些實施例中，本文所述之任何裝置或組合物能釋放重組抗體(例如人類化或完全人類抗體，例如人類或人類化IgG1、人類或人類化IgG2、人類或人類化IgG3、人類或人類化IgG4、人類或人類化IgA1、人類或人類化IgA2、人類或人類化IgD、人類或人類化IgE，或人類或人類化IgM)，該重組抗體降解成抗原結合抗體片段(例如Fab、Fv或$F(ab')_2$)，該抗原結合抗體片段又能夠滲透個體之GI組織(例如內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者(例如兩者、三者或四者))。在一些實施例中，該裝置釋放抗原結合抗體片段(例如本文所述之任何抗原結合抗體片段)。

在一些實例中，使用本文所述之任何組合物或裝置投與抗體或其抗原結合片段允許在以下時間段內滲透(例如可偵測水準之滲透) GI組織(例如內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者(例如兩者、三者或四者))：約10分鐘至約10小時、約10分鐘至約9小時、約10分鐘至約8小時、約10分鐘至約7小時、約10分鐘至約6小時、約10分鐘至約5小時、約10分鐘至約4.5小時、約10分鐘至約4小時、約10分鐘至約3.5小時、約10分鐘至約3小時、約10分鐘至約2.5小時、約10分鐘至約2小時、約10分鐘至約1.5小時、約10分鐘至約1小時、約10分鐘至約55分鐘、約

10分鐘至約50分鐘、約10分鐘至約45分鐘、約10分鐘至約40分鐘、約10分鐘至約35分鐘、約10分鐘至約30分鐘、約10分鐘至約25分鐘、約10分鐘至約20分鐘、約10分鐘至約15分鐘、約15分鐘至約10小時、約15分鐘至約9小時、約15分鐘至約8小時、約15分鐘至約7小時、約15分鐘至約6小時、約15分鐘至約5小時、約15分鐘至約4.5小時、約15分鐘至約4小時、約15分鐘至約3.5小時、約15分鐘至約3小時、約15分鐘至約2.5小時、約15分鐘至約2小時、約15分鐘至約1.5小時、約15分鐘至約1小時、約15分鐘至約55分鐘、約15分鐘至約50分鐘、約15分鐘至約45分鐘、約15分鐘至約40分鐘、約15分鐘至約35分鐘、約15分鐘至約30分鐘、約15分鐘至約25分鐘、約15分鐘至約20分鐘、約20分鐘至約10小時、約20分鐘至約9小時、約20分鐘至約8小時、約20分鐘至約7小時、約20分鐘至約6小時、約20分鐘至約5小時、約20分鐘至約4.5小時、約20分鐘至約4小時、約20分鐘至約3.5小時、約20分鐘至約3小時、約20分鐘至約2.5小時、約20分鐘至約2小時、約20分鐘至約1.5小時、約20分鐘至約1小時、約20分鐘至約55分鐘、約20分鐘至約50分鐘、約20分鐘至約45分鐘、約20分鐘至約40分鐘、約20分鐘至約35分鐘、約20分鐘至約30分鐘、約20分鐘至約25分鐘、約25分鐘至約10小時、約25分鐘至約9小時、約25分鐘至約8小時、約25分鐘至約7小時、約25分鐘至約6小時、約25分鐘至約5小時、約25分鐘至約4.5小時、約25分鐘至約4小時、約25分鐘至約3.5小時、約25分鐘至約3小時、約25分鐘至約2.5小時、約25分鐘至約2小時、約25分鐘至約1.5小時、約25分鐘至約1小時、約25分鐘至約55分鐘、約25分鐘至約50分鐘、約25分鐘至約45分鐘、約25分鐘至約40分鐘、約25分鐘至約35分鐘、約25分鐘至約30分鐘、約30分鐘至約10小時、約30分

鐘至約9小時、約30分鐘至約8小時、約30分鐘至約7小時、約30分鐘至約6小時、約30分鐘至約5小時、約30分鐘至約4.5小時、約30分鐘至約4小時、約30分鐘至約3.5小時、約30分鐘至約3小時、約30分鐘至約2.5小時、約30分鐘至約2小時、約30分鐘至約1.5小時、約30分鐘至約1小時、約30分鐘至約55分鐘、約30分鐘至約50分鐘、約30分鐘至約45分鐘、約30分鐘至約40分鐘、約30分鐘至約35分鐘、約35分鐘至約10小時、約35分鐘至約9小時、約35分鐘至約8小時、約35分鐘至約7小時、約35分鐘至約6小時、約35分鐘至約5小時、約35分鐘至約4.5小時、約35分鐘至約4小時、約35分鐘至約3.5小時、約35分鐘至約3小時、約35分鐘至約2.5小時、約35分鐘至約2小時、約35分鐘至約1.5小時、約35分鐘至約1小時、約35分鐘至約55分鐘、約35分鐘至約50分鐘、約35分鐘至約45分鐘、約35分鐘至約40分鐘、約40分鐘至約10小時、約40分鐘至約9小時、約40分鐘至約8小時、約40分鐘至約7小時、約40分鐘至約6小時、約40分鐘至約5小時、約40分鐘至約4.5小時、約40分鐘至約4小時、約40分鐘至約3.5小時、約40分鐘至約3小時、約40分鐘至約2.5小時、約40分鐘至約2小時、約40分鐘至約1.5小時、約40分鐘至約1小時、約40分鐘至約55分鐘、約40分鐘至約50分鐘、約40分鐘至約45分鐘、約45分鐘至約10小時、約45分鐘至約9小時、約45分鐘至約8小時、約45分鐘至約7小時、約45分鐘至約6小時、約45分鐘至約5小時、約45分鐘至約4.5小時、約45分鐘至約4小時、約45分鐘至約3.5小時、約45分鐘至約3小時、約45分鐘至約2.5小時、約45分鐘至約2小時、約45分鐘至約1.5小時、約45分鐘至約1小時、約45分鐘至約55分鐘、約45分鐘至約50分鐘、約50分鐘至約10小時、約50分鐘至約9小時、約50分鐘至約8小時、約50分鐘至約7小時、約50分鐘

至約6小時、約50分鐘至約5小時、約50分鐘至約4.5小時、約50分鐘至約4小時、約50分鐘至約3.5小時、約50分鐘至約3小時、約50分鐘至約2.5小時、約50分鐘至約2小時、約50分鐘至約1.5小時、約50分鐘至約1小時、約50分鐘至約55分鐘、約55分鐘至約10小時、約55分鐘至約9小時、約55分鐘至約8小時、約55分鐘至約7小時、約55分鐘至約6小時、約55分鐘至約5小時、約55分鐘至約4.5小時、約55分鐘至約4小時、約55分鐘至約3.5小時、約55分鐘至約3小時、約55分鐘至約2.5小時、約55分鐘至約2小時、約55分鐘至約1.5小時、約55分鐘至約1小時、約1小時至約10小時、約1小時至約9小時、約1小時至約8小時、約1小時至約7小時、約1小時至約6小時、約1小時至約5小時、約1小時至約4.5小時、約1小時至約4小時、約1小時至約3.5小時、約1小時至約3小時、約1小時至約2.5小時、約1小時至約2小時、約1小時至約1.5小時、約1.5小時至約10小時、約1.5小時至約9小時、約1.5小時至約8小時、約1.5小時至約7小時、約1.5小時至約6小時、約1.5小時至約5小時、約1.5小時至約4.5小時、約1.5小時至約4小時、約1.5小時至約3.5小時、約1.5小時至約3小時、約1.5小時至約2.5小時、約1.5小時至約2小時、約2小時至約10小時、約2小時至約9小時、約2小時至約8小時、約2小時至約7小時、約2小時至約6小時、約2小時至約5小時、約2小時至約4.5小時、約2小時至約4小時、約2小時至約3.5小時、約2小時至約3小時、約2小時至約2.5小時、約2.5小時至約10小時、約2.5小時至約9小時、約2.5小時至約8小時、約2.5小時至約7小時、約2.5小時至約6小時、約2.5小時至約5小時、約2.5小時至約4.5小時、約2.5小時至約4小時、約2.5小時至約3.5小時、約2.5小時至約3小時、約3小時至約10小時、約3小時至約9小時、約3小時至約8小時、約3小時至約7小

時、約3小時至約6小時、約3小時至約5小時、約3小時至約4.5小時、約3小時至約4小時、約3小時至約3.5小時、約3.5小時至約10小時、約3.5小時至約9小時、約3.5小時至約8小時、約3.5小時至約7小時、約3.5小時至約6小時、約3.5小時至約5小時、約3.5小時至約4.5小時、約3.5小時至約4小時、約4小時至約10小時、約4小時至約9小時、約4小時至約8小時、約4小時至約7小時、約4小時至約6小時、約4小時至約5小時、約4小時至約4.5小時、約4.5小時至約10小時、約4.5小時至約9小時、約4.5小時至約8小時、約4.5小時至約7小時、約4.5小時至約6小時、約4.5小時至約5小時、約5小時至約10小時、約5小時至約9小時、約5小時至約8小時、約5小時至約7小時、約5小時至約6小時、約6小時至約10小時、約6小時至約9小時、約6小時至約8小時、約6小時至約7小時、約7小時至約10小時、約7小時至約9小時、約7小時至約8小時、約8小時至約10小時、約8小時至約9小時，或約9小時至約10小時。抗體或抗原結合抗體片段滲透GI組織能夠藉由投與經標記之抗體或經標記之抗原結合抗體片段且對個體執行成像(例如超音波、電腦化斷層攝影術，或磁共振成像)來偵測。舉例而言，標記可以為放射性同位素、重金屬、螢光團，或發光劑(例如此項技術中已知用於成像的任何適合放射性同位素、重金屬、螢光團或發光劑)。

雖然不希望受特定理論束縛，但本發明人預期在或靠近釋放部位處，在黏膜中產生免疫抑制劑之濃度梯度，且相較於全身投與所產生的濃度梯度，使用如本文所述之裝置投與免疫抑制劑有利地產生「逆向」濃度梯度。在此類「逆向」濃度梯度中，自淺表至深處的藥物濃度相對於黏膜表面最高。相反，全身投與則典型地產生自深處至淺表最高的藥物濃度。

如上文所述之「逆向」濃度梯度對IBD之病理生理學更有利。

在一些實施例中，在首先使用本文所述之任何組合物或裝置投與抗體或抗原結合抗體片段之後，投與抗體或抗原結合抗體片段能使得個體之治療(例如減少個體之本文所述任何病症之一或多種症狀的數目、嚴重程度及/或持續時間)維持以下時間段：約1小時至約30天、約1小時至約28天、約1小時至約26天、約1小時至約24天、約1小時至約22天、約1小時至約20天、約1小時至約18天、約1小時至約16天、約1小時至約14天、約1小時至約12天、約1小時至約10天、約1小時至約8天、約1小時至約6天、約1小時至約5天、約1小時至約4天、約1小時至約3天、約1小時至約2天、約1小時至約1天、約1小時至約12小時、約1小時至約6小時、約1小時至約3小時、約3小時至約30天、約3小時至約28天、約3小時至約26天、約3小時至約24天、約3小時至約22天、約3小時至約20天、約3小時至約18天、約3小時至約16天、約3小時至約14天、約3小時至約12天、約3小時至約10天、約3小時至約8天、約3小時至約6天、約3小時至約5天、約3小時至約4天、約3小時至約3天、約3小時至約2天、約3小時至約1天、約3小時至約12小時、約3小時至約6小時、約6小時至約30天、約6小時至約28天、約6小時至約26天、約6小時至約24天、約6小時至約22天、約6小時至約20天、約6小時至約18天、約6小時至約16天、約6小時至約14天、約6小時至約12天、約6小時至約10天、約6小時至約8天、約6小時至約6天、約6小時至約5天、約6小時至約4天、約6小時至約3天、約6小時至約2天、約6小時至約1天、約6小時至約12小時、約12小時至約30天、約12小時至約28天、約12小時至約26天、約12小時至約24天、約12小時至約22天、約12小時至約20天、約12小時至約18天、約12小時至約

16天、約12小時至約14天、約12小時至約12天、約12小時至約10天、約12小時至約8天、約12小時至約6天、約12小時至約5天、約12小時至約4天、約12小時至約3天、約12小時至約2天、約12小時至約1天、約1天至約30天、約1天至約28天、約1天至約26天、約1天至約24天、約1天至約22天、約1天至約20天、約1天至約18天、約1天至約16天、約1天至約14天、約1天至約12天、約1天至約10天、約1天至約8天、約1天至約6天、約1天至約5天、約1天至約4天、約1天至約3天、約1天至約2天、約2天至約30天、約2天至約28天、約2天至約26天、約2天至約24天、約2天至約22天、約2天至約20天、約2天至約18天、約2天至約16天、約2天至約14天、約2天至約12天、約2天至約10天、約2天至約8天、約2天至約6天、約2天至約5天、約2天至約4天、約2天至約3天、約3天至約30天、約3天至約28天、約3天至約26天、約3天至約24天、約3天至約22天、約3天至約20天、約3天至約18天、約3天至約16天、約3天至約14天、約3天至約12天、約3天至約10天、約3天至約8天、約3天至約6天、約3天至約5天、約3天至約4天、約4天至約30天、約4天至約28天、約4天至約26天、約4天至約24天、約4天至約22天、約4天至約20天、約4天至約18天、約4天至約16天、約4天至約14天、約4天至約12天、約4天至約10天、約4天至約8天、約4天至約6天、約4天至約5天、約5天至約30天、約5天至約28天、約5天至約26天、約5天至約24天、約5天至約22天、約5天至約20天、約5天至約18天、約5天至約16天、約5天至約14天、約5天至約12天、約5天至約10天、約5天至約8天、約5天至約6天、約6天至約30天、約6天至約28天、約6天至約26天、約6天至約24天、約6天至約22天、約6天至約20天、約6天至約18天、約6天至約16天、約6天至約14天、約6天

至約12天、約6天至約10天、約6天至約8天、約8天至約30天、約8天至約28天、約8天至約26天、約8天至約24天、約8天至約22天、約8天至約20天、約8天至約18天、約8天至約16天、約8天至約14天、約8天至約12天、約8天至約10天、約10天至約30天、約10天至約28天、約10天至約26天、約10天至約24天、約10天至約22天、約10天至約20天、約10天至約18天、約10天至約16天、約10天至約14天、約10天至約12天、約12天至約30天、約12天至約28天、約12天至約26天、約12天至約24天、約12天至約22天、約12天至約20天、約12天至約18天、約12天至約16天、約12天至約14天、約14天至約30天、約14天至約28天、約14天至約26天、約14天至約24天、約14天至約22天、約14天至約20天、約14天至約18天、約14天至約16天、約16天至約30天、約16天至約28天、約16天至約26天、約16天至約24天、約16天至約22天、約16天至約20天、約16天至約18天、約18天至約30天、約18天至約28天、約18天至約26天、約18天至約24天、約18天至約22天、約18天至約20天、約20天至約30天、約20天至約28天、約20天至約26天、約20天至約24天、約20天至約22天、約22天至約30天、約22天至約28天、約22天至約26天、約22天至約24天、約24天至約30天、約24天至約28天、約24天至約26天、約26天至約30天、約26天至約28天，或約28天至約30天。本文所述疾病之症狀的非限制性實例描述於下文。

舉例而言，首先使用本文所述之任何組合物或裝置投與抗體或抗原結合抗體片段後，治療能使得個體之GI組織中之干擾素-γ含量、GI組織中之IL-1β含量、GI組織中之IL-6含量、GI組織中之IL-22含量、GI組織中之IL-17A含量、GI組織中之TNFα含量、GI組織中之IL-2含量及內視鏡檢

分數中的一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或九者)出現降低(例如相較於治療之前的個體中之含量，或相較於患有類似疾病、但接受安慰劑或不同療法之個體或個體群體)(例如約1小時至約30天之時間段(例如或本文中之任何子範圍))(例如約1%至約99%降幅、約1%至約95%降幅、約1%至約90%降幅、約1%至約85%降幅、約1%至約80%降幅、約1%至約75%降幅、約1%至約70%降幅、約1%至約65%降幅、約1%至約60%降幅、約1%至約55%降幅、約1%至約50%降幅、約1%至約45%降幅、約1%至約40%降幅、約1%至約35%降幅、約1%至約30%降幅、約1%至約25%降幅、約1%至約20%降幅、約1%至約15%降幅、約1%至約10%降幅、約1%至約5%降幅、約5%至約99%降幅、約5%至約95%降幅、約5%至約90%降幅、約5%至約85%降幅、約5%至約80%降幅、約5%至約75%降幅、約5%至約70%降幅、約5%至約65%降幅、約5%至約60%降幅、約5%至約55%降幅、約5%至約50%降幅、約5%至約45%降幅、約5%至約40%降幅、約5%至約35%降幅、約5%至約30%降幅、約5%至約25%降幅、約5%至約20%降幅、約5%至約15%降幅、約5%至約10%降幅、約10%至約99%降幅、約10%至約95%降幅、約10%至約90%降幅、約10%至約85%降幅、約10%至約80%降幅、約10%至約75%降幅、約10%至約70%降幅、約10%至約65%降幅、約10%至約60%降幅、約10%至約55%降幅、約10%至約50%降幅、約10%至約45%降幅、約10%至約40%降幅、約10%至約35%降幅、約10%至約30%降幅、約10%至約25%降幅、約10%至約20%降幅、約10%至約15%降幅、約15%至約99%降幅、約15%至約95%降幅、約15%至約90%降幅、約15%至約85%降幅、約15%至約80%降幅、約15%至約75%降幅、約15%至約

70%降幅、約15%至約65%降幅、約15%至約60%降幅、約15%至約55%降幅、約15%至約50%降幅、約15%至約45%降幅、約15%至約40%降幅、約15%至約35%降幅、約15%至約30%降幅、約15%至約25%降幅、約15%至約20%降幅、約20%至約99%降幅、約20%至約95%降幅、約20%至約90%降幅、約20%至約85%降幅、約20%至約80%降幅、約20%至約75%降幅、約20%至約70%降幅、約20%至約65%降幅、約20%至約60%降幅、約20%至約55%降幅、約20%至約50%降幅、約20%至約45%降幅、約20%至約40%降幅、約20%至約35%降幅、約20%至約30%降幅、約20%至約25%降幅、約25%至約99%降幅、約25%至約95%降幅、約25%至約90%降幅、約25%至約85%降幅、約25%至約80%降幅、約25%至約75%降幅、約25%至約70%降幅、約25%至約65%降幅、約25%至約60%降幅、約25%至約55%降幅、約25%至約50%降幅、約25%至約45%降幅、約25%至約40%降幅、約25%至約35%降幅、約25%至約30%降幅、約30%至約99%降幅、約30%至約95%降幅、約30%至約90%降幅、約30%至約85%降幅、約30%至約80%降幅、約30%至約75%降幅、約30%至約70%降幅、約30%至約65%降幅、約30%至約60%降幅、約30%至約55%降幅、約30%至約50%降幅、約30%至約45%降幅、約30%至約40%降幅、約30%至約35%降幅、約35%至約99%降幅、約35%至約95%降幅、約35%至約90%降幅、約35%至約85%降幅、約35%至約80%降幅、約35%至約75%降幅、約35%至約70%降幅、約35%至約65%降幅、約35%至約60%降幅、約35%至約55%降幅、約35%至約50%降幅、約35%至約45%降幅、約35%至約40%降幅、約40%至約99%降幅、約40%至約95%降幅、約40%至約90%降幅、約40%至約85%降幅、約40%

至約80%降幅、約40%至約75%降幅、約40%至約70%降幅、約40%至約65%降幅、約40%至約60%降幅、約40%至約55%降幅、約40%至約50%降幅、約40%至約45%降幅、約45%至約99%降幅、約45%至約95%降幅、約45%至約90%降幅、約45%至約85%降幅、約45%至約80%降幅、約45%至約75%降幅、約45%至約70%降幅、約45%至約65%降幅、約45%至約60%降幅、約45%至約55%降幅、約45%至約50%降幅、約50%至約99%降幅、約50%至約95%降幅、約50%至約90%降幅、約50%至約85%降幅、約50%至約80%降幅、約50%至約75%降幅、約50%至約70%降幅、約50%至約65%降幅、約50%至約60%降幅、約50%至約55%降幅、約55%至約99%降幅、約55%至約95%降幅、約55%至約90%降幅、約55%至約85%降幅、約55%至約80%降幅、約55%至約75%降幅、約55%至約70%降幅、約55%至約65%降幅、約55%至約60%降幅、約60%至約99%降幅、約60%至約95%降幅、約60%至約90%降幅、約60%至約85%降幅、約60%至約80%降幅、約60%至約75%降幅、約60%至約70%降幅、約60%至約65%降幅、約65%至約99%降幅、約65%至約95%降幅、約65%至約90%降幅、約65%至約85%降幅、約65%至約80%降幅、約65%至約75%降幅、約65%至約70%降幅、約70%至約99%降幅、約70%至約95%降幅、約70%至約90%降幅、約70%至約85%降幅、約70%至約80%降幅、約70%至約75%降幅、約75%至約99%降幅、約75%至約95%降幅、約75%至約90%降幅、約75%至約85%降幅、約75%至約80%降幅、約80%至約99%降幅、約80%至約95%降幅、約80%至約90%降幅、約80%至約85%降幅、約85%至約99%降幅、約85%至約95%降幅、約85%至約90%降幅、約90%至約99%降幅、約90%至約95%降幅，或約

95%至約99%降幅)。用於測定內視鏡檢分數之例示性方法描述於本文中且此項技術中已知用於測定內視鏡檢分數的其他方法。用於干擾素-γ、IL-1β、IL-6、IL-22、IL-17A、TNFα及IL-2之含量的例示性方法描述於本文中。此項技術中已知用於測定此等細胞介素之含量的其他方法。

在一些實例中，首先使用本文所述之任何組合物或裝置投與抗體或抗原結合抗體片段後，治療能使得個體之糞便硬度分數與體重中之一或兩者出現增加(例如相較於治療之前的個體中之含量，或相較於患有類似疾病、但接受安慰劑或不同療法之個體或個體群體)(例如約1小時至約30天之時間段(例如或本文中之任何子範圍))(例如約1%至約500%增幅、約1%至約400%增幅、約1%至約300%增幅、約1%至約200%增幅、約1%至約150%增幅、約1%至約100%增幅、約1%至約90%增幅、約1%至約80%增幅、約1%至約70%增幅、約1%至約60%增幅、約1%至約50%增幅、約1%至約40%增幅、約1%至約30%增幅、約1%至約20%增幅、約1%至約10%增幅、10%至約500%增幅、約10%至約400%增幅、約10%至約300%增幅、約10%至約200%增幅、約10%至約150%增幅、約10%至約100%增幅、約10%至約90%增幅、約10%至約80%增幅、約10%至約70%增幅、約10%至約60%增幅、約10%至約50%增幅、約10%至約40%增幅、約10%至約30%增幅、約10%至約20%增幅、約20%至約500%增幅、約20%至約400%增幅、約20%至約300%增幅、約20%至約200%增幅、約20%至約150%增幅、約20%至約100%增幅、約20%至約90%增幅、約20%至約80%增幅、約20%至約70%增幅、約20%至約60%增幅、約20%至約50%增幅、約20%至約40%增幅、約20%至約30%增幅、約30%至約500%增幅、約30%至約400%增幅、約30%至約300%增幅、約30%至約200%增

幅、約30%至約150%增幅、約30%至約100%增幅、約30%至約90%增幅、約30%至約80%增幅、約30%至約70%增幅、約30%至約60%增幅、約30%至約50%增幅、約30%至約40%增幅、約40%至約500%增幅、約40%至約400%增幅、約40%至約300%增幅、約40%至約200%增幅、約40%至約150%增幅、約40%至約100%增幅、約40%至約90%增幅、約40%至約80%增幅、約40%至約70%增幅、約40%至約60%增幅、約40%至約50%增幅、約50%至約500%增幅、約50%至約400%增幅、約50%至約300%增幅、約50%至約200%增幅、約50%至約150%增幅、約50%至約100%增幅、約50%至約90%增幅、約50%至約80%增幅、約50%至約70%增幅、約50%至約60%增幅、約60%至約500%增幅、約60%至約400%增幅、約60%至約300%增幅、約60%至約200%增幅、約60%至約150%增幅、約60%至約100%增幅、約60%至約90%增幅、約60%至約80%增幅、約60%至約70%增幅、約70%至約500%增幅、約70%至約400%增幅、約70%至約300%增幅、約70%至約200%增幅、約70%至約150%增幅、約70%至約100%增幅、約70%至約90%增幅、約70%至約80%增幅、約80%至約500%增幅、約80%至約400%增幅、約80%至約300%增幅、約80%至約200%增幅、約80%至約150%增幅、約80%至約100%增幅、約80%至約90%增幅、約90%至約500%增幅、約90%至約400%增幅、約90%至約300%增幅、約90%至約200%增幅、約90%至約150%增幅、約90%至約100%增幅、約100%至約500%增幅、約100%至約400%增幅、約100%至約300%增幅、約100%至約200%增幅、約100%至約150%增幅、約150%至約500%增幅、約150%至約400%增幅、約150%至約300%增幅、約150%至約200%增幅、約200%至約500%增幅、約200%至約400%增幅、

約200%至約300%增幅、約300%至約500%增幅、約300%至約400%增幅，或約400%至約500%增幅)。用於測定糞便硬度分數的例示性方法描述於本文中。用於測定糞便硬度分數之其他方法在此項技術中已知。

在一些實例中，使用本文所述之任何裝置或組合物投與抗體或抗原結合抗體片段能使得GI組織中之抗體或抗原結合抗體片段濃度與血液、血清或血漿中之抗體或抗原結合抗體片段濃度的比率達到例如2.8至約6.0、約2.8至約5.8、約2.8至約5.6、約2.8至約5.4、約2.8至約5.2、約2.8至約5.0、約2.8至約4.8、約2.8至約4.6、約2.8至約4.4、約2.8至約4.2、約2.8至約4.0、約2.8至約3.8、約2.8至約3.6、約2.8至約3.4、約2.8至約3.2、約2.8至約3.0、約3.0至約6.0、約3.0至約5.8、約3.0至約5.6、約3.0至約5.4、約3.0至約5.2、約3.0至約5.0、約3.0至約4.8、約3.0至約4.6、約3.0至約4.4、約3.0至約4.2、約3.0至約4.0、約3.0至約3.8、約3.0至約3.6、約3.0至約3.4、約3.0至約3.2、約3.2至約6.0、約3.2至約5.8、約3.2至約5.6、約3.2至約5.4、約3.2至約5.2、約3.2至約5.0、約3.2至約4.8、約3.2至約4.6、約3.2至約4.4、約3.2至約4.2、約3.2至約4.0、約3.2至約3.8、約3.2至約3.6、約3.2至約3.4、約3.4至約6.0、約3.4至約5.8、約3.4至約5.6、約3.4至約5.4、約3.4至約5.2、約3.4至約5.0、約3.4至約4.8、約3.4至約4.6、約3.4至約4.4、約3.4至約4.2、約3.4至約4.0、約3.4至約3.8、約3.4至約3.6、約3.6至約6.0、約3.6至約5.8、約3.6至約5.6、約3.6至約5.4、約3.6至約5.2、約3.6至約5.0、約3.6至約4.8、約3.6至約4.6、約3.6至約4.4、約3.6至約4.2、約3.6至約4.0、約3.6至約3.8、約3.8至約6.0、約3.8至約5.8、約3.8至約5.6、約3.8至約5.4、約3.8至約5.2、約3.8至約5.0、約3.8至約4.8、約3.8至約4.6、約3.8至約4.4、約3.8至約4.2、約3.8

至約4.0、約4.0至約6.0、約4.0至約5.8、約4.0至約5.6、約4.0至約5.4、約4.0至約5.2、約4.0至約5.0、約4.0至約4.8、約4.0至約4.6、約4.0至約4.4、約4.0至約4.2、約4.2至約6.0、約4.2至約5.8、約4.2至約5.6、約4.2至約5.4、約4.2至約5.2、約4.2至約5.0、約4.2至約4.8、約4.2至約4.6、約4.2至約4.4、約4.4至約6.0、約4.4至約5.8、約4.4至約5.6、約4.4至約5.4、約4.4至約5.2、約4.4至約5.0、約4.4至約4.8、約4.4至約4.6、約4.6至約6.0、約4.6至約5.8、約4.6至約5.6、約4.6至約5.4、約4.6至約5.2、約4.6至約5.0、約4.6至約4.8、約4.8至約6.0、約4.8至約5.8、約4.8至約5.6、約4.8至約5.4、約4.8至約5.2、約4.8至約5.0、約5.0至約6.0、約5.0至約5.8、約5.0至約5.6、約5.0至約5.4、約5.0至約5.2、約5.2至約6.0、約5.2至約5.8、約5.2至約5.6、約5.2至約5.4、約5.4至約6.0、約5.4至約5.8、約5.4至約5.6、約5.6至約6.0、約5.6至約5.8，或約5.8至約6.0。相應地，在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可以包括在投與該裝置後之基本上相同時間點測定個體之GI組織中之免疫抑制劑含量與血液、血清或血漿中之免疫抑制劑含量的比率為約2.8至約6.0。用於量測個體之血漿或GI組織中之抗體或抗原結合抗體片段濃度的例示性方法描述於本文中。用於量測個體之血漿或GI組織中之抗體或抗原結合抗體片段濃度的其他方法在此項技術中已知。

相應地，在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定GI組織(例如本文所述之任何例示性GI組織中之一或多者)中之免疫抑制劑含量。在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可以包括測定內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者(例如兩者、三者或四者)中的免疫抑制劑含量。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定免疫抑制劑在該裝置投與後之時間點、在GI組織(例如本文所述之任何例示性GI組織類型中之一或多者)中的含量高於免疫抑制劑在全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點、在GI組織中的含量。在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可以包括測定免疫抑制劑在該裝置投與後之時間點、在內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者(例如兩者、三者或四者)中的含量高於免疫抑制劑在全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點、在內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者(例如兩者、三者或四者)中的免疫抑制劑含量。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定個體糞便中之免疫抑制劑含量。在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定免疫抑制劑在該裝置投與後之約10分鐘至約10小時時間段內、在GI組織中(例如在內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜之一或多者(例如兩者、三者或四者)中)的含量。

在一些實施例中，如本文所揭示之治療方法包含測定免疫抑制劑在該裝置投與後、在疾病位置處的含量。

在一些實施例中，如本文所揭示之治療方法包含測定免疫抑制劑在該裝置投與後之時間點、在疾病位置處的含量高於免疫抑制劑在全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點、在相同疾病位置處的含量。

在一些實例中，本文所揭示之治療方法包含測定免疫抑制劑在該裝置投與後之時間點、在個體血漿中之含量低於免疫抑制劑在全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點、在個體血漿中的含量。

在一些實施例中，如本文所揭示之治療方法包含在該裝置投與後之

約10分鐘至10小時時間段內測定免疫抑制劑在個體組織中之含量。

本文所述任何方法之一些實例能引起例如局部發炎反應(例如局部GI組織中之發炎反應)之選擇性抑制，同時維持全身免疫反應(例如血液)。GI組織可以為例如鄰近於一或多個疾病部位之GI組織。如本文所用，「GI內容物」係指胃腸(GI)道之內容物，諸如以下一或多者之內容物：十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸、乙狀結腸及直腸，更特定言之，十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸及乙狀結腸中之一或多者之近端部分，或十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸及乙狀結腸中之一或多者之遠端部分。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之十二指腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之空腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之迴腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之盲腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之升結腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之橫結腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能引起鄰近於一或多個疾病部位之降結腸組織中之發炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實施例中，本文所述方法能使得鄰近於一或多個疾病部位之乙狀結腸組織中之發

炎反應受到選擇性抑制，同時維持全身免疫反應。在一些實例中，本文所述方法能使得血漿、血清或血液中之IL-6含量；血漿、血清或血液中之IL-2含量；血漿、血清或血液中之IL-1β含量；血漿、血清或血液中之TNFα含量；血漿、血清或血液中之IL-17A含量；血漿、血清或血液中之IL-22含量；血漿、血清或血液中之干擾素-γ含量；血液Th記憶細胞($CD44^+CD45RB^-CD4^+$細胞)含量；及血細胞中之α4β7表現量中的一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者或十者)出現1%增幅至500%增幅(例如1%增幅至450%增幅、1%增幅至400%增幅、1%增幅至350%增幅、1%增幅至300%增幅、1%增幅至250%增幅、1%增幅至200%增幅、1%增幅至190%增幅、1%增幅至180%增幅、1%增幅至170%增幅、1%增幅至160%增幅、1%增幅至150%增幅、1%增幅至140%增幅、1%增幅至130%增幅、1%增幅至120%增幅、1%增幅至110%增幅、1%增幅至100%增幅、1%增幅至90%增幅、1%增幅至80%增幅、1%增幅至70%增幅、1%增幅至60%增幅、1%增幅至50%增幅、1%增幅至40%增幅、1%增幅至30%增幅、1%增幅至25%增幅、1%增幅至20%增幅、1%增幅至15%增幅、1%增幅至10%增幅、1%增幅至5%增幅、5%增幅至500%增幅、5%增幅至450%增幅、5%增幅至400%增幅、5%增幅至350%增幅、5%增幅至300%增幅、5%增幅至250%增幅、5%增幅至200%增幅、5%增幅至190%增幅、5%增幅至180%增幅、5%增幅至170%增幅、5%增幅至160%增幅、5%增幅至150%增幅、5%增幅至140%增幅、5%增幅至130%增幅、5%增幅至120%增幅、5%增幅至110%增幅、5%增幅至100%增幅、5%增幅至90%增幅、5%增幅至80%增幅、5%增幅至70%增幅、5%增幅至60%增幅、5%增幅至50%增幅、5%增幅至40%增

幅、5%增幅至30%增幅、5%增幅至25%增幅、5%增幅至20%增幅、5%增幅至15%增幅、5%增幅至10%增幅、10%增幅至500%增幅、10%增幅至450%增幅、10%增幅至400%增幅、10%增幅至350%增幅、10%增幅至300%增幅、10%增幅至250%增幅、10%增幅至200%增幅、10%增幅至190%增幅、10%增幅至180%增幅、10%增幅至170%增幅、10%增幅至160%增幅、10%增幅至150%增幅、10%增幅至140%增幅、10%增幅至130%增幅、10%增幅至120%增幅、10%增幅至110%增幅、10%增幅至100%增幅、10%增幅至90%增幅、10%增幅至80%增幅、10%增幅至70%增幅、10%增幅至60%增幅、10%增幅至50%增幅、10%增幅至40%增幅、10%增幅至30%增幅、10%增幅至25%增幅、10%增幅至20%增幅、10%增幅至15%增幅、15%增幅至500%增幅、15%增幅至450%增幅、15%增幅至400%增幅、15%增幅至350%增幅、15%增幅至300%增幅、15%增幅至250%增幅、15%增幅至200%增幅、15%增幅至190%增幅、15%增幅至180%增幅、15%增幅至170%增幅、15%增幅至160%增幅、15%增幅至150%增幅、15%增幅至140%增幅、15%增幅至130%增幅、15%增幅至120%增幅、15%增幅至110%增幅、15%增幅至100%增幅、15%增幅至90%增幅、15%增幅至80%增幅、15%增幅至70%增幅、15%增幅至60%增幅、15%增幅至50%增幅、15%增幅至40%增幅、15%增幅至30%增幅、15%增幅至25%增幅、15%增幅至20%增幅、20%增幅至500%增幅、20%增幅至450%增幅、20%增幅至400%增幅、20%增幅至350%增幅、20%增幅至300%增幅、20%增幅至250%增幅、20%增幅至200%增幅、20%增幅至190%增幅、20%增幅至180%增幅、20%增幅至170%增幅、20%增幅至160%增幅、20%增幅至150%增幅、20%增幅至

