

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-526403

(P2018-526403A)

(43) 公表日 平成30年9月13日 (2018.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 B 0 6 4
C 0 7 K 16/40 (2006.01)	C 0 7 K 16/40	4 C 0 7 6
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z	4 C 0 8 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	4 C 0 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-512407 (P2018-512407)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月8日 (2016.9.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年5月2日 (2018.5.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/050832
 (87) 国際公開番号 W02017/044665
 (87) 国際公開日 平成29年3月16日 (2017.3.16)
 (31) 優先権主張番号 62/215,586
 (32) 優先日 平成27年9月8日 (2015.9.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 15/150,379
 (32) 優先日 平成28年5月9日 (2016.5.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511227440
 インキューブ ラブズ, エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 951
 31, サン ノゼ, リングウッド ア
 ベニュー 2051
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 嚥下可能な薬物送達デバイスを使用する腸管の管腔中への送達のための PCSK9 抗体製剤

(57) 【要約】

実施形態は、PCSK9 分子を中和する抗体 (AP 抗体) または他のタンパク質などの治療剤 (TA) を GI 管内に送達するための嚥下可能なデバイス、製剤および方法を提供する。多くの実施形態は、腸壁 (IW) に TA を送達するための嚥下可能なデバイス、例えばカプセルを提供する。実施形態は、カプセル内に収容され、カプセルから IW および / または腹膜に進入させられ、分解されて TA を血流に放出して治療効果を生じさせるように構成される TA 製剤も提供する。製剤は、製剤がカプセルに収容される第一の構成および製剤をカプセルから IW に進入させる第二の構成を有する送達手段に作動可能に連結することができる。実施形態は、コレステロール、脂質および関連した状態の処置のための AP 抗体および関連した TA の送達に特に有用であり、このような TA は、GI 管内で乏しく吸収され、かつ / または分解される。

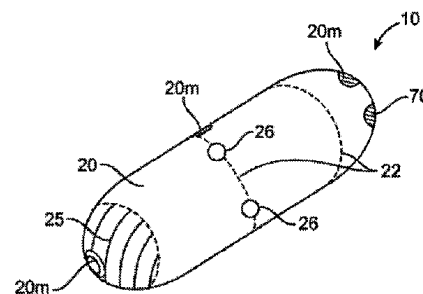


FIG. 1a

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体形態の抗 P C S K 9 抗体 (A P 抗体) を含む治療製剤であって、組織貫入部材に力が加わることで経口摂取後に腸壁に貫入し、かつ挿入されるように構成される中実組織貫入部材として成形され、挿入の後、前記組織貫入部材は腸壁または周囲組織内に留置され、前記 A P 抗体を腸壁から血流中に放出する、治療製剤。

【請求項 2】

前記組織貫入部材が尖った先端を有するシャフトとして構造化されている、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記組織貫入部材がダーツ様または針様の構造を有する、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記力が機械的力である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記 A P 抗体が腸壁から血流中に放出されて、血管外注射用量の前記 A P 抗体が C m a x を達成する時間より短い時間で C m a x を達成する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記組織貫入部材から放出される前記 A P 抗体の t m a x が前記血管外注射用量の A P 抗体の t m a x の約 5 0 % である、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記組織貫入部材から放出される前記 A P 抗体の t m a x が前記血管外注射用量の A P 抗体の t m a x の約 3 0 % である、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記組織貫入部材から放出される前記 A P 抗体の t m a x が前記血管外注射用量の A P 抗体の t m a x の約 1 0 % である、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記血管外注射が皮下注射または筋肉内注射である、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 10】

小腸壁への挿入に適合している、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 11】

嚥下可能なカプセルで経口送達されるのに適合している、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 12】

第一の構成および第二の構成を有する送達手段であって、前記第一の構成では前記製剤をカプセル内に収容し、そして、前記第二の構成では前記製剤を前記カプセルから腸壁に進入させる送達手段に作動可能に連結されるのに適合している、請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記送達手段が拡張状態および非拡張状態を有する少なくとも 1 つの拡張可能なバルーンを含み、前記第一の構成が前記非拡張状態であり、前記第二の構成が前記拡張状態である、請求項 12 に記載の製剤。

【請求項 14】

腸壁内で分解して血流中に A P 抗体を放出する生分解性材料を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 15】

前記生分解性材料が、P G L A、ポリエチレンオキシド、糖またはマルトースを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの医薬用賦形剤を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 つの前記医薬用賦形剤が、結合剤、保存剤または崩壊剤のうちの少な

10

20

30

40

50

くとも１つを含む、請求項１６に記載の製剤。

【請求項１８】

前記結合剤がＰＥＧを含む、請求項１７に記載の製剤。

【請求項１９】

前記組織貫入部材が、腸壁内で分解して血流中にＡＰ抗体を放出する生分解性材料を含む、請求項１に記載の製剤。

【請求項２０】

前記生分解性材料が、マルトースまたはＰＧＬＡまたはポリエチレンオキシドを含む、請求項１９に記載の製剤。

【請求項２１】

前記組織貫入部材中のＡＰ抗体の重量パーセントが、約８から１２％を含む、請求項１に記載の製剤。

【請求項２２】

前記組織貫入部材が、挿入後に腸壁内に前記組織貫入部材を留置するための留置特徴部を備える、請求項１に記載の製剤。

【請求項２３】

前記ＡＰ抗体が、前記組織貫入部材における成形されたセクション内に収容されている、請求項１に記載の製剤。

【請求項２４】

前記成形されたセクションが円柱またはペレット形状を有する、請求項２３に記載の製剤。

【請求項２５】

腸壁への挿入によって前記製剤を送達することによって達成されるＣｍａｘが、前記製剤が腸壁への挿入なしに経口送達されるときに達成されるＣｍａｘより実質的に大きい、請求項１に記載の製剤。

【請求項２６】

腸壁への挿入によって前記製剤を送達することによって達成される前記Ｃｍａｘが、前記製剤が腸壁への挿入なしで経口送達されるときに達成される前記Ｃｍａｘより少なくとも約１００倍大きい、請求項２５に記載の製剤。

【請求項２７】

ＡＰ抗体の長期放出をもたらすように構成される、請求項１に記載の製剤。

【請求項２８】

選択可能な $t_{1/2}$ を生じさせるＡＰ抗体の長期放出をもたらすように構成される、請求項２７に記載の製剤。

【請求項２９】

前記 $t_{1/2}$ が約４０日である、請求項２８に記載の製剤。

【請求項３０】

前記ＡＰ抗体がアリロクマブ、エボロクマブおよびボコシズマブからなる群から選択される、請求項１に記載の製剤。

【請求項３１】

患者の腸壁に毎日挿入されるとき、前記患者において約０．１２から約０．３９％の範囲内のＡＰ抗体の血漿濃度のパーセント定常状態変動をもたらす、請求項３０に記載の製剤。

【請求項３２】

前記ＡＰ抗体が、アドネクチン、模倣ペプチド、小分子阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびＲＮＡ干渉（ＲＮＡ－ｉ）化合物からなる群から選択される、請求項１に記載の製剤。

【請求項３３】

前記製剤中のＡＰ抗体の用量が約１から１５ｍｇの範囲内である、請求項１に記載の製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 3 4】

前記製剤中の A P 抗体の用量が約 2 から 1 0 m g の範囲内である、請求項 3 3 に記載の製剤。

【請求項 3 5】

固体形態の抗 P C S K 9 抗体 (A P 抗体) を含む治療製剤であって、前記製剤に力が加わることで経口摂取後に腸壁内に挿入および留置されるように適合され、挿入されると、前記製剤が腸壁内で流体によって分解されて腸壁から血流に A P 抗体を放出して、腸壁に挿入されない経口摂取 A P 抗体の $t_{1/2}$ より大きい $t_{1/2}$ を達成する、治療製剤。

【請求項 3 6】

腸壁に挿入される前記 A P 抗体の $t_{1/2}$ が腸壁に挿入されない前記経口摂取 A P 抗体の $t_{1/2}$ より少なくとも約 1 0 倍大きい、請求項 3 5 に記載の製剤。

10

【請求項 3 7】

前記 A P 抗体がアリロクマブ、エボロクマブおよびボコシズマブからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の製剤。

【請求項 3 8】

前記力が機械的力である、請求項 3 5 に記載の製剤。

【請求項 3 9】

固体形態のアリロクマブを含む治療製剤であって、組織貫入部材に機械的力が加わることで経口摂取後に腸壁に貫入し、かつ挿入されるように構成される中実組織貫入部材として成形され、挿入の後、前記組織貫入部材は腸壁または周囲組織内に留置され、前記アリロクマブを血流中に放出して患者において L D L - C レベルを低減する、治療製剤。

20

【請求項 4 0】

患者の腸壁に毎日挿入されるとき、前記患者において約 0 . 3 9 % のアリロクマブの血漿濃度のパーセント定常状態変動をもたらす、請求項 3 9 に記載の製剤。

【請求項 4 1】

約 1 0 . 5 m g のアリロクマブを含む、請求項 3 9 に記載の製剤。

【請求項 4 2】

固体形態のエボロクマブを含む治療製剤であって、組織貫入部材に機械的力が加わることで経口摂取後に腸壁に貫入し、かつ挿入されるように構成される中実組織貫入部材として成形され、挿入の後、前記組織貫入部材は腸壁または周囲組織内に留置され、前記エボロクマブを血流中に放出して患者において L D L - C レベルを低減する、治療製剤。

30

【請求項 4 3】

患者の腸壁に毎日挿入されるとき、前記患者において約 0 . 1 2 から約 0 . 3 9 % の範囲内のエボロクマブの血漿濃度のパーセント定常状態変動をもたらす、請求項 4 2 に記載の製剤。