140%增幅、20%增幅至130%增幅、20%增幅至120%增幅、20%增幅至110%增幅、20%增幅至100%增幅、20%增幅至90%增幅、20%增幅至80%增幅、20%增幅至70%增幅、20%增幅至60%增幅、20%增幅至50%增幅、20%增幅至40%增幅、20%增幅至30%增幅、20%增幅至25%增幅、25%增幅至500%增幅、25%增幅至450%增幅、25%增幅至400%增幅、25%增幅至350%增幅、25%增幅至300%增幅、25%增幅至250%增幅、25%增幅至200%增幅、25%增幅至190%增幅、25%增幅至180%增幅、25%增幅至170%增幅、25%增幅至160%增幅、25%增幅至150%增幅、25%增幅至140%增幅、25%增幅至130%增幅、25%增幅至120%增幅、25%增幅至110%增幅、25%增幅至100%增幅、25%增幅至90%增幅、25%增幅至80%增幅、25%增幅至70%增幅、25%增幅至60%增幅、25%增幅至50%增幅、25%增幅至40%增幅、25%增幅至30%增幅、30%增幅至500%增幅、30%增幅至450%增幅、30%增幅至400%增幅、30%增幅至350%增幅、30%增幅至300%增幅、30%增幅至250%增幅、30%增幅至200%增幅、30%增幅至190%增幅、30%增幅至180%增幅、30%增幅至170%增幅、30%增幅至160%增幅、30%增幅至150%增幅、30%增幅至140%增幅、30%增幅至130%增幅、30%增幅至120%增幅、30%增幅至110%增幅、30%增幅至100%增幅、30%增幅至90%增幅、30%增幅至80%增幅、30%增幅至70%增幅、30%增幅至60%增幅、30%增幅至50%增幅、30%增幅至40%增幅、40%增幅至500%增幅、40%增幅至450%增幅、40%增幅至400%增幅、40%增幅至350%增幅、40%增幅至300%增幅、40%增幅至250%增幅、40%增幅至200%增幅、40%增幅至190%增幅、40%增幅至180%增幅、40%增幅至170%增幅、40%增幅至160%增

幅、40%增幅至150%增幅、40%增幅至140%增幅、40%增幅至130%增幅、40%增幅至120%增幅、40%增幅至110%增幅、40%增幅至100%增幅、40%增幅至90%增幅、40%增幅至80%增幅、40%增幅至70%增幅、40%增幅至60%增幅、40%增幅至50%增幅、50%增幅至500%增幅、50%增幅至450%增幅、50%增幅至400%增幅、50%增幅至350%增幅、50%增幅至300%增幅、50%增幅至250%增幅、50%增幅至200%增幅、50%增幅至190%增幅、50%增幅至180%增幅、50%增幅至170%增幅、50%增幅至160%增幅、50%增幅至150%增幅、50%增幅至140%增幅、50%增幅至130%增幅、50%增幅至120%增幅、50%增幅至110%增幅、50%增幅至100%增幅、50%增幅至90%增幅、50%增幅至80%增幅、50%增幅至70%增幅、50%增幅至60%增幅、60%增幅至500%增幅、60%增幅至450%增幅、60%增幅至400%增幅、60%增幅至350%增幅、60%增幅至300%增幅、60%增幅至250%增幅、60%增幅至200%增幅、60%增幅至190%增幅、60%增幅至180%增幅、60%增幅至170%增幅、60%增幅至160%增幅、60%增幅至150%增幅、60%增幅至140%增幅、60%增幅至130%增幅、60%增幅至120%增幅、60%增幅至110%增幅、60%增幅至100%增幅、60%增幅至90%增幅、60%增幅至80%增幅、60%增幅至70%增幅、70%增幅至500%增幅、70%增幅至450%增幅、70%增幅至400%增幅、70%增幅至350%增幅、70%增幅至300%增幅、70%增幅至250%增幅、70%增幅至200%增幅、70%增幅至190%增幅、70%增幅至180%增幅、70%增幅至170%增幅、70%增幅至160%增幅、70%增幅至150%增幅、70%增幅至140%增幅、70%增幅至130%增幅、70%增幅至120%增幅、70%增幅至110%增幅、70%增幅至100%增幅、70%增幅至90%增幅、

70%增幅至80%增幅、80%增幅至500%增幅、80%增幅至450%增幅、80%增幅至400%增幅、80%增幅至350%增幅、80%增幅至300%增幅、80%增幅至250%增幅、80%增幅至200%增幅、80%增幅至190%增幅、80%增幅至180%增幅、80%增幅至170%增幅、80%增幅至160%增幅、80%增幅至150%增幅、80%增幅至140%增幅、80%增幅至130%增幅、80%增幅至120%增幅、80%增幅至110%增幅、80%增幅至100%增幅、80%增幅至90%增幅、90%增幅至500%增幅、90%增幅至450%增幅、90%增幅至400%增幅、90%增幅至350%增幅、90%增幅至300%增幅、90%增幅至250%增幅、90%增幅至200%增幅、90%增幅至190%增幅、90%增幅至180%增幅、90%增幅至170%增幅、90%增幅至160%增幅、90%增幅至150%增幅、90%增幅至140%增幅、90%增幅至130%增幅、90%增幅至120%增幅、90%增幅至110%增幅、90%增幅至100%增幅、100%增幅至500%增幅、100%增幅至450%增幅、100%增幅至400%增幅、100%增幅至350%增幅、100%增幅至300%增幅、100%增幅至250%增幅、100%增幅至200%增幅、100%增幅至190%增幅、100%增幅至180%增幅、100%增幅至170%增幅、100%增幅至160%增幅、100%增幅至150%增幅、100%增幅至140%增幅、100%增幅至130%增幅、100%增幅至120%增幅、100%增幅至110%增幅、110%增幅至500%增幅、110%增幅至450%增幅、110%增幅至400%增幅、110%增幅至350%增幅、110%增幅至300%增幅、110%增幅至250%增幅、110%增幅至200%增幅、110%增幅至190%增幅、110%增幅至180%增幅、110%增幅至170%增幅、110%增幅至160%增幅、110%增幅至150%增幅、110%增幅至140%增幅、110%增幅至130%增幅、110%增幅至120%增幅、120%增幅

至500%增幅、120%增幅至450%增幅、120%增幅至400%增幅、120%增幅至350%增幅、120%增幅至300%增幅、120%增幅至250%增幅、120%增幅至200%增幅、120%增幅至190%增幅、120%增幅至180%增幅、120%增幅至170%增幅、120%增幅至160%增幅、120%增幅至150%增幅、120%增幅至140%增幅、120%增幅至130%增幅、130%增幅至500%增幅、130%增幅至450%增幅、130%增幅至400%增幅、130%增幅至350%增幅、130%增幅至300%增幅、130%增幅至250%增幅、130%增幅至200%增幅、130%增幅至190%增幅、130%增幅至180%增幅、130%增幅至170%增幅、130%增幅至160%增幅、130%增幅至150%增幅、130%增幅至140%增幅、140%增幅至500%增幅、140%增幅至450%增幅、140%增幅至400%增幅、140%增幅至350%增幅、140%增幅至300%增幅、140%增幅至250%增幅、140%增幅至200%增幅、140%增幅至190%增幅、140%增幅至180%增幅、140%增幅至170%增幅、140%增幅至160%增幅、140%增幅至150%增幅、150%增幅至500%增幅、150%增幅至450%增幅、150%增幅至400%增幅、150%增幅至350%增幅、150%增幅至300%增幅、150%增幅至250%增幅、150%增幅至200%增幅、150%增幅至190%增幅、150%增幅至180%增幅、150%增幅至170%增幅、150%增幅至160%增幅、160%增幅至500%增幅、160%增幅至450%增幅、160%增幅至400%增幅、160%增幅至350%增幅、160%增幅至300%增幅、160%增幅至250%增幅、160%增幅至200%增幅、160%增幅至190%增幅、160%增幅至180%增幅、160%增幅至170%增幅、170%增幅至500%增幅、170%增幅至450%增幅、170%增幅至400%增幅、170%增幅至350%增幅、170%增幅至300%增幅、170%增幅至250%增幅、170%

增幅至200%增幅、170%增幅至190%增幅、170%增幅至180%增幅、180%增幅至500%增幅、180%增幅至450%增幅、180%增幅至400%增幅、180%增幅至350%增幅、180%增幅至300%增幅、180%增幅至250%增幅、180%增幅至200%增幅、180%增幅至190%增幅、190%增幅至500%增幅、190%增幅至450%增幅、190%增幅至400%增幅、190%增幅至350%增幅、190%增幅至300%增幅、190%增幅至250%增幅、190%增幅至200%增幅、200%增幅至500%增幅、200%增幅至450%增幅、200%增幅至400%增幅、200%增幅至350%增幅、200%增幅至300%增幅、200%增幅至250%增幅、250%增幅至500%增幅、250%增幅至450%增幅、250%增幅至400%增幅、250%增幅至350%增幅、250%增幅至300%增幅、300%增幅至500%增幅、300%增幅至450%增幅、300%增幅至400%增幅、300%增幅至350%增幅、350%增幅至500%增幅、350%增幅至450%增幅、350%增幅至400%增幅、400%增幅至500%增幅、400%增幅至450%增幅，或450%增幅至500%增幅)，例如各相較於全身投與之相同劑量之相同免疫抑制劑在個體中的相應含量。用於測定血漿、血清或血液中之IL-6含量；血漿、血清或血液中之IL-2含量；血漿、血清或血液中之IL-1β含量；血漿、血清或血液中之TNFα含量；血漿、血清或血液中之IL-17A含量；血漿、血清或血液中之IL-22含量；血漿、血清或血液中之干擾素-γ含量；血液Th記憶細胞($CD44^+CD45RB^-CD4^+$細胞)含量；及血細胞中之α4β 7表現量的方法在此項技術中已知。

在一些實例中，本文所述之任何方法能使得以下中之一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：干擾素-γ在GI組織或GI內容物中的含量；IL-1β在

GI組織或GI內容物中的含量；IL-6在GI組織或GI內容物中的含量；IL-22在GI組織或GI內容物中的含量；IL-17A在GI組織或GI內容物中的含量；TNFα在GI組織或GI內容物中的含量；及IL-2在GI組織或GI內容物中的含量，例如相較於未投與療法或未局部投與如本文所揭示之免疫抑制劑之個體中的相應含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之十二指腸組織中之干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之迴腸組織中之干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之空腸組織中的干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之盲腸組織中的干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(本文所述之此範圍

之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之升結腸組織中的干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之橫結腸組織中的干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之降結腸組織中的干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。相應地，在一些實施例中，本文所述方法能使得以下一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者或七者)出現例如1%至99%降幅(或本文所述之此範圍之任何子範圍)：鄰近於一或多個疾病部位之乙狀結腸組織中的干擾素-γ含量；IL-1β含量；IL-6含量；IL-22含量；IL-17A含量；TNFα含量；及IL-2含量。

在一些實施例中，免疫抑制劑藉由不包含全身輸送免疫抑制劑之過程遞送至該位置。

在一些實施例中，免疫抑制劑之投與量為約1 mg至約500 mg。在一些實施例中，免疫抑制劑之投與量為約1 mg至約100 mg。在一些實施例中，免疫抑制劑之投與量為約5 mg至約40 mg。在一些實施例中，環孢靈之投與量為約250至約350 mg。在一些實施例中，他克莫司之投與量為約0.1mg至約5 mg，諸如約0.5 mg、約0.75 mg、約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg或約5 mg。

在一些實施例中，免疫抑制劑之投與量小於當免疫抑制劑全身遞送時有效的量。

在一些實施例中，免疫抑制劑之投與量為誘導劑量。在一些實施例中，此類誘導劑量有效誘導TNF及細胞介素風暴之緩解及急性炎症及病灶之癒合。在一些實施例中，誘導劑量一天投與一次。在一些實施例中，誘導劑量每三天投與一次。在一些實施例中，誘導劑量一週投與一次。在一些實施例中，投與誘導劑量一天一次、每三天一次或一週一次，歷時約6-8週。

在一些實施例中，方法包含以此順序投與(i)作為誘導劑量之量的免疫抑制劑，及(ii)作為維持劑量之量的免疫抑制劑。在一些實施例中，步驟(ii)重複一或多次。在一些實施例中，誘導劑量等於維持劑量。在一些實施例中，誘導劑量大於維持劑量。在一些實施例中，誘導劑量為維持劑量的五倍。在一些實施例中，誘導劑量為維持劑量的兩倍。

在一些實施例中，對於治療個體之相同病症而言，該誘導劑量相同於或高於全身投與的誘導劑量。在更多特定實施例中，對於治療個體之相同病症而言，該誘導劑量相同於或高於全身投與的誘導劑量，且對於治療個體之相同病症而言，該維持劑量低於全身投與的維持劑量。在一些實施例中，對於治療個體之相同病症而言，誘導劑量相同於或高於全身投與的誘導劑量，且對於治療個體之相同病症而言，該維持劑量高於全身投與的維持劑量。

在一些實施例中，免疫抑制劑之誘導劑量及免疫抑制劑之維持劑量各藉由投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物來投與個體，其中該醫藥組合物為一種裝置。在一些實施例中，免疫抑制劑之誘導劑量係以

不同於維持劑量的方式投與個體。舉例而言，誘導劑量可以全身投與。在一些實施例中，誘導劑量可以除經口之外的方式投與。舉例而言，誘導劑量可以直腸投與。舉例而言，誘導劑量可以靜脈內投與。舉例而言，誘導劑量可以皮下投與。在一些實施例中，誘導劑量可以藉由噴霧導管投與。

在一些實施例中，在胃腸道中之位置遞送之免疫抑制劑的濃度比血漿中之免疫抑制劑濃度大10%、25%、50%、75%、100%、200%、300%、400%、500%、1000%、2000%。

在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在作為疾病部位或鄰近於疾病部位之位置的濃度為並非疾病部位或不鄰近於疾病部位之位置的2-100倍。

在一些實施例中，該方法包含以單次推注形式遞送免疫抑制劑於胃腸道中之位置。

在一些實施例中，該方法包含以超過一次推注形式遞送免疫抑制劑於胃腸道中之位置。

在一些實施例中，該方法包含以連續方式遞送免疫抑制劑於胃腸道中之位置。

在一些實施例中，該方法包含免疫抑制劑在胃腸道中之位置遞送20或大於20分鐘之時間段。

在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度小於10 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度小於3 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度小於1 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度小於0.3 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個

體血漿中的濃度小於0.1 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度小於0.01 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得環孢靈在個體血漿中之濃度為約20 ng/ml至約300 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得環孢靈在個體血漿中之濃度為約150 ng/ml至約300 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得環孢靈在個體血漿中之濃度為約20 ng/ml至約200 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得環孢靈在個體血漿中之濃度為約150 ng/ml至約200 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得他克莫司在個體血漿中之濃度為約1 ng/ml至約10 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得他克莫司在個體血漿中之濃度為約1 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得他克莫司在個體血漿中之濃度為約5 ng/ml。在一些實施例中，該方法使得他克莫司在個體血漿中之濃度為約10 ng/ml。在一些實施例中，免疫抑制劑在本文所提供之個體血漿中的濃度值係指$C_{波谷}$，亦即，投與下一個劑量之前的最低濃度值。

在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度C_{max}小於10 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度C_{max}小於3 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度C_{max}小於1 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度C_{max}小於0.3 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度C_{max}小於0.1 μg/ml。在一些實施例中，該方法使得免疫抑制劑在個體血漿中的濃度C_{max}小於0.01 μg/ml。

在一些實施例中，該方法不包含個體直腸遞送免疫抑制劑。

在一些實施例中，該方法不包含經由灌腸劑將免疫抑制劑遞送至個體。

在一些實施例中，該方法不包含經由栓劑將免疫抑制劑遞送至個體。

在一些實施例中，該方法不包含經由滴注將免疫抑制劑遞送至個體直腸。

在一些實施例中，本文所揭示之方法包含使免疫抑制劑在胃腸道中產生治療有效的降解產物。在一些實施例中，該降解產物為治療抗體片段。在一些實施例中，產生治療有效量之降解產物。

在一些實施例中，抗體可為人類化抗體、嵌合抗體、多價抗體或其片段。在一些實施例中，抗體可為scFv-Fc (Sokolowska-Wedzina等人, Mol. Cancer Res. 15(8):1040-1050, 2017)、VHH域(Li等人, Immunol. Lett. 188:89-95, 2017)、VNAR域(Hasler等人, Mol. Immunol. 75:28-37, 2016)、$(scFv)_2$、微型抗體(Kim等人, PLoS One 10(1):e113442, 2014)，或BiTE。在一些實施例中，抗體可為DVD-Ig (Wu等人, Nat. Biotechnol. 25(11):1290-1297, 2007；WO 08/024188；WO 07/024715)，及雙重親和力再靶向抗體(DART)(Tsai等人, Mol. Ther. Oncolytics 3:15024, 2016)、三功能單抗(Chelius等人, MAbs 2(3):309-319, 2010)、具有共用LC的kih IgG (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、互換單抗(Regula等人, EMBO Mol. Med. 9(7):985, 2017)、正交Fab IgG (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7): 838-847, 2015)、2合1-IgG (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、IgG-scFv (Cheal等人, Mol. Cancer Ther. 13(7):1803-1812, 2014)、scFv2-Fc (Natsume等人, J. Biochem. 140(3):359-368, 2006)、雙功能奈米抗體(Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、

串聯抗體(Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、DART-Fc (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、scFv-HSA-scFv (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、DNL-Fab3 (Kontermann等人, Drug Discovery Today 20(7):838-847, 2015)、DAF (二合一或四合一)、DutaMab、DT-IgG、杵臼共用LC、杵臼組裝體、電荷配對抗體、Fab臂交換抗體、SEED體、三功能單抗、LUZ-Y、Fcab、kλ體、正交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG(L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zy體、DVI-IgG、奈米抗體(例如來源於雙峰駝(Camelus bactriamus)、單峰駝(Calelus dromaderius)或羊駝(Lama paccos)的抗體)(美國專利第5,759,808號；Stijlemans等人, J. Biol. Chem. 279:1256-1261, 2004；Dumoulin等人, Nature 424:783-788, 2003；及Pleschberger等人, Bioconjugate Chem. 14:440-448, 2003)、奈米抗體-HSA、雙功能抗體(例如Poljak, Structure 2(12):1121-1123, 1994；Hudson等人, J. Immunol. Methods 23(1-2):177-189, 1999)、TandAb (Reusch等人, mAbs 6(3):727-738, 2014)、sc雙功能抗體(Cuesta等人, Trends in Biotechnol. 28(7):355-362, 2010)、sc雙功能抗體-CH3 (Sanz等人, Trends in Immunol. 25(2):85-91, 2004)、雙功能抗體-CH3 (Guo等人，三重體、微型抗體(miniantibody)、微型抗體(minibody)、TriBi微型抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFV2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、sc雙功能抗體-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc、胞內抗體(Huston等人, Human

Antibodies 10(3-4):127-142, 2001；Wheeler等人, Mol. Ther. 8(3):355-366, 2003；Stocks, Drug Discov. Today 9(22):960-966, 2004)、對接與鎖定雙特異性抗體、ImmTAC、HSA體、sc雙功能抗體-HSA、串聯scFv、IgG-IgG、Cov-X體及scFv1-PEG-scFv2。

抗體之抗原結合片段之非限制性實例包括Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段及Fab'片段。抗體之抗原結合片段之其他實例為IgG之抗原結合片段(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段)(例如人類或人類化IgG(例如人類或人類化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)之抗原結合片段)；IgA之抗原結合片段(例如IgA1或IgA2之抗原結合片段)(例如人類或人類化IgA(例如人類或人類化IgA1或IgA2)之抗原結合片段)；IgD之抗原結合片段(例如人類或人類化IgD之抗原結合片段)；IgE之抗原結合片段(例如人類或人類化IgE之抗原結合片段)；或IgM之抗原結合片段(例如人類或人類化IgM之抗原結合片段)。

在一些實施例中，抗體可為IgNAR、雙特異性抗體(Milstein及Cuello, Nature 305:537-539, 1983；Suresh等人, Methods in Enzymology 121:210, 1986；WO 96/27011；Brennan等人, Science 229:81, 1985；Shalaby等人, J. Exp. Med. 175:217-225, 1992；Kolstelny等人, J. Immunol. 148(5):1547-1553, 1992；Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, 1993；Gruber等人, J. Immunol. 152:5368, 1994；Tutt等人, J. Immunol. 147:60, 1991)、雙特異性雙功能抗體、三功能抗體(Schoonooghe等人, BMC Biotechnol. 9:70, 2009)、四功能抗體、scFv-Fc杵臼、scFv-Fc-scFv、$(Fab'scFv)_2$、V-IgG、IvG-V、雙V域IgG、重鏈免疫球蛋白或駱駝科(Holt等人, Trends Biotechnol.

21(11):484-490, 2003)、胞內抗體、單株抗體(例如人類或人類化單株抗體)、異結合物抗體(例如美國專利第4,676,980號)、線性抗體(Zapata等人, Protein Eng. 8(10:1057-1062, 1995)、三特異性抗體(Tutt等人, J. Immunol. 147:60, 1991)、串聯Fabs免疫球蛋白(WO 15/103072)，或人類化駱駝科抗體。

在一些實施例中，相對於全身投與免疫抑制劑的方法，包含以本文所揭示之方式投與免疫抑制劑的方法引起免疫抑制特性減小。

在一些實施例中，相對於全身投與免疫抑制劑之方法，包含以本文所揭示之方式投與免疫抑制劑的方法引起免疫原性減小。

以免疫腫瘤學療法治療個體結腸炎的方法

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之如本文所揭示之結腸炎的方法，包含使免疫抑制劑在個體之鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置釋放，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物，其中該結腸炎與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療該個體相關。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置且該方法包含向該個體經口投與醫藥組合物。

在一些實施例中，一或多種免疫腫瘤學藥劑中之至少一者為化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑為化學治療免疫調節劑。在一些實施例中，化學治療免疫調節劑為免疫檢查點抑制劑。

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑靶向免疫檢查點蛋白或減少免疫檢查點蛋白的活性，該免疫檢查點蛋白選自由以下組成之群：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素2 (IL 2)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)、IL 10、轉形生長因子-β (TGFβ)、T細胞免疫球蛋白

及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、MHC II類-LAG3、4 1BB-4 1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7 H3、B7 H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2)、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIRs、ILTs及LIRs、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白(Neuropilin)、CD160、CD30及CD155。

在一些實例中，免疫檢查點抑制劑選自由以下組成之群：優瑞路單抗(Urelumab)、PF 05082566、MEDI6469、TRX518、瓦里木單抗(Varlilumab)、CP 870893、派立珠單抗(Pembrolizumab) (PD1)、納武單抗(Nivolumab) (PD1)、阿特唑單抗(Atezolizumab) (先前為MPDL3280A) (PDL1)、MEDI4736 (PD-L1)、艾維路單抗(Avelumab) (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS 986016、MGA271、利瑞路單抗(Lirilumab)、IPH2201、艾瑪圖單抗(Emactuzumab)、INCB024360、高倫替布(Galunisertib)、尤洛庫單抗(Ulocuplumab)、BKT140、巴維昔單抗(Bavituximab)、CC 90002、貝伐單抗(Bevacizumab)及MNRP1685A，及MGA271。

在一些實例中，免疫檢查點抑制劑靶向CTLA-4或減少CTLA-4活性。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，抗體為伊匹單抗(ipilimumab)或曲美單抗(tremelimumab)。

在一些實例中，免疫檢查點抑制劑靶向PD1或PD-L1。在一些實例中，免疫檢查點抑制劑係選自納武單抗(nivolumab)、蘭布諾單抗(lambroizumab)及BMS-936559。

在一些實施例中，一或多種免疫腫瘤學藥劑中之至少一者為能夠表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞。在一些實施例中，一或多種免疫腫瘤學藥劑中之至少一者為PI-3-激酶抑制劑。

在一些實施例中，以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療個體進一步包含以免疫抑制劑治療個體。

在一些實施例中，本文提供一種使投與免疫腫瘤學藥劑之個體之結腸炎之發展減緩的方法，包含使免疫抑制劑在個體之鄰近於一或多個疾病部位的胃腸道位置釋放，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為可攝入裝置。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置且該方法包含向該個體經口投與醫藥組合物。

在此等方法之一些實施例中，在如本文所述向個體投與包含本文所述之任何裝置的醫藥組合物之前，向該個體投與至少一次劑量之免疫腫瘤學藥劑。在此等方法之一些實施例中，在投與第一劑量之免疫腫瘤學藥劑之前，首先向個體投與如本文所述之任何裝置。在此等方法之一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑與本文所述之裝置基本上同時投與。

本文亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：向該個體投與第一

劑量之免疫腫瘤學藥劑；監測結腸炎之一或多種生物標記、標記或症狀(例如，本文所述或此項技術中已知之任何生物標記、標記或症狀)；鑑別生物標記或標記達到一定含量或具有結腸炎症狀的個體；及使免疫抑制劑在個體之鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為可攝入裝置。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置且該方法包含向該個體經口投與醫藥組合物。

本文亦提供使患有癌症且投與免疫腫瘤學藥劑之個體之結腸炎之嚴重程度降低的方法，包括向該個體投與本文所述之任何裝置。

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之結腸炎的方法，包含：

確定該個體患有與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療該個體相關之結腸炎；及

使免疫抑制劑在個體之鄰近於一或多個結腸炎部位之胃腸道位置釋放，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為可攝入裝置。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置且該方法包含向該個體經口投與醫藥組合物。

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之結腸炎的方法，包含：

確定該個體患有與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療個體相關之結腸炎；及

向該個體投與包含本文所述之任何免疫抑制劑的可攝入裝置，以治療該結腸炎。

在一些實施例中，本文提供一種治療結腸炎的方法，

包含使免疫抑制劑在已確定患有與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療

個體相關之結腸炎的個體之胃腸道位置處釋放，其中該位置鄰近於一或多個結腸炎部位，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物為可攝入裝置。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置且該方法包含向該個體經口投與醫藥組合物。

在一些實施例中，本文提供一種治療結腸炎的方法，包含向已確定患有與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療個體相關之結腸炎的個體投與包含本文所述之任何免疫抑制劑的可攝入裝置。

在一些實施例中，本文提供一種包含本文所述之任何免疫抑制劑的可攝入裝置，用於治療與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療個體相關之結腸炎。

監測疾病進展

在一些實施例中，本文所提供之方法包含監測疾病進展。在一些實施例中，監測疾病進展包含量測IBD血清學標記含量。在一些實施例中，監測疾病進展包含測定釋放位置處之黏膜癒合。在一些實施例中，監測疾病進展包含測定在免疫抑制劑投與後之約6-8週期間或約52週期間的克羅恩氏病活動指數(CDAI)。在一些實施例中，監測疾病進展包含在免疫抑制劑投與後測定哈維-布拉德肖指數(Harvey-Bradshaw Index，HBI)。可能的標記可以包括以下：抗聚醣抗體：抗釀酒酵母(ASCA)；抗昆布二糖苷(ALCA)；抗殼二糖苷(ACCA)；抗甘露二糖苷(AMCA)；抗昆布醣(anti-laminarin)(抗L)；抗甲殼素(抗C)抗體：抗外膜孔蛋白C(抗OmpC)、抗Cbir1鞭毛蛋白；抗12抗體；靶向外分泌胰臟之自體抗體(PAB)；核周抗嗜中性球抗體(pANCA)。在一些實施例中，監測疾病進展

包含在免疫抑制劑投與後的約1-14週(諸如約6-8週)期間(包括在6-8週時間點)，量測血清中的免疫抑制劑含量。在一些實施例中，監測疾病進展包含在免疫抑制劑投與後的約52週期間(包括在52週時間點)量測血清中的免疫抑制劑含量。

患者病狀、診斷及治療

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含以下中之一或多者：

a)鑑別患有胃腸道疾病之個體，例如藉由內視鏡檢或結腸鏡檢查；

b)測定疾病嚴重程度，例如參考梅歐臨床分數(梅歐Clinic Score)、克羅恩氏病活動指數(CDAI)、哈維-布拉德肖指數(HBI)或上述之組合；

c)確定疾病位置，例如根據指示疾病之病灶的存在所確定；

d)評估個體之治療適合性，例如藉由測定個體腸胃道之通暢(例如若適應症為小腸疾病、全結腸炎、克羅恩氏病，或若患者患有狹窄或瘺)；

e)投與誘導劑量或維持劑量之藥物，諸如免疫抑制劑或諸如有效治療IBD病狀之另一種藥物；

f)監測疾病進展，例如參考梅歐臨床分數、克羅恩氏病活動指數(CDAI)、哈維-布拉德肖指數(HBI)、PRO、PRO2或PRO3工具，或上述之組合；及/或

g)視情況重複步驟e)及f)一或多次，例如在免疫抑制劑投與後的約1-14週期間，諸如約6-8週，包括6-8週時間點，或在免疫抑制劑投與後的約52週期間，包括52週時間點。

如本文所用，誘導劑量為可以在例如治療過程之開始投與且高於在治療期間所投與之維持劑量的藥物劑量，誘導劑量亦可在治療期間投與，

例如若患者之病狀變得惡化。

如本文所用，維持劑量為重複提供的藥物劑量，例如以規則的給藥間隔。

在一些實施例中，免疫抑制劑自可攝入裝置釋放。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文a)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文b)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文c)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文d)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文e)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文f)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文g)。

在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文a)及b)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文a)及c)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的

胃腸道疾病治療方法包含上文a)及d)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文a)及e)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文a)及f)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文a)及g)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文b)及c)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文b)及d)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文b)及e)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文b)及f)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文b)及g)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文c)及d)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文c)及e)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文c)及f)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文c)及g)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一

或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文d)及e)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文d)及f)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文d)及g)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文e)及f)。在本文的一些實施例中，包含使免疫抑制劑在鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放的胃腸道疾病治療方法包含上文g)。

在一些實施例中，本文中的一或多個步驟a)至e)包含胃腸道之內視鏡檢。在一些實施例中，本文中的一或多個步驟a)至e)包含胃腸道之結腸鏡檢查。在一些實施例中，本文中的一或多個步驟a)至d)進行一或多次。在一些實施例中，此一或多個步驟a)至d)中之此一或多者係在免疫抑制劑於鄰近於一或多個疾病部位之胃腸道位置處釋放之後進行。

在一些實施例中，方法包含在步驟e)中投與誘導劑量之後投與一或多次維持劑量。在一些實施例中，免疫抑制劑之誘導劑量及免疫抑制劑之維持劑量各藉由投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物來投與個體。在一些實施例中，免疫抑制劑之誘導劑量係以不同於維持劑量的方式投與個體。舉例而言，可以全身投與維持劑量，同時使用裝置局部投與維持劑量。在一個實施例中，全身投與維持劑量，且使用裝置每1、2、3、4、5、6、7、10、15、20、25、30、35、40或45天投與誘導劑量。在另一個實施例中，全身投與維持劑量，且當偵測到或懷疑疾病發作時投與誘導劑量。

在一些實施例中，誘導劑量為以如本文所揭示之可攝入裝置投與之免疫抑制劑的劑量。在一些實施例中，維持劑量為以如本文所揭示之可攝入裝置投與之免疫抑制劑的劑量。

在一些實施例中，誘導劑量為以如本文所揭示之可攝入裝置投與之免疫抑制劑的劑量。在一些實施例中，維持劑量為全身遞送(諸如口服錠劑或膠囊，或皮下或靜脈內)之免疫抑制劑的劑量。

在一些實施例中，誘導劑量為全身遞送(諸如口服錠劑或膠囊，或皮下或靜脈內)之免疫抑制劑的劑量。在一些實施例中，維持劑量為以如本文所揭示之可攝入裝置投與之免疫抑制劑的劑量。

在一些實施例中，誘導劑量為以如本文所揭示之可攝入裝置投與之免疫抑制劑的劑量。在一些實施例中，維持劑量為全身遞送(諸如口服錠劑或膠囊，或皮下或靜脈內)之如本文所揭示之第二藥劑的劑量。

在一些實施例中，誘導劑量為全身遞送(諸如口服錠劑或膠囊，或皮下或靜脈內)之如本文所揭示之第二藥劑的劑量。在一些實施例中，維持劑量為以如本文所揭示之可攝入裝置投與之免疫抑制劑的劑量。

在本文所提供之方法之一個實施例中，患者先前未經免疫抑制劑治療。在一個實施例中，胃腸發炎病症為發炎性腸病。在一個實施例中，發炎性腸病為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。在一個實施例中，發炎性腸病為潰瘍性結腸炎且反應係選自臨床反應、黏膜癒合及緩解。在某些實施例中，當梅歐臨床分數＜2且無個別子分數＞1時，確定患者經誘導而發生緩解，亦稱為臨床緩解。在某些實施例中，當確定患者之內視鏡檢子分數為0或1時，確定已發生黏膜癒合，如藉由撓性乙狀結腸鏡檢查所評估。在某些此類實施例中，經歷黏膜癒合之患者經確定具有內視鏡檢子分數0。在

某些實施例中，當患者之MCS相對於基線出現3點降低及30%減小且直腸出血子分數出現＞1點降低或絕對直腸出血分數為0或1時，確定已發生臨床反應。

在一些實施例中，方法包含基本上在釋放免疫抑制劑的同時鑑別疾病部位。

在一些實施例中，方法包含監測疾病進展。在一些實施例中，監測疾病進展包含在免疫抑制劑投與後的約1-14週(諸如約6-8週)期間，包括在6-8週時間點，或在免疫抑制劑投與後的約52週期間，包括在52週時間點，量測個體體重。在一些實施例中，監測疾病進展包含量測個體之食物攝取量；量測個體糞便中之血液含量；量測個體之腹痛程度；及/或上述之組合，例如在免疫抑制劑投與後之約1-14週期間，諸如約6-8週，包括在6-8週時間點，或在免疫抑制劑投與後之約52週期間，包括在52週時間點。

在一些實施例中，方法包含以噴霧導管投與免疫抑制劑。舉例而言，以噴霧導管投與免疫抑制劑可以在上文步驟(e)中進行。

在一些實施例中，方法不包含以噴霧導管投與免疫抑制劑。

在一些實施例中，可以利用獲自細胞培養分析及動物研究之資料調配任何指定免疫抑制劑之適當劑型。任何免疫抑制劑之效用及劑量可以由健康照護專業人士或獸醫學專業人士使用此項技術中已知之方法以及藉由對個體(例如人類)之一或多種疾病症狀之觀察結果來確定。某些因素可能會影響為有效治療個體(例如疾病或病症之嚴重程度、先前療法、個體之總體健康狀況及/或年齡，及其他疾病之存在)所必需的劑型及時序。

例示性劑量包括每公斤個體重量本文所述之免疫抑制劑中之任一者

的毫克或微克量(例如約50 μg/kg至約3 mg/kg；約100 μg/kg至約2.5 mg/kg；約100 μg/kg至約2.0 mg/kg；約500 μg/kg至約1.5 mg/kg；約500 μg/kg至約1.5 mg/kg；或約800 μg/kg至約1.2 mg/kg)。例示性劑量亦可包括每公斤個體重量本文所述之一或多種額外治療劑中任一或多者的毫克或微克量(例如關於各投與之額外治療劑，約1 μg/kg至約500 mg/kg；約100 μg/kg至約500 mg/kg；約100 μg/kg至約50 mg/kg；約10 μg/kg至約5 mg/kg；約10 μg/kg至約0.5 mg/kg；或約1 μg/kg至約50 μg/kg)。通常，起初投與相對較低劑量，且主治保健專家或獸醫專家(在無治療應用的情況下)或研究人員(當還處於研發階段時)可在後期逐漸提高劑量，直至獲得適當反應為止。此外，應理解，任何特定個體之特定劑量將視各種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、個體之年齡、體重、一般健康、性別及飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄率及免疫抑制劑或任何額外治療劑之活體內半衰期。

在一些實施例中，進一步向個體投與另一種治療劑(例如本文所述之任何其他治療劑)。另一種治療劑投與個體可基本上與免疫抑制劑或包含其之醫藥組合物的投與同時進行及/或在一或多個其他時間點進行。在一些實施例中，另一種治療劑連同免疫抑制劑一起調配(例如使用本文所述之任何調配物實例)。

在一些實施例中，免疫抑制劑之劑量投與個體至少一個月一次(例如一個月至少兩次、一個月至少三次、一個月至少四次、一週至少一次、一週至少兩次、一週三次、一天一次，或一天兩次)。免疫抑制劑可以長期投與個體。長期療法包括任何形式之重複投藥歷時延長的時間段，諸如重複投藥歷時一或多個月、一個月與一年之間、一或多年、超過五年、超過

10年、超過15年、超過20年、超過25年、超過30年、超過35年、超過40年、超過45年或更長。替代地或另外，可以投與長期療法。長期療法可包括規則投藥，例如一天一或多次、一週一或多次或一個月一或多次。舉例而言，長期療法可以包括約每兩週(例如約每10天至18天)投藥(例如靜脈內投藥)。

適合劑量可以為有效產生所需治療效果之最低劑量的量。此類有效劑量通常視本文所述之因素而定。必要時，免疫抑制劑之有效日劑量可以在整日之適當間隔時間分開投與之兩次、三次、四次、五次或六次或超過六次亞劑量投與，視情況以單位劑型投與。

在一些實例中，使用本文所述之任何組合物或裝置投與免疫抑制劑能在以下時間段內在個體中引起治療開始(例如本文所述之任何疾病之一或多種症狀及/或標記之數目、嚴重程度或持續時間減少)或藥物-標靶接合：使用本文所述之任何裝置或組合物投與免疫抑制劑之劑量的約10分鐘至約10小時、約10分鐘至約9小時、約10分鐘至約8小時、約10分鐘至約7小時、約10分鐘至約6小時、約10分鐘至約5小時、約10分鐘至約4.5小時、約10分鐘至約4小時、約10分鐘至約3.5小時、約10分鐘至約3小時、約10分鐘至約2.5小時、約10分鐘至約2小時、約10分鐘至約1.5小時、約10分鐘至約1小時、約10分鐘至約55分鐘、約10分鐘至約50分鐘、約10分鐘至約45分鐘、約10分鐘至約40分鐘、約10分鐘至約35分鐘、約10分鐘至約30分鐘、約10分鐘至約25分鐘、約10分鐘至約20分鐘、約10分鐘至約15分鐘、約15分鐘至約10小時、約15分鐘至約9小時、約15分鐘至約8小時、約15分鐘至約7小時、約15分鐘至約6小時、約15分鐘至約5小時、約15分鐘至約4.5小時、約15分鐘至約4小時、約15分鐘至約3.5小時、約

15分鐘至約3小時、約15分鐘至約2.5小時、約15分鐘至約2小時、約15分鐘至約1.5小時、約15分鐘至約1小時、約15分鐘至約55分鐘、約15分鐘至約50分鐘、約15分鐘至約45分鐘、約15分鐘至約40分鐘、約15分鐘至約35分鐘、約15分鐘至約30分鐘、約15分鐘至約25分鐘、約15分鐘至約20分鐘、約20分鐘至約10小時、約20分鐘至約9小時、約20分鐘至約8小時、約20分鐘至約7小時、約20分鐘至約6小時、約20分鐘至約5小時、約20分鐘至約4.5小時、約20分鐘至約4小時、約20分鐘至約3.5小時、約20分鐘至約3小時、約20分鐘至約2.5小時、約20分鐘至約2小時、約20分鐘至約1.5小時、約20分鐘至約1小時、約20分鐘至約55分鐘、約20分鐘至約50分鐘、約20分鐘至約45分鐘、約20分鐘至約40分鐘、約20分鐘至約35分鐘、約20分鐘至約30分鐘、約20分鐘至約25分鐘、約25分鐘至約10小時、約25分鐘至約9小時、約25分鐘至約8小時、約25分鐘至約7小時、約25分鐘至約6小時、約25分鐘至約5小時、約25分鐘至約4.5小時、約25分鐘至約4小時、約25分鐘至約3.5小時、約25分鐘至約3小時、約25分鐘至約2.5小時、約25分鐘至約2小時、約25分鐘至約1.5小時、約25分鐘至約1小時、約25分鐘至約55分鐘、約25分鐘至約50分鐘、約25分鐘至約45分鐘、約25分鐘至約40分鐘、約25分鐘至約35分鐘、約25分鐘至約30分鐘、約30分鐘至約10小時、約30分鐘至約9小時、約30分鐘至約8小時、約30分鐘至約7小時、約30分鐘至約6小時、約30分鐘至約5小時、約30分鐘至約4.5小時、約30分鐘至約4小時、約30分鐘至約3.5小時、約30分鐘至約3小時、約30分鐘至約2.5小時、約30分鐘至約2小時、約30分鐘至約1.5小時、約30分鐘至約1小時、約30分鐘至約55分鐘、約30分鐘至約50分鐘、約30分鐘至約45分鐘、約30分鐘至約40分鐘、約30分鐘至約35分

鐘、約35分鐘至約10小時、約35分鐘至約9小時、約35分鐘至約8小時、約35分鐘至約7小時、約35分鐘至約6小時、約35分鐘至約5小時、約35分鐘至約4.5小時、約35分鐘至約4小時、約35分鐘至約3.5小時、約35分鐘至約3小時、約35分鐘至約2.5小時、約35分鐘至約2小時、約35分鐘至約1.5小時、約35分鐘至約1小時、約35分鐘至約55分鐘、約35分鐘至約50分鐘、約35分鐘至約45分鐘、約35分鐘至約40分鐘、約40分鐘至約10小時、約40分鐘至約9小時、約40分鐘至約8小時、約40分鐘至約7小時、約40分鐘至約6小時、約40分鐘至約5小時、約40分鐘至約4.5小時、約40分鐘至約4小時、約40分鐘至約3.5小時、約40分鐘至約3小時、約40分鐘至約2.5小時、約40分鐘至約2小時、約40分鐘至約1.5小時、約40分鐘至約1小時、約40分鐘至約55分鐘、約40分鐘至約50分鐘、約40分鐘至約45分鐘、約45分鐘至約10小時、約45分鐘至約9小時、約45分鐘至約8小時、約45分鐘至約7小時、約45分鐘至約6小時、約45分鐘至約5小時、約45分鐘至約4.5小時、約45分鐘至約4小時、約45分鐘至約3.5小時、約45分鐘至約3小時、約45分鐘至約2.5小時、約45分鐘至約2小時、約45分鐘至約1.5小時、約45分鐘至約1小時、約45分鐘至約55分鐘、約45分鐘至約50分鐘、約50分鐘至約10小時、約50分鐘至約9小時、約50分鐘至約8小時、約50分鐘至約7小時、約50分鐘至約6小時、約50分鐘至約5小時、約50分鐘至約4.5小時、約50分鐘至約4小時、約50分鐘至約3.5小時、約50分鐘至約3小時、約50分鐘至約2.5小時、約50分鐘至約2小時、約50分鐘至約1.5小時、約50分鐘至約1小時、約50分鐘至約55分鐘、約55分鐘至約10小時、約55分鐘至約9小時、約55分鐘至約8小時、約55分鐘至約7小時、約55分鐘至約6小時、約55分鐘至約5小時、約55分鐘至約4.5小時、

約55分鐘至約4小時、約55分鐘至約3.5小時、約55分鐘至約3小時、約55分鐘至約2.5小時、約55分鐘至約2小時、約55分鐘至約1.5小時、約55分鐘至約1小時、約1小時至約10小時、約1小時至約9小時、約1小時至約8小時、約1小時至約7小時、約1小時至約6小時、約1小時至約5小時、約1小時至約4.5小時、約1小時至約4小時、約1小時至約3.5小時、約1小時至約3小時、約1小時至約2.5小時、約1小時至約2小時、約1小時至約1.5小時、約1.5小時至約10小時、約1.5小時至約9小時、約1.5小時至約8小時、約1.5小時至約7小時、約1.5小時至約6小時、約1.5小時至約5小時、約1.5小時至約4.5小時、約1.5小時至約4小時、約1.5小時至約3.5小時、約1.5小時至約3小時、約1.5小時至約2.5小時、約1.5小時至約2小時、約2小時至約10小時、約2小時至約9小時、約2小時至約8小時、約2小時至約7小時、約2小時至約6小時、約2小時至約5小時、約2小時至約4.5小時、約2小時至約4小時、約2小時至約3.5小時、約2小時至約3小時、約2小時至約2.5小時、約2.5小時至約10小時、約2.5小時至約9小時、約2.5小時至約8小時、約2.5小時至約7小時、約2.5小時至約6小時、約2.5小時至約5小時、約2.5小時至約4.5小時、約2.5小時至約4小時、約2.5小時至約3.5小時、約2.5小時至約3小時、約3小時至約10小時、約3小時至約9小時、約3小時至約8小時、約3小時至約7小時、約3小時至約6小時、約3小時至約5小時、約3小時至約4.5小時、約3小時至約4小時、約3小時至約3.5小時、約3.5小時至約10小時、約3.5小時至約9小時、約3.5小時至約8小時、約3.5小時至約7小時、約3.5小時至約6小時、約3.5小時至約5小時、約3.5小時至約4.5小時、約3.5小時至約4小時、約4小時至約10小時、約4小時至約9小時、約4小時至約8小時、約4小時至約7小時、約4小時至約6

小時、約4小時至約5小時、約4小時至約4.5小時、約4.5小時至約10小時、約4.5小時至約9小時、約4.5小時至約8小時、約4.5小時至約7小時、約4.5小時至約6小時、約4.5小時至約5小時、約5小時至約10小時、約5小時至約9小時、約5小時至約8小時、約5小時至約7小時、約5小時至約6小時、約6小時至約10小時、約6小時至約9小時、約6小時至約8小時、約6小時至約7小時、約7小時至約10小時、約7小時至約9小時、約7小時至約8小時、約8小時至約10小時、約8小時至約9小時，約9小時至約10小時。藥物-標靶接合可以如例如Simon GM, Niphakis MJ, Cravatt BF, Nature chemical biology. 2013;9(4):200-205中所揭示來測定，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，使用本文所述之任何裝置或組合物投與免疫抑制劑能使得治療(例如本文所述之任何病症在個體中之一或多種症狀及/或標記之數目、嚴重程度及/或持續時間的減少)在個體中維持以下時間段：首先使用本文所述之任何組合物或裝置投與免疫抑制劑之後的約1小時至約30天、約1小時至約28天、約1小時至約26天、約1小時至約24天、約1小時至約22天、約1小時至約20天、約1小時至約18天、約1小時至約16天、約1小時至約14天、約1小時至約12天、約1小時至約10天、約1小時至約8天、約1小時至約6天、約1小時至約5天、約1小時至約4天、約1小時至約3天、約1小時至約2天、約1小時至約1天、約1小時至約12小時、約1小時至約6小時、約1小時至約3小時、約3小時至約30天、約3小時至約28天、約3小時至約26天、約3小時至約24天、約3小時至約22天、約3小時至約20天、約3小時至約18天、約3小時至約16天、約3小時至約14天、約3小時至約12天、約3小時至約10天、約3小時至約8天、約3小時至約6天、約

3小時至約5天、約3小時至約4天、約3小時至約3天、約3小時至約2天、約3小時至約1天、約3小時至約12小時、約3小時至約6小時、約6小時至約30天、約6小時至約28天、約6小時至約26天、約6小時至約24天、約6小時至約22天、約6小時至約20天、約6小時至約18天、約6小時至約16天、約6小時至約14天、約6小時至約12天、約6小時至約10天、約6小時至約8天、約6小時至約6天、約6小時至約5天、約6小時至約4天、約6小時至約3天、約6小時至約2天、約6小時至約1天、約6小時至約12小時、約12小時至約30天、約12小時至約28天、約12小時至約26天、約12小時至約24天、約12小時至約22天、約12小時至約20天、約12小時至約18天、約12小時至約16天、約12小時至約14天、約12小時至約12天、約12小時至約10天、約12小時至約8天、約12小時至約6天、約12小時至約5天、約12小時至約4天、約12小時至約3天、約12小時至約2天、約12小時至約1天、約1天至約30天、約1天至約28天、約1天至約26天、約1天至約24天、約1天至約22天、約1天至約20天、約1天至約18天、約1天至約16天、約1天至約14天、約1天至約12天、約1天至約10天、約1天至約8天、約1天至約6天、約1天至約5天、約1天至約4天、約1天至約3天、約1天至約2天、約2天至約30天、約2天至約28天、約2天至約26天、約2天至約24天、約2天至約22天、約2天至約20天、約2天至約18天、約2天至約16天、約2天至約14天、約2天至約12天、約2天至約10天、約2天至約8天、約2天至約6天、約2天至約5天、約2天至約4天、約2天至約3天、約3天至約30天、約3天至約28天、約3天至約26天、約3天至約24天、約3天至約22天、約3天至約20天、約3天至約18天、約3天至約16天、約3天至約14天、約3天至約12天、約3天至約10天、約3天至約8天、約3天至約6天、

約3天至約5天、約3天至約4天、約4天至約30天、約4天至約28天、約4天至約26天、約4天至約24天、約4天至約22天、約4天至約20天、約4天至約18天、約4天至約16天、約4天至約14天、約4天至約12天、約4天至約10天、約4天至約8天、約4天至約6天、約4天至約5天、約5天至約30天、約5天至約28天、約5天至約26天、約5天至約24天、約5天至約22天、約5天至約20天、約5天至約18天、約5天至約16天、約5天至約14天、約5天至約12天、約5天至約10天、約5天至約8天、約5天至約6天、約6天至約30天、約6天至約28天、約6天至約26天、約6天至約24天、約6天至約22天、約6天至約20天、約6天至約18天、約6天至約16天、約6天至約14天、約6天至約12天、約6天至約10天、約6天至約8天、約8天至約30天、約8天至約28天、約8天至約26天、約8天至約24天、約8天至約22天、約8天至約20天、約8天至約18天、約8天至約16天、約8天至約14天、約8天至約12天、約8天至約10天、約10天至約30天、約10天至約28天、約10天至約26天、約10天至約24天、約10天至約22天、約10天至約20天、約10天至約18天、約10天至約16天、約10天至約14天、約10天至約12天、約12天至約30天、約12天至約28天、約12天至約26天、約12天至約24天、約12天至約22天、約12天至約20天、約12天至約18天、約12天至約16天、約12天至約14天、約14天至約30天、約14天至約28天、約14天至約26天、約14天至約24天、約14天至約22天、約14天至約20天、約14天至約18天、約14天至約16天、約16天至約30天、約16天至約28天、約16天至約26天、約16天至約24天、約16天至約22天、約16天至約20天、約16天至約18天、約18天至約30天、約18天至約28天、約18天至約26天、約18天至約24天、約18天至約22天、約18天至約20天、約20天至約30天、

約20天至約28天、約20天至約26天、約20天至約24天、約20天至約22天、約22天至約30天、約22天至約28天、約22天至約26天、約22天至約24天、約24天至約30天、約24天至約28天、約24天至約26天、約26天至約30天、約26天至約28天，或約28天至約30天。本文所述疾病之症狀及/或標記之非限制性實例描述於下文。

舉例而言，首先使用本文所述之任何組合物或裝置投與免疫抑制劑後，治療能使得個體之GI組織中之干擾素-γ含量、GI組織中之IL-1β含量、GI組織中之IL-6含量、GI組織中之IL-22含量、GI組織中之IL-17A含量、GI組織中之TNFα含量、GI組織中之IL-2含量及內視鏡檢分數中的一或多者(例如兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或九者)出現降低(例如相較於治療之前的個體中之含量，或相較於患有類似疾病、但接受安慰劑或不同療法之個體或個體群體)(例如約1小時至約30天之時間段(例如或本文中之任何子範圍))(例如約1%至約99%降幅、約1%至約95%降幅、約1%至約90%降幅、約1%至約85%降幅、約1%至約80%降幅、約1%至約75%降幅、約1%至約70%降幅、約1%至約65%降幅、約1%至約60%降幅、約1%至約55%降幅、約1%至約50%降幅、約1%至約45%降幅、約1%至約40%降幅、約1%至約35%降幅、約1%至約30%降幅、約1%至約25%降幅、約1%至約20%降幅、約1%至約15%降幅、約1%至約10%降幅、約1%至約5%降幅、約5%至約99%降幅、約5%至約95%降幅、約5%至約90%降幅、約5%至約85%降幅、約5%至約80%降幅、約5%至約75%降幅、約5%至約70%降幅、約5%至約65%降幅、約5%至約60%降幅、約5%至約55%降幅、約5%至約50%降幅、約5%至約45%降幅、約5%至約40%降幅、約5%至約35%降幅、約5%至約30%降幅、約

5%至約25%降幅、約5%至約20%降幅、約5%至約15%降幅、約5%至約10%降幅、約10%至約99%降幅、約10%至約95%降幅、約10%至約90%降幅、約10%至約85%降幅、約10%至約80%降幅、約10%至約75%降幅、約10%至約70%降幅、約10%至約65%降幅、約10%至約60%降幅、約10%至約55%降幅、約10%至約50%降幅、約10%至約45%降幅、約10%至約40%降幅、約10%至約35%降幅、約10%至約30%降幅、約10%至約25%降幅、約10%至約20%降幅、約10%至約15%降幅、約15%至約99%降幅、約15%至約95%降幅、約15%至約90%降幅、約15%至約85%降幅、約15%至約80%降幅、約15%至約75%降幅、約15%至約70%降幅、約15%至約65%降幅、約15%至約60%降幅、約15%至約55%降幅、約15%至約50%降幅、約15%至約45%降幅、約15%至約40%降幅、約15%至約35%降幅、約15%至約30%降幅、約15%至約25%降幅、約15%至約20%降幅、約20%至約99%降幅、約20%至約95%降幅、約20%至約90%降幅、約20%至約85%降幅、約20%至約80%降幅、約20%至約75%降幅、約20%至約70%降幅、約20%至約65%降幅、約20%至約60%降幅、約20%至約55%降幅、約20%至約50%降幅、約20%至約45%降幅、約20%至約40%降幅、約20%至約35%降幅、約20%至約30%降幅、約20%至約25%降幅、約25%至約99%降幅、約25%至約95%降幅、約25%至約90%降幅、約25%至約85%降幅、約25%至約80%降幅、約25%至約75%降幅、約25%至約70%降幅、約25%至約65%降幅、約25%至約60%降幅、約25%至約55%降幅、約25%至約50%降幅、約25%至約45%降幅、約25%至約40%降幅、約25%至約35%降幅、約25%至約30%降幅、約30%至約99%降幅、約30%至約95%降幅、約30%至約90%降幅、約

30%至約85%降幅、約30%至約80%降幅、約30%至約75%降幅、約30%至約70%降幅、約30%至約65%降幅、約30%至約60%降幅、約30%至約55%降幅、約30%至約50%降幅、約30%至約45%降幅、約30%至約40%降幅、約30%至約35%降幅、約35%至約99%降幅、約35%至約95%降幅、約35%至約90%降幅、約35%至約85%降幅、約35%至約80%降幅、約35%至約75%降幅、約35%至約70%降幅、約35%至約65%降幅、約35%至約60%降幅、約35%至約55%降幅、約35%至約50%降幅、約35%至約45%降幅、約35%至約40%降幅、約40%至約99%降幅、約40%至約95%降幅、約40%至約90%降幅、約40%至約85%降幅、約40%至約80%降幅、約40%至約75%降幅、約40%至約70%降幅、約40%至約65%降幅、約40%至約60%降幅、約40%至約55%降幅、約40%至約50%降幅、約40%至約45%降幅、約45%至約99%降幅、約45%至約95%降幅、約45%至約90%降幅、約45%至約85%降幅、約45%至約80%降幅、約45%至約75%降幅、約45%至約70%降幅、約45%至約65%降幅、約45%至約60%降幅、約45%至約55%降幅、約45%至約50%降幅、約50%至約99%降幅、約50%至約95%降幅、約50%至約90%降幅、約50%至約85%降幅、約50%至約80%降幅、約50%至約75%降幅、約50%至約70%降幅、約50%至約65%降幅、約50%至約60%降幅、約50%至約55%降幅、約55%至約99%降幅、約55%至約95%降幅、約55%至約90%降幅、約55%至約85%降幅、約55%至約80%降幅、約55%至約75%降幅、約55%至約70%降幅、約55%至約65%降幅、約55%至約60%降幅、約60%至約99%降幅、約60%至約95%降幅、約60%至約90%降幅、約60%至約85%降幅、約60%至約80%降幅、約60%至約75%降幅、約60%至約70%降幅、

約60%至約65%降幅、約65%至約99%降幅、約65%至約95%降幅、約65%至約90%降幅、約65%至約85%降幅、約65%至約80%降幅、約65%至約75%降幅、約65%至約70%降幅、約70%至約99%降幅、約70%至約95%降幅、約70%至約90%降幅、約70%至約85%降幅、約70%至約80%降幅、約70%至約75%降幅、約75%至約99%降幅、約75%至約95%降幅、約75%至約90%降幅、約75%至約85%降幅、約75%至約80%降幅、約80%至約99%降幅、約80%至約95%降幅、約80%至約90%降幅、約80%至約85%降幅、約85%至約99%降幅、約85%至約95%降幅、約85%至約90%降幅、約90%至約99%降幅、約90%至約95%降幅，或約95%至約99%降幅)。如本文所用，「GI組織」係指胃腸(GI)道中之組織，諸如以下一或多者中之組織：十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸、乙狀結腸及直腸，更特定言之，十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸及乙狀結腸中之一或多者之近端部分，或十二指腸、空腸、迴腸、盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸及乙狀結腸中之一或多者之遠端部分。GI組織可以為例如鄰近於一或多個疾病部位之GI組織。用於測定內視鏡檢分數之例示性方法描述於本文中且此項技術中已知用於測定內視鏡檢分數的其他方法。用於干擾素-γ、IL-1β、IL-6、IL-22、IL-17A、TNFα及IL-2之含量的例示性方法描述於本文中。此項技術中已知用於測定此等細胞介素之含量的其他方法。

在一些實例中，首先使用本文所述之任何組合物或裝置投與免疫抑制劑後，治療能使得個體之糞便硬度分數與體重中之一或兩者出現增加(例如相較於治療之前之個體的水準，或相較於患有類似疾病、但接受安慰劑或不同療法之個體或個體群體)(例如約1小時至約30天之時間段(例如

或本文中之任何子範圍))(例如約1%至約500%增幅、約1%至約400%增幅、約1%至約300%增幅、約1%至約200%增幅、約1%至約150%增幅、約1%至約100%增幅、約1%至約90%增幅、約1%至約80%增幅、約1%至約70%增幅、約1%至約60%增幅、約1%至約50%增幅、約1%至約40%增幅、約1%至約30%增幅、約1%至約20%增幅、約1%至約10%增幅、10%至約500%增幅、約10%至約400%增幅、約10%至約300%增幅、約10%至約200%增幅、約10%至約150%增幅、約10%至約100%增幅、約10%至約90%增幅、約10%至約80%增幅、約10%至約70%增幅、約10%至約60%增幅、約10%至約50%增幅、約10%至約40%增幅、約10%至約30%增幅、約10%至約20%增幅、約20%至約500%增幅、約20%至約400%增幅、約20%至約300%增幅、約20%至約200%增幅、約20%至約150%增幅、約20%至約100%增幅、約20%至約90%增幅、約20%至約80%增幅、約20%至約70%增幅、約20%至約60%增幅、約20%至約50%增幅、約20%至約40%增幅、約20%至約30%增幅、約30%至約500%增幅、約30%至約400%增幅、約30%至約300%增幅、約30%至約200%增幅、約30%至約150%增幅、約30%至約100%增幅、約30%至約90%增幅、約30%至約80%增幅、約30%至約70%增幅、約30%至約60%增幅、約30%至約50%增幅、約30%至約40%增幅、約40%至約500%增幅、約40%至約400%增幅、約40%至約300%增幅、約40%至約200%增幅、約40%至約150%增幅、約40%至約100%增幅、約40%至約90%增幅、約40%至約80%增幅、約40%至約70%增幅、約40%至約60%增幅、約40%至約50%增幅、約50%至約500%增幅、約50%至約400%增幅、約50%至約300%增幅、約50%至約200%增幅、約50%至約150%增幅、約50%至約100%增幅、約

50%至約90%增幅、約50%至約80%增幅、約50%至約70%增幅、約50%至約60%增幅、約60%至約500%增幅、約60%至約400%增幅、約60%至約300%增幅、約60%至約200%增幅、約60%至約150%增幅、約60%至約100%增幅、約60%至約90%增幅、約60%至約80%增幅、約60%至約70%增幅、約70%至約500%增幅、約70%至約400%增幅、約70%至約300%增幅、約70%至約200%增幅、約70%至約150%增幅、約70%至約100%增幅、約70%至約90%增幅、約70%至約80%增幅、約80%至約500%增幅、約80%至約400%增幅、約80%至約300%增幅、約80%至約200%增幅、約80%至約150%增幅、約80%至約100%增幅、約80%至約90%增幅、約90%至約500%增幅、約90%至約400%增幅、約90%至約300%增幅、約90%至約200%增幅、約90%至約150%增幅、約90%至約100%增幅、約100%至約500%增幅、約100%至約400%增幅、約100%至約300%增幅、約100%至約200%增幅、約100%至約150%增幅、約150%至約500%增幅、約150%至約400%增幅、約150%至約300%增幅、約150%至約200%增幅、約200%至約500%增幅、約200%至約400%增幅、約200%至約300%增幅、約300%至約500%增幅、約300%至約400%增幅，或約400%至約500%增幅)。用於測定糞便硬度分數的例示性方法描述於本文中。用於測定糞便硬度分數之其他方法在此項技術中已知。

相應地，在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定個體疾病位置處之標記含量(例如在該裝置投與之前及/或之後)。在一些實施例中，標記為生物標記且本文所揭示之治療方法包含測定在該裝置投與後，個體疾病位置處之生物標記含量相較於在投與之前或在全身投與等量免疫抑制劑後之相同時間點之個體疾病之相同位置處之生物標記含量降低。在

一些實例中，該裝置投與後，相同疾病位置處之生物標記含量相較於投與之前或全身投與等量免疫抑制劑後之相同時間點之個體疾病之相同位置處的生物標記含量降低1%至降低99%。在一些實施例中，標記含量為以下一或多者：個體之GI組織中之干擾素-é含量、GI組織中之IL-17A含量、GI組織中之TNFα含量、GI組織中之IL-2含量，及內視鏡檢分數。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法包括測定標記在裝置投與後之時間點的含量低於裝置投與之前之個體中之標記含量或低於全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點之個體中之標記含量。在一些實例中，相較於該裝置投與之前之個體中的標記含量或全身投與等量免疫抑制劑之後之相同時間點的個體中之標記含量，該裝置投與後之標記含量降低1%至降低99%。在一些實例中，本文所揭示之治療方法包括在該裝置投與後之約10分鐘至10小時之時間段內測定個體疾病位置處之生物標記含量。

在一些實施例中，本文所述之治療方法包括：(i)測定在該裝置投與後之第一時間點之疾病位置處之生物標記之含量L_{1B}與全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點之個體疾病之相同位置處之生物標記含量L_{2B}的比率R_B；(ii)測定與(i)相同之位置處及基本上相同之時間點之免疫抑制劑含量L_{1D}與全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點之個體疾病之相同位置處之免疫抑制劑含量L_{2D}的比率R_D；及(iii)測定比率R_B/R_D。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可以包括：(i)測定該裝置投與後之時間點之疾病位置處之生物標記含量L_{1B}與全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點之個體疾病之相同位置處之生物標記含量L_{2B}的比率R_B；(ii)測定與(i)相同位置處及基本上相同時間點之免疫抑制劑含

量L_{1D}與全身投與等量免疫抑制劑後之基本上相同時間點之個體疾病之相同位置處之免疫抑制劑含量L_{2D}的比率R_D；及(iii)測定乘積$R_B \times R_D$。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可以包括測定該裝置投與後之時間點之個體中之標記含量相較於該裝置投與之前之個體中的標記含量或全身投與等量免疫抑制劑後之個體中之基本上相同時間點之含量升高。在一些實例中，該裝置投與後之時間點之標記含量相較於該裝置投與之前之個體中之標記含量或全身投與等量免疫抑制劑之後之基本上相同時間點之個體中的含量增加1%或增加400%。在一些實例中，標記含量為個體體重及糞便硬度(例如糞便硬度分數)中之一或多者。在一些實例中，本文所揭示之治療方法包括在該裝置投與後之約10分鐘至約10小時期間內測定個體中之標記含量。

在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可以包括測定個體血液、血清或血漿中之標記含量。

GI病症之生物標記實例之說明性清單包括干擾素-γ、IL-1β、IL-6、IL-22、IL-17A、TNFα、IL-2、記憶細胞($CD44^+CD45RB^-CD4^+$細胞)；α4β 7；VEGF；ICAM；VCAM；SAA；鈣衛蛋白；乳鐵傳遞蛋白；FGF2；TGFb；ANG-1；ANG-2；PLGF；生物製劑(英利昔單抗，Humira，Stelara；維多珠單抗(Vedolizumab)，Simponi；Jak抑制劑；其他)；EGF；IL12/23p40；GMCSF；A4 B7；AeB7；CRP；SAA；ICAM；VCAM；AREG；EREG；HB-EGF；HRG；BTC；TGFα；SCF；TWEAK；MMP-9；MMP-6；Ceacam CD66；IL10；ADA；Madcam-1；CD166 (AL CAM)；FGF2；FGF7；FGF9；FGF19；ANCA抗中性白血球細胞質抗體；ASCAA抗釀酒酵母抗體IgA；ASCAG抗釀酒

酵母抗體IgG；CBir1抗梭菌屬叢集XIVa鞭毛蛋白CBir1抗體；A4-Fla2抗梭菌屬叢集XIVa鞭毛蛋白2抗體；FlaX抗梭菌屬叢集XIVa鞭毛蛋白X抗體；OmpC抗大腸桿菌外膜蛋白C；ANCA核周抗中性白血球細胞質抗體；AREG雙向調節素蛋白；BTC β細胞調節素蛋白；EGF表皮生長因子EREG表皮調節素蛋白；HBEGF肝素結合表皮生長因子；HGF肝細胞生長因子；HRG 神經調節蛋白-1；TGFA轉形生長因子α；CRP C反應蛋白；SAA血清澱粉樣蛋白A；ICAM-1細胞間黏附分子1；VCAM-1血管細胞黏附分子1；腸上皮細胞下伏之纖維母細胞；及HGF。

在一些實施例中，標記為IBD生物標記，諸如：抗聚醣；抗釀酒酵母(ASCA)；抗昆布二糖苷(ALCA)；抗殼二糖苷(ACCA)；抗甘露二糖苷(AMCA)；抗昆布醣(抗L)；抗甲殼素(抗C)抗體：抗外膜孔蛋白C (抗OmpC)、抗Cbir1鞭毛蛋白；抗12抗體；靶向外分泌胰臟之自體抗體(PAB)；及核周抗嗜中性球抗體(pANCA)；及鈣衛蛋白。

在一些實施例中，生物標記與膜修復、纖維化、血管生成相關。在某些實施例中，生物標記為發炎生物標記、消炎生物標記、MMP生物標記、免疫標記，或TNF路徑生物標記。在一些實施例中，生物標記為腸道特有的。

對於組織樣品而言，HER2可用作與細胞毒性T細胞有關之生物標記。另外，其他細胞介素含量可用作組織(例如磷酸化STAT 1、STAT 3及STAT 5)、血漿(例如VEGF、VCAM、ICAM、IL-6)或兩者中之生物標記。

在一些實施例中，生物標記包括一或多種免疫球蛋白，諸如免疫球蛋白M (IgM)、免疫球蛋白D (IgD)、免疫球蛋白G (IgG)、免疫球蛋白E

(IgE)及/或免疫球蛋白A (IgA)。在一些實施例中，IgM為感染及/或炎症之生物標記。在一些實施例中，IgD為自體免疫疾病之生物標記。在一些實施例中，IgG為阿茲海默氏病及/或癌症之生物標記。在一些實施例中，IgE為哮喘及/或過敏原免疫療法之生物標記。在一些實施例中，IgA為腎病之生物標記。

在一些實施例中，生物標記為高靈敏性C反應蛋白(hsCRP)；7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮(7C4)；抗肌內膜IgA (EMA IgA)；抗人類組織轉麩胺醯胺酶IgA (tTG IgA)；依據濁度測定法之總血清IgA；糞便鈣衛蛋白；或糞便胃腸病原體。

在一些實施例中，生物標記為：

a)抗麥膠蛋白IgA抗體、抗麥膠蛋白IgG抗體、抗組織轉麩胺醯胺酶(tTG)抗體、抗肌內膜抗體；

b)i)血清學標記ASCA-A、ASCA-G、ANCA、pANCA、抗OmpC抗體、抗CBir1抗體、抗FlaX抗體，或抗A4-Fla2抗體；

b)ii)炎症標記VEGF、ICAM、VCAM、SAA或CRP；

b)iii)遺傳標記ATG16L1、ECM1、NKX2-3或STAT3之基因型；

c)細菌抗原抗體標記；

d)肥大細胞標記；

e)發炎細胞標記；

f)膽酸吸收不良(BAM)標記；

g)尿胺酸標記；

或

h)血清素標記。

在一些實施例中，細菌抗原抗體標記選自由以下組成之群：抗Fla1抗體、抗Fla2抗體、抗FlaA抗體、抗FliC抗體、抗FliC2抗體、抗FliC3抗體、抗YBaN1抗體、抗ECFliC抗體、抗Ec0FliC抗體、抗SeFljB抗體、抗CjFlaA抗體、抗CjFlaB抗體、抗SfFliC抗體、抗CjCgtA抗體、抗Cjdmh抗體、抗CjGT-A抗體、抗EcYidX抗體、抗EcEra抗體、抗EcFrvX抗體、抗EcGabT抗體、抗EcYedK抗體、抗EcYbaN抗體、抗EcYhgN抗體、抗RtMaga抗體、抗RbCpaF抗體、抗RgPilD抗體、抗LaFrc抗體、抗LaEno抗體、抗LjEFTu抗體、抗BfOmpa抗體、抗PrOmpA抗體、抗Cp10bA抗體、抗CpSpA抗體、抗EfSant抗體、抗LmOsp抗體、抗SfET-2抗體、抗Cpatox抗體、抗Cpbtox抗體、抗EcSta2抗體、抗Ec0Stx2A抗體、抗CjcdtB/C抗體、抗CdtcdA/B抗體，及其組合。

在一些實施例中，肥大細胞標記選自由以下組成之群：β-類胰蛋白酶、組織胺、前列腺素E2 (PGE2)及其組合。

在一些實施例中，發炎標記選自由以下組成之群：CRP、ICAM、VCAM、SAA、GRO.α.，及其組合。

在一些實施例中，膽酸吸收不良標記選自由以下組成之群：7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮、FGF19，及其組合。