【請求項 4 4】

約 1 3 から 1 5 m g のエボロクマブを含む、請求項 4 2 に記載の製剤。

【請求項 4 5】

固体形態のボコシズマブを含む治療製剤であって、組織貫入部材に機械的力が加わることで経口摂取後に腸壁に貫入し、かつ挿入されるように構成される中実組織貫入部材として成形され、挿入の後、前記組織貫入部材は腸壁または周囲組織内に留置され、前記ボコシズマブを血流中に放出して患者において L D L - C レベルを低減する、治療製剤。

40

【請求項 4 6】

患者の腸壁に毎日挿入されるとき、前記患者において約 0 . 1 2 から約 0 . 3 9 % の範囲内のボコシズマブの血漿濃度のパーセント定常状態変動をもたらす、請求項 4 5 に記載の製剤。

【請求項 4 7】

約 7 から 1 1 m g のボコシズマブを含む、請求項 4 5 に記載の製剤。

【請求項 4 8】

高コレステロール血症患者において L D L - C レベルを低減するための方法であって、

50

組織貫入部材として成形される固体抗 P C S K 9 抗体 (A P 抗体) 投薬量を提供すること ;

前記組織貫入部材が腸壁または周囲組織内に留置されるように前記組織貫入部材に力を加えることで経口摂取後に前記腸壁に前記固体投薬量 A P 抗体を貫入させること ; および

腸壁または周囲組織中の前記固体投薬量 A P 抗体から血流中に前記 A P 抗体を放出することであって、放出された P C S K 9 抗体投薬量による P C S K 9 分子の結合によって前記 L D L - C レベルを低減すること

を含む方法。

【請求項 4 9】

前記力が機械的力である、請求項 4 8 に記載の方法。

10

【請求項 5 0】

前記 A P 抗体がアリロクマブ、エボロクマブおよびボコシズマブからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

患者の腸壁に毎日挿入されるとき、前記製剤が前記患者において約 0 . 1 2 から約 0 . 3 9 % の範囲内の A P 抗体の血漿濃度のパーセント定常状態変動をもたらす、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記周囲組織が腹膜壁である、請求項 4 8 に記載の方法。

20

【請求項 5 3】

前記患者に送達されるのに好ましい A P 抗体を判断するために前記患者において遺伝子検査を実行することをさらに含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記好ましい A P 抗体が、前記患者において L D L - C レベルを低減する際の有効性に基づく、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記好ましい A P 抗体が、前記患者において最少のまたは最低の重度副作用を有するものに基づいて選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記好ましい A P 抗体がアリロクマブ、エボロクマブおよびボコシズマブからなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

30

【請求項 5 7】

前記患者において L D L - C レベルをモニタリングすることをさらに含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記患者において前記モニタリングされた L D L - C レベルに応答して前記 A P 抗体の用量を調整することをさらに含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

A P 抗体の前記用量が、前記患者において L D L - C レベルの低減の選択されるレベルをもたらすように調整される、請求項 5 8 に記載の方法。

40

【請求項 6 0】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが少なくとも約 3 0 % である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが少なくとも約 4 0 % である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが少なくとも約 5 0 % である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 3】

50

前記 LDL - C 低減の選択されるレベルが約 40 から 60 mg / dl の範囲内である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 64】

前記 LDL - C 低減の選択されるレベルが約 50 から 54 mg / dl の範囲内である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記患者において前記 LDL - C レベルが閾値レベルより下に下がるときに前記経口摂取 AP 抗体の用量を低下させることをさらに含む、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 66】

前記閾値レベルが 25 mg / dl である、請求項 65 に記載の方法。

10

【請求項 67】

前記固体投薬量 AP 抗体から血流中に放出される前記 AP 抗体が、血管外注射用量 AP 抗体の Cmax を達成する時間より短い時間で Cmax に到達する、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 68】

前記固体投薬量 AP 抗体から放出される前記 AP 抗体の tmax が前記血管外注射用量の AP 抗体の tmax の約 50 % 未満である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

前記固体投薬量 AP 抗体から放出される前記 AP 抗体の tmax が前記血管外注射用量の AP 抗体の tmax の約 10 % 未満である、請求項 67 に記載の方法。

20

【請求項 70】

前記 AP 抗体への前記患者の免疫応答は最小限である、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 71】

前記患者の血清中の白血球数は、前記患者の血流への前記 AP 抗体の放出に応答して約 10 % を超えないで増加する、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記 AP 抗体に対する患者抗体の血清力価は、前記患者の血流への前記 AP 抗体の放出に応答して約 10 % を超えないで増加する、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 73】

インターロイキン 7 の血清力価は、前記患者の血流への前記 AP 抗体の放出に応答して約 10 % を超えないで増加する、請求項 70 に記載の方法。

30

【請求項 74】

前記 AP 抗体への前記患者の免疫応答が、筋肉内または皮下注射による前記 AP 抗体の送達と比較して低減される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 75】

前記 AP 抗体への前記患者の前記免疫応答が、筋肉内または皮下注射と比較して約 2 から 30 倍の範囲内の量だけ低減される、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

患者の LDL - C レベルを低減することによって前記患者において高コレステロール血症を処置するための方法であって、

40

組織貫入部材として成形される固体抗 PCSK9 抗体 (AP 抗体) 投薬量を提供すること；

前記組織貫入部材が腸壁または周囲組織内に留置されるように前記組織貫入部材に力を加えることで経口摂取後に前記腸壁に前記固体投薬量 AP 抗体を貫入させること；

腸壁または周囲組織中の前記固体投薬量 AP 抗体から血流中に前記 AP 抗体を放出することであって、放出された PCSK9 抗体投薬量による PCSK9 分子の結合によって前記 LDL - C レベルを低減すること；

前記患者において LDL - C レベルをモニタリングすること；および

前記患者において前記モニタリングされた LDL - C レベルに応答して前記 AP 抗体の用量を調整すること

50

を含む方法。

【請求項 77】

A P 抗体の前記用量が、前記患者において L D L - C レベルの低減の選択されるレベルをもたらすように調整される、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが少なくとも約 30 % である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが少なくとも約 40 % である、請求項 77 に記載の方法。

10

【請求項 80】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが少なくとも約 50 % である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 81】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが約 40 から 60 mg / d l の範囲内である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 82】

前記 L D L - C 低減の選択されるレベルが約 50 から 54 mg / d l の範囲内である、請求項 81 に記載の方法。

【請求項 83】

前記患者において前記 L D L - C レベルが閾値レベルより下に下がる時に前記 A P 抗体の用量を低下させることをさらに含む、請求項 76 に記載の方法。

20

【請求項 84】

前記閾値レベルが 25 mg / d l である、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記 A P 抗体への前記患者の免疫応答は最小限である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 86】

前記患者の血清中の白血球数は、前記患者の血流への前記 A P 抗体の放出に応答して約 10 % を超えないで増加する、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

前記 A P 抗体に対する患者抗体の血清力価は、前記患者の血流への前記 A P 抗体の放出に応答して約 10 % を超えないで増加する、請求項 85 に記載の方法。

30

【請求項 88】

インターロイキン 7 の血清力価は、前記患者の血流への前記 A P 抗体の放出に応答して約 10 % を超えないで増加する、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 89】

前記 A P 抗体への前記患者の免疫応答が、筋肉内または皮下注射による前記 A P 抗体の送達と比較して低減される、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 90】

前記 A P 抗体への前記患者の前記免疫応答が、筋肉内または皮下注射と比較して約 2 から 30 倍の範囲内の量だけ低減される、請求項 89 に記載の方法。

40

【請求項 91】

前記力が機械的力である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 92】

患者の L D L - C レベルを低減することによって前記患者において心血管状態を処置するための方法であって、

組織貫入部材として成形される固体抗 P C S K 9 抗体 (A P 抗体) 投薬量を提供すること ;

前記組織貫入部材が腸壁または周囲組織内に留置されるように前記組織貫入部材に力を加えることで経口摂取後に前記腸壁に前記固体投薬量 A P 抗体を貫入させること ;

50

腸壁または周囲組織中の前記固体投薬量 A P 抗体から血流中に前記 A P 抗体を放出することであって、放出された P C S K 9 抗体投薬量による P C S K 9 分子の結合によって前記 L D L - C レベルを低減すること；

前記患者において L D L - C レベルをモニタリングすること；および

前記患者において前記モニタリングされた L D L - C レベルに応答して前記 A P 抗体の用量を調整することを含む方法。

【請求項 9 3】

前記力が機械的力である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記状態が動脈硬化である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記状態が冠動脈虚血または狭窄症である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 6】

高コレステロール血症患者において L D L - C レベルを低減するための方法であって、組織貫入部材として成形される固体抗 P C S K 9 抗体 (A P 抗体) 投薬量を提供すること；

前記組織貫入部材が腸壁または周囲組織内に留置されるように前記組織貫入部材に力を加えることで経口摂取後に前記腸壁に前記固体投薬量 A P 抗体を貫入させること；

腸壁または周囲組織中の前記固体投薬量 A P 抗体から血流中に前記 A P 抗体を放出することであって P C S K 9 分子に結合させること；および

L D L - C レベルを低減する薬剤を経口投与することを含み、L D L - C 低減剤は L D L - C レベルを低減する A P 抗体と共に作用する、方法。

【請求項 9 7】

前記 L D L - C 低減剤がスタチンである、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記スタチンがアトルバスタチンである、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

経口投与される前記アトルバスタチンおよび前記患者の血流に放出される前記 A P が、前記患者の L D L - C レベルにおいて前記アトルバスタチン単独による低減より約 7 3 % 多い低減をもたらす、請求項 9 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2015年9月8日に提出された米国仮出願番号第62/215,586号 (代理人書類番号42197-736,101) に基づく優先権の利益を主張しており、その全体の内容はすべての目的のために参考として本明細書中に援用される。本出願はまた、2016年5月9日に提出された米国特許出願第15/150,379号 (代理人書類番号42197-734,201) の一部継続出願であり、この米国特許出願は、すべての目的のために参考として本明細書中に援用される。