在一些實施例中，犬尿胺酸標記選自由以下組成之群：犬尿胺酸(K)、犬尿酸(KyA)、鄰胺基苯甲酸(AA)、3-羥尿胺酸(3-HK)、3-羥基鄰胺基苯甲酸(3-HAA)、黃尿酸(XA)、喹啉酸(QA)、色胺酸、5-羥色胺酸(5-HTP)，及其組合。

在一些實施例中，血清素標記選自由以下組成之群：血清素(5-HT)、5-羥吲哚乙酸(5-HIAA)、血清素-O-硫酸鹽、血清素-O-磷酸鹽，及

其組合。

在一些實施例中，生物標記為如US 9,739,786中所揭示的生物標記，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

以下標記可由間葉幹細胞(MSC)表現：CD105、CD73、CD90、CD13、CD29、CD44、CD10、Stro-1、CD271、SSEA-4、CD146、CD49f、CD349、GD2、3G5、SSEA-3、SISD2、Stro-4、MSCA-1、CD56、CD200、PODXl、Sox11或TM4SF1 (例如此類標記中之2或超過2者、3或超過3者、4或超過4者、5或超過5者、6或超過6者、7或超過7者、8或超過8者、9或超過9者，或10或超過10者)，且缺乏CD45、CD34、CD14、CD19及HLA-DR中之一或多者之表現(例如缺乏此類標記中之兩者或超過兩者、三者或超過三者、四者或超過四者，或五者或超過五者之表現)。在一些實施例中，MSC可表現CD105、CD73及CD90。在一些實施例中，MSC可表現CD105、CD73、CD90、CD13、CD29、CD44及CD10。在一些實施例中，MSC可表現CD105、CD73及CD90以及一或多種幹細胞標記，諸如Stro-1、CD271、SSEA-4、CD146、CD49f、CD349、GD2、3G5、SSEA-3. SISD2、Stro-4、MSCA-1、CD56、CD200、PODXl、Sox11或TM4SF1。在一些實施例中，MSC可表現CD105、CD73、CD90、CD13、CD29、CD44及CD10且一或多種幹細胞標記，諸如Stro-1、CD271、SSEA-4、CD146、CD49f、CD349、GD2、3G5、SSEA-3、SISD2、Stro-4、MSCA-1、CD56、CD200、PODXl、Sox11或TM4SF1。參見例如Lv等人，Stem Cells, 2014, 32:1408-1419。

腸幹細胞(ISC)對於一或多種標記可呈陽性，諸如武藏-1 (Musashi-

1，Msi-1)、Ascl2、Bmi-1、雙皮質激素及Ca2+/鈣調蛋白依賴性激酶樣1(DCAMKL1)，及含有富白胺酸重複序列之G蛋白偶聯受體5 (Lgr5)。參見例如Mohamed等人, Cytotechnology, 2015 67(2): 177-189。

適當時，任何前述生物標記可用作一或多種其他病狀之生物標記。

在本文方法之一些實施例中，方法包含確定該裝置投與後治療開始之時間段。

組合療法：

本文所揭示之免疫抑制劑視情況可以聯合其他藥劑用於治療本文所揭示之疾病。此類輔助療法中用於治療或預防發炎性腸病(例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎)之此類藥劑之非限制性實例包括抑制細胞介素產生、下調或抑制自身抗原表現或遮蔽MHC抗原的物質。此類藥劑之實例包括2-胺基-6-芳基-5-經取代之嘧啶(參見美國專利第4,665,077號)；非類固醇消炎藥(NSAID)；更昔洛韋(ganciclovir)、他克莫司(tacrolimus)；糖皮質激素，諸如皮質醇或醛固酮；消炎劑，諸如環加氧酶抑制劑、5-脂肪加氧酶抑制劑或白三烯受體拮抗劑；嘌呤拮抗劑，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)或黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)(MMF)；烷基化劑，諸如環磷醯胺、溴隱定(bromocryptine)；達那唑(danazol)；達普松(dapsone)；戊二醛(其遮蔽MHC抗原，如美國專利第4,120,649號中所述)；針對MHC抗原及MHC片段的抗個體基因型抗體；環孢靈(cyclosporine)；類固醇，諸如皮質類固醇或糖皮質類固醇或糖皮質激素類似物，例如潑尼松(prednisone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)(包括SOLU-MEDROL®)、甲基潑尼龍丁二酸鈉及地塞米松(dexamethasone)；二氫葉酸還原酶抑制劑，諸如甲胺喋呤(口服或皮

下）；抗瘧疾藥劑，諸如氯喹(chloroquine)及羥氯喹(hydroxychloroquine)；柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；來氟米特(leflunomide)；細胞介素或細胞介素受體抗體或拮抗劑，包括抗干擾素-α、抗干擾素-β或抗干擾素-γ抗體、抗腫瘤壞死因子(TNF)-α抗體(英利昔單抗(infliximab)(REMICADE®)或阿達木單抗(adalimumab))、抗TNF-α免疫黏附素(依那西普(etanercept))、抗TNF-β抗體、抗介白素-2 (IL-2)抗體及抗IL-2受體抗體，及抗介白素-6 (IL-6)受體抗體及拮抗劑；抗LFA-1抗體，包括抗CD 1 1a及抗CD 18抗體；抗L3T4抗體；異源抗淋巴球球蛋白；泛T抗體、抗CD3或抗CD4/CD4a抗體；含有LFA-3結合域的可溶肽(1990年7月26日公開的WO 90/08187)；鏈激酶；轉形生長因子-β(TGF-β)；鏈球菌去氧核糖核酸酶；來自宿主的RNA或DNA；FK506；RS-61443；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；去氧斯匹胍素(deoxyspergualin)；雷帕黴素(rapamycin)；T細胞受體(Cohen等人, 美國專利第5,114,721號)；T細胞受體片段(Offner等人, Science, 251:430-432 (1991)；WO 90/11294；Ianeway, Nature, 341:482 (1989)；及WO 91/01133)；BAFF拮抗劑，諸如BAFF或BR3抗體或免疫黏附素及zTNF4拮抗劑(欲回顧，參見Mackay及Mackay, Trends Immunol., 23: 113-5 (2002)且亦參見下文定義)；干擾T細胞輔助信號的生物藥劑，諸如抗CD40受體或抗CD40配位體(CD154)，包括針對CD40-CD40配位體的阻斷抗體.(例如Durie等人, Science, 261: 1328-30 (1993)；Mohan等人, J. Immunol., 154: 1470-80 (1995))及CTLA4-Ig (Finck等人, Science, 265: 1225-7 (1994))；及T細胞受體抗體(EP 340,109)，諸如T10B9。佐劑之非限制性實例亦包括以下：布替耐德(budenoside)；表皮生長因子；胺基水楊酸鹽；甲硝噠唑

(metronidazole)；美沙拉嗪(mesalamine)；奧沙拉嗪(olsalazine)；巴柳氮(balsalazide)；抗氧化劑；凝血脂素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1單株抗體；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；TNF拮抗劑；IL-4、IL-10、IL-13及/或TGFβ細胞介素或其促效劑(例如促效劑抗體)；IL-11；潑尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)或布地奈德(budesonide)之與葡糖苷酸或聚葡萄糖結合之前藥；ICAM-I反義硫代磷酸寡去氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1 (TPlO；T Cell Sciences, Inc.)；緩慢釋放型美沙拉嗪；血小板活化因子(PAF)之拮抗劑；環丙沙星(ciprofloxacin)；及利多卡因(lignocaine)。用於UC之藥劑實例為柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)及輕度情況下之含水楊酸鹽相關藥物及重度情況下之皮質類固醇藥物。體表投與水楊酸鹽或皮質類固醇有時為有效的，尤其當疾病侷限於遠端腸道時，且與減小之副作用相關(相較於全身使用)。有時指定支持措施，諸如投與鐵及止瀉藥劑。在難治性皮質類固醇依賴性情況下，有時亦規定使用硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤及甲胺喋呤。

在其他實施例中，如本文所述之免疫抑制劑可以聯合以下一或多者投與：CHST15抑制劑、IL-6受體抑制劑、TNF抑制劑、整合素抑制劑、JAK抑制劑、SMAD7抑制劑、IL-13抑制劑、IL-1受體抑制劑、TLR促效劑、IL-12/IL-23抑制劑、活生物治療劑(諸如幹細胞)、IL-10或IL-10促效劑、克帕松(copaxone)、CD40抑制劑或S1P抑制劑。在其他實施例中，如本文所述之免疫抑制劑可以聯合維生素C輸注、一或多種皮質類固醇及視情況存在之硫胺投與。

在一些實施例中，本文所揭示之方法包含投與(i)如本文所揭示之免

疫抑制劑，及(ii)經口、靜脈內或皮下投與第二藥劑，其中(ii)中之該第二藥劑為(i)中之相同免疫抑制劑；不同免疫抑制劑；或與免疫抑制劑具有不同生物學標靶之藥劑。

在一些實施例中，本文所揭示之方法包含(i)以本文所揭示之方式投與免疫抑制劑，及(ii)經口、靜脈內或皮下投與第二藥劑，其中(ii)中之該第二藥劑為適於治療發炎性腸病的藥劑。

在一些實施例中，免疫抑制劑係在第二藥劑之前投與。在一些實施例中，免疫抑制劑係在第二藥劑之後投與。在一些實施例中，免疫抑制劑與第二藥劑基本上同時投與。在一些實施例中，免疫抑制劑係在第二藥劑之前遞送。在一些實施例中，免疫抑制劑係在第二藥劑之後遞送。在一些實施例中，免疫抑制劑與第二藥劑基本上同時遞送。

在一些實施例中，第二藥劑為適於治療胃腸道疾病之藥劑。在一些實施例中，第二藥劑為適於治療發炎性腸病之藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與第二藥劑。在其他實施例中，皮下投與第二藥劑。在一些實施例中，第二藥劑為甲胺喋呤。

在一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至位置上，諸如遞送至黏膜接觸位置上所產生的全身免疫原性水準等於或低於由全身投與免疫抑制劑產生的全身免疫原性水準。在包含以本文所揭示之方式投與免疫抑制劑及全身投與第二藥劑的一些實施例中，將免疫抑制劑遞送至位置上，諸如遞送至黏膜接觸位置上所產生的全身免疫原性水準等於或低於由全身投與免疫抑制劑及全身投與第二藥劑所產生的全身免疫原性水準。在一些實施例中，方法包含以本文所揭示之方式投與免疫抑制劑且投與第二藥劑，其中該第二藥劑之量小於當該免疫抑制劑及該第二藥劑均全身投與時該第二藥

劑之量。在此等實施例之一些態樣中，第二藥劑係免疫抑制劑。在此等實施例之一些態樣中，第二藥劑係甲胺喋呤。

在一些實施例中，該方法包含以本文所揭示之方式投與免疫抑制劑且不包含投與第二藥劑。

實例：

實例1 - 臨床前鼠類結腸炎模型

實驗誘導結腸炎

以實驗方式經由葡聚糖硫酸鈉(DSS)誘導之結腸炎模型來誘導小鼠發生結腸炎。此模型由於其簡單且與人類潰瘍性結腸炎有諸多類似之處而廣泛使用。簡言之，經由盲腸導管插入術使小鼠經受DSS (DSS被認為對基底隱窩之結腸上皮細胞直接產生毒性)若干天直至誘發結腸炎。

分組

視所投與之藥劑而定，將小鼠分配至七個群組之一：

1. 對照組(無藥劑)

2. 阿達木單抗(2.5 mg/kg)

3. 阿達木單抗(5 mg/kg)

4. 阿達木單抗(10 mg/kg)

經由盲腸導管以上述劑量水準投與將對照物或藥劑施加至腸道之受損黏膜表面。

另外，將各個群組的動物分成兩組。一組在第10天或第12天接受對照物或藥劑之單次劑量。另一組接受對照物或藥劑之日常(或相似)劑量。

分析

對於各動物而言，測定功效(例如依據內視鏡檢、組織學等)，且測定

血液、糞便及組織中之細胞毒性T細胞含量(在動物處死之後測定組織含量)。對於組織樣品而言，另外測定HER2含量，且將細胞毒性T細胞含量相對於HER2含量歸一化。另外，測定組織(例如磷酸化STAT 1、STAT 3及STAT 5)、血漿(例如VEGF、VCAM、ICAM、IL-6)或兩者中之其他細胞介素含量。

測定全身(例如血漿中)及局部(例如結腸組織中)之藥物動力學。為了進行全身藥物動力學分析，在投藥之後的一或多個時間點收集動物的血液及/或糞便(例如在投藥之後的15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時及/或8小時收集血漿樣品)。動物處死之後，即收集局部/結腸組織樣品。

實例2a - 開發臨床前豬科動物結腸炎模型

實驗誘導結腸炎

研究開始時重約35至45 kg之雌性豬在直腸內投與三硝基苯磺酸(TNBS)之前禁食至少24小時。在給藥及內視鏡檢程序期間將動物輕微麻醉。必要時使用灌腸劑清潔結腸。使用球尖導管，經由灌腸劑向一隻動物投與40 ml 100% EtOH與10 ml水中稀釋之5公克TNBS之混合物。使灌腸劑沈積於降結腸之剛好超過橫結腸彎曲之近端部分中。藉由使用兩根弗利導管(Foley catheters)使TNBS在給藥部位保持12分鐘，其中60 ml球囊置放於降結腸之低於給藥部位之中段中。第二隻動物以類似方式處理，但使用含有10公克TNBS之溶液。在TNBS投與之前，使用內視鏡明確地鑑別出兩隻動物的給藥部位。給藥及內視鏡檢由獸醫學外科醫生進行。

TNBS投與之後的第七(7)天，在輕微麻醉之後，由獸醫學外科醫生使用內視鏡評估給藥部位及給藥部位上方及下方的黏膜組織。需要時，如由外科醫生決定，獲得夾持式活體組織切片。基於內視鏡檢結果，可以使

動物安樂死以便在當天收集組織，或可以繼續進行研究，使後續內視鏡檢結果暫停1至4天以上。在適當的TNBS劑量下，觀測結腸架構之宏觀及微觀變化、結腸之可能壞死、增厚，以及實質性的組織學變化。

在馴化期間及在整個研究中，至少每天記錄臨床徵象(例如有病的健康、行為變化等)。另外每天進行圍欄側觀測兩次(週末每天一次)。第1天及第7天(及若安樂死，則在第7天之後的安樂死當天)，量測兩隻動物的體重。

屍體剖檢當天，經由注射獸醫批准的安樂死溶液使動物安樂死。為了避免自溶變化，在安樂死之後立即收集結腸組織，打開，用生理鹽水沖洗，且對結腸進行詳細的宏觀檢查以鑑別與TNBS損傷相關的宏觀結果。拍照。自近端、中部及遠端橫結腸；給藥部位；遠端結腸；直腸；及肛管獲取組織樣品。將樣品置放於NBF中且由委員會認證的獸醫學病理學家評估。

實例2b - 阿達木單抗在局部施用之後的藥物動力學/藥效學及生物可用性分組

將十六(16)隻豬(研究開始時約35至45 kg)分配至五組之一：

1. 媒劑對照物：(3.2 mL生理鹽水)；直腸內；(n=2)

2. 經處理對照組：阿達木單抗(40 mg於3.2 mL生理鹽水中)；皮下；(n=2)

3. 阿達木單抗(低)：阿達木單抗(40 mg於3.2 mL生理鹽水中)；直腸內；(n=4)

4. 阿達木單抗(中)：阿達木單抗(80 mg於3.2 mL生理鹽水中)；直腸內；(n=4)

5. 阿達木單抗(高)：阿達木單抗(160 mg於3.2 mL生理鹽水中)；直腸內；(n=4)

第0天，測試製品由獸醫學外科醫生經由直腸內投藥或皮下注射、以上述劑量水準及體積施加至腸道之受損黏膜表面。

臨床觀測及體重

臨床觀測至少每天執行一次。起始實驗之前以及在整個研究中至少每天記錄所有適當動物的臨床徵象(例如有病的健康變化、行為變化等)直至終止。若認為需要，則可以進行另外的臨床觀測。臨床獸醫檢查健康狀況可確保得到進一步評估的動物。第-6天、第0天及最後一次收集血液之後量測所有動物的體重。

樣品

血液：

在馴化期間的第-7天、在第0天臨給藥之前，及在給藥後的0.5、1、2、4、6、8、12、24及48小時，將血液收集(頭部、頸靜脈，及/或導管)至EDTA管中。將EDTA樣品分成兩個等分試樣且一個等分試樣離心成藥物動力學血漿且立即分析，或冷凍(-80℃)儲存後進行藥物動力學分析。全血之剩餘樣品用於藥效學分析。

糞便：

在第-7天、第0天及給藥後0.5、1、2、4、6、8、12、24及48小時時收集糞便，且立即分析，或用液氮急驟冷凍且在-70℃冷凍儲存，以待隨後分析藥物含量及發炎細胞介素。

組織：

為了避免自溶變化，在安樂死之後立即收集結腸組織，打開，用生

理鹽水沖洗，且對結腸進行詳細的宏觀檢查以鑑別與TNBS損傷相關的宏觀發現。立即分析標準組織及受損組織之三重複樣品，或用液氮急驟冷凍且在-70℃冷凍儲存，以待隨後分析藥物濃度、發炎細胞介素及組織學。

分析樣品中之阿達木單抗含量(局部黏膜組織含量及全身循環含量)，及發炎細胞介素(包括TNF-α)含量。

終末程序

動物根據表AA中之時程安樂死，其中各媒劑及對照物處理組中的一隻動物在給藥後的6及48小時時安樂死，且各阿達木單抗組中之一隻動物在給藥後的6、12、24及48小時時安樂死。最後一次收集血液之後丟棄動物，除非保留用於後續研究。

表AA

				天								小時								
				-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48
概要	**樣品大小**	**劑量**	**路徑**																	
禁食				•																
食物/水		隨意	經口		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
觀測																				
臨床觀測				•	•	•	•	•	•	•	•								•	•
體重				•							•								•	•
處理(組)																				
TNBS (所有動物)			直腸內		•															
1. 媒劑對照組	n=2	1.6 mL生理鹽水(媒劑)	直腸內								•									
安樂死																n=1				n=1
2. 經處理對照組	n=2	40 mg於1.6 mL生理鹽水中	皮下																	
安樂死																n=1				n=1
3. 阿達木單抗(低)	n=4	40 mg於1.6 mL生理鹽水中	直腸內								•									
安樂死																n=1		n=1	n=1	n=1
4. 阿達木單抗(中)	n=4	80 mg於1.6 mL生	直腸內								•									

		理鹽水中																		
安樂死																n=1		n=1	n=1	n=1
5. 阿達木單抗(高)	n=4	160 mg於1.6 mL 生理鹽水中	直腸內								•									
安樂死																n=1		n=1	n=1	n=1
阿達木單抗(必需)		1200																		
樣品																				
血液			頭部、頸靜脈或導管	•							•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
糞便			直腸	•							•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
組織			屍體剖檢	•											•			•	•	•

實例2c - 阿達木單抗在局部施用之後的藥物動力學/藥效學及生物可用性分組

將DSS誘發結腸炎約克郡雜交農場(Yorkshire-Cross Farm Swine)豬(研究開始時約5-10 kg)分配至五組之一：

1. 媒劑對照組：(生理鹽水)；直腸內；

2. 經處理對照組：阿達木單抗(13 mg於生理鹽水中)；皮下；

3. 阿達木單抗：阿達木單抗(13 mg於生理鹽水中)；直腸內；

在t=0時，測試製品由獸醫學外科醫生經由直腸內投藥或皮下注射、以上述劑量水準及體積施加至腸道之受損黏膜表面。

臨床觀測

起始實驗之前以及在整個研究中至少每天記錄所有適當動物的臨床徵象(例如有病的健康變化、行為變化等)直至終止。若認為需要，則可以進行另外的臨床觀測。臨床獸醫檢查健康狀況可確保得到進一步評估的動物。

樣品

血液：

在馴化期間的第-7天、在第0天臨給藥之前，及在給藥後12小時時，將血液收集(頭部、頸靜脈及/或導管)至EDTA管中。將EDTA樣品分成兩個等分試樣且一個等分試樣離心成藥物動力學血漿且立即分析，或冷凍(-80℃)儲存後進行藥物動力學分析。全血之剩餘樣品用於藥效學分析。

糞便：

在第-7天、給藥後0及12小時時收集糞便，且立即分析，或用液氮急驟冷凍且在-70℃冷凍儲存，以待後續分析藥物含量及發炎細胞介素。

組織：

為了避免自溶變化，在安樂死(給藥之後12小時)之後立即收集結腸組織，打開，用生理鹽水沖洗，且對結腸進行詳細的宏觀檢查以鑑別與DSS損傷相關的宏觀結果。立即分析標準組織及受損組織之三重複樣品，或用液氮急驟冷凍且在-70℃冷凍儲存，以待隨後分析藥物濃度、發炎細胞介素及組織學。

分析樣品中之阿達木單抗含量(局部黏膜組織含量及全身循環含量)，及發炎細胞介素(包括TNF-α)含量。

終末程序

動物在給藥後的12小時時安樂死。

實例3. 全身遞送相對於盲腸內遞送抗IL-12抗體之比較

此研究之目標為比較全身給與相對於盲腸內給與之IL-12抑制劑(抗IL-12 p40；抗p40 mAb；BioXCell (目錄號：BE0051))治療葡聚糖硫酸鈉鹽(DSS)誘發雄性C57BL/6小鼠結腸炎的功效。

材料及方法

小鼠

自查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories)獲得6-8週齡、體重20-24 g的正常雄性C57BL/6小鼠。將小鼠隨機分成十三組各十二隻動物及兩組各八隻動物，且以每個籠子6-8隻分組圈養，且在進入研究之前馴化至少三天。動物室經設定以維持每小時最少12至15次空氣變化，用自動計時器實現12小時開/關之亮/暗循環，且餵飼Labdiet 5053無菌嚙齒動物食物，水隨意投與。

盲腸套管插入術

動物在異氟醚麻醉下安放，經由腹部的中線切口暴露盲腸。在遠端盲腸中產生小點切口，其中插入1-2 cm套管。使用5-0絲，經由荷包縫合術閉合切口。接著在左腹壁中產生切口，套管之遠端經由該切口插入且皮下推送至背部之背側。該部位接著用溫生理鹽水充分洗滌，隨後閉合腹壁。在肩胛骨之間的背部皮膚中產生小切口，暴露出套管之尖端。套管使用縫合線、創緣夾及組織膠緊固就位。所有動物接受1 mL溫熱的無菌生理鹽水(皮下注射)且密切監測直至恢復後返回至其籠中。所有動物最初3天接受0.6 mg/kg BID丁基原啡因(buprenorphine)，且手術後最初5天接受每天10 mg/Kg Baytril®。

誘發結腸炎

藉由第0天至第5天暴露於3% DSS飲用水(MP Biomedicals #0260110)誘導雄性C57BL/6小鼠發生結腸炎。第3天再次製備新鮮的DSS/水溶液且丟棄任何剩餘的最初DSS溶液。

評估結腸炎

所有動物每天稱重且在給藥時目測評估腹瀉及/或出血糞便之存在。小鼠經歷兩次視訊內視鏡檢，一次在第10天且一次在第14天，以評估結腸炎嚴重程度。對內視鏡檢期間所鑑別之各動物之最嚴重疾病區域擷取影像，且使用表1.1中所展示的標題評估。另外，在內視鏡檢期間使用此標題(表1.2)對糞便硬度評分(0 = 正常、成形良好的丸粒；1 = 保持形狀的鬆散軟糞便；2 = 具有過量水分的鬆散糞便，形態異常；3 = 水樣或腹瀉；4 = 出血腹瀉)。屍體剖檢時，收集腸內容物、周邊血液及組織以及盲腸/結腸內容物用於分析。

表1.1. 內視鏡檢評分

分數	內視鏡檢分數之描述
0	正常
1	血管分佈損失
2	血管分佈損失且易脆
3	易脆且糜爛
4	潰瘍且出血

表1.2. 糞便硬度分數

分數	糞便硬度之描述
0	正常、成形良好的丸粒
1	保持形狀的鬆散軟糞便
2	具有過量水分的鬆散糞便，形態異常
3	水樣或腹瀉
4	出血腹瀉

治療結腸炎

由於抗IL-12 p40治療DSS誘發結腸炎之功效，因此小鼠在結腸炎急性期期間用抗IL-12 p40治療。第0天至第14天以0.1 mL/20 g之體積給與測試製品。抗IL-12 p40以每3天10 mg/kg之劑量腹膜內投與，且以每3天或每天10 mg/kg之劑量盲腸內投與。亦存在以盲腸內方式每天給與1 mg/kg之較低劑量。對照組不投與藥物，且腹膜內及盲腸內每天投與媒劑(無菌PBS)作為安慰劑藥物。第5天-第14天給與此等藥物，投藥9天。對給藥及分組之更詳細說明可見於表1.3中。

表1.3. 動物分組

組編號	動物數目	DSS	盲腸套管	處理	劑量(mg/kg)	路徑	給藥時程
1	8隻雄性	---	否	---	---	---	---
2	8隻雄性	---	是	---	---	---	---
3	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	否	媒劑	---	PO	QD 第0-14天
4	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	媒劑	---	IC	QD 第0-14天
5	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	否	抗 p40	10	IP	Q3 0,3,6,9,12
6	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	抗 p40	10	IC	Q3 0,3,6,9,12
7	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	抗 p40	10	IC	QD 第0-14天
8	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	抗 p40	1	IC	QD 第0-14天

樣品收集

第14天在處死時如下收集腸內容物、周邊血液及組織：在每個研究期結束時，在第14天內視鏡檢之後立即使小鼠藉由吸入CO_2安樂死。經由心臟穿刺將血液收集至經K_2EDTA塗佈之管中且以4000 x g離心10分鐘。保留血球離心塊且快速冷凍。所得血漿接著分入兩個單獨冷凍管中，一個管裝100 μL且其餘部分置於第二個管中。亦收集血漿及細胞離心塊，急驟冷凍，且在-80攝氏度下儲存。

自各動物移除盲腸及結腸且收集內容物，稱重且在單獨冷凍瓶中快速冷凍。切除結腸，沖洗，量測，稱重且接著修剪成6 cm長度且分成5

段。將最近端的1 cm結腸快速冷凍用於測試製品含量之後續生物分析。在剩餘的5 cm結腸中，將最遠端及近端的1.5 cm切片置放於福馬林(formalin)中24小時，接著轉移至70%乙醇中供後續組織學評估。中間2 cm部分縱向對切且置放於兩個單獨冷凍管中，稱重且在液氮中快速冷凍。

結果

圖30中之資料表明，盲腸內投與抗IL-12 p40 (IgG2A)抗體之DSS小鼠的體重損失相較於腹膜內投與抗IL-12 p40抗體的DSS小鼠降低。

圖31中之資料表明，相較於腹膜內投與抗IL-12 p40抗體的DSS小鼠，盲腸內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠中之抗IL-12 p40抗體的血漿濃度降低。圖32中之資料表明，相較於腹膜內投與抗IL-12 p40抗體的DSS小鼠，盲腸內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之盲腸及結腸中的抗IL-12 p40抗體濃度增加。

圖33及34中之資料表明，抗IL-12 p40抗體能夠滲透在盲腸內投與之抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠中的結腸組織(內腔淺表、固有層、黏膜下層，及肌膜/漿膜)，而抗IL-12 p40抗體經偵測卻不能滲透在腹膜內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠的結腸組織。圖35中之資料亦表明，盲腸內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中之抗IL-12 p40抗體濃度與血漿中之抗IL-12 p40抗體濃度的比率相較於在腹膜內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠中的比率增加。

圖36中之資料表明，相較於腹膜內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中的IL-1β濃度，盲腸內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中的IL-1β濃度減小。圖37中之資料表明，相較於腹膜內投與抗IL-

12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中的IL-6濃度，盲腸內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中的IL-6濃度減小。圖38中之資料表明，相較於腹膜內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中的IL-17A濃度，盲腸內投與抗IL-12 p40抗體之DSS小鼠之結腸組織中的IL-17A濃度減小。

由於套管插入術或盲腸內處理，因此未觀測到臨床觀測結果或胃腸特有的不良作用(包括糞便硬度及/或出血糞便)與媒劑組有顯著差異。無因處理而引起毒性的報導。與媒劑對照組及腹膜內遞送組(10 mg/kg，Q3D)相比，發現抗IL-12 p40抗體(10 mg/kg及1 mg/kg，QD)治療組的體重損失(AUC)出現顯著減小。抗IL-12 p40抗體(10 mg/kg，QD)治療組的免疫組織化學染色表明抗體經由盲腸內遞送滲入結腸組織之所有層中，包括內腔黏膜、固有層、黏膜下層、肌膜。發現抗IL-12 p40抗體分佈於結腸之所有節段中，然而在近端區域中偵測到較高含量。與腹膜內投藥(抗p40：10 mg/kg，Q3D)相比，當經由盲腸內投藥(抗p40：10 mg/kg及1 mg/kg，QD)遞送時，發現抗IL-12 p40抗體在胃腸內容物及結腸組織中的平均濃度明顯更高。相較於盲腸內投藥(Q3D及QD)，抗IL-12 p40抗體經由腹膜內投藥(Q3D)遞送時之血液含量明顯更高。相較於媒劑對照組，當經由盲腸內投藥遞送時，發炎細胞介素(包括IL-1β、IL-6及IL-17)之濃度因抗IL-12 p40抗體(10 mg/kg，QD)治療而明顯減小。

總之，此等資料表明本文所提供之組合物及裝置能抑制腸中之局部免疫反應，同時減弱對動物全身免疫反應之抑制影響。此等資料亦表明本發明所主張之組合物及裝置能夠治療結腸炎及腸之其他促炎性病症。

實例4. 全身遞送相對於盲腸內遞送抗整合素α4β7抗體之比較

此研究之目標為比較全身給與相對於盲腸內給與之整合素抑制劑(抗整合素α4β7；抗LPAM1；DATK-32 mAb；BioXCell (目錄號：BE0034))治療葡聚糖硫酸鈉鹽(DSS)誘發雄性C57BL/6小鼠結腸炎的功效。

材料及方法

小鼠

自查爾斯河實驗室獲得6-8週齡、體重20-24 g的正常雄性C57BL/6小鼠。將小鼠隨機分成十三組各十二隻動物及兩組各八隻動物，且以每個籠子6-8隻分組圈養，且在進入研究之前馴化至少三天。動物室經設定以維持每小時最少12至15次空氣變化，用自動計時器實現12小時開/關之亮/暗循環，且餵飼Labdiet 5053無菌嚙齒動物食物，水隨意投與。

盲腸套管插入術

動物在異氟醚麻醉下安放，經由腹部的中線切口暴露盲腸。在遠端盲腸中產生小點切口，其中插入1-2 cm套管。使用5-0絲，經由荷包縫合術閉合切口。接著在左腹壁中產生切口，套管之遠端經由該切口插入且皮下推送至背部之背側。該部位接著用溫生理鹽水充分洗滌，隨後閉合腹壁。在肩胛骨之間的背部皮膚中產生小切口，暴露出套管之尖端。套管使用縫合線、創緣夾及組織膠緊固就位。所有動物接受1 mL溫熱的無菌生理鹽水(皮下注射)且密切監測直至恢復後返回至其籠中。所有動物最初3天接受0.6 mg/kg BID丁基原啡因(buprenorphine)，且手術後最初5天接受每天10 mg/Kg Baytril®。

誘發結腸炎

藉由第0天至第5天暴露於3% DSS飲用水(MP Biomedicals #0260110)誘導雄性C57BL/6小鼠發生結腸炎。第3天再次製備新鮮的

DSS/水溶液且丟棄任何剩餘的最初DSS溶液。

評估結腸炎

所有動物每天稱重且在給藥時目測評估腹瀉及/或出血糞便之存在。小鼠經歷兩次視訊內視鏡檢，一次在第10天且一次在第14天，以評估結腸炎嚴重程度。對內視鏡檢期間所鑑別之各動物之最嚴重疾病區域擷取影像，且使用表2.1中所展示的標題評估。另外，在內視鏡檢期間使用此標題(表2.2)對糞便硬度評分(0 = 正常、成形良好的丸粒；1 = 保持形狀的鬆散軟糞便；2 = 具有過量水分的鬆散糞便，形態異常；3 = 水樣或腹瀉；4 = 出血腹瀉)。屍體剖檢時，收集腸內容物、周邊血液及組織以及盲腸/結腸內容物用於分析。

表2.1. 內視鏡檢分數

分數	內視鏡檢分數之描述
0	正常
1	血管分佈損失
2	血管分佈損失且易脆
3	易脆且糜爛
4	潰瘍及出血

表2.2.糞便硬度分數

分數	糞便硬度之描述
0	正常、成形良好之丸粒
1	保持形狀的鬆散軟糞便
2	具有過量水分的鬆散糞便，形態異常
3	水樣或腹瀉
4	出血腹瀉

治療結腸炎

由於DATK32治療DSS誘發結腸炎之功效，因此小鼠在結腸炎急性期期間用DATK32治療。第0天至第14天以0.1 mL/20 g之體積給與測試製品。DATK32以每3天25 mg/kg之劑量腹膜內投與，且以每3天或每天25 mg/kg之劑量盲腸內投與。亦存在以盲腸內方式每天給與5 mg/kg之較低劑量。對照組不投與藥物，且腹膜內及盲腸內每天投與媒劑(無菌PBS)作為安慰劑藥物。第5天-第14天給與此等藥物，投藥9天。對給藥及分組之更詳細說明可見於表2.3中。

表2.3.小鼠分組

組編號	動物數目#	DSS	盲腸套管	處理	劑量(mg/kg)	路徑	給藥時程
1	8隻雄性	---	否	---	---	---	---
2	8隻雄性	---	是	---	---	---	---
3	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	否	媒劑	---	PO	QD 第0-14天
4	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	媒劑	---	IC	QD 第0-14天
9	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	否	DATK32	25	IP	Q3 0,3,6,9,12
10	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	DATK32	25	IC	Q3 0,3,6,9,12
11	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	DATK32	25	IC	QD 第0-14天
12	12隻雄性	3% DSS (第0-5天)	是	DATK32	5	IC	QD 第0-14天

樣品收集

第14天在處死時如下收集腸內容物、周邊血液及組織：在每個研究期結束時，在第14天內視鏡檢之後立即使小鼠藉由吸入CO_2安樂死。經由心臟穿刺將血液收集至經K_2EDTA塗佈之管中且以4000 x g離心10分鐘。保留血球離心塊且快速冷凍。所得血漿接著分入兩個單獨冷凍管中，一個管裝100 μL且其餘部分置於第二個管中。亦收集血漿及細胞離心塊，急驟冷凍，且在-80攝氏度下儲存。使用ELISA測定大鼠IgG2A含量。

自各動物移除盲腸及結腸且收集內容物，稱重且在單獨冷凍瓶中快速冷凍。切除結腸，沖洗，量測，稱重且接著修剪成6 cm長度且分成5段。將最近端的1 cm結腸快速冷凍用於抗DATK32含量之後續生物分析。在剩餘的5 cm結腸中，將最遠端及近端的1.5 cm切片置放於福馬林(formalin)中24小時，接著轉移至70%乙醇中供後續組織學評估。中間2 cm部分縱向對切且置放於兩個單獨冷凍管中，稱重且在液氮中快速冷凍。