【0002】

本出願は、以下の米国特許および仮特許出願をすべての目的のために参考として援用する。2011年6月29日に提出された "Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of the Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device" と題する米国仮特許出願第61/571,642号；および2011年6月29日に提出された "Device, System and Method for the Oral of Therapeutic Compounds" と題する米国仮出願番号第61/571,641号、この両方の仮出願は

10

20

30

40

50

すべての目的のために本明細書中に参考として全体が援用される；そして本出願はまた、以下、2010年12月23日に出願された“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”と題する米国特許出願第12/978,233号；2010年12月23日に出願された“Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device”と題する米国特許出願第12/978,164号；2010年12月23日に
10 出願された“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”と題する米国特許出願第12/978,301号；2012年6月25日に
出願された“Device, System And Methods For The Oral Delivery Of Therapeutic Compounds”と題する米国特許出願第13/532,589号；“Therapeutic Agent Preparations for Delivery into A Lumen of the Intestinal Tract using a Swallowable Drug Delivery Devices”と題する米国特許第8,809,269号；2014年5月15日に
20 出願された“Pharmaceutical Compositions And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Polypeptides And/Or Proteins”と題する米国仮特許出願番号第61/993,907号；2015年5月1日に
出願された“Pharmaceutical Compounds And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Polypeptides And/Or Proteins”と題する米国仮特許出願番号第62/156,105号；および2015年5月8日に
出願された“Anti-Interleukin Antibody Preparations For Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”と題する米国仮特許出願番号第62/159,134号の一部継続出願である。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

発明の分野。本発明の実施形態は、経口送達可能な薬物および他の治療剤製剤ならびにそれらの製剤を小腸に送達するための嚥下可能な薬物送達デバイスに関する。より具体的には、本発明の実施形態は、PCSK9に対する抗体などの、経口送達可能な薬物製剤に関する。さらにより具体的には、本発明の実施形態は、PCSK9に対する抗体などの、経口送達可能な固体薬物製剤に関する。

【0004】

様々な疾患の処置のために、近年、新薬の開発が増えているが、経口投与ができないので用途が限られるものが多い。これは、胃刺激および出血をはじめとする合併症を伴う不良な経口寛容；胃内での薬物化合物の破壊／分解；ならびに薬物の不良な、遅いまたはむらのある吸収を含む、多数の理由に起因する。従来の代替薬物送達法、例えば静脈内および筋肉内送達は、針を刺すことによる痛みおよび感染リスク、滅菌技術の使用の必要ならびに長期間にわたって患者にIVラインを維持することの関連リスクを含む、多数の欠点を有する。埋め込み型薬物送達ポンプなどの他の薬物送達アプローチが利用されてきたが、これらのアプローチは、デバイスの半永久埋め込みを必要とし、またIV送達の制限の多くをやはり有し得る。したがって、様々な自己免疫性疾患の処置のための様々な抗インターロイキン抗体および他のインターロイキン中和タンパク質の改善された送達の必要性を含む、薬物および他の治療剤の送達のための改善された方法の必要性がある。

【0005】

LDL（低密度リポタンパク質、LDL-Cを含むコレステロール）の上昇した血漿中レベルは、高コレステロール血症として公知の状態であり、アテローム硬化症および関連する虚血性心血管疾患（CVD）、例えば米国における主要な死因である心筋梗塞および脳卒中の発生の鍵となる危険因子であることが示された。LDL-Cの高い血漿中レベルは高度に遺伝性であり、いくつかの分子欠陥がそのような高レベルを引き起こすことが示された。LDL代謝における中枢因子の1つは、LDL受容体（LDLR）である。これは、循環に由来するLDL由来のコレステロールに結合し、かつその後これをクリアランスするその能力による。LDLRに結合したLDLはクラスリンでコーティングされた穴に内在化され、その後リソソーム分解を受ける。LDLRは、次に原形質膜に再循環され、そこでそれはより多くのLDLに結合することができる。内在化および受容体の原形質膜への再シャットリングは、連続的プロセスである。プロタンパク質コンベルターゼサプチリシンkexinタイプ9（PCSK9）分子は、LDLRの分解を促進し、それが膜に再循環されることを阻止するので、このプロセスにおいて中枢的役割を演ずる。PCSK9は、肝細胞の細胞表面でLDLRの量を低減することによって、特異的に作用する。これは、マウスモデルにおいて最初に実証され、ヒト遺伝子研究によって推測された。多数の過剰発現およびノックダウン/ノックアウト動物研究は、PCSK9がLDLRを分解のための標的にすることを明らかに示す。特に、一連の並体結合実験は、PCSK9が肝細胞から分泌され、血漿中で循環し、LDLRに結合し、その後LDLRと一緒に内在化され、それによって受容体の細胞性分解を促進することを示す。

10

20

30

【0006】

PCSK9に対する抗体は高コレステロール血症のための可能な処置として開発されたが、抗体は、隔週の投薬またはさらにより長い間隔での皮下注射によって送達されなければならない。このアプローチにはいくつかの欠点がある。これらには、患者に極めて高い用量の抗体を与えて彼らを1つまたは複数のアレルギー性反応（例えば、アナフィラキシーショック、水腫、呼吸困難、発熱等）または他の有害事象の可能性に曝露させること、ならびに抗体への免疫原性反応の発生（例えばPCSK9抗体に対する抗体の患者による発生、ならびに注射部位における紅斑および他の有害反応）が含まれる。それらは、注射のために毎週から2週ごとに通院することも患者に要求する。これらの有害事象を引き起こさない大いにより小さい量で用量を送達することができるので、経口送達はこれらの合併症の多くを有しない。しかし、現在、腸管内の酸および酵素、例えば様々なプロテアーゼは、それらを小腸に吸収させることができる前に抗体を分解するだろうから、PCSK9抗体などの抗体は経口送達することができない。したがって、これらの抗体を経口的に、およびより小さくより頻繁な用量（例えば、毎日）で、しかし、それらが小腸の壁に取り込まれる前に抗体の分解を引き起こさない様式で送達するための組成物および方法が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

（発明の簡単な概要）

本発明の実施形態は、体内の様々な位置に薬物および他の治療剤を送達するためのデバイス、システム、キットおよび方法を提供する。多くの実施形態は、胃腸（GI）管内に薬物および他の治療剤を送達するための嚥下可能なデバイスを提供する。本発明の特定の実施形態は、小腸壁および/もしくは周囲組織（例えば、腹膜）の壁または他のGI器官壁内に薬物および他の治療剤を送達するためのカプセルなどの嚥下可能なデバイスを提供する。本発明の実施形態は、GI管内で十分に吸収されない、十分に耐えられない、かつ/または分解される治療剤（例えば、種々のPCSK9中和タンパク質（PNタンパク質）、特に抗体）の経口送達に特に有用である。さらに、本発明の実施形態は、筋肉内もしくは皮下注射などの様々な非血管注射形態の投与を含む注射によってしか以前は送達可能でなかった、このようなPNタンパク質（PCSK9中和抗体（PN抗体、本明細書中ではAP抗体ともいう）を含む）の経口送達に用いることができる。さらに、そのような実施形

40

50

態は、これらの化合物の皮下注射または他の形態の注射送達と関連する副作用なしで P N 抗体（または、他の P N タンパク質）を使用して、高コレステロール血症または他のコレステロール関連の疾患もしくは状態のために経口送達処置を提供するために使用することができる。

【0008】

本発明の1つの態様では、本発明は、治療有効用量の少なくとも1つの P C S K 9 中和タンパク質（P C S K 9 結合性タンパク質または P B - タンパク質としても知られる P N タンパク質または P N P）、例えば P C S K 9 分子に結合する抗体（本明細書で、抗 P C S K 9 抗体または A P 抗体）またはそれらのそれぞれの類似体および誘導体とともにそれらの受容体を含む、小腸壁および/もしくは周囲組織（例えば、腹膜）の壁または腸管内の他の位置への送達のための治療剤製剤を提供する。治療剤の1つまたは複数の実施形態で使用される A P 抗体は、完全長抗体またはその抗原結合性部分であってよい。製剤は、嚥下可能なカプセル（またはそのようなデバイス）の実施形態に収容され、該カプセルから腸壁内に送達されて腸壁内から前記用量の A P 抗体または他の P N - タンパク質を放出するような形状および材料一貫性を有することができる。そのような形状は、種々のダーツ様または針様の形状または構造のような尖った末端（pointed end）を有する種々の構造に対応し得る。製剤は、固体、液体または粉末の形態であってもよい。好ましくは、A P 抗体または他の P N タンパク質を含む製剤は、製剤が長期間保存され、ならびに腸壁にそれを挿入するように成形され（例えば、組織貫入形状に）、製剤に及ぼされる機械的力または他の力を有することを可能にする固体形態である。

10

20

【0009】

P N - タンパク質は、当技術分野で公知である免疫グロブリン分子またはその機能的変異体から選択することができ、そのような変異体は、P C S K 9 結合性タンパク質の特徴的な結合特性を保持している。使用することができる特異的免疫グロブリン分子の例としては、s c F v（単鎖可変断片）；モノクローナル抗体；ヒト抗体；キメラ抗体；ヒト化抗体；単ドメイン抗体；F a b（断片抗原結合）断片；F a b'断片；F（a b'）₂；F v（可変断片）；ジスルフィド結合した F v、および二重特異的または二重特異抗体が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、結合性タンパク質はヒト抗体および/またはモノクローナル抗体である。

【0010】

本明細書に記載される免疫グロブリン分子の1つまたは複数は、代表的には、しかし必ずしもそうとは限らないが、ジスルフィド結合によって相互接続された2つの重（H）鎖および2つの軽（L）鎖を含む。各鎖のアミノ末端部分は、その中に含まれる相補性決定領域（CDR）を通して抗原認識を主に担う、約100～110アミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う定常領域を規定する。軽鎖はカッパまたはラムダと分類され、それらは当技術分野で公知であるように各々特定の定常領域によって特徴付けられる。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタまたはイプシロンと分類され、抗体のアイソタイプを I g G、I g M、I g A、I g DまたはI g Eとそれぞれ規定する。I g G抗体は、サブクラスに、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4にさらに分割することができる。各重鎖タイプは、当技術分野で周知である配列を有する特定の定常領域によっても特徴付けられる。「抗原結合性断片」は、本明細書において用いる場合、F a b断片、F a b'断片、F（a b'）₂断片および単鎖 F v断片を指し、その1つまたは複数はヒト P C S K 9に結合する。本明細書において用いる場合、用語「ヒト P C S K 9に結合する（または、『結合する』）」は、ヒト P C S K 9の上のエピトープとの相互作用を指す。本明細書において用いる場合用語「エピトープ」は、本発明の抗体または抗原結合性断片によって認識される、抗原上の別々の三次元部位を指す。

30

40

【0011】

本発明の別の態様は、本明細書に開示される結合性タンパク質（A P抗体およびA P抗体、例えばセクキヌマブ）のいずれか1つを含む P C S K 9 中和タンパク質を提供し、こ

50

ここで、PCSK9中和結合性タンパク質は、選択されるPCSK9が、そのPCSK9の受容体に結合することを阻止することによって、または選択されるPCSK9が、そのPCSK9の受容体に結合する能力を減弱させることによって、PCSK9分子の1つまたは複数の生物学的作用を中和および/または阻害することが可能である。そのような中和効果は、1) そのPCSK9が、そのPCSK9の受容体に結合し、次に1つもしくは複数の生物学的作用を引き起こすことを阻止もしくは阻害するように、選択されるPCSK9に結合するか；または2) PCSK9が受容体を活性化し、1つもしくは複数の生物学的作用を引き起こすことを阻止するように、その特定のPCSK9の受容体に結合するように結合性タンパク質を選択することによって達成することができる。

【0012】

多くの実施形態では、選択されたAP抗体または他のPNタンパク質の用量は、本明細書に記載される嚥下可能なカプセルの実施形態によって送達されるが、他の嚥下可能なデバイスを使用することができることが企図される。抗体の注射される用量（例えば、静脈内、筋肉内、皮下等）に付随する有害作用を最小にしながら、コレステロールまたは脂質関連の状態（例えば、高コレステロール血症、脂質異常症）を処置するために、選択されるAP抗体の用量を設定することができる。そのような有害作用には、限定されずに、1つまたは複数のアナフィラキシーショックまたは他のアレルギー反応（例えば、水腫、水目、呼吸うっ滞）、PNタンパク質への免疫原性反応（患者自身の抗体による送達されるPNタンパク質の免疫原性中和を含む）、頭痛、発熱および他の関連した作用を含めることができる。特定の実施形態では、これは、AP抗体または他のPNタンパク質の送達用量を、毎日の用量対AP抗体のために代表的に与えられる毎月の用量に用量設定することによって達成することができる。免疫応答を最小にする場合には、この結果は、本明細書にさらに詳細に議論されるように、小腸の上または中間部分にAP抗体の用量を送達し、腸の下部セクション、例えばパイエル板を含有する回腸を回避することによって達成することもできる。小腸へのより少ない（注射に対して）用量でのAP抗体の送達の他の恩恵には、以下の1つまたは複数が含まれる：i) より高い治療可能比；およびii) AP抗体または他のPNタンパク質の血漿濃度の変動（本明細書でさらに詳細に記載されるように、%定常状態変動として知られる）の低減。

【0013】

別の態様では、本発明は、上昇したLDL-Cレベルを有する患者においてLDL-Cレベルを低減するための方法であって、本明細書に記載される嚥下可能なカプセルの1つまたは複数の実施形態を使用して、患者にAP抗体の治療有効量を投与することであって、それによってLDL-Cレベルを低減することを含む方法を提供する。本発明は、患者でLDL-Cレベルを低減するための方法であって、上昇したLDL-Cレベル（当技術分野で公知の1つまたは複数の方法によって判定される）を有する患者を選択すること、および本明細書に記載される嚥下可能なカプセルの1つまたは複数の実施形態（または、任意の他の嚥下可能なデバイスまたは丸剤）を使用して、患者にAP抗体の治療有効量を投与することを含む方法も提供する。LDL-Cレベルを低下させる処置の効力を判定するために、LDLコレステロールレベルおよびまたは脂質をモニタリングすることができ、ならびに必要に応じて、投与されるAP抗体の投薬量（例えば、増減）および/または投薬頻度を調整することができる。

【0014】

本発明の関連した態様は、患者でアテローム硬化症を処置するための方法であって：アテローム硬化症と診断される患者を選択すること、本明細書に記載される嚥下可能なカプセルの実施形態を使用して、患者にAP抗体の治療有効量を投与すること、およびアテローム硬化症の患者のレベルを（例えば、様々な画像化機器を使用しておよび/または心臓カテーテル法を通して）モニタリングすることを含む方法を提供する。冠動脈性心疾患の危険を低減するための方法であって：上昇したLDL-Cおよび/または脂質レベルおよび冠動脈性心疾患の1つまたは複数のさらなる指標を有する患者を選択すること、1つまたは複数のPCSK9核酸を標的にするアンチセンス化合物の治療有効量を患者に投与す

10

20

30

40

50

ること、ならびにLDL-Cレベルおよび/または脂質レベルをモニタリングすること、およびそれに応じてアンチセンス化合物の用量を調整すること、を含む方法も提供される。さらに、高コレステロール血症、脂質異常症または他の関連した状態を処置するための方法であって、高コレステロール血症および/または脂質異常症と診断された患者に、PCSK9核酸を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドの治療有効量を投与することであって、それによってコレステロールおよび/または脂質レベルを低減することを含む方法も提供される。これらのおよび関連した実施形態では、AP抗体は、アリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブ、それらの類似体および誘導体、ならびにその抗原結合性部分の1つまたは複数に対応することができる。追加のまたは補足の実施形態では、これらのまたは他のAP抗体の中で使用するのに最も有効なもの（および/または有害反応を有する可能性のあるもの）および/または最も有効な投薬量および/または投薬頻度を判定するために、AP抗体の投与の前に患者において遺伝子検査を実行することができる。

10

【0015】

別の態様では、本発明は、ヘテロ接合の家族性高コレステロール血症およびホモ接合の家族性高コレステロール血症を限定されずを含む、様々な形態の脂質異常症および/または高コレステロール血症を含む、PCSK9分子の生物学的活性に関連した疾患または状態を処置するための方法を提供する。この方法は、ダーツ様または針状であってよく、他の形状および/または構造も同様に企図される、組織貫入部材の形状の固体の抗PCSK9抗体（AP抗体）投薬量を提供することを含む。調剤は、経口摂取される嚥下可能なカプセルまたは他の嚥下可能なデバイスにより、小腸に経口送達される。小腸（または、腸管の他の位置）に入ると、組織貫入部材が腸壁内に留置されるように、組織貫入部材に機械的力または他の力が加わることで固体投薬量は腸壁に貫入してその中に挿入される。AP抗体の治療有効用量が、腸壁の固体投薬量AP抗体から血流に次に放出されて、PCSK9分子の活性を阻害し、それによって疾患または状態を処置する。これらのおよび関連した実施形態では、AP抗体は、アリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブ、ならびにその抗原結合性部分に加えて上記AP抗体の類似体および誘導体の1つまたは複数に対応することができる。

20

【0016】

他の態様では、本発明は、小腸壁および/または周囲組織（例えば、腹膜）の壁内に治療剤を送達するための方法であって、カプセル、アクチュエータおよびINP製剤（例えば1つまたは複数の抗PCSK9抗体を含む製剤）などの治療剤製剤の実施形態を含む薬物送達デバイスを嚥下することを含む方法を提供する。アクチュエータは、pHなどの小腸内の条件に应答して小腸壁および/または周囲組織の壁（例えば、腹膜壁）内への治療剤製剤の送達を開始させる。特定の実施形態において、前記アクチュエータは、小腸内の選択されたpHによって分解されるカプセル上の剥離要素またはコーティングを含むことができる。分解されると、前記要素またはコーティングは、1つもしくは複数の送達手段による、例えば、組織貫入部材に作動可能に連結されている1つもしくは複数のバルーンの拡張による前記治療剤製剤の送達を開始させ、該組織貫入部材は、前記治療剤製剤を収容しており、該バルーンが拡張すると小腸壁に貫入し、進入するように構成される。前記組織貫入部材が腸壁内にあると、分解して前記治療剤を血流中に放出する。前記治療剤製剤は、小腸壁（および/または周囲組織（例えば、腹膜））内に直接送達されるため、血流中または体内の他の位置における前記IBOまたは他の治療剤の最大濃度を達成するための期間（本明細書では t_{max} と記述する）は、前記剤が体内に、筋肉内または皮下注射などにより非血管へ注射されたときに前述の最大濃度を達成するための対応する期間より短い。様々な実施形態において、本発明の1つもしくは複数の実施形態（例えば、嚥下可能なデバイスの実施形態）を用いる前記治療剤の小腸壁内への挿入により C_{max} を達成するための期間は、前記治療剤の非血管注射の使用により C_{max} を達成するための期間の約80%、50%、30%、20%またはさらに10%であり得る。本明細書中で使用される場合、用語約とは、一般に、言及した数値の5%以内であるが、場合によって