另外自所有動物收集100 μL全血且加以處理以便對T輔助記憶細胞上之α4及β7表現進行FACS分析。立即將組織及血液置放於FACS緩衝液(1x含有2.5%胎牛血清之PBS)中且使用一組以下抗體(表2.4)分析。

表2.4. FACS分析中所用的經螢光團標記之抗體

抗體標靶	螢光團	目的
CD4	APC-Vio770	界定T輔助細胞
CD44	VioBlue	記憶/未處理辨別
CD45RB	FITC	記憶/未處理辨別
α4	APC	界定所關注之T輔助記憶亞群
β7	PE	界定所關注T輔助記憶亞群
CD16/32	-	Fc阻斷

結果

圖39中之資料表明，相較於腹膜內投與DATK抗體之DSS小鼠，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠的體重損失減小。圖40中之資料表明，相較於腹膜內投與DATK抗體之DSS小鼠，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠之DATK抗體血漿濃度減小。圖41及42中之資料表明，相較於腹膜內投與DATK抗體之DSS小鼠，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠之盲腸及結腸內容物中的DATK抗體濃度增加。圖43及44中之資料表明，相較於腹膜內投與DATK抗體之DSS小鼠，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠之結腸組織中的DATK抗體濃度增加。圖45及46中之資料表明，相較於盲腸內媒劑對照組(PBS)，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠之結腸組織中所滲透的DATK抗體含量增加。圖47中之資料表明，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠之結腸組織中之DATK抗體濃度與血漿DATK抗體濃度的比率相較於腹膜內投與DATK抗體之DSS小鼠中的該相同比率增加。

圖48中之資料表明，盲腸內投與DATK抗體之DSS小鼠之血液Th記憶細胞百分比相較於腹膜內投與DATK抗體之DSS小鼠增加。

由於套管插入術或盲腸內處理，因此未觀測到臨床觀測結果或胃腸特有的不良作用(包括糞便硬度及/或出血糞便)與媒劑組有顯著差異。未報導因處理而引起的毒性。在終點(第14天)時，亦發現使用DATK32 (5 mg/kg，QD)處理(IC)的體重損失相較於媒劑對照組顯著減小。DATK32 (25 mg/kg，QD)處理組之免疫組織化學染色表明，DATK32經由盲腸內遞送滲入結腸組織之所有層中，包括內腔黏膜、固有層、黏膜下層、肌膜。發現DATK32分佈於結腸之所有節段中，然而在近端區域中偵測到較高含量。相較於腹膜內投藥(DATK32：25 mg/kg，Q3D)，當經由盲腸內投藥(DATK32：25 mg/kg及5 mg/kg，QD)遞送時，發現胃腸內容物及結

腸組織中之DATK32平均濃度明顯較高。相較於盲腸內投藥(Q3D及QD)，當經由腹膜內投藥(Q3D)遞送時，血液DATK32含量明顯較高。DATK32(25 mg/kg，QD)之藥物動力學表明，相較於DATK32在腹膜內投與後之平均濃度，當經由盲腸內投藥遞送時，DATK32在給藥後1、2及4小時時在胃腸內容物中的平均濃度及在1、2、4及24小時時在結腸組織中的平均濃度明顯較高。相較於經由腹膜內投與(Q3D 25 mg/kg)之DATK32處理組，經由盲腸內投與(QD 25 mg/kg及QD 5 mg/kg)之DATK32處理組之血液中的腸道歸巢T細胞(Th記憶細胞)平均數目明顯較高。相較於腹膜內投與(Q3D 25 mg/kg)之DATK32處理組，經由盲腸內投與(QD 25 mg/kg及5 mg/kg)之DATK32處理組之派伊爾氏斑(Peyer's Patches)中的Th記憶細胞平均數目明顯較低。相較於經由腹膜內投與(Q3D 25 mg/kg)之DATK32處理組，經由盲腸內投與(QD及Q3D 25 mg/kg及QD 5 mg/kg)之DATK32處理組之腸系膜淋巴結(MLN)中的Th記憶細胞平均數目明顯較低。

總之，此等資料表明本文所提供之組合物及裝置能抑制腸中之局部免疫反應，同時減弱對動物全身免疫反應之抑制影響。此等資料亦表明，DATK-32抗體在結腸中的釋放能使得白血球募集受到抑制且能夠治療結腸炎及腸之其他促炎性疾病。

實例5. 雄性C57B1/6小鼠盲腸內投藥後之DATK32生物分佈評估

此研究之目標為評估當雄性C57BL/6小鼠盲腸內給藥時之DATK32生物分佈。實驗開始之前最少10天，一組動物經歷盲腸套管之手術植入。足夠數目個動物將經歷植入以便在主要研究(例如31隻動物)中募集到24隻插入套管之動物。第0天經由盲腸內注射(IC)給與動物媒劑或測試製品，如表3中所指示。測試製品投與後三小時，將所有組的動物處死以便進行終

末樣品收集。

材料及方法

小鼠

自查爾斯河實驗室獲得6-8週齡、體重20-24 g的正常雄性C57BL/6小鼠。將小鼠隨機分成兩組各十二隻動物，且以每個籠子12隻分組圈養，且在進入研究之前馴化至少三天。動物室經設定以維持每小時最少12至15次空氣變化，用自動計時器實現12小時開/關之亮/暗循環，且餵飼Labdiet 5053無菌嚙齒動物食物，水隨意投與。

盲腸套管插入術

動物在異氟醚麻醉下安放，經由腹部的中線切口暴露盲腸。在遠端盲腸中產生小點切口，其中插入1-2 cm套管。使用5-0絲，經由荷包縫合術閉合切口。接著在左腹壁中產生切口，套管之遠端經由該切口插入且皮下推送至背部之背側。該部位接著用溫生理鹽水充分洗滌，隨後閉合腹壁。在肩胛骨之間的背部皮膚中產生小切口，暴露出套管之尖端。套管使用縫合線、創緣夾及組織膠緊固就位。所有動物接受1 mL溫熱的無菌生理鹽水(皮下注射)且密切監測直至恢復後返回至其籠中。所有動物最初3天接受0.6 mg/kg BID丁基原啡因，且手術後最初5天接受每天10 mg/Kg Baytril®。

給藥

第0天，以每個動物0.075 mL之體積IC給與動物，如表3中所指示。

處死

所有動物在第0天給藥之後三小時藉由吸入CO_2安樂死。

樣品收集

收集終末血液且使用K_2EDTA作為抗凝劑來製備血漿。將血漿分入兩個冷凍管中，一個管中裝50 μL (PK分析)且其餘部分裝入另一個管中(其他)。兩個樣品均在液氮中急驟冷凍。血漿在-80℃儲存用於下游分析。收集腸系膜淋巴結(mLN)，稱重且在液氮中急驟冷凍。腸系膜淋巴結在-80℃儲存用於下游分析。切除小腸且沖洗，且解剖最遠端的1 cm迴腸，稱重且在液氮中急驟冷凍。樣品在-80℃儲存用於下游分析。自各動物移除盲腸及結腸且收集內容物，稱重且在單獨冷凍瓶中快速冷凍。樣品在-80℃儲存用於下游分析。沖洗結腸，且將最近端的1 cm結腸稱重且在液氮中急驟冷凍。快速冷凍的組織在-80℃儲存。

表3.研究設計

分組	動物數目	處理	路徑	時程	第0天終末收集
1	12	媒劑(PBS)	IC	第0天**	血液(血漿) 小腸mLN 結腸 結腸內容物 盲腸內容物
2	12	DATK32 (625 μg)*			
*每隻小鼠。TA以每隻動物0.075 mL投與。DATK32於無菌PBS中遞送。 **動物在第0天給藥且隨後3小時進行收集。					

結果

圖63A-F中之資料表明臨床觀測結果無顯著差異。相較於媒劑對照物投與組，在經由盲腸內投藥投與DATK32之群組中未發現胃腸特有的或不良作用。無因處理而引起毒性的報導。在給藥後3小時，盲腸內投與DATK32之群組中的DATK32在盲腸及結腸內容物以及結腸組織之含量明顯高於媒劑對照物投與組。在盲腸內投與DATK32之群組之血漿、小腸及腸系膜淋巴結中亦偵測到少量DATK32。

實例6. 阿達木單抗當施用於豬之TNBS損傷黏膜表面(誘發結腸炎)時

的藥物動力學/藥效學及生物可用性

此非良好實驗室操作規範(GLP)研究之目的為研究阿達木單抗當施用於約克郡雜交農場豬之TNBS損傷黏膜表面(誘發結腸炎)時的PK/PD及生物可用性，以及確定研究中之適當劑量及頻率，其中藥物將藉由可攝入裝置系統遞送。可攝入裝置系統能夠將TNF抑制劑(阿達木單抗)以體表及局部方式遞送至患有發炎性腸病(IBD)之人類患者的受損黏膜。當第1天使用橡膠導管經由灌腸劑單次投與40 mL 100%乙醇(EtOH)與10 mL水中稀釋之5公克TNBS的混合物在約克郡雜交農場豬中預期地可再現誘發黏膜表面受損(誘發結腸炎)時，TNBS誘發結腸炎模型得到驗證。

此研究係探究體表遞送阿達木單抗是否會引起局部黏膜組織含量增加且限制藥物到達全身循環(相較於皮下投藥)；局部黏膜組織的藥物含量在受損組織中是否會大於正常組織；增加藥物劑量是否會引起局部及遠端TNBS損傷組織中的黏膜組織含量增加；及體表遞送阿達木單抗是否會使得受損組織、糞便及可能血液中之發炎細胞介素(諸如TNF-α)減少。

所有動物均在第-2天直腸內投與三硝基苯磺酸(TNBS)以誘發慢性結腸炎。所有動物在結腸炎誘發之前均禁食。第-3天移除墊料且用橡膠墊置換以防止攝食草稈墊料。劑量為40 mL 100% EtOH與10 mL水中所稀釋之5公克TNBS之混合物，接著由獸醫學外科醫生使用撓性管飼管直腸內滴注至結腸中(在遠端結腸及近端直腸之10 cm部分中沈積，且藉由使用兩根具有60 mL球囊的弗利導管保持12分鐘)。誘發之後約3天，結腸架構明顯發生宏觀及微觀變化：結腸出現一些壞死、增厚，且觀測到實質性組織學變化(圖49及50)。研究使用15隻雌豬(研究開始時約35至45 kg)，該等豬分配至五組之一。第1組使用三隻動物作為處理對照組。第1組中之每個動

物藉由皮下注射投與40 mg存在於0.8 mL生理鹽水中之阿達木單抗。第2、3、4及5組每組使用3隻動物。此等群組中之動物直腸內投與40 mg存在於0.8 mL生理鹽水中之阿達木單抗。研究第1天向所有群組投與測試藥物(阿達木單抗)。直腸內投藥(第2-5組)由獸醫學外科醫生經由直腸內投藥施用於腸道之受損黏膜表面。第-3天(n=15)、第-1天(n=15)及給藥後6小時(n=15)、12小時(n=12)、24小時(n=9)及48小時(n=6)時，自所有動物收集(頭部、頸靜脈，或導管)血液(EDTA)(總共87次放血)。將EDTA樣品分成兩個等分試樣，且一個等分試樣離心用於PK血漿分析，且冷凍(-80℃)儲存用於PK分析及報導。收集相同時間點的糞便樣品(收集87個糞便)。糞便樣品在液氮中急驟冷凍且接著在-80℃儲存以便分析藥物含量及發炎細胞介素。使第2、3、4及5組安樂死且分別在給藥後6、12、24及48小時進行肉眼驗屍及組織收集。第1組在給藥後48小時類似地安樂死且屍體剖檢。動物根據時程、經由注射獸醫批准的安樂死溶液安樂死。為了避免自溶變化，在安樂死之後立即收集結腸組織，打開，用生理鹽水沖洗，且對結腸進行詳細的宏觀檢查以鑑別與TNBS損傷相關的宏觀發現。自近端、中部及遠端橫結腸；給藥部位；及遠端結腸獲取組織樣品。各組織樣品分成大致兩半；將一段組織置放於10%中性緩衝福馬林(NBF)中且由委員會認證的獸醫學病理學家評估，且剩餘組織段在液氮中急驟冷凍且在-80℃冷凍儲存。第-3天開始每天記錄臨床徵象(有病的健康變化、行為變化等)。另外，圍欄側觀測每天執行一次或兩次。觀測到處於有病健康狀態的動物由獸醫檢查。第-3天且在預定之安樂死之前，量測所有動物的體重。下文所描繪的表4.1顯示研究設計。

材料及方法

測試製品

阿達木單抗(EXEMPTIA™)為腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑。注射器中預裝填單次劑量(40 mg於0.8 mL體積中)。

表4.1.研究設計表

				天				小時								
				-3	-2	-1	1	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48
概要	樣品大小	劑量	路徑													
禁食				•												
食物/水		隨意	經口		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
觀測																
臨床觀測				•	•	•	•								•	•
體重				•			•								•	•
處理(組)																
TNBS (所有動物)			直腸內		•											
1.處理對照組	n=3	40 mg於0.8 mL 生理鹽水中	皮下				•									
安樂死																n=3
2.阿達木單抗	n=3	40 mg於0.8 mL 生理鹽水中	直腸內				•									
安樂死												n=3				
3.阿達木單抗	n=3	40 mg於0.8 mL 生理鹽水中	直腸內				•									
安樂死														n=3		
4.阿達木單抗	n=3	40 mg於0.8 mL 生理鹽水中	直腸內				•									

安樂死															n=3	
5.阿達木單抗	n=3	40 mg於0.8 mL 生理鹽水中	直腸內				•									
安樂死																n=3
阿達木單抗(必需)		600														
樣品																
PBMCs			頭部、頸靜脈或導管				•					•		•	•	•
血清			頭部、頸靜脈或導管	•		•	•					•		•	•	•
糞便			直腸	•		•	•					•		•	•	•
組織			屍體剖檢									•		•	•	•
分析																
組織病理學	1個位置	4個位置														
發炎	45	180	H&E													
正常	45	180	H&E													
血液																
阿達木單抗	57		pbl				15					15		12	9	6
TNFα	87		pbl	15		15	15					15		12	9	6
糞便																
阿達木單抗	57		pbl				15					15		12	9	6
TNFα	87		pbl	15		15	15					15		12	9	6
組織																
發炎																

阿達木單抗	45	180	pbl									3		3	3	6
TNFα	45	180	pbl									3		3	3	6
HER2	45	180	pbl									3		3	3	6
正常																
阿達木單抗	45	180	pbl									3		3	3	6
TNFα	45	180	pbl									3		3	3	6
HER2	45	180	pbl									3		3	3	6

結果

儘管皮下投與的阿達木單抗在所測試的所有時間點、在血漿中均偵測到，但體表投與的阿達木單抗在血漿中幾乎偵測不到(圖51及52)。阿達木單抗的體表遞送與皮下遞送均引起TNBS誘發結腸炎動物之結腸組織中的TNF-α含量減少，然而阿達木單抗的體表遞送能夠使TNF-α含量達成更大的減幅(圖53及54)。

阿達木單抗的皮下或直腸內投與具有良好耐受性且不引起死亡、發病、不良的臨床觀測結果或體重變化。相較於皮下遞送，觀測到經由直腸內投與的阿達木單抗療法當施用於腸道之受損黏膜表面時的TNBS相關總發炎反應水準降低。相較於直腸內投藥後的血液濃度，量測到皮下遞送後之血液中的阿達木單抗濃度明顯較高。阿達木單抗的直腸內投藥使得歸一化TNFα總濃度隨時間(6至48小時)降低且相較於皮下投與阿達木單抗之群組，更有效地在終點(48小時)時減少TNFα。

總之，此等資料表明本文所提供之組合物及裝置能抑制腸中之局部免疫反應，同時減弱對動物全身免疫反應之抑制影響。舉例而言，此等資料表明，使用如本文所述之裝置盲腸內投與阿達木單抗能夠在不抑制全身免疫反應的情況下使阿達木單抗局部遞送至疾病部位。此等資料亦表明，使用如本文所述之裝置局部投與阿達木單抗能使得患病動物中之TNFα含量顯著減小。

實例7. 全身遞送相對於盲腸內遞送環孢靈A之比較

此研究之目標為比較免疫抑制劑(環孢靈A；CsA)當全身給與時相對於盲腸內給與時治療葡聚糖硫酸鈉鹽(DSS)誘發雄性C57BL/6小鼠結腸炎的功效。

實驗設計

實驗開始之前最少10天，一組動物經歷盲腸套管之手術植入。足夠數目個動物經歷植入以便在主要研究(例如76隻動物)中募集到44隻插入套管之動物。藉由第0天至第5天暴露於經3% DSS處理之飲用水來誘導60隻雄性C5Bl/6小鼠發生結腸炎。兩組八隻其他動物(插管及未插管)充當無疾病對照組(第1組及第2組)。動物第0天至第14天經由腹膜內注射(IP)、經口管飼(PO)或盲腸內注射(IC)給與環孢靈A，如表5.1中所指示。所有動物每天稱重且在給藥時目測評估腹瀉及/或出血糞便之存在。小鼠在第10天及第14天經歷視訊內視鏡檢以評估結腸炎嚴重程度。擷取每個動物在內視鏡檢期間所鑑別之最嚴重疾病區域的影像。另外，在內視鏡檢期間使用表5.2中所定義之參數對糞便硬度評分。第14天內視鏡檢後，將所有群組之動物處死且經歷終末樣品收集。

特定言之，第14天給藥之所有處理組中的動物在給藥前時間點處死，或在給藥之後的1、2及4小時時處死(n=3/組/時間點)。經由心臟穿刺收集終末血液且使用K_2EDTA作為抗凝劑來製備血漿。保留血球離心塊且快速冷凍，同時將所得血漿分入兩個單獨冷凍管中，一個管裝100 μL且其餘部分裝入第二個管中。另外，自所有動物移除盲腸及結腸；收集內容物，稱重且在單獨冷凍瓶中快速冷凍。接著沖洗結腸，量測，稱重且接著修剪成6 cm長度且分成五段。將最近端的1 cm結腸快速冷凍用於環孢靈A含量之後續生物分析。在剩餘的5 cm結腸中，將最遠端及近端的1.5 cm切片各自置放於福馬林中24小時，接著轉移至70%乙醇中供後續組織學評估。中間2 cm部分縱向對切且置放於兩個單獨冷凍管中，稱重且在液氮中快速冷凍。所有血漿及冷凍的結腸組織在-80℃儲存供選定的終點分析

用。對於第1-4組中的所有對照動物而言，自所有動物另外收集100 μL全血，接著處理以便對T_H記憶細胞上的α4及β7表現進行FACS分析。研究詳情顯示於表5.1中。

表5.1.研究設計

組編號	1	2	3	4	13	14	15
動物數目	8	8	12	12	12	12	12
盲腸套管	否	是	否	是	否	是	是
DSS	N/A	N/A	第0天至第5天為3% DSS				
處理	無	無	媒劑	媒劑	CsA	CsA	CsA
劑量(mg/kg)	N/A	N/A	N/A	N/A	10	10	3
路徑	N/A	N/A	N/A	N/A	PO	IC	IC
給藥時程	N/A	N/A	QD：第0至14天	QD：第0至14天	QD：第0至14天	QD：第0至14天	QD：第0至14天
內視鏡檢時程*	第10天及第14天						
終點第14天	內視鏡檢、結腸重量/長度、糞便分數 終末收集(所有群組)：盲腸內容物、結腸內容物、血漿，及結腸組織 **第1-4組之FACS分析集合：** 全血用於以下FACS組：CD4、CD44、CD45RB、α4、β7、CD16/32						
處死時PK (第14天)	N=3/時間點 給藥前及給藥後之1、2及4小時						
*動物在第14天給藥一次(QD)且在給藥前、給藥後1、2及4小時自n=3/組/時間點收集血漿(K2EDTA)。每次收集為終末收集。							

實驗程序

盲腸套管插入術

動物在異氟醚麻醉下安放，且經由腹部的中線切口暴露盲腸。在遠端盲腸中產生小點切口，1-2 cm套管經由其中插入。使用5-0絲，經由荷包縫合術閉合切口。在左腹壁中產生切口，套管之遠端經由該切口插入且皮下推送至背部之背側。該部位用溫生理鹽水充分洗滌，隨後閉合腹壁。在肩胛骨之間的背部皮膚中產生小切口，暴露出套管之尖端。套管使用縫

合線、創緣夾及組織膠緊固就位。所有動物接受1 mL溫熱的無菌生理鹽水(皮下注射)且密切監測直至完全恢復後返回至籠中。所有動物最初3天接受0.6 mg/kg BID丁基原啡因，且手術後最初5天接受QD 10 mg/Kg Baytril®。

疾病誘發

第0天，經由添加3% DSS (MP Biomedicals，目錄號0260110)至飲用水中來誘發結腸炎。第3天製備新鮮的DSS/水溶液且丟棄任何剩餘的最初DSS溶液。

給藥

在第0天至第14天，經由經口管飼(PO)、腹膜內注射(IP)或盲腸內注射(IC)、以0.1 mL/20 g之體積給與動物，如表5.1中所指示。

體重及生存期

每天觀測動物(體重、發病率、生存期、腹瀉之存在，及/或出血糞便)，以便評估處理組之間的可能差異及/或由處理引起的可能毒性。

發現動物死亡或瀕臨死亡

每天監測動物且對展現體重損失大於30%的動物實施安樂死，且不收集此等動物的樣品。

內視鏡檢

使用小型動物內視鏡(Karl Storz Endoskope, Germany)，在異氟醚麻醉下，每隻小鼠在第10天及第14天經歷視訊內視鏡檢。在各內視鏡檢程序期間，仍記錄影像以及視訊以評估結腸炎程度及治療反應。另外，吾等嘗試擷取在內視鏡檢期間所鑑別之每隻動物之最嚴重疾病區域的影像。使用0-4量表(0=正常；1=血管分佈損失；2=血管分佈損失及易脆；3=易

脆及糜爛；4=潰瘍及出血)對結腸炎嚴重程度評分。另外，在內視鏡檢期間使用表5.2中所定義之參數對糞便硬度評分。

表**5.2.糞便硬度**

分數	描述
0	正常、成形良好的丸粒
1	保持形狀的鬆散軟糞便
2	具有過量水分的鬆散糞便，形態異常
3	水樣或腹瀉
4	出血腹瀉

*用於*FACS*之組織/血液*

將組織及血液立即置放於FACS緩衝液(1x含有2.5%胎牛血清(FCS)之磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS))中且使用表5.3中之抗體組加以分析。

表5.3. FACS抗體組

抗體標靶	螢光團	目的
CD4	APC-Vio770	界定T_H細胞
CD44	VioBlue	記憶/未處理辨別
CD45RB	FITC	記憶/未處理辨別
α4	APC	界定所關注T_H記憶亞群
β7	PE	界定所關注之T_H記憶亞群
CD16/32	-	Fc阻斷

結果

圖55中之資料表明，相較於經口投與環孢靈A之DSS小鼠，觀測到盲腸內投與環孢靈A之DSS小鼠的體重損失減小。圖56中之資料表明，相較於經口投與環孢靈A之DSS小鼠，盲腸內投與環孢靈A之DSS小鼠中的環孢靈A血漿濃度降低。圖57-59中之資料表明，相較於經口投與環孢靈A之DSS小鼠之結腸組織中的環孢靈A濃度，盲腸內投與環孢靈A之DSS小鼠之結腸組織中的環孢靈A濃度增加。

圖60中之資料表明，相較於經口投與環孢靈A之DSS小鼠，盲腸內投與環孢靈A之DSS小鼠之結腸組織中的IL-2濃度增加。圖61中之資料表明，相較於經口投與環孢靈A之DSS小鼠，盲腸內投與環孢靈A之DSS小鼠之結腸組織中的IL-6濃度降低。

總之，此等資料表明本文所提供之組合物及裝置能抑制腸中之局部免疫反應，同時減弱對動物全身免疫反應之抑制影響。舉例而言，此等資料表明本發明組合物及裝置能用於使環孢靈A釋放至腸中且此引起結腸產生選擇性免疫抑制，同時減弱對腸外部之免疫系統的影響。此等資料亦表明本發明之組合物及裝置能夠治療結腸炎及腸之其他促炎性病症。

實例8. 伸縮軟管測試：藥物穩定性基準測試

實驗係評估伸縮軟管材料對用作可分配物質之藥物之功能的影響。實驗亦評估由於在伸縮軟管中的存放期而對藥物功能產生的影響。

將阿達木單抗裝載至含有錐形聚矽氧伸縮軟管或光滑PVC伸縮軟管之模擬裝置夾具中且在室溫下避光培育4、24或336小時。圖64說明錐形聚矽氧伸縮軟管，且圖65說明處於模擬裝置夾具中的錐形聚矽氧伸縮軟管。圖66說明光滑PVC伸縮軟管，且圖67說明處於模擬裝置夾具中的光滑PVC。

隨後使用相應的分配系統萃取藥物且藉由競爭性抑制分析加以測試。依據文獻(Velayudhan等人,「Demonstration of functional similarity of proposed biosimilar ABP501 to adalimumab」BioDrugs 30:339-351 (2016)及Barbeauet等人,「Application Note: Screening for inhibitors of TNFα/s TNFR1 Binding using AlphaScreen™ Technology」.PerkinElmer Technical Note ASC-016. (2002))，以及測試前發展著作，利用使用所提

供之AlphaLISA測試套組的對照藥物及實驗來開發測試方法。圖68展示實驗中所執行的競爭分析原理。

伸縮軟管如下裝載：用70%乙醇無菌擦拭模擬可攝入裝置夾具之分配口；風乾一分鐘；使用阿達木單抗遞送注射器向各組伸縮軟管中裝載200 μL藥物；對所裝載的裝置拍照；輕輕地旋轉該裝置，使得藥物與所有伸縮軟管表面接觸；使伸縮軟管避光；及在室溫下培育預定的時間段以允許藥物與所有伸縮軟管表面完全接觸。

如下萃取藥物：培育期完成後，將裝置夾具倒置，使得分配口定位於下面的無菌微量離心收集管及培養皿上；將五立方公分的空氣抽入適當注射器中；將盧爾鎖(lure lock)附接至裝置夾具；使用注射器、經由空氣向伸縮軟管輕輕地施加正壓力，以便將藥物回收於微量離心收集管中；可能時，拍攝藥物分配視訊；自各類型伸縮軟管收集樣品；藉由將200 μL藥物自商用分配注射器直接分配至無菌微量離心管中來收集對照藥物樣品；藉由使用無菌移液管將200 μL PBS直接分配至無菌微量離心管中來收集不含藥物的對照樣品；使所收集的藥物避光；且藥物在無菌PBS中、在以下稀釋度範圍(250、125、25、2.5、0.25、0.025、0.0125、0.0025 μg)內稀釋，以測定藥物之IC_{50}範圍。

為了確定儲存條件對裝置中之藥物功效可能具有的任何影響，藥物(儲存於注射器、矽伸縮軟管、PVC伸縮軟管中)在室溫下避光儲存24小時及72小時。接著萃取樣品且重複前述段落中之步驟。

使用AlphaLISA (LOCI™)測試方法。人類TNFα標準稀釋範圍如表6中所述製備。

表6

管	人類TNFα之體積 (μL)	稀釋劑之體積 (μL)*	標準曲線中之[人類TNFα]	
			(g/mL於5 μL中)	(pg/mL於5 μL中)
A	10 μL復原之人類TNFα	90	1E-07	100 000
B	管A中之60 μL	140	3E-08	30 000
C	管B中之60 μL	120	1E-08	10 000
D	管C中之60 μL	140	3E-09	3 000
E	管D中之60 μL	120	1E-09	1 000
F	管E中之60 μL	140	3E-10	300
G	管F中之60 μL	120	1E-10	100
H	管G中之60 μL	140	3E-11	30
I	管H中之60 μL	120	1E-11	10
J	管I中之60 μL	140	3E-12	3
K	管J中之60 μL	120	1E-12	1
L	管K中之60 μL	140	3E-13	0.3
M ** (背景)	0	100	0	0
N ** (背景)	0	100	0	0
O ** (背景)	0	100	0	0
P ** (背景)	0	100	0	0

如下進行測試：上述標準稀釋範圍係在單獨的96孔盤中進行；為了確保混合一致，使用移液管將樣品向上及向下輕輕地混合五次；根據表7所描繪之測試配置圖製備384孔測試盤；添加五微升來自先前製備之稀釋盤的10,000 pg/mL TNFα標準物直至如表6所示的各相應濃度；如表5中所述，將五微升之所回收藥物(直接來自商用注射器(A)、來自聚矽氧伸縮軟管(B Si)、來自PVC伸縮軟管(B PVC)或來自PBS對照物(C))添加至相應孔中；測試盤在室溫下避光培育一小時；將10微升受體珠粒添加至先前所接取之各孔中；各孔在室溫下避光培育30分鐘；將10 μL生物素化抗體添加至先前所接取之各孔中；各孔在室溫下避光培育15分鐘；使室內燈光變暗

且將25微升之抗生蛋白鏈菌素(SA)供體珠粒添加至先前所接取之各孔中；各孔在室溫下避光培育30分鐘；在α模式下讀盤；且記錄結果。多個步驟中添加試劑後，將各孔向上及向下吸取三次以達成良好混合。

表7

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
A	STD2		STD10	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
	1.00E+05		10	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
B																							
C	STD3		STD11	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125
	30000		3	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
D																							
E	STD4		STD12	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	10000		1	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
F																							
G	STD5		STD13	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	3000		0.333	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
H																							

I	STD6		空白	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	1000		0	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
J																							
K	STD7		空白	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
	300		0	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
L																							
M	STD8		空白	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013
	100		0	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
N																							
O	STD9		空白	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
	30		0	A	A	A	A	A	B Si	B Si	B Si	B Si	B Si	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	B PVC	C	C	C	C	C
P																							

資料顯示於圖69-71中。資料表明，在4小時、24小時或336小時儲存期之後，伸縮軟管對藥物功能不產生不利影響。自伸縮軟管分配之藥物之IC_{50}值類似於標準物分配方法之IC_{50}值(表6)。24小時之後，注意到伸縮軟管曲線稍微右移(圖70)，但此位移完全在曲線之誤差條內。表8-11分別表示圖69-71之資料。值得注意的是，在濃度範圍內比較測試製品之間的平均(n=5) RFU資料時，辨別出顯著差異($p<0.05$)。然而，此等顯著差異隨時間推移不利於任一種測試製品，表明其與材料回應於藥物的效能不相關(圖69-71)。

表8

	針對照物(A)	聚矽氧伸縮軟管(B)	PVC伸縮軟管(C)
4小時	0.0174	0.0169	0.0172
24小時	0.0180	0.0180	0.0180
336小時	0.0144	0.0159	0.0163

表9

統計資料(雙尾非逐對斯圖登氏t檢驗(Student's T-test)，顯著性$p<0.05$)

藥物(微克)	針對照物(A)相對於聚矽氧(B)	針對照物(A)相對於PVC	聚矽氧相對於PVC
0.0001	0.911	0.008*	0.268
0.0025	0.138	0.390	0.822
0.0125	0.122	0.118	0.771
0.025	0.143	0.465	0.020*
0.25	0.591	0.984	0.350
2.5	0.243	0.124	0.169
125	0.867	0.688	0.182
250	0.681	0.184	0.108

*p<0.5資料集

表10

統計資料(雙尾非逐對斯圖登氏t檢驗，顯著性p<0.05)

藥物(微克)	針對照物(A)相對於聚矽氧(B)	針對照物(A)相對於PVC	聚矽氧相對於PVC
0.0001	0.132	0.038*	0.292
0.0025	0.003*	0.076	0.575
0.0125	0.161	0.022*	0.783
0.025	0.058	0.078	0.538
0.25	0.974	0.384	0.198
2.5	0.714	0.080	0.017*
125	0.873	0.731	0.269
250	0.798	0.956	0.903

*p<0.5資料集

表11

統計資料(雙尾非逐對斯圖登氏t檢驗，顯著性p<0.05)

藥物(微克)	針對照物(A)相對於聚矽氧(B)	針對照物(A)相對於PVC	聚矽氧相對於PVC
0.0001	0.858449	0.036847*	0.026444*
0.0025	0.087379	0.280302	0.046767*
0.0125	0.469282	0.057232	0.117194
0.025	0.02758*	0.078234	0.373419
0.25	0.411548	0.258928	0.400498
2.5	0.368959	0.156574	0.006719*
125	0.948649	0.246702	0.463735
250	0.485046	0.128993	0.705543

*p<0.5資料集

實例9. 全身遞送相對於盲腸內遞送之SMAD7在DSS誘發雄性C57BL/6小鼠結腸炎中之生物分佈的比較研究

此研究之目標為比較新穎測試製品(例如螢光SMAD7反義寡核苷酸(SMAD7 AS))在全身給與相對於盲腸內給與時在治療DSS誘發雄性

C57BL/6小鼠結腸炎方面的功效。

實驗設計

實驗開始之前最少10天，一組動物經歷盲腸套管之手術植入。足夠數目個動物經歷植入以便在主要研究(例如16隻動物)中募集到12隻插入套管之動物。

藉由第0天至第5天暴露於3% DSS處理之飲用水來誘導12隻雄性C57BL/6小鼠(第4-5組)發生結腸炎。三組每組六隻其他動物(n=6隻有插管；n=12隻無插管；第1-3組)充當無疾病對照(第1-3組)。所有動物每天稱重且在此時間期間目測評估腹瀉及/或出血糞便之存在。

動物在第9天經由經口管飼(PO)或盲腸內注射(IC)給與測試製品一次，如表12中所指示。第0組動物不給藥。第2及4組動物經口給與反義SMAD7。第3及5組動物皮內給與反義SMAD7。

所有動物在第10天給藥之後12小時藉由吸入CO_2安樂死。將終末血液收集至兩個K_2EDTA管中且進行血漿處理。血漿與離心塊樣品在液氮中快速冷凍且在-80℃儲存。移除盲腸內容物且將內容物分成兩個等分試樣。兩個等分試樣均稱重且在單獨的冷凍瓶中、在液氮中快速冷凍。切除盲腸且縱向對切；每個片段分別稱重且在液氮中急驟冷凍。移除結腸內容物且將內容物分成兩個等分試樣。兩個等分試樣均稱重且在單獨的冷凍小瓶中、在液氮中快速冷凍。接著沖洗結腸，且收集最近端的2 cm結腸。將此2 cm部分縱向對切；每個片段分別稱重且在液氮中急驟冷凍。快速冷凍的血液離心塊、盲腸/結腸內容物及組織樣品用於下游螢光測定或RP-HPLC。研究設計之詳情顯示於表12中。

表12：研究設計

分組	動物數目	盲腸套管	結腸炎誘發	處理	路徑	時程	終末收集第10天
1	6	否	--	--	--	--	全血、血漿、盲腸內容物、結腸內容物、盲腸組織、結腸組織
2	6	否	--	經螢光標記之反義SMAD7 50 μg*	PO	QD 第9天**	
3	6	是			IC		
4	6	否	3% DSS 第0-5天		PO		
5	6	是			IC		

*每隻小鼠。TA以每隻動物0.075 mL投與。

**第9天給與動物且12小時後進行收集。

材料及方法

小鼠

自查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories)獲得6-8週齡、體重20-24 g的正常雄性C57BL/6小鼠。將小鼠隨機分成五組各六隻動物，且以每個籠子8-15隻分組圈養，且在進入研究之前馴化至少三天。動物室經設定以維持每小時最少12至15次空氣變化，用自動計時器實現12小時開/關之亮/暗循環，且餵飼Labdiet 5053無菌嚙齒動物食物，水隨意投與。