30

40

50

は、より大きいまたは小さい (larger of smaller) 場合もあり得ることをいう。他の実施形態において、本発明の1つもしくは複数の実施形態、例えば、嚥下可能なデバイスの実施形態を用いる前記治療剤の小腸壁内への挿入により達成される C_{max} は、前記治療剤が腸壁内に挿入されない、従来の経口形態 (例えば錠剤) の前記治療剤の摂取によって達成される C_{max} より大きい。様々な実施形態において、本発明の1つもしくは複数の実施形態 (例えば、嚥下可能なデバイスの実施形態) を用いる前記治療剤の小腸壁内への挿入により達成される C_{max} は、前記治療剤が錠剤または他の経口形態で送達される場合より5、10、20、30、40、50、60、70、80またはさらに100倍大きい。他の関連実施形態では、選択可能な $t_{1/2}$ を有する治療剤の長期放出をもたらすようにその組成物を構成することができる (前記 $t_{1/2}$ は、血流中または体内の他の位置における治療剤の濃度が、 C_{max} に達した後にその元の C_{max} 値の半分に達するために要する期間である)。例えば、前記選択可能な $t_{1/2}$ は、6または9または12または15または18または24時間であり得る。

10

20

30

40

50

【0017】

もう1つの態様において、本発明は、小腸もしくは大腸、腹膜または胃腸管器官の他の器官の壁内に薬物または他の治療剤製剤を送達するための嚥下可能なデバイスを提供する。前記デバイスは、嚥下され、胃腸管を通過するようなサイズのカプセル；前記カプセルの長軸と小腸の長軸を位置合わせするための、該カプセル内に位置する展開可能なアライナ；治療剤を腸壁内に送達するための送達メカニズム；および前記アライナまたは前記送達メカニズムのうちの少なくとも一方を展開するための展開部材を含む。前記カプセル壁は、GI管内の液体との接触により分解し得るが、外部コーティングまたは外層を備えることもでき、この外部コーティングまたは外層は、小腸内で見いだされるより高いpHでしか分解せず、そして、前記カプセルが、前記コーティングの分解により薬物送達を開始される地点である小腸に達する前に、胃の中で分解しないように下にあるカプセル壁を保護するのに役立つ。使用すると、かかる材料により、小腸などの腸管の選択された部分での治療剤の標的送達が可能になる。適する外部コーティングには、アクリル酸 (特定の例としてはEVONIK industriesから入手可能なEUDRAGITが挙げられる)、メタクリル酸およびアクリル酸エチルの様々なコポリマーなどの様々な腸溶コーティングを含めることができる。特定の実施形態では、外部コーティングは、治療剤製剤がその各部に送達され、マクロファージおよび他の免疫関連細胞を生成する集合リンパ結節であるパイエル板を含有する小腸の下部 (回腸) を回避するように、小腸の上部 (例えば十二指腸) または中間部 (空腸) で見出されるpHで分解するように、構成することができる。十二指腸または空腸のpHで分解するそのようなコーティングの例においては、EUDRAGITを挙げることができる。パイエル板のない小腸内の位置に治療剤を送達することによって、免疫関連細胞の生成および治療剤への以降の免疫応答 (例えば、様々なPcSK9の生成) は最小にされる。したがって、使用上、小腸の上部または他の選択された部分への治療剤のそのような制御された配置または送達は、特定の治療剤に対する患者の免疫応答を排除、またはさもなければ最小化する。

【0018】

前記カプセルのもう1つの実施形態は、少なくとも1本のガイドチューブ；前記少なくとも1本のガイドチューブ内に位置する1つもしくは複数の組織貫入部材；送達部材；および始動メカニズムを備えている。前記組織貫入部材は、典型的に、中空針または他の類似の構造を含み、管腔と、腸壁中への選択可能な深さへの貫入のための組織貫入端とを有する。様々な実施形態において、前記デバイスは、第二および第三の組織貫入部材を、企図される追加の多数のものと共に備えることができる。各組織貫入部材は、同じ薬物を含む場合もあり、異なる薬物を含む場合もある。多数の組織貫入部材を有する好ましい実施形態では、薬物の送達中に腸壁上にカプセルを係留するために該カプセルの外周に沿って対称に前記組織貫入部材を割り当てることができる。一部の実施形態では、前記組織貫入部材のすべてまたは一部分 (例えば、組織貫入端) を前記薬物製剤自体から製造することができる。これらの実施形態および関連実施形態において、前記薬物製剤は、腸壁に貫入

し、腸壁内に留置されるように構成された、（返しを伴うまたは伴わない）針、ダーツまたは尖った末端を有する他の細長い構造を有することができる。

【0019】

前記組織貫入部材は、その構成要素が腸壁内に留置されることになるに違いない場合に、小腸内で分解し、それによって該組織貫入部材を腸壁から取り外すためのフェール・セーフ・メカニズムを提供するように、様々な生分解性材料から製造され得る。そのような生分解性材料は、PGLA、マルトースまたは他の糖、ポリエチレン、ポリエチレンオキシドまたは当技術分野で公知である他の生分解性ポリマーの1つまたは複数に対応することができる。加えて、これらの実施形態および関連実施形態において、前記カプセルの選択可能部分にかかる生分解性材料から製造して、前記デバイス全体のより小さい断片への制御可能な分解を可能にすることができる。かかる実施形態は、前記デバイスの前記GI管通過およびGI管による排泄を助長する。特定の実施形態において、前記カプセルは、GI管の通過を助長するような選択可能なサイズおよび形状のカプセル片を生成するように制御可能に分解する生分解性材料のシームを備えることができる。分解を加速させるために、前記シームにプレストレスを与えるか、前記シームを穿孔するか、または別様に処理することができる。嚥下可能なデバイスのGI管内での制御分解を生じさせるために生分解性シームを使用するという概念を、嚥下可能なカメラなどの他の嚥下可能なデバイスに応用して、GI管通過を助長することおよびGI管内にデバイスが固着される尤度を低下させることもできる。

10

【0020】

前記送達部材は、前記薬物を前記カプセルから前記組織貫入部材管腔を通して前進させて腸壁に進入させるように構成される。典型的に、前記送達部材の少なくとも一部分は、前記組織貫入部材管腔内を前進することができる。前記送達部材は、該送達部材の管腔に内嵌するためのサイズのピストンまたは類似の構造を有することができる。前記送達部材の遠位端（組織に進入させる末端）は、プランジャ要素を有する場合があります。このプランジャ要素は、組織貫入部材管腔内に薬物を進入させ、また該管腔とのシールを形成する。前記プランジャ要素は、前記送達部材に内蔵されている場合があるか、または前記プランジャ要素を前記送達部材に取り付けることができる。好ましくは、前記送達部材は、針管腔内の固定距離を進んで、固定または定量用量の薬物を腸壁内に送達するように構成される。これは、送達部材の直径の選択（例えば、直径を遠位方向に漸減させることができる）、組織貫入部材の直径（その遠位端で狭くすることができる）、止めの使用、および/または始動のメカニズムのうちの1つもしくは複数によって達成することができる。薬物から製造された組織貫入部材を有するデバイス（例えば、薬のダーツ）の実施形態について、送達部材は、そのダーツをカプセルから進出させ、組織に進入させるのに適合する。

20

30

【0021】

液体、半液体もしくは固体形態または三形態すべての薬物の送達用に前記送達部材および組織貫入部材を構成することができる。固体形態の薬物としては、粉末またはペレットの両方を挙げることができる。半液体としては、スラリーまたはペーストを挙げることができる。前記薬物をカプセルのキャビティ内に収容することができるか、または液体もしくは半液体の場合、密閉リザーバ内に収容することができる。一部の実施形態において、前記カプセルは、第一、第二または第三の（またはそれより多くの）薬物を含むことができる。かかる薬物を、前記組織貫入部材管腔内に（固体もしくは粉末の場合に）、またはカプセルボディ内の別個のリザーバに収容することができる。

40

【0022】

前記始動メカニズムを前記組織貫入部材または前記送達部材の少なくとも一方に連結させることができる。前記始動メカニズムは、前記組織貫入部材を腸壁内の選択可能な距離に進入させるように、ならびに前記送達部材を前進させて薬物を送達し、その後、腸壁から前記組織貫入部材を退出させるように構成される。様々な実施形態において、前記始動メカニズムは、解放要素によって解放されるように構成されている与圧されたスプリングメカニズムを含むことができる。好適なスプリングとしては、コイル（円錐形スプリング

50

を含む)とリーフスプリングの両方を挙げるができるが、他のスプリング構造も企図される。特定の実施形態において、前記スプリングは、圧縮状態の該スプリングの長さをさらに該スプリングの圧縮長が数コイル(例えば、2または3)程度またはたった1コイル程度の厚みであるポイントまで低減させるように造形された錐体であり得る。

【0023】

特定の実施形態において、前記始動メカニズムは、スプリング、第一の運動変換機、第二の運動変換機、および軌道部材を含む。前記解放要素は、前記スプリングに前記スプリングを圧縮状態で保持するように連結されるので、前記解放要素の分解により前記スプリングは解放される。前記第一の運動変換機は、前記組織貫入要素を組織に進入させ、組織から退出させるように前記スプリングの運動を変換するように構成される。第二の運動変換機は、前記送達部材を前記組織貫入部材管腔に進入させるように前記スプリングの運動を変換するように構成される。前記運動変換機は、前記スプリングによって押され、前記変換機の経路へ導くのに役立つロッドまたは他の軌道部材に沿って進む。それらは、所望の運動を生じさせるように前記組織貫入部材および/または送達部材と(直接または間接的に)係合している。それらは、望ましくは、前記スプリングのその長軸に沿った運動を前記組織貫入部材および/または送達部材の直交する運動に変換するように構成されるが、他の方向での変換も企図される。前記運動変換機は、くさび形状、台形形状または湾曲した形状を有し得るが、他の形状も企図される。特定の実施形態において、前記第一の運動変換機は、台形形状を有し、溝孔を含み、該溝孔は、該溝孔の中を進む前記組織貫入部材上のピンと係合している。前記溝孔は、前記変換機の全形状と全く同じかまたは、そうでなければ該全形状に相当する台形形状を有することができ、該台形の上り勾配部分の間は前記組織貫入部材を押すのに役立ち、その後、下り勾配部分の間はそれを引っ張り戻すのに役立つ。1つの変形形態において、前記運動変換機的一方または両方は、スプリングによって回転させられ、前記組織貫入および/または送達部材と係合する、カムまたはカム様デバイスを含むことができる。