盲腸套管插入術

動物在異氟醚麻醉下安放，經由腹部的中線切口暴露盲腸。在遠端盲腸中產生小點切口，其中插入1-2 cm套管。使用5-0絲，經由荷包縫合術閉合切口。接著在左腹壁中產生切口，套管之遠端經由該切口插入且皮下推送至背部之背側。該部位接著用溫生理鹽水充分洗滌，隨後閉合腹壁。在肩胛骨之間的背部皮膚中產生小切口，暴露出套管之尖端。套管使用縫合線、創緣夾及組織膠緊固就位。所有動物均投與1 mL溫熱的無菌生理鹽水(皮下注射)且密切監測直至恢復後返回至其籠中。所有動物最初3天均投與0.6 mg/kg BID丁基原啡因(buprenorphine)，且手術後最初5天

投與每天10 mg/Kg Baytril®。

疾病誘發

第0天，經由添加3% DSS (MP Biomedicals，目錄號0260110)至飲用水中來誘發結腸炎。第3天提供新鮮的DSS/水溶液且丟棄任何剩餘的最初DSS溶液。

體重及生存期

每天觀測動物(體重、發病率、生存期、腹瀉之存在，及/或出血糞便)，以便評估處理組之間的可能差異及/或由處理引起的可能毒性。

發現動物死亡或瀕臨死亡

每天監測動物。展現體重損失大於30%的動物實施安樂死，且不收集此等動物的樣品。

給藥

動物在第9天經由經口管飼(PO)或盲腸內注射(IC)給與測試製品一次，如表12中所指示。第0組動物不給藥。第2及4組動物經口給與反義SMAD7。第3及5組動物皮內給與反義SMAD7。

處死

所有動物在第10天給藥之後12小時藉由吸入CO_2安樂死。

樣品收集

第10天在處死時收集腸內容物、周邊血液及組織如下：

血液/血漿

將終末血液收集至兩個K_2EDTA管中且進行血漿處理。記錄各血液樣品在離心之前的大致體積。血漿與離心塊樣品在液氮中快速冷凍且在-80℃儲存。第一個離心塊樣品(樣品1)用於螢光測定。第二個離心塊樣品(樣

品2)用於RP-HPLC。

盲腸內容物

移除盲腸內容物且將內容物分成兩個等分試樣。兩個等分試樣均稱重且在單獨的冷凍小瓶中、在液氮中快速冷凍。第一個樣品(樣品1)用於螢光測定。第二個樣品(樣品2)用於RP-HPLC。

盲腸

切除盲腸且縱向對切；各片斷分別稱重且快速冷凍。第一個樣品(樣品1)用於螢光測定。第二個樣品(樣品2)用於RP-HPLC。

結腸內容物

移除結腸內容物且將內容物分成兩個等分試樣。兩個等分試樣均稱重且在單獨的冷凍小瓶中、在液氮中快速冷凍。第一個樣品(樣品1)用於螢光測定。第二個樣品(樣品2)用於RP-HPLC。

結腸

沖洗結腸，且收集最近端的2 cm結腸且縱向對切。各片段分別稱重且在液氮中急驟冷凍。第一個樣品(樣品1)用於螢光測定。第二個樣品(樣品2)用於RP-HPLC。

SMAD7*反義生物分析*

用於螢光測定的急驟冷凍樣品在0.5 mL緩衝液RLT+ (Qiagen)中均質化。將勻漿離心(4000 x g；10分鐘)，且收集上清液。四十微升之樣品在200 µL碳酸氫鹽溶液中1:6稀釋且在螢光讀盤器(485激發；535發射)上雙重複分析100 µL經稀釋之上清液。

上述操作之前，如下進行分析開發。自未處理動物收集樣品(如*樣品收集*所指示)且急驟冷凍。樣品接著在0.5 mL緩衝液RLT+中均質化，使勻

漿離心(4000 x g；10分鐘)且收集上清液且用碳酸氫鹽溶液1:6稀釋(亦即，將0.5 mL上清液添加至2.5 mL PBS中)。將各稀釋樣品之等分試樣(0.200 mL(每次複製90 µL)吸入15個(14個FAM-AS-SAMD7+空白對照稀釋液)艾本德管(Eppendorf tubes)中。一個管擱置一旁用作空白樣品。接著將十微升經螢光標記之反義SMAD7外加至所有其他樣品中以分別達成50 µg/mL、16.67 µg/mL、5.56 µg/mL、1.85 µg/mL、0.62 µg/mL、0.21 µg/mL、0.069 µg/mL、0.023 µg/mL、7.6 µg/mL、2.5 µg/mL、0.847 µg/mL、0.282 µg/mL、0.094 µg/mL及0.024 µg/mL之最終濃度。製備經螢光標記之反義SMAD7且連續稀釋，使得添加至各器官勻漿樣品中的體積對於每一種上述濃度而言均相同。在螢光讀盤器(485激發；535發射)上雙重複分析此等樣品。

*針對*RP-HPLC*加以處理*

用於RP-HPLC之急驟冷凍樣品在緩衝液RLT+ (Qiagen)中均質化。使勻漿離心(4000 x g；10分鐘)，且使用上清液進行RP-HPLC分析。

結果

圖73及74中之資料表明，相較於經口投與SMAD7反義寡核苷酸之經DSS處理或未處理的小鼠，盲腸內投與SMAD7反義寡核苷酸之經DSS處理或未處理之小鼠的盲腸組織及結腸組織中存在明顯較多的SMAD7反義寡核苷酸。圖75中之資料表明，經口或盲腸內投與SMAD7反義寡核苷酸之經DSS處理或未處理之小鼠之盲腸內容物中存在約相同含量的SMAD7反義寡核苷酸。在經SMAD7反義寡核苷酸處理之小鼠之血漿或白血球離心塊中未發現SMAD7反義寡核苷酸。

實例10. 他克莫司經由經口相對於盲腸內可攝入裝置遞送至約克郡雜交農

場豬之組織、血漿及GI內容物藥物動力學的比較

此研究之主要目標為比較他克莫司經由經口相對於盲腸內可攝入裝置遞送至約克郡雜交農場正常豬之組織、血漿、直腸樣品及GI內容物藥物動力學。

此研究係比較以下投藥之作用：盲腸內單次投與含有0.8 mL無菌媒劑溶液(80%乙醇、20%蓖麻油(HCO-60))的可攝入裝置；4 mg/0.8 mL他克莫司之單次經口劑量(於無菌媒劑溶液中)；及盲腸內單次投與含有1 mg/0.8 mL (於無菌媒劑溶液中)、2 mg/0.8 mL (於無菌媒劑溶液中)或4 mg/0.8 mL (於無菌媒劑溶液中)的可攝入裝置。

此研究在研究開始時使用五組各三隻體重約45至50 kg的雌豬。豬在其自配送車輛轉送過來時在不考慮分組的情況下隨機置放於動物室/圍欄中。組編號依室編號次序分配給各室。不使用進一步隨機分組程序。研究設計提供於表13中。

表13.研究設計表

				給藥前天數					給藥後小時數						
				-11	-10	-5	-1	1	0.5	1	2	3	4	6	12
概要	**組大小**	**劑量**	**路徑**												
禁食				•			•								
食物/水		隨意			•	•		•	•	•	•	•	•	•	•
觀測															
臨床觀測		第-10至-5天及第1天			•	•		•	•	•	•	•	•	•	•
體重*					•	•		•							•
處理(組)															
1.媒劑對照組	n=3	0.8 mL (20% HCO-60，80% EtOH)	IC												
IC孔口之手術定位**					•										
安樂死		(1個可攝入裝置)													n=3
2.他克莫司(PO)	n=3	4 mg於0.8 mL中	經口					•							
IC孔口之手術定位**		0.08 mg/kg			•										
安樂死		(溶液)													n=3
3.他克莫司(IC)	n=3	1 mg於0.8 mL中	IC					•							
IC孔口之手術定位**		0.02 mg/kg			•										
安樂死		(1個可攝入裝置)													n=3
4.他克莫司(IC)	n=3	2 mg於0.8 mL中	IC					•							
IC孔口之手術定位**		0.04 mg/kg			•										
安樂死		(1個可攝入裝置)													n=3

5.他克莫司(IC) IC孔口之手術定位** 安樂死	n=3	4 mg於0.8 mL中 0.08 mg/kg (1個可攝入裝置)	IC	• •	n=3
他克莫司(必需)		20 mg			
樣品*** 血漿 直腸內容物 組織*** 管腔內容物****	 x5 x5		頭部、頸靜脈或導管 直腸 屍體剖檢 屍體剖檢	• 	• • • • • • • • • • • •
分析(Agrilux，查爾斯河實驗室) **血漿** [他克莫司] **直腸內容物** [他克莫司] **組織(整個)***** [他克莫司] **管腔內容物** [他克莫司]	**總樣品** 105 60 105 75			15	15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 105 75
移除管腔內容物之後的組織 [他克莫司]	 75				 75

註釋：

*動物體重相對於所提出的藥物劑量而言為約45-50 kg。

**所有動物中之IC孔口之手術定位以控制。

***組織樣品[藥物](五節GI段盲腸(CAC)；近端結腸(PCN)；橫結腸(TCN)；遠端結腸(DCN)；直腸(RTM)，外加腸系膜淋巴結及派伊爾氏斑)。

****管腔內容物(盲腸(CAC)；近端結腸(PCN)；橫結腸(TCN)；遠端結腸(DCN)；直腸(RTM))。

第1組動物接受含有0.8 mL媒劑溶液(80%乙醇、20% HCO-60)的可攝入裝置。第2組動物經口接受每隻動物4 mg/0.8 mL他克莫司(Prograf：5 mg/mL)之4 mL液體調配物。第3組動物盲腸內接受每個可攝入裝置含有1 mg/0.8 mL他克莫司的可攝入裝置。第4組動物盲腸內接受每個可攝入裝置2 mg/0.8 mL他克莫司之可攝入裝置。第5組動物盲腸內接受每個可攝入裝置含有4 mg/0.8 mL他克莫司的可攝入裝置。為了控制手術的潛在混雜影響，所有群組在第-11天禁食至少24小時後經受麻醉，隨後在第-10天由獸醫學外科醫生進行盲腸孔口的手術定位。所有動物在第1天給藥之前禁食至少12小時。動物經由盲腸內給藥(IC)或經口給藥(PO)在第1天(6-8 p.m.之間)給藥。所有動物在給藥之後的約4小時(給藥之後的11-12 p.m.)恢復餵飼。

第1組動物(媒劑對照組)在第1天投與含有0.8 mL媒劑溶液(80%乙醇、20%蓖麻油(HCO-60))的盲腸內單次可攝入裝置。第-10天，將動物麻醉，且獸醫學外科醫生對各動物之盲腸內孔口進行手術定位。第1天，將各動物置放於吊索中，接著由獸醫學外科醫生將含有0.8 mL媒劑溶液

(80%乙醇、20%蓖麻油(HCO-60))的盲腸內單次可攝入裝置經由各動物之盲腸孔口引入盲腸中。可攝入裝置置放之後，自吊索中移除動物且放回至其具有水之圍欄中。所有動物在給藥之後約4小時恢復餵飼。在可攝入裝置置放後之1、3、6及12小時中的每一者時，使用糞便拭子(直腸拭子)收集各動物之直腸內容物樣品用於藥物動力學分析。收集總共60個樣品。

若可獲得，則使用糞便拭子(Copan Diagnostics耐綸植絨乾燥拭子，502CS01)收集約200至400 mg直腸內容物。將糞便拭子預稱重且在收集於收集管(無培養基的無菌管及蓋，PFPM913S)中之後稱重，且記錄樣品重量。糞便拭子經由斷裂點斷裂，且儲存於收集管中，且立即在-70℃冷凍。在給藥前之各時間點及給藥後之1、2、3、4、6及12小時時收集全血(2 mL)置於經K_2EDTA塗佈之管中用於藥物動力學分析。安樂死之後立即收集組織。收集總共105個樣品。

對於組織驗屍而言，自所有動物分別收集小腸流體及盲腸流體置於兩個單獨的方形塑料瓶中，且在-20℃儲存。量測各組中之一隻動物的盲腸及結腸之長度及直徑且記錄供參考。收集組織用於藥物動力學分析且該等組織包括腸系膜淋巴結、派伊爾氏斑及五個胃腸切片，包括盲腸、近端結腸、橫結腸、遠端結腸及直腸。所有樣品稱重，且記錄組織樣品重量。在五個胃腸切片中之每一者中，使用8.0 mm穿刺活檢工具收集三個不同區域之組織樣品，其中黏膜表面可見且未被管腔內容物覆蓋。收集約3公克之全部穿刺樣品置於預稱重的15 mL錐形管中，且記錄組織重量。收集三個來自不同區域之腸系膜淋巴結且稱重。收集至少一個派伊爾氏斑且稱重。組織在液氮中快速冷凍且在約-70℃或低於-70℃冷凍儲存(總計105個樣品)。

自五個胃腸切片：盲腸、近端結腸、橫結腸、遠端結腸及直腸中之每一者之組織表面收集管腔內容物(總計75個)用於藥物動力學分析。將內容物收集於預稱重之15 mL錐形管中且記錄樣品重量。樣品在液氮中快速冷凍，在約-70℃或低於-70℃冷凍儲存。

移除管腔內容物之後，經由在上述五個胃腸組織切片中之各切片中進行8.0 mm穿刺活檢來收集來自3個不同區域之另一組組織樣品。收集約3公克之全部穿刺樣品置於預稱重的15 mL錐形管中，且記錄組織重量(總計75個)。組織在液氮中快速冷凍且在約-70℃或低於-70℃冷凍儲存。

收集各處理組中之一個動物的30 cm長度之空腸(分成兩個15 cm長度)及剩餘的遠端及橫結腸組織樣品(收集組織及管腔內容物用於PK之後)，在液氮中快速冷凍且在約-70℃或低於-70℃冷凍儲存。藥物動力學分析用的所有樣品在分析之前在乾冰上儲存。

第2組動物在第1天投與1 mg/0.8 mL他克莫司(於媒劑溶液中)之單次經口劑量。血漿、直腸內容物樣品、組織收集、GI內容物收集及相關程序/儲存/裝運與第1組所用者相同。

第3組動物在第1天由獸醫學外科醫生投與含有0.5 mg/0.8 mL他克莫司(於媒劑溶液中)之單次盲腸內可攝入裝置。血漿、直腸內容物樣品、組織收集、GI內容物收集及相關程序/儲存/裝運與第1組所用者相同。分析所有樣品中之他克莫司。

第4組動物在第1天由獸醫學外科醫生投與含有2 mg/0.8 mL他克莫司(於無菌媒劑溶液中)之單次盲腸內可攝入裝置。血漿、直腸內容物樣品、組織收集、GI內容物收集及相關程序/儲存/裝運與第1組所用者相同。分析所有樣品中之他克莫司。

第5組動物在第1天由獸醫學外科醫生投與含有4 mg/0.8 mL他克莫司(於媒劑溶液中)之單次盲腸內可攝入裝置。血漿、直腸內容物樣品、組織收集、GI內容物收集及相關程序/儲存/裝運與第1組所用者相同。分析所有樣品中之他克莫司。

第-10天至第-5天且第1天每天執行詳細的臨床觀測。每天執行額外的圍欄側觀測至少一次。動物在給藥後持續臨床觀測完整的12小時直至安樂死。第-10天、第-5天且在第1天給藥前收集體重。動物經由注射獸醫批准的安樂死實施安樂死。

測試製品及調配物

1. 20 mL媒劑溶液

描述：80%乙醇、20% PEG-60蓖麻油

物理特徵：透明液體溶液。

2. **Prograf** (他克莫司注射)，10個安瓿

描述：1 mL含有5 mg無水他克莫司等效物的無菌溶液。他克莫司為巨環內酯免疫抑制劑且為Prograf之活性成分。第2組每隻動物經由經口管飼投與0.8 mL Prograf (5 mg/mL)。使用媒劑溶液將Prograf (5 mg/mL)稀釋2倍(2.5 mg/mL)及4倍(1.25 mg/mL)。第3、4及5組之DSS可攝入裝置中注入0.8 mL各種濃度(1.25 mg/mL、2.5 mg/mL及5 mg/mL)之Prograf。

配方：每毫升含有200 mg聚乙二醇60氫化蓖麻油(HCO-60)及80.0% v/v脫水乙醇USP。

物理特徵：透明液體溶液。

3. **含有他克莫司的DDS可攝入裝置**

描述：三(3)個DDS可攝入裝置含有媒劑溶液用於第1組，三(3)個

DSS可攝入裝置含有1 mg他克莫司用於第3組，三(3)個DDS可攝入裝置含有2 mg他克莫司用於第4組，且三(3)個DDS可攝入裝置含有4 mg他克莫司用於第5組。

馴化

動物在研究起始之前馴化至少7天。健康明顯不良的動物不予以研究。

並行藥品

除獸醫學批准的麻醉劑及安設回盲口之手術期間所用的藥品，或媒劑或測試製品投與，以及手術後的鎮痛藥及抗生素之外，不使用其他藥品。

餵食

所有豬禁食至少24小時後麻醉且適當給藥用於手術或禁食隔夜後給藥。否則，動物隨意餵食。自來水經減壓且通過微粒過濾器，接著通過碳過濾器後供應至自動供水系統。水隨意供應。餵食或水中不存在預期會干擾此研究之已知污染物。

結果

圖76中之資料表明，相較於經口投與他克莫司的豬，盲腸內投與他克莫司之豬之盲腸組織及鄰近結腸組織中的他克莫司平均濃度較高。此等資料表明，盲腸內投與他克莫司能夠將他克莫司局部遞送至哺乳動物腸胃道組織中，同時不會減弱哺乳動物之全身免疫系統。

實例11. 阿達木單抗經由SC相對於盲腸內可攝入裝置遞送至約克郡雜交農場豬之DSS誘發結腸炎之組織、血漿及GI內容物藥物動力學

此非良好實驗室操作規範(GLP)研究之目的為研究阿達木單抗當施用

於約克郡雜交農場豬之DSS誘發結腸炎時之PK/PD及生物可用性。所有動物隨機分組各三隻。動物經由皮下(SC)、直腸周圍(PR)或盲腸內(IC)投藥給與阿達木單抗一次。

給藥後1、2、3、4、6及12小時時量測血漿中之阿達木單抗及TNFα濃度。給藥後1、3、6及12小時時量測直腸內容物中之阿達木單抗濃度且給藥後12小時時量測管腔內容物中之阿達木單抗濃度。給藥後12小時時，量測胃腸組織(例如盲腸樣品(CAC)、近端結腸樣品(PCN)、橫結腸樣品(TCN)、發炎的遠端結腸樣品(DCNi)、未發炎的遠端結腸樣品(DCNn)，及直腸樣品(RTM))中之阿達木單抗及TNFα、HER2及總蛋白之濃度。

實例12. 使用阿達木單抗治療潰瘍性結腸炎之人類臨床試驗

作為概念驗證，此研究之患者群體為如下患者：(1)患有中度至重度潰瘍性結腸炎(不論範圍)，及(2)對先前療法(例如習知療法(例如5-ASA、皮質類固醇，及/或免疫抑制劑)或FDA批准的療法)的反應不足。在此安慰劑對照八週研究中，將患者隨機分組。所有患者在研究開始(基線)及第8週時經歷結腸鏡檢查。根據糞便頻率、直腸出血、腹痛、醫師總體評估及生物標記含量(諸如糞便鈣衛蛋白及hsCRP)來評估研究中所募集之患者的疾病臨床狀態。主要終點為基線至第8週的內視鏡檢分數偏移。第二個探究終點包括安全及耐受性、直腸出血分數之變化、腹痛分數之變化、糞便頻率之變化、部分梅歐分數之變化、梅歐分數之變化、達成內視鏡檢緩解之個體比例、達成臨床緩解之個體比例、組織學分數之變化、疾病生物標記(諸如糞便鈣衛蛋白及hsCRP)之變化、血液/組織/糞便中之阿達木單抗含量、血液及組織中之細胞介素含量(例如TNFα、IL-6)之變化。

圖72描述在臨床實務中會發生且何時、何處及如何使用可攝入裝置之例示性程序。簡言之，患者呈現潰瘍性結腸炎之症狀，包括(但不限於)：腹瀉、出血糞便、腹痛、高c反應蛋白(CRP)，及/或高糞便鈣衛蛋白。患者此時可以或可以不經歷診斷潰瘍性結腸炎之結腸鏡檢查。患者的主治醫師指示患者。患者經歷結腸鏡檢查聯合活組織檢查、CT掃描及/或MRI。基於此測試，患者經診斷患有潰瘍性結腸炎。大部分患者藉由結腸鏡檢查聯合活組織檢查診斷患有潰瘍性結腸炎。基於臨床症狀及內視鏡檢外觀記錄嚴重程度，且基於結腸鏡檢查聯合或不聯合CT/MRI記錄累及區域。基於診斷、嚴重程度及範圍確定療法。

舉例而言，針對經診斷患有潰瘍性結腸炎之患者的療法為經程式化可在盲腸或盲腸近端釋放治療劑之單次藥團(例如40 mg阿達木單抗)的可攝入裝置。療法投與之前，患者禁食隔夜且允許其飲用透明流體。吞咽可攝入裝置之後四小時，患者可恢復正常膳食。每天在相同時間吞咽可攝入裝置。可攝入裝置不回收。

在一些實施例中，可以存在兩個不同可攝入裝置：一個包括誘導劑量(最初8至12週)且一個不同可攝入裝置包括不同劑量，或不同給藥間隔。

在一些實例中，可攝入裝置可以包括定位工具，其可以在誘發治療8至12週之後使用，以評估反應狀態(例如基於以下中之一或多者：藥物含量、藥物抗體含量、生物標記含量及黏膜癒合狀態)。視定位工具所測定的反應狀態而定，個體可以繼續接受阿達木單抗之誘導療法或維持療法。

在不同臨床研究中，患者可能診斷患有克羅恩氏病且可攝入裝置(包括阿達木單抗)可經程式化以在盲腸中或在盲腸與橫結腸中釋放阿達木單

抗。

在不同臨床研究中，患者可能診斷患有迴結腸克羅恩氏病且可攝入裝置(包括阿達木單抗)可經程式化以在後面的空腸中或在空腸及橫結腸中釋放阿達木單抗。

實例13

針對20位個體測試本發明之可攝入醫學裝置(「TLC1」)以研究其定域能力。TLC1為含有電源、電子元件及軟體的生物相容性聚碳酸酯可攝入裝置。當可攝入裝置在腸胃道中行進時，機上軟體算法使用時間、溫度及反射光譜資料測定該可攝入裝置之位置。可攝入裝置為0.51×1.22吋，比0.4×0.85吋的維生素丸大。個體在參與研究之前禁食隔夜。使用電腦化斷層攝影術(「CT」)作為依據來確定TLC1所收集之定域資料的精確度。20位個體中有一位未遵循禁食規則。20位個體中有另一位的CT資料缺乏。因此，此兩位個體自進一步分析中排除。TLC1在其進入個體的胃之後的最初14小時期間，每15秒對RGB資料(徑向發射)取樣，且在此之後，接著每五分鐘取樣直至電池耗盡。TLC1直至其到達個體的胃才開始記錄光學資料。因此，任一位個體之口腔-食道移行不存在基於RGB之資料。

另外，針對57位個體測試PillCam® SB (Given Imaging)裝置。個體在加入研究之前禁食隔夜。記錄每位個體內的PillCam視訊。PillCam之取樣頻率與速度相關。PillCam行進愈快，則其對資料的取樣速度愈快。自可攝入裝置投與個體口腔中開始，各視訊時長為約七至八小時。RGB光學資料記錄於表中。醫師提供關於各視訊中出現胃-十二指腸移行及迴腸-盲腸移行的註釋。使用電腦化斷層攝影術(「CT」)作為依據來確定PillCam所收集之定域資料的精確度。

食道-胃移行

對於TLC1而言，假定此移行存在於患者攝取裝置之後的一分鐘。對於PillCam而言，算法如下：

1. 可攝入裝置致動/投與之後，開始偵測口腔-食道移行

2. 檢驗是否綠光＜102.3及藍光＜94.6

a.若是，則標記為口腔-食道移行

b.若否，則繼續掃描資料

3. 偵測到口腔-食道移行之後，在位置逆轉的情況下，繼續監測綠光及藍光信號另外30秒

a.若綠光＞110.1或藍光＞105.5，則將其標記為口腔-食道位置逆轉

b. 經由步驟2及3重設口腔-食道標誌及環路，直至所證實之口腔-食道移行被偵測到

4. 向所證實之口腔-食道移行增添一分鐘且將其標記為食道-胃移行

PillCam個體中有一位的食道與胃之間不存在明顯差異，因此此個體自將來的胃定域分析中排除。在56位有效個體中，其中54位具有正確的食道-胃移行位置。總一致性為54/56=96%。兩個失效情況各具有大於一分鐘的延長食道。因此，向口腔-食道移行增添一分鐘不足以涵蓋這兩位個體之食道的移行。

胃-十二指腸

對於TLC1與PillCam而言，均使用滑動窗分析。算法使用啞鈴形雙滑動窗方法，前(第一)視窗與後(第二)視窗之間存在兩分鐘時隙。兩分鐘時隙至少部分地為了跨越自胃至小腸之快速移行及在可攝入裝置沈降於小腸中之後擷取小腸信號而設計。算法如下：

1. 可攝入裝置進入胃之後，開始檢驗胃-十二指腸移行

2. 設置兩個視窗(前及後)

a.各視窗之時間長度：TLC1為3分鐘；PillCam為30秒

b.兩個視窗之間的時隙：兩種裝置均為2分鐘

c.視窗滑動步長：兩種裝置均為0.5分鐘

3. 在兩個滑動窗中比較信號

a。若平均值差異為後視窗中之綠光/藍光信號之標準差的3倍

i.若此為首次，則記錄後視窗中之信號之平均值及標準差作為胃參考值

ii.若前視窗中之平均值信號比胃參考信號高特定的臨限值(TLC1為0.3且PillCam為0.18)，則將此標記為可能的胃-十二指腸移行

b. 若偵測到可能的幽門移行，則在假陽性標誌的情況下，繼續掃描另外10分鐘

i.若在此10分鐘內偵測到位置逆轉，則先前的幽門移行標誌為假陽性標誌。清除該標誌且繼續檢驗

ii.若在可能的幽門移行標誌後之10分鐘內未鑑別到位置逆轉，則將其標記為經證實之幽門移行

c.在位置逆轉的情況下，在經證實之幽門移行之後繼續監測綠光/藍光資料另外2小時

i.若鑑別到位置逆轉，則標記當逆轉發生時的時間戳且接著重複步驟a-c以尋找下一個幽門移行

ii.若在先前證實之幽門移行之後的2小時，可攝入裝置尚未返回至胃中，則停止位置逆轉監測且假定可攝入裝置停留於腸區域中

對於TLC1而言，18位個體中有一位由於先前開發之位置算法延遲了食道-胃移行鑑別而致使胃中所取的樣品太少(<3分鐘)。因此，此個體自胃-十二指腸移行算法測試排除。對於TLC1個體之其餘部分而言，CT影像證實所有個體之經偵測之幽門移行位於胃與空腸之間的某處。17位個體中有兩位顯示在第一個胃-十二指腸移行之後，可攝入裝置返回至胃中。TLC1算法偵測與CT掃描之間的總一致性為17/17=100%。

對於PillCam個體中的一位而言，可攝入裝置在視訊結束之前一直保留於個體的胃中。對於PillCam個體中的另外兩位而言，為了運作位置算法而在胃中獲取的樣品太少。此等三位PillCam個體自胃-十二指腸移行位置算法效能測試中排除。PillCam之幽門移行位置算法之效能概述如下：

1. 良好個案(48位個體)：

a.對於25位個體而言，吾等偵測與醫師註釋恰好相符

b.對於19位個體而言，兩次偵測之間的時差小於五分鐘

c.對於四位個體而言，兩次偵測之間的時差小於10分鐘(在G/B信號穩定之前，充分移行可能耗費10分鐘)

2. 失效個案(6位個體)：

a.四位個體之胃中具有綠光/藍光信號之高標準差

b.一位個體之胃中有膽汁，此大大影響胃中之綠光/藍光信號

c.一位個體在幽門移行無綠光/藍光變化

PillCam胃-十二指腸移行位置算法偵測與醫師註釋的總一致性為48/54=89%。

十二指腸-空腸移行

對於TLC1而言，假定裝置離開十二指腸且在確定裝置進入十二指腸

之後三分鐘進入空腸。在上文關於胃-十二指腸移行之TLC1研究所提及的17位個體中，所提及之16位個體的CT影像證實十二指腸-空腸移行位於胃與空腸之間的某處。17位個體中之一者的十二指腸具有延長的輸送時間。算法偵測與CT掃描之間的總一致性為16/17=94%。

對於PillCam而言，十二指腸-空腸移行未得到確定。

空腸-迴腸移行

應注意，空腸比迴腸更紅且血管更多，且空腸具有腸系膜脂肪較多的較厚腸壁。此等差異可引起空腸與迴腸之間產生各種光學反應，尤其所反射之紅光信號。對於TLC1與PillCam而言，研究兩種不同方法來追蹤空腸-迴腸移行之紅光信號變化。第一方法為單一滑動窗分析，其中該視窗時長10分鐘，且在向前移動視窗的同時，對平均值信號與臨限值加以比較。第二方法為雙滑動窗分析，其中每個視窗時長10分鐘，兩個視窗之間的間隔為20分鐘。空腸-迴腸移行位置算法如下：

1. 十二指腸-空腸移行之後獲得20分鐘紅光信號，對資料取平均值且將其作為空腸參考信號記錄。

2. 裝置進入空腸之後20分鐘，開始檢驗空腸-迴腸移行

a.使最新接收之資料相對於空腸參考信號歸一化

b.兩種方法：

i.單一滑動窗分析

- 若所反射之紅光信號之平均值小於0.8，則設定移行標誌

ii.雙滑動窗分析：

- 若所反射紅光之平均差為前視窗中之所反射紅光信號之標準差的2倍，則設定移行標誌

對於TLC1而言，18位個體中有16位的CT影像證實，所偵測之空腸-迴腸移行在空腸與盲腸之間下降。算法與CT掃描之間的總一致性為16/18=89%。對於單一滑動窗與雙滑動窗方法而言，此為真實的，且相同的兩位個體在兩種方法中失效。

PillCam之空腸-迴腸移行偵測之效能概述列舉如下：

1. 單一滑動窗分析：

a. 11個個案在空腸與盲腸之間的某處偵測到空腸-迴腸移行

b. 24個個案在盲腸之後偵測到空腸-迴腸移行

c .19個個案未偵測到空腸-迴腸移行

d.總一致性：11/54=20%

2. 雙滑動窗分析：

a. 30個個案在空腸與盲腸之間的某處偵測到空腸-迴腸移行

b. 24個個案在盲腸之後偵測到空腸-迴腸移行

c.總一致性：30/54=56%

迴腸-盲腸移行

資料表明，對於TLC1而言，所反射之紅光/綠光平均值信號提供迴腸-盲腸移行之前與之後的最大統計學差異。資料亦表明，對於TLC1而言，所反射綠光/藍光之變異係數在迴腸-盲腸移行提供最大統計學對比。基於PillCam視訊之分析表明與使用TLC1裝置所得的彼等結果具有非常類似的統計學傾向。因此，算法係利用所反射紅光/綠光平均值之變化及所反射綠光/藍光之變異係數。算法如下：

1. 可攝入裝置進入胃之後，開始監測迴腸-盲腸移行

2. 設置兩個視窗(前(第一)及後(第二))

a.各視窗使用五分鐘時長

b.兩個視窗之間使用10分鐘時隙

c.使用一分鐘視窗滑動步長

3. 在兩個滑動窗中比較信號

a.若存在以下情況，則設定為迴腸-盲腸移行

i.所反射之紅光/綠光具有顯著變化或低於臨限值

ii.所反射之綠光/藍光變異係數低於臨限值

b.若此為所偵測之第一迴腸-盲腸移行，則記錄小腸中之平均反射紅光/綠光信號作為小腸參考信號

c.若存在以下情況，則標記位置逆轉(亦即，可攝入裝置返回至終末迴腸)

i.所反射之紅光/綠光在統計學上與小腸參考信號類似

ii.所反射之綠光/藍光變異係數高於臨限值

d.若偵測到可能的迴腸-盲腸移行，則在假陽性標誌的情況下，繼續針對TLC1掃描另外10分鐘(PillCam掃描15分鐘)

i.若在此時間範圍(TLC1為10分鐘，PillCam為15分鐘)內，偵測到位置逆轉，則先前的迴腸-盲腸移行標誌為假陽性標誌。清除該標誌且繼續檢驗

ii.若在此時間範圍(TLC1為10分鐘，PillCam為15分鐘)內、在可能的迴腸-盲腸移行標誌後尚未鑑別到位置逆轉，則將其標記為經證實之迴腸-盲腸移行

e.在位置逆轉的情況下，在經證實之迴腸-盲腸處移行之後繼續監測資料另外2小時

i.若鑑別到位置逆轉，則標記當逆轉發生時的時間戳且接著重複步驟a-d以尋找下一個迴腸-盲腸移行

ii.若在先前證實之迴腸-盲腸移行之後的2小時，可攝入裝置尚未返回至小腸中，則停止位置逆轉監測且假定可攝入裝置停留於大腸區域中

針對TLC1裝置特定設計的標誌設定及位置逆轉準則如下：

1. 若出現以下情況，則設定迴腸-盲腸移行標誌

a.前視窗中之平均反射紅光/綠光信號小於0.7或兩個視窗之間的平均差高於0.6

b.且所反射綠光/藍光之變異係數小於0.02

2. 若存在以下情況，則定義為位置逆轉

a.前視窗中之平均反射紅光/綠光信號高於小腸參考信號

b.且所反射綠光/藍光之變異係數高於0.086

對於TLC1而言，18位個體中有16位的CT影像證實，所偵測之迴腸-盲腸移行在終末迴腸與結腸之間下降。算法與CT掃描之間的總一致性為16/18=89%。關於其中迴腸-盲腸移行位置算法失效的彼等兩位個體，一位個體在偵測到其迴腸-盲腸移行的同時，TLC1仍處於個體的終末迴腸中，而另一位個體在偵測到其迴腸-盲腸移行時，該裝置處於結腸中。

在57個可利用的PillCam內視鏡檢視訊中，三位個體的內視鏡檢視訊在PillCam到達盲腸之前結束，且另外兩位個體在大腸中僅具有非常有限的視訊資料(小於五分鐘)。此等五位個體自迴腸-盲腸移行位置算法效能測試中排除。PillCam之迴腸-盲腸移行偵測之效能概述列舉如下：

1. 良好個案(39位個體)：

a.對於31位個體而言，PillCam偵測與醫師註釋之間的差異小於五分鐘

b.對於3位個體而言，PillCam偵測與醫師註釋之間的差異小於10分鐘

c.對於5位個體而言，PillCam偵測與醫師註釋之間的差異小於20分鐘(在信號穩定之前，完全移行會耗費20分鐘)

2. 邊緣/不良個案(13位個體)：

a.邊緣個案(9位個體)

i. PillCam迴腸-盲腸移行偵測出現於終末迴腸或結腸中，但兩種偵測之間的差異在一小時內

b.失效個案(4位個體)

i.失效原因：

1. 信號在終末迴腸中已穩定

2. 信號自入口至出口高度變化

3. 迴腸-盲腸移行之所反射紅光/綠光信號不存在統計顯著變化

若僅考慮良好個案，則回盲移行位置算法偵測與醫師註釋之間的總一致性為39/52=75%。包括可接受之可能個案的總一致性為48/52=92.3%

盲腸-結腸移行

資料表明，對於TLC1而言，所反射之紅光/綠光平均值信號提供盲腸-結腸移行之前與之後的最大統計學差異。資料亦表明，對於TLC1而言，所反射藍光之變異係數在盲腸-結腸移行提供最大統計學對比。PillCam使用相同信號。盲腸-結腸移行位置算法如下：