【0024】

他の変形形態において、前記始動メカニズムは、電気機械式デバイス/メカニズム、例えば、ソレノイドまたは圧電デバイスも含むことができる。1つの実施形態において、前記圧電デバイスは、非展開状態および展開状態を有する造形された圧電素子を含むことができる。この素子を、電圧の印加により展開状態になり、その後、電圧の除去により非展開状態に戻るように構成することができる。本実施形態および関連実施形態は、前記組織貫入部材を前進させ、その後それを引き抜くという両方を達成するための前記始動メカニズムの往復運動を可能にする。

【0025】

前記解放要素は、前記始動メカニズムまたは前記始動メカニズムに連結されたスプリングの少なくとも一方に連結される。特定の実施形態において、前記解放要素は、スプリングに連結され、該スプリングは、カプセル内に該スプリングを圧縮状態で保持するように位置する。前記解放要素の分解は、前記スプリングを解放して始動メカニズムを始動させる。多くの実施形態において、前記解放要素は、pHなどの小腸または大腸内の化学的条件への曝露により分解するように構成された材料を含む。典型に、前記解放要素は、小腸内の選択されたpH、例えば、約7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、8.0、またはそれより大きいpHへの曝露により分解するように構成される。しかし、それは、小腸における他の状態、例えばオスモル濃度、小腸内容物の液含有量、内容物の粘度、フローラ、圧縮力、様々な胆汁酸塩の存在および/または濃度などに応答して分解するように構成されてもよい。特定の実施形態では、食事(例えば、高脂肪または高タンパク食)の摂取後に発生する流体などの小腸内の流体中で特定の化学的条件に応答して分解するように前記解放要素を構成することができる。

【0026】

小腸(またはGI管内の他の位置)における1つまたは複数の条件(例えば、pH、重量オスモル濃度、胆汁酸塩の存在など)からの解放要素の生分解は、該解放要素のための

材料、そういった材料の架橋量ならびに該解放要素の厚みおよび他の寸法の選択によって達成され得る。より少ない架橋量およびまたはより薄い寸法は、分解速度を増すことができ、逆もまた真である。前記解放要素の好適な材料は、生分解性材料、例えば、小腸内のより高い pH または他の条件への曝露により分解するように構成されている様々な腸溶性材料を含み得る。前記腸溶性材料を 1 種のまたは 1 種より多いポリマーと共重合させて、または別様に混合して、生分解に加えて多数の特定の材料特性を得ることができる。かかる特性としては、限定ではないが、剛性、強度、可撓性および硬度を挙げることができる。

【0027】

特定の実施形態において、前記解放要素は、フィルムまたはプラグを含むことができ、該フィルムまたはプラグは、ガイドチューブに外嵌するかまたは別様にガイドチューブをブロックし、該ガイドチューブの内部に前記組織貫入部材を保持する。これらの実施形態および関連実施形態において、前記組織貫入部材は、前記解放要素が十分に分解されるとスプリング負荷型始動メカニズムが前記組織貫入部材を解放し、その後その組織貫入部材が前記ガイドチューブから飛び出して腸壁に貫入するような、スプリング負荷型始動メカニズムに連結される。他の実施形態では、前記組織貫入部材を適所に保持する掛け金として機能するように前記解放要素を造形することができる。これらの実施形態および関連実施形態において、前記解放要素は、前記カプセルの外部に位置する場合もあり、内部に位置する場合もある。内部の実施形態の場合、前記カプセルおよびガイドチューブは、前記解放要素の分解を可能にするために前記カプセル内部に腸液が入ることを可能にするように構成される。

10

20

【0028】

一部の実施形態では、小腸内のカプセルの存在を検出し、前記始動メカニズムに（または、前記始動メカニズムを始動させるために該始動メカニズムに連結された電子制御装置に）シグナルを送信するセンサ、例えば pH センサまたは他の化学的センサによって、前記始動メカニズムを始動させることができる。pH センサの実施形態は、電極ベースのセンサを含み得るか、または機械ベースのセンサ、例えば、小腸内の pH もしくは他の化学的条件への曝露により縮むもしくは伸びるポリマーであり得る。関連実施形態において、拡張可能 / 伸縮可能 (expandable/contractable) センサは、該センサの伸長または収縮からの機械的な動きを用いることによりそれ自体が始動メカニズムを構成する場合もある。

30

【0029】

前記デバイスが小腸（または GI 管内の他の位置）にあることを検出するためのもう 1 つの実施形態によると、前記センサは、腸管内の特定の位置内でカプセルが受けている蠕動収縮の数を検出するための歪ゲージまたは他の圧力 / 力センサを含むことができる。これらの実施形態において、前記カプセルは、望ましくは、蠕動収縮中に小腸によって挟持されるようなサイズである。GI 管内の異なる位置は、異なる数の蠕動収縮を有する。小腸は、毎分 12 から 9 回の間の収縮を有し、小腸の長さを下るにつれてその頻度が減少する。したがって、1 つもしくは複数の実施形態によると、蠕動収縮数の検出を用いて、カプセルが小腸内にあるかどうかを判定することができるばかりでなく、小腸内での相対位置も判定することができる。

40

【0030】

内部起動薬物送達の代案または補足として、一部の実施形態において、ユーザーは、当該技術分野において公知の RF（無線周波数）、磁気または他のワイヤレスシグナル送信手段によって、薬物を送達するための始動メカニズムを外部から起動させることができる。これらの実施形態および関連実施形態において、ユーザーは携帯式デバイス（例えば、携帯式 RF デバイス）を使用することができ、該携帯式デバイスは、シグナル送信手段を含むばかりでなく、該デバイスが小腸、または GI 管内の他の位置にあるときユーザーに情報を与える手段も含む。後者の実施形態は、嚥下可能なデバイス上に、該デバイスが小腸または他の位置にあるときに（例えば、センサからの入力をシグナル送信することによ

50

り) ユーザーにシグナル送信するためのRFトランスミッタを備えさせることによって実行することができる。始動メカニズムが起動され、選択薬物(単数または複数)が送達されたときユーザーに警告するように、同じ携帯式デバイスを構成することもできる。このようにして、ユーザーに、薬物が送達されたことの確認が提供される。別のアプローチでは、外部の音響センサは、活性化される始動メカニズムに特有の音を検出することによって、例えば、組織貫入部材に作動可能に連結されたピストンおよびシリンダー機構を含むチャンバを使用した実施形態で生じることができる1つまたは複数の固有振動数の音を検出することによって、いつ始動メカニズムが活性化されたのかを検出するのに使用することができる。前述のアプローチの1つまたは複数は、ユーザーが他の適当な薬物/治療剤を摂取すること、ならびに他の関連した決定を下すこと(例えば、糖尿病患者が食事を食べるかどう、およびどの食物を食べるべきか)を可能にする。始動メカニズムに優先して嚥下可能なデバイスにシグナルを送信するように前記携帯式デバイスを構成することもでき、その結果、薬物の送達を防止するか、遅延させるか、または加速させるように前記携帯式デバイスを構成することもまたできる。使用すると、かかる実施形態により、他の症状および/または患者の行動(例えば、食事を食べること、寝入ることを決めること、運動など)に基づいて薬物の送達を防止するか、遅延させるか、または加速させることへのユーザーの介在が可能になる。

10

【0031】

ユーザーはまた、カプセルを嚥下してから選択期間後に、始動メカニズムを外部から起動させることができる。その期間を、食物がユーザーのGI管を通して該管内の特定の位置、例えば小腸に移動するための典型的な通過時間または通過時間の範囲に相関させることができる。外部活性化は、無線制御手段(例えば、RF通信デバイスを使用する)、磁気手段(例えば、ユーザーが外部磁気によって活性化する嚥下可能なデバイスの中に構築されるミニチュア磁気スイッチまたはリリースの使用による)、または音響手段(例えば、嚥下可能なデバイスの中に構築される超音波伝送デバイスならびに音響受信および/またはスイッチによる)を含む任意の数の手段によって実行することができる。

20

【0032】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載する嚥下可能なデバイスの実施形態を使用する小腸壁(腹膜などの周囲組織を含む)または腸管内の他の壁内への送達のための治療剤製剤を提供する。前記製剤は、治療有効用量の少なくとも1つの治療剤(例えば、抗体または他の結合タンパク質)を含む。またそれは、固体、液体または両方の組み合わせを含むことがあり、1種もしくは複数種の医薬用賦形剤を含む場合がある。前記製剤は、嚥下可能なカプセルの実施形態の中に収容され、該カプセルから腸壁および/または腹膜壁もしくは他の周囲組織)内に送達され、その腸壁/腹膜壁内で分解して前記用量の治療剤を放出するような、形状および材料一貫性を有する。前記製剤は、小腸、腹膜壁または他の体腔の壁内での該製剤の分解速度を向上させるかまたは別様に制御するために選択可能な表面積対体積比も有し得る。様々な実施形態において、前記製剤をカプセル内に収容する第一の構成と、該製剤を該カプセルから進出させ小腸および/または腹膜の壁内に進入させる第二の構成とを有するアクチュエータ、例えば解放要素または始動メカニズムに連結させるように、該製剤を構成することができる。前記製剤中の薬物または他の治療剤の用量を、従来の経口送達法に必要とされる用量よりも少量に用量設定することができ、その結果、該薬物からの潜在的副作用を低減させることができる。

30

40

【0033】

一般的に、しかし必ずしもそうとは限らないが、製剤は、カプセルから小腸の壁および/または腹膜壁に進入するように構成される、中空の針などの組織貫入部材の管腔に含有されるように成形され、さもなければ構成される。製剤は、小腸の壁および/または腹膜壁、または腸管の他の管腔に進入するように構成される組織貫入部材をそれ自体含むことができる。組織貫入部材のそのような構成は、例えば、針、ダーツおよび他の類似の形状を含む、尖った先端を有する様々な形状を含むことができる。特定の実施形態では、組織貫入部材は、尖った先端を有する様々な細長い形状を含む。それは、尖った先端を有する

50

様々な等長性の形状、例えば三角形、尖った先端を有する四角形、尖った先端を有する円錐形または尖った先端を有する半球形を含むこともできる。

【0034】

本発明のもう1つの態様は、嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を使用する、GI管壁への薬物および治療剤の送達方法を提供する。かかる方法を、治療有効量の様々な薬物および他の治療剤の送達に用いることができる。これらとしては、別の方法では胃内での化学的分解に起因して注射を必要とする多数の大分子ペプチドおよびタンパク質、例えば、抗体、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、インスリン、インターフェロンおよび他の類似の化合物が挙げられる。本発明の実施形態によって送達することができる好適な薬物および他の治療剤としては、様々な抗体（例えば、抗PCSK9抗体、TNFを阻害するクラスの抗体）、化学療法剤（例えば、インターフェロン）、抗生物質、抗ウイルス剤、インスリンおよび関連化合物、グルカゴン様ペプチド（例えば、GLP-1、エクセナチド）、副甲状腺ホルモン、成長ホルモン（例えば、IFGおよび他の成長因子）、発作抑制剤、免疫抑制剤および抗寄生虫剤、例えば様々な抗マラリア剤が挙げられる。患者の体重、年齢、状態または他のパラメータについて特定の薬物の投薬量を用量設定することができる。

10

【0035】

本発明の様々な方法の実施形態において、薬物嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を使用して、多数の状態の処置用のまたは特定の状態の処置用の複数の薬物（例えば、HIV/AIDS処置用のプロテアーゼ阻害剤の混合物）を送達することができる。使用すると、かかる実施形態により、患者は、特定の状態（単数または複数）のために多数の医薬品を摂取しなければならない必要性をなしで済ませることができる。また、このような実施形態は、2種のもしくは2種を超える薬物のレジメンが小腸内に、そしてしたがってほぼ同時に血流内に送達され、吸収されることを確実にするための手段を提供する。化学組成、分子量などが異なるので、薬物は、腸壁を通して異なる速度で吸収され得、その結果、異なる薬物動態分布曲線が生じ得る。本発明の実施形態は、ほぼ同時に所望の薬物混合物を注射することによりこの論点に対処する。これは、次に、選択された薬物の混合物の薬物動態パラメータを（例えば、時間で例えば5%以内に実質的に同期することによって）（例えば、異なる薬物について類似の $t_{1/2}$ を達成することによって）、したがって、薬物の選択された混合物の効力を改善する。

20

30

【0036】

別の態様では、本発明の様々な実施形態は、哺乳動物の体内で生物学的活性（例えば、抗原への結合親和性）を有する抗体または他の免疫グロブリンなどの薬物を含む固体形状の塊を含む医薬組成物を提供し、ここで、抗体の生物学的活性の少なくとも一部は、粉末などの前駆体材料からの形状塊の形成の後に維持される。生物学的活性は、形成後の抗体または他の薬物の構造的完全性と相関し得（例えば、生物活性アッセイを化学的アッセイと相関させることによって）、そのため、組成レベルで、抗体の選択される百分率（例えば、重量ベースで）は前駆体材料でのそれに対して形成後に維持される。一般的に、形状は圧縮プロセス（例えば圧縮成形）によって形成されるが、非圧縮成形などの他のプロセスも企図される。薬物は、ペプチド、抗体、免疫グロブリンまたは他のタンパク質に相当し得、ここで、成形塊中の薬物の生物学的活性は、圧縮前のそのの少なくとも70%、より好ましくは圧縮前のそのの少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%である。これらの数字は、前駆体材料中のそれに対する成形塊中に残留している薬物の重量百分率に相当することもできる（例えば、重量組成について上記のように生物学的活性アッセイを化学的アッセイと相関させることによって）。これらのおよび関連した実施形態では、成形塊は、約1.00から1.15 mg/mm³、より好ましい実施形態では、1.02から1.06 mg/mm³の範囲内の密度を有することができる。形状はペレット形状を一般的に含むが、タブレット、円錐形、円筒状、立方体、球または他の同様の形状を有することもできる。一般的に、成形塊のペレットまたは他の形態は、次いで、本明細書に記載される組織貫入部材の実施形態に挿入される。

40

50

【0037】

本発明の実施形態は、抗体、免疫グロブリンまたは他のタンパク質を含む固体成形塊を形成するための方法も提供し、ここで、成形塊は前駆体材料の成形によって形成され、成形塊中のペプチド、抗体または他のタンパク質の生物学的活性（例えば、抗原結合親和性、特異性など）の少なくとも一部は形成後に保存される。多くの実施形態では、成形は前駆体材料の圧縮によって実行され、ここで、圧縮力は、タンパク質またはポリペプチドの生物学的活性の分解を最小にするように選択される。他の成形方法も、企図される。一般的に、前駆体材料は、薬物および1つまたは複数の賦形剤を含む粉末混合物を含む。前駆体材料は、液体、スラリーまたはペーストを含むこともできる。賦形剤は、滑沢剤、結合剤、増量剤などの1つまたは複数を含むことができる。成形塊は、タブレット、マイクロタブレット、ピルまたはスラグ形状の形態であってよい。1つまたは複数の実施形態によれば、形成プロセスの実施形態を使用して生成される成形塊は、タンパク質またはペプチドの生物活性の最小レベルと相関する密度または粒子粒径（成形塊を製剤化するために使用される粉末の）などの、別の特性を有することができる。また、その相関する特性は、成形塊の所与のロット内の選択された範囲内で、ロット間で一貫して維持することもできる。本明細書に記載される固体塊の実施形態は、処置される状態のための任意の適当な投与経路を通して投与される任意の適する薬物送達系と組み合わせて使用されるように構成することができる。そのような投与経路としては、限定ではないが、経口、舌下、非経口、静脈内、筋肉内、心室内、心臓内、頭蓋内を挙げることができる。例えば、1つの実施形態によれば、抗体含有マイクロタブレット（例えば、抗PCSK9抗体を含有するマイクロタブレット）は経口的に摂取され、小腸に送達することができ、そこで抗体は小腸壁および/または腹膜壁に送達され、そこでタブレット（単数または複数）は溶解して抗体を血流に放出し、そこでそれは選択された標的分子（例えば、PCSK9）に結合して、1つまたは複数の状態（例えば、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬などの様々な自己免疫性状態）を処置する。もう1つの実施形態では、インスリン含有マイクロタブレットを皮下（例えば筋肉内）に注射するか、またはさもなければ置くことができ、そこでそれらは溶解して抗体を血流に放出する。

10

20

【0038】

本発明のこれらの実施形態および態様ならびに他の実施形態および態様についてのさらなる詳細を、添付の描図を参照して、より十分に下で説明する。

30

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1a】図1aは、嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を示す側視である。

【0040】

【図1b】図1bは、嚥下可能な薬物送達デバイスを備えているシステムの実施形態を示す側視である。

【0041】

【図1c】図1cは、嚥下可能な薬物送達デバイスと1セットの使用説明書とを含むキットの実施形態を示す側視である。

【0042】

【図1d】図1dは、薬物リザーバを備えている嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を示す側視である。

40

【0043】

【図2】図2は、組織貫入部材を組織に進入させるためのスプリング負荷型始動メカニズムを有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を図示する側面像である。

【0044】

【図3】図3は、第一の運動変換機を有するスプリング負荷型始動メカニズムを有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を図示する側面像である。

【0045】

【図4】図4は、第一および第二の運動変換機を有するスプリング負荷型始動メカニズム

50

を有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を図示する側面像である。

【0046】

【図5】図5は、第一および第二の運動変換機と組織貫入部材および送達部材の係合を図示する透視図である。

【0047】

【図6】図6は、単一の組織貫入部材と該組織貫入部材を前進させるための始動メカニズムとを有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を図示する断面図である。

【0048】

【図7a】図7aは、多数の組織貫入部材と該組織貫入部材を前進させるための始動メカニズムとを有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を図示する断面図である。

10

【0049】

【図7b】図7bは、医薬品を送達部位に送達し、送達中に腸壁内にデバイスを係留するための、図7aの実施形態の組織貫入部材の展開を図示する断面図である。

【0050】

【図8a】図8aは、薬物送達デバイスの小腸内での位置決め、薬物を送達するための組織貫入部材の展開を図示する側面図である。図8aは、該管内での解放要素による前記組織貫入部材の展開前の、小腸内のデバイスを示す。

【図8b】図8bは、薬物送達デバイスの小腸内での位置決め、薬物を送達するための組織貫入部材の展開を図示する側面図である。図8bは、解放要素が分解され、前記組織貫入要素が展開された小腸内のデバイスを示す。

20

【図8c】図8cは、薬物送達デバイスの小腸内での位置決め、薬物を送達するための組織貫入部材の展開を図示する側面図である。図8cは、前記組織貫入要素が後退し、薬物が送達された小腸内のデバイスを示す。

【0051】

【図9a - 9b】図9aは、GI管内でカプセルの制御分解を生じさせるように位置決めされた生分解性シームを有するカプセルを含む嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を示す。図9bは、GI管の中でより小さい断片に分解された後の図9aの実施形態を示す。

【0052】

【図10】図10は、カプセルの生分解を加速するための細孔および/または穿孔を備えている生分解性シームを有するカプセルの実施形態を示す。

30

【0053】

【図11】図11は、GI管内のデバイスの通過および薬物を送達するためのデバイスの操作を含む、嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態の使用を図示する側視である。