1. 迴腸-盲腸移行之後獲得10分鐘之所反射紅光/綠光及所反射藍光信號，對資料取平均值且將其記錄為盲腸參考信號

2. 可攝入裝置進入盲腸之後，開始檢驗盲腸-結腸移行(盲腸-結腸移行算法依賴於迴腸-盲腸移行標誌)

a.使最新接收之資料相對於盲腸參考信號歸一化

b.雙滑動窗分析：

i.使用兩個相鄰10分鐘視窗

ii.若滿足任一個以下準則，則設定移行標誌

● 所反射之紅光/綠光之平均差超過後(第二)視窗中之所反射紅光/綠光之標準差的4倍

● 前(第一)視窗中之所反射紅光/綠光之平均值高於1.03

● 前(第一)視窗中之所反射藍光信號的變異係數大於0.23

基於對TLC1所獲取之資料的統計學分析，選擇上述臨限值。

對於TLC1而言，18位個體中有15位在盲腸與結腸之間的某處偵測到盲腸-結腸移行。個體中有一位在偵測到盲腸-結腸移行的同時，TLC1仍處於盲腸中。另外兩位個體出現錯誤的迴腸-盲腸移行偵測與錯誤的盲腸-結腸移行偵測。算法與CT掃描之間的總一致性為15/18=83%。

對於PillCam而言，三位個體的內視鏡檢視訊在PillCam到達盲腸之前結束，且另外兩位個體在大腸中存在非常有限的視訊資料(小於五分鐘)。此等五位個體自盲腸-結腸移行位置算法效能測試中排除。PillCam之盲腸-結腸移行偵測之效能概述列舉如下：

1. 27個個案在盲腸與結腸之間的某處偵測到盲腸-結腸移行

2. 一個個案在迴腸中偵測到盲腸-結腸移行

3. 24個個案未定位到盲腸-結腸移行

總一致性：27/52=52%。

下表概括位置精確度結果。

移行	**TLC1**	**PillCam**
胃-十二指腸	100% (17/17)	89% (48/54)

十二指腸-空腸	94% (16/17)	N/A
迴腸-盲腸	89% (16/18)	75% (39/52)
迴腸-終末迴腸/盲腸/結腸	100% (18/18)	92% (48/52)

例示性實施例：

以下為本文所提供之例示性實施例：

例示性實施例1. 一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中的位置處遞送免疫抑制劑，

其中該方法包含向該個體經口投與包含治療有效量之免疫抑制劑的醫藥組合物。

例示性實施例2. 如例示性實施例1之方法，其中該胃腸道疾病為發炎性腸病。

例示性實施例3. 如例示性實施例1之方法，其中該胃腸道疾病為潰瘍性結腸炎。

例示性實施例4. 如例示性實施例1之方法，其中該胃腸道疾病為克羅恩氏病。

例示性實施例5. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之大腸中的位置處遞送。

例示性實施例6. 如例示性實施例5之方法，其中該位置在大腸之近端部分中。

例示性實施例7. 如例示性實施例5之方法，其中該位置在大腸之遠端部分中。

例示性實施例8. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之升結腸中的位置處遞送。

例示性實施例9. 如例示性實施例8之方法，其中該位置在升結腸之

近端部分中。

例示性實施例10. 如例示性實施例8之方法，其中該位置在升結腸之遠端部分中。

例示性實施例11. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之盲腸中的位置處遞送。

例示性實施例12. 如例示性實施例11之方法，其中該位置在盲腸之近端部分中。

例示性實施例13. 如例示性實施例11之方法，其中該位置在盲腸之遠端部分中。

例示性實施例14. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之乙狀結腸中的位置處遞送。

例示性實施例15. 如例示性實施例14之方法，其中該位置在乙狀結腸之近端部分中。

例示性實施例16. 如例示性實施例14之方法，其中該位置在乙狀結腸之遠端部分中。

例示性實施例17. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之橫結腸中的位置處遞送。

例示性實施例18. 如例示性實施例17之方法，其中該位置在橫結腸之近端部分中。

例示性實施例19. 如例示性實施例17之方法，其中該位置在橫結腸之遠端部分中。

例示性實施例20. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之降結腸中的位置處遞送。

例示性實施例21. 如例示性實施例20之方法，其中該位置在降結腸之近端部分中。

例示性實施例22. 如例示性實施例20之方法，其中該位置在降結腸之遠端部分中。

例示性實施例23. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之小腸中的位置處遞送。

例示性實施例24. 如例示性實施例23之方法，其中該位置在小腸之近端部分中。

例示性實施例25. 如例示性實施例23之方法，其中該位置在小腸之遠端部分中。

例示性實施例26. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之十二指腸中的位置處遞送。

例示性實施例27. 如例示性實施例26之方法，其中該位置在十二指腸之近端部分中。

例示性實施例28. 如例示性實施例26之方法，其中該位置在十二指腸之遠端部分中。

例示性實施例29. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之空腸中的位置處遞送。

例示性實施例30. 如例示性實施例29之方法，其中該位置在空腸之近端部分中。

例示性實施例31. 如例示性實施例29之方法，其中該位置在空腸之遠端部分中。

例示性實施例32. 如例示性實施例1、2或3、4中任一項之方法，其

中該免疫抑制劑係在該個體之迴腸中的位置處遞送。

例示性實施例33. 如例示性實施例32之方法，其中該位置在迴腸之近端部分中。

例示性實施例34. 如例示性實施例32之方法，其中該位置在迴腸之遠端部分中。

例示性實施例35. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中該位置接近一或多個疾病部位。

例示性實施例36. 如例示性實施例35之方法，其進一步包含藉由包含對胃腸道進行成像之方法鑑別該一或多個疾病部位。

例示性實施例37. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係藉由黏膜接觸遞送至該位置。

例示性實施例38. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係藉由不包含該免疫抑制劑之全身運輸的方法遞送至該位置。

例示性實施例39. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中所投與之該免疫抑制劑之量為約1 mg至約300 mg。

例示性實施例40. 如例示性實施例39之方法，其中所投與之該免疫抑制劑之量為約1 mg至約100 mg。

例示性實施例41. 如例示性實施例40之方法，其中所投與之該免疫抑制劑之量為約5 mg至約40 mg。

例示性實施例42. 如例示性實施例1至41中任一項之方法，其中該免疫抑制劑之量小於當全身投與該免疫抑制劑時之有效量。

例示性實施例43. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其包含投與(i)作為誘導劑量之該免疫抑制劑之量。

例示性實施例44. 如例示性實施例43之方法，其進一步包含(ii)在投與該誘導劑量後，投與作為維持劑量之該免疫抑制劑之量。

例示性實施例45. 如例示性實施例43或44之方法，其中該誘導劑量係一天投與一次。

例示性實施例46. 如例示性實施例43或44之方法，其中該誘導劑量係每三天投與一次。

例示性實施例47. 如例示性實施例43或44之方法，其中該誘導劑量係一週投與一次。

例示性實施例48. 如例示性實施例44之方法，其中步驟(ii)重複一或多次。

例示性實施例49. 如例示性實施例44之方法，其中該誘導劑量等於該維持劑量。

例示性實施例50. 如例示性實施例44之方法，其中該誘導劑量大於該維持劑量。

例示性實施例51. 如例示性實施例44之方法，其中該誘導劑量為該維持劑量之5倍。

例示性實施例52. 如例示性實施例44之方法，其中該誘導劑量為該維持劑量之2倍。

例示性實施例53. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中該方法包含在胃腸道中之位置處以單次推注形式遞送該免疫抑制劑。

例示性實施例54. 如例示性實施例1至52中任一項之方法，其中該方法包含在胃腸道中之位置處以大於一次推注形式遞送該免疫抑制劑。

例示性實施例55. 如例示性實施例1至52中任一項之方法，其中該方

法包含在胃腸道中之位置處以連續方式遞送該免疫抑制劑。

例示性實施例56. 如例示性實施例55之方法，其中該方法包含在胃腸道中之位置處經20分鐘或更長之時間段遞送該免疫抑制劑。

例示性實施例57. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於3 μg/ml。

例示性實施例58. 如例示性實施例57之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於0.3 μg/ml。

例示性實施例59. 如例示性實施例58之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於0.01 μg/ml。

例示性實施例60. 如例示性實施例1至59中任一項之方法，其中該方法不包含經直腸向該個體遞送免疫抑制劑。

例示性實施例61. 如例示性實施例1至59中任一項之方法，其中該方法不包含經由灌腸劑向該個體遞送免疫抑制劑。

例示性實施例62. 如例示性實施例1至59中任一項之方法，其中該方法不包含經由栓劑向該個體遞送免疫抑制劑。

例示性實施例63. 如例示性實施例1至59中任一項之方法，其中該方法不包含經由滴注將免疫抑制劑遞送至該個體之直腸。

例示性實施例64. 如例示性實施例63之方法，其中該免疫抑制劑係選自環孢靈或他克莫司(亦稱為FK-506或藤黴素、Prograf®、Advagraf®及Protopic®)；或其通用等效物。

例示性實施例65. 如例示性實施例63之方法，其中該免疫抑制劑為環孢靈。

例示性實施例66. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其中該醫藥

組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

儲集器，其位於該外殼內且含有該免疫抑制劑，

其中該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

用於自該儲集器釋放該免疫抑制劑之機構；

及；

出口閥，其經構形以允許該免疫抑制劑自該儲集器釋放至該外殼外。

例示性實施例67. 如例示性實施例66之方法，其中該可攝入裝置進一步包含：

位於該外殼內之電子組件；及

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元產生氣體。

例示性實施例68. 如例示性實施例66或67之方法，其中該可攝入裝置進一步包含：

置放於該外殼內或附接至該外殼之安全裝置，

其中該安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時減輕該外殼內之內部壓力。

例示性實施例69. 如例示性實施例66之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼內之電子組件；

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元產生氣體；

位於該外殼內之儲集器，

其中該儲集器儲存可分配物質且該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

位於該外殼之第一末端的出口閥，

其中該出口閥經構形以允許該可分配物質自該儲集器釋放至該外殼之第一末端外；及

置放於該外殼內或附接至該外殼之安全裝置，

其中該安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時減輕該外殼內之內部壓力。

例示性實施例70. 如例示性實施例66之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼內之電子組件，

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元產生氣體；

位於該外殼內之儲集器，

其中該儲集器儲存可分配物質且該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

位於該外殼之第一末端的注射裝置，

其中該噴射注射裝置經構形以將該可分配物質自該儲集器注射至該外殼外；及

置放於該外殼內或附接至該外殼之安全裝置，

其中該安全裝置經構形以減輕該外殼內之內部壓力。

例示性實施例71. 如例示性實施例66之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼之一側上的光學感測單元，

其中該光學感測單元經構形以偵測該外殼外部之環境的反射率；

位於該外殼內之電子組件；

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以回應於基於該反射率鑑別該可攝入裝置之位置而激活該氣體產生單元以產生氣體；

位於該外殼內之儲集器，

其中該儲集器儲存可分配物質且該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

膜，其與該氣體產生單元接觸且經構形以藉由該氣體產生單元產生之壓力而移動或變形至該儲集器中；及

置放於該外殼之第一末端處的分配出口，

其中該分配出口經構形以將該可分配物質自該儲集器遞送至該外殼外。

例示性實施例72. 如例示性實施例1-71中任一項之方法，其中該醫

藥組合物為如美國專利申請案序號62/385,553中所揭示之可攝入裝置，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

例示性實施例73. 如例示性實施例1-71中任一項之方法，其中該醫藥組合物為如國際專利申請案PCT/US2015/052500中所揭示之包含定位機構之可攝入裝置，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

例示性實施例74. 如例示性實施例1-73中任一項之方法，其中該醫藥組合物不為錶樣劑型。

例示性實施例75. 一種治療個體之大腸疾病的方法，其包含：

在該個體之大腸的近端部分中的位置處遞送免疫抑制劑，

其中該方法包含以內視鏡檢方式向該個體投與治療有效量之該免疫抑制劑。

例示性實施例76. 如例示性實施例75之方法，其中該大腸疾病為發炎性腸病。

例示性實施例77. 如例示性實施例75之方法，其中該大腸疾病為潰瘍性結腸炎。

例示性實施例78. 如例示性實施例75之方法，其中該大腸疾病為克羅恩氏病。

例示性實施例79. 如例示性實施例75至78中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在升結腸之近端部分中的位置處遞送。

例示性實施例80. 如例示性實施例75至78中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在盲腸之近端部分中的位置處遞送。

例示性實施例81. 如例示性實施例75至78中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在乙狀結腸之近端部分中的位置處遞送。

例示性實施例82. 如例示性實施例75至78中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在橫結腸之近端部分中的位置處遞送。

例示性實施例83. 如例示性實施例75至78中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在降結腸之近端部分中的位置處遞送。

例示性實施例84. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其進一步包含經口、靜脈內或皮下投與第二藥劑，其中該第二藥劑為與例示性實施例1或75中相同的免疫抑制劑；不同的免疫抑制劑；或具有與免疫抑制劑不同之生物學靶標的藥劑。

例示性實施例85. 如前述例示性實施例中任一項之方法，其進一步包含經口、靜脈內或皮下投與第二藥劑，其中該第二藥劑為適於治療發炎性腸病之藥劑。

例示性實施例86. 如例示性實施例84或85之方法，其中該免疫抑制劑係在該第二藥劑之前投與。

例示性實施例87. 如例示性實施例84或85之方法，其中該免疫抑制劑係在該第二藥劑之後投與。

例示性實施例88. 如例示性實施例84或85之方法，其中該免疫抑制劑及該第二藥劑基本上同時投與。

例示性實施例89. 如例示性實施例84至88中任一項之方法，其中該第二藥劑係靜脈內投與。

例示性實施例90. 如例示性實施例84至88中任一項之方法，其中該第二藥劑係皮下投與。

例示性實施例91. 如例示性實施例84至90中任一項之方法，其中該第二藥劑之量小於當該免疫抑制劑及該第二藥劑均全身投與時該第二藥劑之

量。

例示性實施例92. 如例示性實施例91之方法，其中該第二藥劑為免疫抑制劑。

例示性實施例93. 如例示性實施例91之方法，其中該第二藥劑為甲胺喋呤。

例示性實施例94. 如例示性實施例1至83中任一項之方法，其中該方法不包含投與第二藥劑。

其他實施例

本文中僅舉例來描述系統、方法及設備之各種實施例。預期任一個實施例中所述的特徵及侷限性可應用於本文中的任何其他實施例，且與一個實施例有關的流程圖或實例可以與任何其他實施例以適合方式組合，以不同次序執行，或並行執行。應注意，上述系統及/或方法可以應用於其他系統及/或方法，或聯合其他系統及/或方法使用。可以對此等實例實施例進行各種潤飾及變更而不脫離實施例之精神及範疇，且隨附實施例清單應給予與說明書整體上一致的最廣泛解釋。

【符號說明】

100 可攝入裝置

102 外殼

104 第一末端

106 第二末端

108 第一壁部

110 第二壁部

112 連接部分

114	光學透明窗口
116	開口
118	旋轉總成
118-1	電動機
118-2	旋轉位置感測環
118-3	儲存子單元
120	印刷電路板(PCB)
122	偵測器
124	照明器
126	感測子單元
128	電池
300	可攝入裝置
302	食道
304	括約肌
306	胃
308	幽門
310	十二指腸
312	十二指腸空腸彎曲部
314	空腸
400	可攝入裝置
402	感測子單元
404	窗口
406A	壁

406B 壁

408A 收縮部分

408B 收縮部分

410 圖式

420 圖式

430 圖式

440 圖式

500 過程

600 過程

700 曲線圖

702 資料集

800 曲線圖

802 資料集

900 過程

1000 曲線圖

1002 資料集的時域曲線

1004 資料集的頻域曲線

1006 頻率

1050 曲線圖

1100 曲線

1106 肌肉收縮

1200 流程圖

1210 步驟

1220 步驟

1230 步驟

1240 步驟

1250 步驟

1300 過程

1310 步驟

1320 步驟

1330 步驟

1340 步驟

1350 步驟

1400 流程圖

1410 步驟

1420 步驟

1430 步驟

1440 步驟

1450 步驟

1460 步驟

1470 步驟

1480 步驟

1490 步驟

1492 步驟

1494 步驟

1496 步驟

1500	流程圖
1510	步驟
1520	步驟
1530	步驟
1540	步驟
1600	可攝入裝置
1601	外殼
1602a	外殼末端
1602b	外殼末端
1603	氣體產生單元
1604	移動式柱塞
1605	可分配物質
1606	釋壓裝置
1607	分配出口
1608	可變電阻器
1611	氣體
1631	電池或其他電源
1632	PCB
1634	可移動活塞
1635	儲集器隔室
1661	儲存儲集器
1662	閥門或拱形狹縫
1665	可撓性隔膜

2100 可攝入裝置

2102A 第一末端

2102B 第二末端

2104 壁

2106 第一開口

2108 第二開口

2110 彎曲腔室

3000 可攝入裝置

3016 外殼壁

3018 開口

3100 閥門系統

3110 致動機構

3112 蠟罐

3114 加熱系統

3120 觸發器

3122 唇狀物

3124 栓釘

3130 閘

3132 閘支腿

3134 突起

3136 開口

3140 偏置機構

3142 壓縮彈簧

3144 扭轉彈簧

3150 控制單元

3200 採樣系統

3210 芯吸海綿

3214 遠端

3220 轉移海綿

3222 第一末端

3230 體積海綿

3240 分析海綿

3250 細胞過濾器

3270 膜

3280 通風口

4000 可攝入裝置

4100 電力系統

4200 電子系統

4300 閥門系統

4400 採樣系統

4500 分析系統

201834690
專利案號：106144039

201834690

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以免疫抑制劑治療胃腸道疾病

【英文發明名稱】

TREATMENT OF A DISEASE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT WITH AN IMMUNOSUPPRESSANT

【中文】

本揭示案之特徵在於以免疫抑制劑治療胃腸道疾病之方法及組合物。

【英文】

This disclosure features methods and compositions for treating diseases of the gastrointestinal tract with an immunosuppressant.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

100　可攝入裝置

102　外殼

104　第一末端

106　第二末端

108　第一壁部

110　第二壁部

112　連接部分

114　光學透明窗口

116　開口

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

向該個體投與包含免疫抑制劑之醫藥調配物，

其中該醫藥調配物在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該醫藥調配物係在可攝入裝置中投與。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該醫藥調配物係自可攝入裝置釋放。

【第4項】

如請求項2或3之方法，其中該可攝入裝置包含外殼、含有該醫藥調配物之儲集器及用於自該裝置釋放該醫藥調配物之釋放機構，其中該儲集器可釋放地或永久地附接至該外殼之外部或該外殼之內部。

【第5項】

如請求項2或3之方法，其中該可攝入裝置包含外殼、含有該醫藥調配物之儲集器及用於自該裝置釋放該醫藥調配物之釋放機構，

其中該儲集器在該裝置內部。

【第6項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

向該個體投與可攝入裝置，該可攝入裝置包含外殼、含有醫藥調配物之儲集器及用於自該裝置釋放該醫藥調配物之釋放機構；

其中該儲集器可釋放地或永久地附接至該外殼之外部或該外殼之內

部；

其中該醫藥調配物包含免疫抑制劑，及

該可攝入裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放該醫藥調配物。

【第7項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

向該個體投與可攝入裝置，該可攝入裝置包含外殼、含有醫藥調配物之儲集器及用於自該裝置釋放該醫藥調配物之釋放機構；

其中該儲集器在該裝置內部；

其中該醫藥調配物包含免疫抑制劑，及

該可攝入裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放該醫藥調配物。

【第8項】

如請求項4至7中任一項之方法，其中該外殼在該胃腸道中為不可生物降解的。

【第9項】

如請求項2至8中任一項之方法，其中該調配物之釋放為自主觸發的。

【第10項】

如請求項2至9中任一項之方法，其中該裝置經程式化以在該胃腸道之一或多個位置處以可相同或不同之一或多個釋放曲線釋放該調配物。

【第11項】

如請求項2至10中任一項之方法，其中該裝置經程式化以在接近一或

多個疾病部位之位置處釋放該調配物。

【第12項】

如請求項11之方法，其中該一或多個疾病部位之位置為預先確定的。

【第13項】

如請求項4至12中任一項之方法，其中該儲集器由允許該調配物離開該儲集器之材料製成。

【第14項】

如請求項13之方法，其中該材料為可生物降解材料。

【第15項】

如請求項2至14中任一項之方法，其中該調配物之釋放係由經預程式化之算法觸發。

【第16項】

如請求項2至15中任一項之方法，其中該調配物之釋放係由來自感測器或偵測器之鑑別該裝置之位置的資料觸發。

【第17項】

如請求項16之方法，其中該資料不僅僅基於生理參數。

【第18項】

如請求項2至17中任一項之方法，其中該裝置包含偵測器，其經構形以偵測來自該外殼外部之環境的光反射率。

【第19項】

如請求項18之方法，其中該釋放係自主觸發的或基於所偵測之反射率。

【第20項】

如請求項2至19中任一項之方法，其中該裝置基本上在偵測到一或多個疾病部位之同時釋放該調配物。

【第21項】

如請求項4至20中任一項之方法，其中該釋放機構為致動系統。

【第22項】

如請求項21之方法，其中該致動系統為化學致動系統。

【第23項】

如請求項21之方法，其中該致動系統為機械致動系統。

【第24項】

如請求項21之方法，其中該致動系統為電致動系統。

【第25項】

如請求項21之方法，其中該致動系統包含泵且釋放該調配物包含將該調配物泵送出該儲集器。

【第26項】

如請求項21之方法，其中該致動系統包含氣體產生單元。

【第27項】

如請求項2至26中任一項之方法，其中該裝置包含錨定機構。

【第28項】

如請求項1至27中任一項之方法，其中該調配物包含治療有效量之該免疫抑制劑。

【第29項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該調配物包含人類等效劑量

(HED)之該免疫抑制劑。

【第30項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位之位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體投與包含該免疫抑制劑之醫藥組合物。

【第31項】

如請求項30之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，且該方法包含向該個體經口投與該醫藥組合物。

【第32項】

如請求項30或31之方法，其中該方法不包含在不接近疾病部位之位置處釋放大於10%之該免疫抑制劑。

【第33項】

如請求項30或31之方法，其中該方法使得該免疫抑制劑在作為疾病部位或接近疾病部位之位置處的濃度為不接近疾病部位之位置處的2至100倍。

【第34項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於3 μg/ml。

【第35項】

如請求項34之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於0.3 μg/ml。

【第36項】

如請求項35之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑

之濃度小於0.01 μg/ml。

【第37項】

如請求項30至33中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之C_{24}值小於3 μg/ml。

【第38項】

如請求項37之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之C_{24}值小於0.3 μg/ml。

【第39項】

如請求項30至38中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係以治療有效量存在。

【第40項】

如請求項30至39中任一項之方法，其中該免疫抑制劑為分子量< 1500 Da之低分子量免疫抑制劑。

【第41項】

如請求項40之方法，其中該免疫抑制劑之分子量介於約150 Da與約1250 Da之間。

【第42項】

如請求項41之方法，其中該免疫抑制劑之分子量介於約250 Da與約1000 Da之間。

【第43項】

如請求項41之方法，其中該免疫抑制劑之分子量介於約350 Da與約950 Da之間。

【第44項】

如請求項41之方法，其中該免疫抑制劑之分子量介於約400 Da與約850 Da之間。

【第45項】

如請求項31至44中任一項之方法，其中該免疫抑制劑存在於該裝置內之醫藥調配物中。

【第46項】

如請求項45之方法，其中該調配物為該免疫抑制劑於液體介質中之溶液。

【第47項】

如請求項46之方法，其中該調配物為該免疫抑制劑於液體介質中之懸浮液。

【第48項】

如請求項30至47中任一項之方法，其中該胃腸道疾病為發炎性腸病。

【第49項】

如請求項30至47中任一項之方法，其中該胃腸道疾病為潰瘍性結腸炎。

【第50項】

如請求項30至47中任一項之方法，其中該胃腸道疾病為克羅恩氏病。

【第51項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之大腸中的位置處釋放。

【第52項】

如請求項51之方法，其中該位置在大腸之近端部分中。

【第53項】

如請求項51之方法，其中該位置在大腸之遠端部分中。

【第54項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之升結腸中的位置處釋放。

【第55項】

如請求項54之方法，其中該位置在升結腸之近端部分中。

【第56項】

如請求項54之方法，其中該位置在升結腸之遠端部分中。

【第57項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之盲腸中的位置處釋放。

【第58項】

如請求項57之方法，其中該位置在盲腸之近端部分中。

【第59項】

如請求項57之方法，其中該位置在盲腸之遠端部分中。

【第60項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之乙狀結腸中的位置處釋放。

【第61項】

如請求項60之方法，其中該位置在乙狀結腸之近端部分中。

【第62項】

如請求項60之方法，其中該位置在乙狀結腸之遠端部分中。

【第63項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之橫結腸中的位置處釋放。

【第64項】

如請求項63之方法，其中該位置在橫結腸之近端部分中。

【第65項】

如請求項63之方法，其中該位置在橫結腸之遠端部分中。

【第66項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之降結腸中的位置處釋放。

【第67項】

如請求項66之方法，其中該位置在降結腸之近端部分中。

【第68項】

如請求項66之方法，其中該位置在降結腸之遠端部分中。

【第69項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之小腸中的位置處釋放。

【第70項】

如請求項69之方法，其中該位置在小腸之近端部分中。

【第71項】

如請求項69之方法，其中該位置在小腸之遠端部分中。

【第72項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之十二指腸中的位置處釋放。

【第73項】

如請求項72之方法，其中該位置在十二指腸之近端部分中。

【第74項】

如請求項72之方法，其中該位置在十二指腸之遠端部分中。

【第75項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之空腸中的位置處釋放。

【第76項】

如請求項75之方法，其中該位置在空腸之近端部分中。

【第77項】

如請求項75之方法，其中該位置在空腸之遠端部分中。

【第78項】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在該個體之迴腸中的位置處釋放。

【第79項】

如請求項78之方法，其中該位置在迴腸之近端部分中。

【第80項】

如請求項78之方法，其中該位置在迴腸之遠端部分中。

【第81項】

如前述請求項中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑之位置距離

一或多個疾病部位10 cm或更小。

【第82項】

如前述請求項中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑之位置距離一或多個疾病部位5 cm或更小。

【第83項】

如前述請求項中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑之位置距離一或多個疾病部位2 cm或更小。

【第84項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係藉由黏膜接觸釋放。

【第85項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係藉由不包含該免疫抑制劑之全身運輸的方法遞送至該位置。

【第86項】

如前述請求項中任一項之方法，其進一步包含藉由包含對該胃腸道進行成像之方法鑑別該一或多個疾病部位。

【第87項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法包含在投與該醫藥組合物之前鑑別該疾病部位。

【第88項】

如請求項87之方法，其中該方法包含基本上在鑑別該疾病部位的同時釋放該免疫抑制劑。

【第89項】

如前述請求項中任一項之方法，其包含(a)鑑別患有胃腸道疾病之個體及(b)評估該個體對治療之適合性。

【第90項】

如請求項30或32至44或46至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑係由以下各項中之一或多者觸發：空腸中pH為6.1至7.2、中段小腸中之pH為7.0至7.8、迴腸中之pH為7.0至8.0、右結腸中之pH為5.7至7.0、中段結腸中之pH為5.7至7.4，左結腸中之pH為6.3至7.7，諸如7.0。

【第91項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑不視該位置處或附近之pH而定。

【第92項】

如請求項30或32至44或46至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑係由位於該裝置中之釋放組分的降解觸發。

【第93項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑不由位於該裝置中之釋放組分的降解觸發。

【第94項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑不視該位置處或附近之酶活性而定。

【第95項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑不視該位置處或附近之細菌活性而定。

【第96項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中該組合物包含複數個包含塗層之電極，且釋放該免疫抑制劑係由該等電極引起之電信號觸發，該電信號由該塗層與該一或多個疾病部位之相互作用產生。

【第97項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑係由遠程電磁信號觸發。

【第98項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑係藉由在該組合物中產生足以排出該免疫抑制劑之量的氣體來觸發。

【第99項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中釋放該免疫抑制劑係根據預先確定之藥物釋放概況，藉由該裝置內產生之電磁信號來觸發。

【第100項】

如請求項31至89中任一項之方法，其中該可攝入裝置包含可攝入外殼，其中儲存該免疫抑制劑之儲集器附接至該外殼。

【第101項】

如請求項100之方法，其進一步包含：

偵測該可攝入外殼何時接近該一或多個疾病部位中之一者的相應疾病部位，

其中釋放該免疫抑制劑包含回應於該偵測自接近該相應疾病部位之該儲集器釋放該治療有效量之該免疫抑制劑。

【第102項】

如請求項101之方法，其中偵測包含經由耦合至該可攝入外殼之一或

多個感測器偵測。

【第103項】

如請求項102之方法，其中該一或多個感測器包含複數個經塗佈之電極，且其中偵測包含回應於接觸該相應疾病部位之一或多個電極由該等經塗佈之電極中之一或多者接受電信號。

【第104項】

如請求項101之方法，其中釋放包含打開與該儲集器流體連通之一或多個閥門。

【第105項】

如請求項104之方法，其中該一或多個閥門可通信地耦合至位於該外殼中之處理器，該處理器可通信地耦合至一或多個感測器，其經構形以偵測該一或多個疾病部位。

【第106項】

如請求項101之方法，其中釋放包含經由位於該可攝入外殼中之泵自該儲集器泵送該治療有效量之該免疫抑制劑。

【第107項】

如請求項106之方法，其中該泵可通信地耦合至位於該外殼中之處理器，該處理器可通信地耦合至一或多個感測器，其經構形以偵測該一或多個疾病部位。

【第108項】

如請求項100之方法，其中該治療有效量之該免疫抑制劑以高於該個體之胃腸道中之壓力的儲集器壓力儲存於該儲集器中。

【第109項】

如請求項100之方法，其進一步包含回應於該偵測，將該可攝入外殼錨定在接近該相應疾病部位之位置處。

【第110項】

如請求項109之方法，其中錨定該可攝入外殼包含自該可攝入外殼延伸之一或多個支腳。

【第111項】

如前述請求項中任一項之方法，其中所投與之該免疫抑制劑之量為約1 mg至約500 mg。

【第112項】

如請求項111之方法，其中該免疫抑制劑為環孢靈(cyclosporine)且該免疫抑制劑之投與量為約250至約350 mg。

【第113項】

如請求項112之方法，其中該免疫抑制劑為他克莫司(tacrolimus)且該免疫抑制劑之投與量為約0.1 mg至約5 mg。

【第114項】

如請求項30至113中任一項之方法，其中該免疫抑制劑之量小於當全身投與免疫抑制劑時之有效量。

【第115項】

如前述請求項中任一項之方法，其包含投與(i)作為誘導劑量之該免疫抑制劑之量。

【第116項】

如請求項115之方法，其進一步包含(ii)在投與該誘導劑量後，投與作為維持劑量之該免疫抑制劑之量。

【第117項】

如請求項115或116之方法，其中該誘導劑量係一天投與一次。

【第118項】

如請求項115或116之方法，其中該誘導劑量係每三天投與一次。

【第119項】

如請求項115或116之方法，其中該誘導劑量係一週投與一次。

【第120項】

如請求項116之方法，其中步驟(ii)重複一或多次。

【第121項】

如請求項116之方法，其中步驟(ii)一天重複一次，經約6至8週之時段。

【第122項】

如請求項116之方法，其中步驟(ii)每三天重複一次，經約6至8週之時段。

【第123項】

如請求項116之方法，其中步驟(ii)一週重複一次，經約6至8週之時段。

【第124項】

如請求項116之方法，其中該誘導劑量等於該維持劑量。

【第125項】

如請求項116之方法，其中該誘導劑量大於該維持劑量。

【第126項】

如請求項116之方法，其中該誘導劑量為該維持劑量之5倍。

【第127項】

如請求項116之方法，其中該誘導劑量為該維持劑量之2倍。

【第128項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法包含在胃腸道中之該位置處以單次推注形式釋放該免疫抑制劑。

【第129項】

如請求項30至127中任一項之方法，其中該方法包含在胃腸道中之該位置處以大於一次推注形式釋放該免疫抑制劑。

【第130項】

如請求項30至127中任一項之方法，其中該方法包含在胃腸道中之該位置處以連續方式遞送該免疫抑制劑。

【第131項】

如請求項130之方法，其中該方法包含在胃腸道中之該位置處經20分鐘或更長之時間段遞送該免疫抑制劑。

【第132項】

如請求項30至131中任一項之方法，其中該方法不包含經直腸向該個體遞送免疫抑制劑。

【第133項】

如請求項30至131中任一項之方法，其中該方法不包含經由灌腸劑向該個體遞送免疫抑制劑。

【第134項】

如請求項30至131中任一項之方法，其中該方法不包含經由栓劑向該個體遞送免疫抑制劑。

【第135項】

如請求項30至131中任一項之方法，其中該方法不包含經由滴注將免疫抑制劑遞送至該個體之直腸。

【第136項】

如請求項30至131中任一項之方法，其中該方法不包含手術植入。

【第137項】

如請求項30至136中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係選自環孢靈、他克莫司(亦稱為FK-506或藤黴素(fujimycin)、Prograf®、Advagraf®及Protopic®)及其通用等效物。

【第138項】

如請求項30至136中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係選自西羅莫司(sirolimus)、依維莫司(everolimus)及其通用等效物。

【第139項】

如請求項30至136中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係選自甲胺喋呤(methotrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)及其通用等效物。

【第140項】

如請求項30至136中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係選自皮質類固醇及其通用等效物。

【第141項】

如請求項140之方法，其中該皮質類固醇係布地奈德(budesonide)、氫化可體松(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)或潑尼松(prednisone)。

【第142項】

如請求項30至96或98至141中任一項之方法，其中該組合物為自主裝置。

【第143項】

如請求項30至142中任一項之方法，其中該組合物包含能夠釋放該免疫抑制劑之機構。

【第144項】

如請求項30至143中任一項之方法，其中該組合物包含用於將該組合物錨定至該位置之組織錨定機構。

【第145項】

如請求項144之方法，其中該組織錨定機構能夠激活以錨定至該位置。

【第146項】

如請求項144至145之方法，其中該組織錨定機構包含滲透驅動之抽吸器。

【第147項】

如請求項144、145或146之方法，其中該組織錨定機構包含可經操作以將該組合物錨定至該位置的連接器。

【第148項】

如請求項147之方法，其中該連接器可經操作以使用黏合劑、負壓及/或緊固件將該組合物錨定至該位置。

【第149項】

如請求項100之方法，其中該儲集器為可錨定之儲集器。

【第150項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼；

儲集器，其位於該外殼內且含有該免疫抑制劑，

用於自該儲集器釋放該免疫抑制劑之機構；

及；

出口閥，其經構形以允許該免疫抑制劑自該儲集器釋放至該外殼外。

【第151項】

如請求項150之方法，其中該可攝入裝置進一步包含：

位於該外殼內之電子組件；及

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元產生氣體。

【第152項】

如請求項150或151之方法，其中該可攝入裝置進一步包含：

置放於該外殼內或附接至該外殼之安全裝置，

其中該安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時減輕該外殼內之內部壓力。

【第153項】

如請求項30至89之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼內之電子組件；

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元產生氣體；

位於該外殼內之儲集器，

其中該儲集器儲存可分配物質且該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

位於該外殼之第一末端的出口閥，

其中該出口閥經構形以允許該可分配物質自該儲集器釋放至該外殼之第一末端外；及

置放於該外殼內或附接至該外殼之安全裝置，

其中該安全裝置經構形以在內部壓力超過臨限值位準時減輕該外殼內之內部壓力。

【第154項】

如請求項30至89之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼內之電子組件，

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元產生氣體；

位於該外殼內之儲集器，

其中該儲集器儲存可分配物質且該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

位於該外殼之第一末端的注射裝置，

其中該噴射注射裝置經構形以將該可分配物質自該儲集器注射至該外殼外；及

置放於該外殼內或附接至該外殼之安全裝置，

其中該安全裝置經構形以減輕該外殼內之內部壓力。

【第155項】

如請求項30至89之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，其包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼之一側上的光學感測單元，

其中該光學感測單元經構形以偵測該外殼外部之環境的反射率；

位於該外殼內之電子組件；

位於該外殼內且鄰近該電子組件之氣體產生單元，

其中該電子組件經構形以回應於基於該反射率鑑別該可攝入裝置之位置而激活該氣體產生單元以產生氣體；

位於該外殼內之儲集器，

其中該儲集器儲存可分配物質且該儲集器之第一末端附接至該外殼之第一末端；

膜，其與該氣體產生單元接觸且經構形以藉由該氣體產生單元產生之壓力而移動或變形至該儲集器中；及

置放於該外殼之第一末端處的分配出口，

其中該分配出口經構形以將該可分配物質自該儲集器遞送至該外

殼外。

【第156項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中該醫藥組合物為如美國專利申請案序號62/385,553中所揭示之可攝入裝置，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

【第157項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中該醫藥組合物為如美國專利申請案序號62/478,955中所揭示之可攝入裝置，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

【第158項】

如請求項30至89中任一項之方法，其中該醫藥組合物為如國際專利申請案PCT/US2015/052500中所揭示之包含定位機構之可攝入裝置，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

【第159項】

一種治療個體之大腸疾病的方法，其包含：

在該個體之大腸的近端部分中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，

其中該方法包含以內視鏡檢方式向該個體投與治療有效量之該免疫抑制劑，其中該方法不包含在不接近疾病部位之位置處釋放大於20%之該免疫抑制劑。

【第160項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之大腸的近端部分中接近一或多個疾病部位的位置處釋放

免疫抑制劑，其中該方法包含以內視鏡檢方式向該個體投與包含治療有效量之該免疫抑制劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物為可攝入裝置。

【第161項】

如請求項159或160之方法，其中該方法不包含在不接近疾病部位之位置處釋放大於20%之該免疫抑制劑。

【第162項】

如請求項159、160或161之方法，其中該方法不包含在不接近疾病部位之位置處釋放大於10%之該免疫抑制劑。

【第163項】

如請求項159、160或161中任一項之方法，其中該方法使得該免疫抑制劑在作為疾病部位或接近疾病部位之位置處的濃度為不接近疾病部位之位置處的2至100倍。

【第164項】

如請求項159至163中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於3 μg/ml。

【第165項】

如請求項164之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於0.3 μg/ml。

【第166項】

如請求項165之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之濃度小於0.01 μg/ml。

【第167項】

如請求項159至163中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿

中該免疫抑制劑之C_{24}值小於3 μg/ml。

【第168項】

如請求項159至163中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之C_{24}值小於0.3 μg/ml。

【第169項】

如請求項159至163中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血漿中該免疫抑制劑之C_{24}值小於0.01 μg/ml。

【第170項】

如請求項159至163中任一項之方法，其中該組合物不包含腸溶包衣。

【第171項】

如請求項159至170中任一項之方法，其中該免疫抑制劑不為環肽。

【第172項】

如請求項159至170中任一項之方法，其中該免疫抑制劑存在於該裝置內之醫藥調配物中。

【第173項】

如請求項172之方法，其中該調配物為該免疫抑制劑於液體介質中之溶液。

【第174項】

如請求項172之方法，其中該調配物為該免疫抑制劑於液體介質中之懸浮液。

【第175項】

如請求項159至174中任一項之方法，其中該大腸疾病為發炎性腸

病。

【第176項】

如請求項159至174中任一項之方法，其中該大腸疾病為潰瘍性結腸炎。

【第177項】

如請求項159至174中任一項之方法，其中該大腸疾病為克羅恩氏病。

【第178項】

如請求項159至177中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在升結腸之近端部分中的位置處釋放。

【第179項】

如請求項159至177中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在盲腸之近端部分中的位置處釋放。

【第180項】

如請求項159至177中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在乙狀結腸之近端部分中的位置處釋放。

【第181項】

如請求項159至177中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在橫結腸之近端部分中的位置處釋放。

【第182項】

如請求項159至177中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係在降結腸之近端部分中的位置處釋放。

【第183項】

如請求項159至177中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投與包含該治療有效量之該免疫抑制劑的儲集器，其中該儲集器連接至內視鏡。

【第184項】

如前述請求項中任一項之方法，其進一步包含經口、靜脈內或皮下投與第二藥劑，其中該第二藥劑為相同的免疫抑制劑；不同的免疫抑制劑；或具有與該免疫抑制劑不同之生物學靶標的藥劑，其中該第二藥劑為適於治療發炎性腸病之藥劑。

【第185項】

如請求項184之方法，其中該免疫抑制劑係在該第二藥劑之前投與。

【第186項】

如請求項184之方法，其中該免疫抑制劑係在該第二藥劑之後投與。

【第187項】

如請求項184之方法，其中該免疫抑制劑及該第二藥劑基本上同時投與。

【第188項】

如請求項184中任一項之方法，其中該第二藥劑係靜脈內投與。

【第189項】

如請求項184中任一項之方法，其中該第二藥劑係皮下投與。

【第190項】

如請求項184至189中任一項之方法，其中該第二藥劑之量小於當該免疫抑制劑及該第二藥劑均全身投與時該第二藥劑之量。

【第191項】

如請求項190之方法，其中該第二藥劑為免疫抑制劑。

【第192項】

如請求項190之方法，其中第二藥劑為甲胺喋呤。

【第193項】

如請求項30至183中任一項之方法，其中該方法不包含投與第二藥劑。

【第194項】

如請求項148至193中任一項之方法，其中該方法包含在內視鏡檢投藥之前鑑別該疾病部位。

【第195項】

如請求項148至193中任一項之方法，其中該方法包含基本上在釋放該免疫抑制劑的同時鑑別該疾病部位。

【第196項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法包含監測該疾病之進展。

【第197項】

如請求項196之方法，其中監測該疾病之進展包含在投與該免疫抑制劑後經約1至14週、諸如約6至8週之時段量測該個體之體重。

【第198項】

如請求項196或197之方法，其中監測該疾病之進展包含在投與該免疫抑制劑後經約1至14週、諸如約6至8週之時段量測該個體之攝食量。

【第199項】

如請求項196、197或198之方法，其中監測該疾病之進展包含在投與

該免疫抑制劑後經約1至14週、諸如約6至8週之時段量測該個體之糞便中的血液含量。

【第200項】

如請求項196、197或198之方法，其中監測該疾病之進展包含在投與該免疫抑制劑後經約1至14週、諸如約6至8週之時段量測該個體之腹痛程度。

【第201項】

如請求項30至200中任一項之方法，其中該方法不包含用噴霧導管投與免疫抑制劑。

【第202項】

如請求項30至201中任一項之方法，其中該方法包含用噴霧導管投與免疫抑制劑。

【第203項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位之位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之該免疫抑制劑之醫藥組合物，該方法包含以下步驟中之一或多者：

a)鑑別患有胃腸道疾病之個體；

b)確定該疾病之嚴重程度；

c)確定該疾病之位置；

d)評估該個體對治療之適合性；

e)投與誘導劑量之該免疫抑制劑；

f)監測該疾病之進展；及/或

g)視情況重複步驟e)及f)一或多次。

【第204項】

如請求項203之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，且該方法包含向該個體經口投與該醫藥組合物。

【第205項】

如請求項203或204之方法，其中該方法包含在步驟e)中投與該誘導劑量後，投與一或多次維持劑量。

【第206項】

如請求項205之方法，其中該誘導劑量為在可攝入裝置中投與之該免疫抑制劑的劑量。

【第207項】

如請求項205或206之方法，其中該維持劑量為在如本文所揭示之可攝入裝置中投與之該免疫抑制劑的劑量。

【第208項】

如請求項205或206之方法，其中該維持劑量為全身遞送之該免疫抑制劑的劑量。

【第209項】

如請求項205之方法，其中該誘導劑量為全身遞送之該免疫抑制劑的劑量。

【第210項】

如請求項205或209之方法，其中該維持劑量為在可攝入裝置中投與之該免疫抑制劑的劑量。

【第211項】

如請求項205之方法，其中該誘導劑量為全身遞送之第二藥劑的劑量。

【第212項】

如請求項205或209之方法，其中該維持劑量為在可攝入裝置中投與之該免疫抑制劑的劑量。

【第213項】

一種免疫抑制劑遞送設備，其包含：

包含儲集器之可攝入外殼，該儲集器中儲存有包含治療有效量之該免疫抑制劑的醫藥組合物；

耦合至該可攝入外殼之偵測器，該偵測器經構形以偵測該可攝入外殼何時接近一或多個疾病部位中之一者的相應疾病部位；

與儲集器系統流體連通之閥門系統；及

可通信地耦合至該閥門系統及該偵測器之控制器，該控制器經構形以回應於該偵測器偵測到該可攝入外殼接近該相應疾病部位而使該閥門系統打開，以便在該相應疾病部位釋放該治療有效量之該免疫抑制劑。

【第214項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其進一步包含位於該可攝入外殼中之泵，該泵經構形以回應於由該控制器回應於該偵測器偵測到該可攝入外殼接近該相應疾病部位而激活該泵，從而自該儲集器泵送該治療有效量之該免疫抑制劑。

【第215項】

如請求項214之免疫抑制劑遞送設備，其中該控制器經構形以使得該泵根據以下方案自該儲集器泵送該治療有效量之該免疫抑制劑。

【第216項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其中該閥門系統包含可溶性塗層。

【第217項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其中該閥門系統包含一或多個門，該一或多個門經構形以藉由滑動、樞轉及旋轉中之至少一者致動。

【第218項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其中該閥門系統包含靜電屏蔽。

【第219項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其中該儲集器包含加壓單元。

【第220項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其進一步包含至少一個可致動之錨定件，該錨定件經構形以在致動時使該可攝入外殼保留在該相應疾病部位。

【第221項】

如請求項213之免疫抑制劑遞送設備，其中該可致動錨定件為可伸縮的。

【第222項】

一種包含治療有效量之如前述請求項中任一項之免疫抑制劑的組合物，其中該組合物能夠在該個體之胃腸道中的位置處釋放該免疫抑制劑。

【第223項】

如請求項222之組合物，其中該組合物包含組織錨定機構用於將該組

合物錨定至該位置。

【第224項】

如請求項223之組合物，其中該組織錨定機構能夠錨定以錨定至該位置。

【第225項】

如請求項223或224之組合物，其中該組織錨定機構包含滲透驅動之抽吸器。

【第226項】

如請求項223、224或225之組合物，其中該組織錨定機構包含可經操作以將該組合物錨定至該位置的連接器。

【第227項】

如請求項226之組合物，其中該連接器可經操作以使用黏合劑、負壓及/或緊固件將該組合物錨定至該位置。

【第228項】

一種用於治療個體之胃腸道疾病之方法中的免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體經口投與裝載有該免疫抑制劑之可攝入裝置，其中該免疫抑制劑由該裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

【第229項】

如請求項228使用之免疫抑制劑，其中該免疫抑制劑包含在適於附接至裝置外殼之儲集器中，且其中該方法包含在向該個體經口投與該可攝入裝置之前，將該儲集器附接至該裝置外殼以形成該可攝入裝置。

【第230項】

一種用於治療胃腸道疾病之方法中之含有免疫抑制劑的可附接儲集器，其中該方法包含將該儲集器附接至裝置外殼以形成可攝入裝置且向個體經口投與該可攝入裝置，其中該免疫抑制劑係由裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

【第231項】

一種用於治療方法中之組合物，其包含裝載有治療有效量之免疫抑制劑之可攝入裝置或由裝載有治療有效量之免疫抑制劑之可攝入裝置組成，其中該方法包含向該個體經口投與該組合物，其中該免疫抑制劑係由該裝置在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放。

【第232項】

如請求項228或229使用之免疫抑制劑、如請求項230使用之可附接儲集器隔室，或如請求項231使用之組合物，其中該疾病部位已預先確定。

【第233項】

如請求項228或229使用之免疫抑制劑、如請求項230使用之可附接儲集器隔室，或如請求項231使用之組合物，其中該可攝入裝置進一步包含環境感測器且該方法進一步包含使用該環境感測器鑑別一或多個疾病部位之位置。

【第234項】

如請求項233使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物，其中該環境感測器為成像感測器且該方法進一步包含對胃腸道進行成像以鑑別一或多個疾病部位之位置。

【第235項】

如請求項234使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室，或組合物，其

中該成像偵測到與胃腸道疾病相關之發炎組織及/或病變。

【第236項】

如請求項228至234中任一項使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室或組合物，其中該胃腸道疾病為發炎性腸病、潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病中之一或多者。

【第237項】

一種裝載有治療有效量之免疫抑制劑的可攝入裝置，其中該裝置為可控制的，以便在個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放該免疫抑制劑。

【第238項】

如請求項237之裝置，其用於治療人體或動物體之方法中。

【第239項】

如請求項228至236中任一項使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室或組合物，或如請求項237或請求項238之裝置，其中該可攝入裝置包含：

外殼，其由第一末端、與該第一末端基本上相對之第二末端及自該第一末端縱向延伸至該第二末端之壁界定；

位於該外殼內且含有該免疫抑制劑之儲集器，其中該儲集器之第一末端連接至該外殼之第一末端；

用於自該儲集器釋放該免疫抑制劑之機構；

及

出口閥，其經構形以允許該免疫抑制劑自該儲集器釋放至該外殼外。

【第240項】

如請求項228至236中任一項使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室或組合物，或如請求項237或請求項238之裝置，其中該可攝入裝置包含：

包含儲集器隔室之可攝入外殼，該儲集器隔室中儲存有治療有效量之該免疫抑制劑；

釋放機構，其閉合狀態將該免疫抑制劑保留在該儲集器中且打開狀態將該免疫抑制劑自該儲集器釋放至該裝置之外部；及

致動器，其使該釋放機構之狀態自閉合變為打開狀態。

【第241項】

如請求項239或240使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該可攝入裝置進一步包含用於偵測該裝置在消化道中之位置及/或用於偵測胃腸道中疾病之存在的環境感測器。

【第242項】

如請求項241使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該可攝入裝置進一步包含用於將資料自該環境感測器傳輸至外部接收器之通信系統。

【第243項】

如請求項241或242使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該可攝入裝置進一步包含處理器或控制器，其耦合至該環境感測器及該致動器，且當確定該裝置存在於患病組織及/或已預先確定接近患病組織之消化道中的位置時，觸發該致動器以使得該釋放機構自其閉合狀態轉換至其打開狀態。

【第244項】

如請求項242使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該通信系統進一步包含用於自外部傳輸器接受信號之構件，且其中該致動器適於回應於該信號而經觸發。

【第245項】

如請求項239至244中任一項使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該可攝入裝置進一步包含用於將定位資料傳輸至外部接收器之通信系統。

【第246項】

如請求項239至242中任一項使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該可攝入裝置進一步包含用於將定位資料傳輸至外部接收器且用於接收來自外部傳輸器之信號的通信系統；其中該致動器適於回應於該信號而經觸發。

【第247項】

如請求項148至246中任一項使用之免疫抑制劑、可附接儲集器隔室、組合物或裝置，其中該可攝入裝置進一步包含可部署錨定系統及用於部署該錨定系統之致動器，其中該錨定系統能夠將該可攝入裝置錨定或附接至該個體之組織。

【第248項】

如請求項31至221中任一項之方法，其中該方法包含在該裝置投與後，在該疾病位置處測定該免疫抑制劑之含量。

【第249項】

如請求項31至221或248中任一項之方法，其中該方法包含確定在該

裝置投與後之時間點，該疾病位置處之免疫抑制劑含量高於在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點在該相同疾病位置處之該免疫抑制劑之含量。

【第250項】

如請求項248之方法，其中該方法包含在該裝置投與後之時間點測定該個體之GI組織中之該免疫抑制劑的含量。

【第251項】

如請求項31至221或250中任一項之方法，其中該方法包含在該裝置投與後之時間點測定該個體之內腔/淺表黏膜、固有層、黏膜下層及肌膜/漿膜中之一或多者中之該免疫抑制劑的含量。

【第252項】

如請求項31至221或250中任一項之方法，其中該方法包含確定在該裝置投與後之時間點，GI組織中之該免疫抑制劑之含量高於在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之GI組織中之該免疫抑制劑之含量。

【第253項】

如請求項31至221或251中任一項之方法，其中該方法包含確定在該裝置投與後，該個體之內腔/淺表黏膜中之該免疫抑制劑的含量相較於在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之內腔/淺表黏膜中之免疫抑制劑的含量升高。

【第254項】

如請求項31至221或248至253中任一項之方法，其中該方法包含在該裝置投與後約10分鐘至10小時之時間段內，測定該個體之組織中該免

疫抑制劑之含量。

【第255項】

如請求項31至221或248至254中任一項之方法，其中該方法包含在該裝置投與後，測定該個體之該疾病位置處之標記的含量。

【第256項】

如請求項255之方法，其中該標記為生物標記且該方法包含確定在該裝置投與後之時間點，該個體之該疾病位置處之該生物標記的含量相較於在該裝置投與前該個體之該生物標記的含量或在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之該相同疾病位置處之該生物標記的含量降低。

【第257項】

如請求項256之方法，其中在該裝置投與後之時間點，該個體之該生物標記的含量相較於在該裝置投與前該個體之該生物標記的含量或在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之該相同疾病位置處之該生物標記的含量降低1%至降低99%。

【第258項】

如請求項256或257之方法，其中該方法包含在該裝置投與後10分鐘至10小時之時間點測定該個體之該生物標記的含量。

【第259項】

如請求項256、257或258之方法，其中該生物標記之含量為以下各項中之一或多者：GI組織中之干擾素γ含量、GI組織中之IL-1β含量、GI組織中之IL-6含量、GI組織中之IL-22含量、GI組織中之IL-17A含量、GI組織中之TNFα含量、GI組織中之IL-2含量。

【第260項】

如請求項255之方法，其中該方法包含確定在該裝置投與後之時間點，該標記的含量相對於在該裝置投與前該個體之該標記的含量或在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之該相同疾病位置處之該標記的含量降低。

【第261項】

如請求項260之方法，其中在該裝置投與後之時間點，該個體之該標記的含量相較於在該裝置投與前該個體之該標記的含量或在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之該相同疾病位置處之該標記的含量降低1%至降低99%。

【第262項】

如請求項260或261之方法，其中該方法包含在該裝置投與後約10分鐘至約10小時之時間段內，測定該個體之該標記的含量。

【第263項】

如請求項260、261或262之方法，其中該標記之含量為該個體之內視鏡檢分數。

【第264項】

如請求項238之方法，其中該方法包含確定在該裝置投與後之時間點，該個體之該標記的含量相較於在該裝置投與前該個體之該標記的含量或在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之該相同疾病位置處之該標記的含量升高。

【第265項】

如請求項247之方法，其中在該裝置投與後，該個體之該標記的含量

相較於在該裝置投與前該個體之該標記的含量或在全身投與等量該免疫抑制劑後之基本上相同時間點個體之該相同疾病位置處之該標記的含量增加1%至增加400%。

【第266項】

如請求項264或265之方法，其中該方法包含在該裝置投與約10分鐘至約10小時之時間段內，測定該個體之該標記的含量。

【第267項】

如請求項264、265或266之方法，其中該標記之含量為個體體重及糞便硬度中之一者或兩者。

【第268項】

如請求項31至221或248至267中任一項之方法，其中該方法包含確定該裝置投與後治療開始的時間段。

【第269項】

一種用於治療個體之結腸炎的方法，其中該結腸炎與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療該個體相關，該方法包含在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之該免疫抑制劑的醫藥組合物。

【第270項】

如請求項269之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，且該方法包含向該個體經口投與該醫藥組合物。

【第271項】

如請求項269或270之方法，其中該一或多種免疫腫瘤學藥劑中之至少一者為化學治療劑。

【第272項】

如請求項271之方法，其中該化學治療劑為化學治療免疫調節劑。

【第273項】

如請求項272之方法，其中該化學治療免疫調節劑為免疫檢查點抑制劑。

【第274項】

如請求項273之方法，其中該免疫檢查點抑制劑靶向免疫檢查點蛋白或減少免疫檢查點蛋白的活性，該免疫檢查點蛋白選自由以下組成之群：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素2 (IL 2)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)、IL 10、轉形生長因子-β (TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、MHC II類-LAG3、4 1BB-4 1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7 H3、B7 H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2)、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155。

【第275項】

如請求項273之方法，其中該免疫檢查點抑制劑選自由以下組成之群：優瑞路單抗(Urelumab)、PF 05082566、MEDI6469、TRX518、瓦里木單抗(Varlilumab)、CP 870893、派立珠單抗(Pembrolizumab) (PD1)、納武單抗(Nivolumab) (PD1)、阿特唑單抗(Atezolizumab) (先前為MPDL3280A) (PDL1)、MEDI4736 (PD-L1)、艾維路單抗(Avelumab) (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS 986016、MGA271、利瑞路單抗(Lirilumab)、IPH2201、艾瑪圖單抗(Emactuzumab)、INCB024360、高倫替布(Galunisertib)、尤洛庫單抗(Ulocuplumab)、BKT140、巴維昔單抗(Bavituximab)、CC 90002、貝伐單抗(Bevacizumab)，及MNRP1685A，及MGA271。

【第276項】

如請求項273之方法，其中該免疫檢查點抑制劑靶向CTLA-4。

【第277項】

如請求項273之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗體。

【第278項】

如請求項277之方法，其中該抗體為伊匹單抗(ipilimumab)或曲美單抗(tremelimumab)。

【第279項】

如請求項273之方法，其中該免疫檢查點抑制劑靶向PD1或PD-L1。

【第280項】

如請求項273之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自以下之群：納武單抗、蘭布諾單抗(lambroizumab)及BMS-936559。

【第281項】

如請求項269之方法，其中該一或多個免疫腫瘤學藥劑中之至少一者為表現嵌合抗原受體之T細胞(CAR-T細胞)。

【第282項】

如請求項269至281中任一項之方法，其中以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療該個體進一步包括以免疫抑制劑治療該患者。

【第283項】

如請求項269之方法，其中該一或多種免疫腫瘤學藥劑中之至少一者為PI-3激酶抑制劑。

【第284項】

一種用於治療個體之結腸炎的方法，其包含：

確定該個體患有與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療該個體相關之結腸炎；及

在該個體之胃腸道中接近一或多個結腸炎部位的位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之該免疫抑制劑的醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置。在一些實施例中，該醫藥組合物為可攝入裝置且該方法包含向該個體經口投與該醫藥組合物。

【第285項】

一種用於治療結腸炎之方法，其包含在已確定患有與以一或多種免疫腫瘤學藥劑治療個體相關之結腸炎的個體之胃腸道中的位置處釋放免疫抑制劑，其中該位置接近一或多個結腸炎部位，其中該方法包含向該個體投與包含治療有效量之該免疫抑制劑的醫藥組合物。

【第286項】

如請求項254或285之方法，其中該醫藥組合物為可攝入裝置，且該方法包含向該個體經口投與該醫藥組合物。

【第287項】

一種可攝入裝置，其包含：

免疫抑制劑；

一或多個處理裝置；及

一或多個機器可讀硬體存儲裝置，其存儲可由該一或多個處理裝置執行以確定該可攝入裝置在個體胃腸道之一部分中的位置的指令，精度為至少85%。

【第288項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該精度為至少90%。

【第289項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該精度為至少95%。

【第290項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該精度為至少97%。

【第291項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該精度為至少98%。

【第292項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該精度為至少99%。

【第293項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該精度為100%。

【第294項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含十二指腸。

【第295項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含空腸。

【第296項】

如請求項287之可攝入裝置，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含末端迴腸、盲腸及結腸。

【第297項】

如請求項287至296中任一項之可攝入裝置，其進一步包含第一及第二光源，其中該第一光源經構形以發射第一波長之光，且該第二光源經構形以發射不同於該第一波長之第二波長的光。

【第298項】

如請求項297之可攝入裝置，其進一步包含第一及第二偵測器，其中該第一偵測器經構形以偵測該第一波長之光，且該第二偵測器經構形以偵測該第二波長之光。

【第299項】

一種可攝入裝置，其包含：

免疫抑制劑；

一或多個處理裝置；及

一或多個機器可讀硬體存儲裝置，其存儲可由該一或多個處理裝置執行以確定該可攝入裝置在個體之盲腸中的指令，精度為至少70%。

【第300項】

如請求項299之可攝入裝置，其中該精度為至少75%。

【第301項】

如請求項299之可攝入裝置，其中該精度為至少80%。

【第302項】

如請求項299之可攝入裝置，其中該精度為至少85%。

【第303項】

如請求項299之可攝入裝置，其中該精度為至少88%。

【第304項】

如請求項299之可攝入裝置，其中該精度為至少89%。

【第305項】

一種可攝入裝置，其包含：

免疫抑制劑；

一或多個處理裝置；及

一或多個機器可讀硬體存儲裝置，其存儲可由該一或多個處理裝置執行以將資料傳輸至能夠建構該資料之裝置，從而確定該醫療裝置在個體之部分胃腸道中之位置的指令，精度為至少85%。

【第306項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該精度為至少90%。

【第307項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該精度為至少95%。

【第308項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該精度為至少97%。

【第309項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該精度為至少98%。

【第310項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該精度為至少99%。

【第311項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該精度為100%。

【第312項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含十二指腸。

【第313項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含空腸。

【第314項】

如請求項305之可攝入裝置，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含末端迴腸、盲腸及結腸。

【第315項】

如請求項305至314中任一項之可攝入裝置，其進一步包含第一及第二光源，其中該第一光源經構形以發射第一波長之光，且該第二光源經構形以發射不同於該第一波長之第二波長的光。

【第316項】

如請求項315之可攝入裝置，其進一步包含第一及第二偵測器，其中該第一偵測器經構形以偵測該第一波長之光，且該第二偵測器經構形以偵測該第二波長之光。

【第317項】

如請求項305至315中任一項之可攝入裝置，其中該資料包含關於至少兩種不同波長之光的強度資料。

【第318項】

一種可攝入裝置，其包含：

免疫抑制劑；

一或多個處理裝置；及

一或多個機器可讀硬體存儲裝置，其存儲可由該一或多個處理裝置執行以將資料傳輸至能夠建構該資料之外部裝置，從而確定該可攝入裝置在個體之盲腸中的指令，精度為至少70%。

【第319項】

如請求項318之可攝入裝置，其中該精度為至少75%。

【第320項】

如請求項318之可攝入裝置，其中該精度為至少80%。

【第321項】

如請求項318之可攝入裝置，其中該精度為至少85%。

【第322項】

如請求項318之可攝入裝置，其中該精度為至少88%。

【第323項】

如請求項318之可攝入裝置，其中該精度為至少89%。

【第324項】

如請求項287至317中任一項之裝置，其中該免疫抑制劑係以治療有效量存在。

【第325項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體經口投與如請求項287至324中任一項之可攝入裝置，

該方法進一步包含確定該可攝入醫療裝置在個體之部分胃腸道中的位置，精度為至少85%。

【第326項】

如請求項325之方法，其中該精度為至少90%。

【第327項】

如請求項325之方法，其中該精度為至少95%。

【第328項】

如請求項325之方法，其中該精度為至少97%。

【第329項】

如請求項325之方法，其中該精度為至少98%。

【第330項】

如請求項325之方法，其中該精度為至少99%。

【第331項】

如請求項325之方法，其中該精度為100%。

【第332項】

如請求項325之方法，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含十二指腸。

【第333項】

如請求項325之方法，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含空腸。

【第334項】

如請求項325之方法，其中該個體之部分胃腸道之一部分包含末端迴腸、盲腸及結腸。

【第335項】

如請求項325之方法，其中確定該可攝入裝置在個體之胃腸道內的位置包含確定胃腸道內之反射光信號，其中該等反射信號包含至少兩種不同波長之光。

【第336項】

如請求項335之方法，其中該等反射信號包含至少三種不同波長之光。

【第337項】

如請求項335或336之方法，其中：

該反射光包含第一及第二波長；

該第一波長在495至600 nm之間；及

該第二波長在400至495 nm之間。

【第338項】

如請求項337之方法，其中該第一及第二波長間隔至少50 nm。

【第339項】

一種治療個體之胃腸道疾病的方法，其包含：

在該個體之胃腸道中接近一或多個疾病部位的位置處釋放免疫抑制劑，其中該方法包含向該個體經口投與如請求項287至324中任一項之可攝入裝置，

該方法進一步包含基於在胃腸道內所量測之反射光信號，確定可攝

入醫療裝置在個體之胃腸道內的位置，

其中該等反射信號包含至少兩種不同波長之光。

【第340項】

如請求項339之方法，其中該等反射信號包含至少三種不同波長之光。

【第341項】

如請求項339之方法，其中：

該至少兩種不同波長包含第一及第二波長；

該第一波長在495至600 nm之間；及

該第二波長在400至495 nm之間。

【第342項】

如請求項341之方法，其中該第一及第二波長間隔至少50 nm。

【第343項】

如請求項325至342中任一項之方法，其中該免疫抑制劑係以治療有效量存在。

【第344項】

一種可攝入裝置，其包含：

外殼；

位於該外殼內之氣體產生單元；及

位於該外殼內之儲存儲集器，

其中：

該儲存儲集器儲存免疫抑制劑；及

該可攝入裝置經構形以使得當該氣體產生單元產生氣體時，該免疫

抑制劑經由該可攝入裝置中之開口離開該可攝入裝置。

【第345項】

如請求項344之可攝入裝置，其進一步包含注射裝置，該注射裝置經構形以使得當該氣體產生單元產生該氣體時，該氣體移動該注射裝置以迫使該免疫抑制劑經由該開口離開該可攝入裝置。

【第346項】

如請求項345之可攝入裝置，其中該注射裝置包含注射器。

【第347項】

如請求項345或346之可攝入裝置，其進一步包含經構形以將該注射裝置定位於上皮層且在遞送該免疫抑制劑之前展開該上皮層的組件。

【第348項】

如請求項344至347中任一項之可攝入裝置，其進一步包含膜，該膜經構形以使得當該氣體產生單元產生該氣體時，該氣體移動該膜以迫使該免疫抑制劑經由該開口離開該可攝入裝置。

【第349項】

如請求項348之可攝入裝置，其中該膜包含活塞，該活塞經構形以使得當該氣體產生單元產生該氣體時，該氣體移動該膜以迫使該免疫抑制劑經由該開口離開該可攝入裝置。

【第350項】

如請求項344至349中任一項之可攝入裝置，其進一步包含由該外殼支撐的光學感測單元，其中該光學感測單元經構形以偵測該外殼外部之環境的反射率。

【第351項】

如請求項350之可攝入裝置，其中該可攝入裝置經構形以基於由該光學感測單元偵測之反射率確定該可攝入裝置之位置。

【第352項】

如請求項350或請求項351之可攝入裝置，其中該氣體產生單元基於由該光學感測單元偵測之反射率產生該氣體。

【第353項】

如請求項344至352中任一項之可攝入裝置，其進一步包含在該外殼內之電子組件，其中該電子組件經構形以激活該氣體產生單元。

【第354項】

如請求項353之可攝入裝置，其中該氣體產生單元鄰近該電子組件。

【第355項】

如請求項344至354中任一項之可攝入裝置，其進一步包含經構形以減輕該外殼內之內部壓力的安全裝置。

【第356項】

如請求項344至355中任一項之可攝入裝置，其中：

該外殼具有第一末端、第二末端及在該第一及第二末端之間延伸的壁；及

該儲存儲集器鄰近該第一末端。

【第357項】

如請求項344至356中任一項之可攝入裝置，其中該儲存儲集器儲存治療有效量之該免疫抑制劑。

【第358項】

一種儲集器，其經構形以用於可攝入裝置中，其中該儲集器包含治

療劑。

【第359項】

如請求項358之儲集器，其中該儲集器包含外殼且該外殼包含塑膠。

【第360項】

如請求項358或359之儲集器，其中該塑膠包含至少一種選自由PVC、聚矽氧及聚碳酸酯組成之群的材料。

【第361項】

如請求項358至360中任一項之儲集器，其中該可攝入裝置在完全組裝及包裝時，滿足在美國銷售醫療裝置的監管要求。

【第362項】

如請求項1之儲集器，其中該治療劑包含免疫抑制劑。

【第363項】

如請求項358至362中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以部分配合在該可攝入裝置之該外殼內。

【第364項】

如請求項358至363中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以完全配合在該可攝入裝置之該外殼內。

【第365項】

如請求項358至362中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以附接至該可攝入裝置之該外殼。

【第366項】

如請求項358至365中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以與該可攝入裝置摩擦配合。

【第367項】

如請求項358至366中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以經由偏置機構固持於該可攝入裝置。

【第368項】

如請求項367之儲集器，其中該偏置機構包含至少一個選自由彈簧、閂鎖、卡鉤、磁鐵及電磁輻射組成之群的構件。

【第369項】

如請求項358至368中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以配合至該可攝入裝置之外殼中的凹槽或軌道中。

【第370項】

如請求項358至369中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以搭扣配合至該可攝入裝置。

【第371項】

如請求項358至341中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以經刺穿。

【第372項】

如請求項358至371中任一項之儲集器，其中該儲集器包含塑膠。

【第373項】

如請求項358至372中任一項之儲集器，其中該儲集器包含至少一種選自由PVC、聚碳酸酯及聚矽氧組成之群的材料。

【第374項】

如請求項358至373中任一項之儲集器，其中該儲集器包含金屬或合金。

【第375項】

如請求項374之儲集器，其中該儲集器包含不鏽鋼。

【第376項】

如請求項358至375中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以攜帶電子組件。

【第377項】

一種套組，其包含：

可攝入裝置；及

儲集器，其經構形以用於可攝入裝置中，其中該儲集器包含治療劑。

【第378項】

如請求項287至298中任一項之可攝入裝置，其進一步包含如請求項100、151、152、233或239至247中任一項所列舉之裝置的一或多個元件。

【第379項】

如請求項299至304中任一項之可攝入裝置，其進一步包含如請求項100、151、152、233或239至247中任一項所列舉之裝置的一或多個元件。

【第380項】

如請求項305至317中任一項之可攝入裝置，其進一步包含如請求項100、151、152、233或239至247中任一項所列舉之裝置的一或多個元件。

【第381項】

如請求項318至324中任一項之可攝入裝置，其進一步包含如請求項100、151、152、233或239至247中任一項所列舉之裝置的一或多個元件。

【第382項】

如請求項344至357中任一項之可攝入裝置，其進一步包含如請求項100、151、152、233或239至247中任一項所列舉之裝置的一或多個元件。

【第383項】

如請求項358至376中任一項之儲集器，其中該儲集器經構形以用於如請求項287至324、344至357，或378至382中任一項之裝置中。