【0054】

【図12a - 12b】図12aおよび12bは、pH感受性生分解性コーティングで被覆されたキャップおよびボディを備えている嚥下可能な薬物送達デバイス用のカプセルの実施形態を図示する側面像であり、図12aは、組み立てられていない状態のカプセルを示し、図12bは、組み立てられた状態のカプセルを示す。

【0055】

40

【図13a】図13aは、展開バルーンとアライナバルーンと送達バルーンと多彩な接続チューブとを含有する、折り畳まれていないマルチバルーン組立体の実施形態を図示するものである。図13aは、展開バルーンの単一ドーム構成についての前記組立体の実施形態を示す。

【図13b】図13bは、展開バルーンとアライナバルーンと送達バルーンと多彩な接続チューブとを含有する、折り畳まれていないマルチバルーン組立体の実施形態を図示するものである。図13bは、展開バルーンの二重ドーム構成についての前記組立体の実施形態を示す。

【0056】

【図13c】図13cは、アライナバルーンをはじめとする本明細書に記載するバルーン

50

の１つもしくは複数の実施形態に使用することができる入れ子状バルーン構成の実施形態を図示する透視図である。

【００５７】

【図１４ａ】図１４ａは、多区画展開バルーンの実施形態を図示する側面像である；図１４ａは、離隔バルブが閉鎖している非膨張状態の前記バルーンを示す。

【図１４ｂ】図１４ｂは、多区画展開バルーンの実施形態を図示する側面像である。図１４ｂは、バルブが開口しており、化学反応物が混合されている前記バルーンを示す。

【図１４ｃ】図１４ｃは、多区画展開バルーンの実施形態を図示する側面像である。図１４ｃは、膨張状態の前記バルーンを示す。

【００５８】

【図１５ａ】図１５ａ～１５ｇは、マルチブルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図１５ｃが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図１５ｄが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図１５ｅが単ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図１５ｆおよび１５ｇが単ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図（orthogonal view）であることを除き、展開バルーンの単ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【図１５ｂ】図１５ａ～１５ｇは、マルチブルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図１５ｃが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図１５ｄが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図１５ｅが単ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図１５ｆおよび１５ｇが単ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図（orthogonal view）であることを除き、展開バルーンの単ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【図１５ｃ】図１５ａ～１５ｇは、マルチブルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図１５ｃが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図１５ｄが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図１５ｅが単ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図１５ｆおよび１５ｇが単ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図（orthogonal view）であることを除き、展開バルーンの単ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【図１５ｄ】図１５ａ～１５ｇは、マルチブルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図１５ｃが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図１５ｄが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図１５ｅが単ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図１５ｆおよび１５ｇが単ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図（orthogonal view）であることを除き、展開バルーンの単ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【図１５ｅ】図１５ａ～１５ｇは、マルチブルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図１５ｃが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図１５ｄが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図１５ｅが単ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図１５ｆおよび１５ｇが単ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図（orthogonal view）であることを除き、展開バルーンの単ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【図１５ｆ】図１５ａ～１５ｇは、マルチブルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図１５ｃが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図１５ｄが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図１５ｅが単ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図１５ｆおよび１５ｇが単ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図（orthogonal view）であることを除き、展開バルーンの単ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

10

20

30

40

50

view)であることを除き、展開バルーンの単一ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【図15g】図15a～15gは、マルチプルバルーン組立体の折り畳み方法を図示する側面像であり、各図中の折り畳み構成は、図15cが二重ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、図15dが二重ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関すること、図15eが単一ドーム構成に特有の折り畳み段階に関すること、ならびに図15fおよび15gが単一ドーム構成に特有の最終折り畳み段階に関する正射図(orthogonal view)であることを除き、展開バルーンの単一ドーム構成と二重ドーム構成の両方に適用される。

【0059】

【図16a】図16aおよび16bは、付属送達組立体を伴う最終折り畳みマルチバルーン組立体の実施形態を図示する正射図である。

【図16b】図16aおよび16bは、付属送達組立体を伴う最終折り畳みマルチバルーン組立体の実施形態を図示する正射図である。

【0060】

【図17a】図17aおよび17bは、カプセルに挿入された最終折り畳みマルチバルーン組立体の実施形態を図示する正射透視図(orthogonal transparent view)である。

【図17b】図17aおよび17bは、カプセルに挿入された最終折り畳みマルチバルーン組立体の実施形態を図示する正射透視図(orthogonal transparent view)である。

【0061】

【図18a】図18aは、組織貫入部材の実施形態の側面図である。

【0062】

【図18b】図18bは、組織留置特徴部の配置を図示する組織貫入部材の実施形態の下面図である。

【0063】

【図18c】図18cは、トロカール先端と逆テーパ型シャフトとを有する組織貫入部材の実施形態の側面図である。

【0064】

【図18d】図18dは、別個の薬物収容セクションを有する組織貫入部材の実施形態の側面図である。

【0065】

【図18e】図18eおよび18fは、造形された薬物収容セクションを有する組織貫入部材の実施形態の組み立てを示す側面図である。図18eは、組み立て前の組織貫入部材および造形された薬物セクションを示す。

【図18f】図18eおよび18fは、造形された薬物収容セクションを有する組織貫入部材の実施形態の組み立てを示す側面図である。図18fは、組み立て後を示す。

【0066】

【図19】図19は、送達組立体の実施形態を組み立てるために使用した構成要素および段階の多彩な図を提供する。

【0067】

【図20a】図20a～20iは、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図20b】図20a～20iは、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図20c】図20a～20iは、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図20d】図20a～20iは、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

10

20

30

40

50

【図 20 e】図 20 a ~ 20 i は、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図 20 f】図 20 a ~ 20 i は、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図 20 g】図 20 a ~ 20 i は、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図 20 h】図 20 a ~ 20 i は、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

【図 20 i】図 20 a ~ 20 i は、医薬品を腸壁に送達するための嚥下可能なデバイスの操作方法を図示する多彩な図を提供する。

10

【0068】

【図 21】図 21 は、本発明の実施形態によって提供される 1 つまたは複数の抗体が結合および / または中和するように構成される PCSK9 を含む、PCSK9 の様々な情報を例示する表である。

【0069】

【図 22 a - 22 b】図 22 a および 22 b は、嚥下可能なカプセルの実施形態によって毎日 (図 22 b)、および従来の手段を使用して注射によって毎月送達された (図 22 a) アリロクマブのシミュレーションされた血漿濃度プロファイルである。

【発明を実施するための形態】

【0070】

20

(発明の詳細な説明)

本発明の実施形態は、体の様々な位置に医薬品を送達するためのデバイス、システムおよび方法、ならびに医薬品を含む治療組成物を提供する。本明細書において用いる場合、用語「医薬品」は、1 つまたは複数の薬物または他の治療剤ならびに 1 つまたは複数の医薬用賦形剤を含むことができる任意の形態の医薬製剤を指す。多くの実施形態は、GI 管の中に医薬品を送達するための嚥下可能なデバイスを提供する。特定の実施形態は、小腸の壁および / または腹膜壁または他の GI 器官に医薬品を送達するためのカプセルなどの、嚥下可能なデバイスを提供する。本明細書において用いる場合、「GI 管」は食道、胃、小腸、大腸および肛門を指すが、「腸管」は小腸および大腸を指す。特定の実施形態は、少なくとも 1 つの PCSK9 中和タンパク質 (PCSK9 結合性タンパク質または PB - タンパク質としても公知の PN タンパク質または PNP)、例えば、PCSK9 分子 (本明細書では、抗 PCSK9 抗体または AP 抗体) またはその受容体に結合する抗体ならびにそれらのそれぞれの類似体および誘導体の治療有効用量を含む、GI 管の壁への送達のための治療製剤も提供する。本発明の様々な実施形態は、腸管ならびに GI 管全体への医薬品の送達のために構成および配置することができる。さらに本明細書において用いる場合、用語「約」は、パラメータ、変数、寸法など (例えば、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 c_{max} 等の薬物動態学的パラメータ) の所与の明記された数値から 10 % の範囲内を意味する。

30

【0071】

ここで図 1 ~ 11 を参照して、小腸壁および / または腹膜壁などの腸管内の送達部位 DS への医薬品 100 の送達のためのデバイス 10 の実施形態は、少なくとも 1 本のガイドチューブ 30 と、前記少なくとも 1 つのガイドチューブ内に位置するかまたは別様に前記少なくとも 1 つのガイドチューブ内を前進することができる 1 つもしくは複数の組織貫入部材 40 と、送達部材 50 と、始動メカニズム 60 と、解放要素 70 とを備えているカプセル 20 を含む。本明細書に製剤 100 と記載することもある、医薬品 100 は、典型的に、少なくとも 1 つの薬物または治療剤 101 を含み、当該技術分野において公知の 1 つもしくは複数種の医薬用賦形剤も含むことがある。まとめると、送達部材 50 およびメカニズム 60 のうちの 1 つもしくは複数が、腸管壁内への医薬品 100 の送達用の手段を含むことがある。本明細書において企図される他の送達手段としては、1 つもしくは複数の拡張可能なバルーン (例えば、送達バルーン 172) または本明細書に記載する他の拡張

40

50

可能なデバイス／部材が挙げられる。

【0072】

液体、半液体もしくは固体形態の医薬品100または三形態すべての医薬品の送達用にデバイス10を構成することができる。医薬品／製剤100の固体形態としては、粉末およびペレットの両方を挙げることができる。半液体形態としては、スラリーまたはペーストを挙げることができる。いかなる形態であっても、製剤100は、医薬品をデバイスから進出させ、腸壁（または、GI管内の他の管腔壁）に進出させ、その後、腸壁内で分解して、様々な実施形態で、本明細書に記載される1つまたは複数の抗PCSK9抗体（または、他のPCSK9中和タンパク質）に相当し得る薬物または他の治療剤101を放出することを可能にする形状および材料一貫性を望ましくは有する。前記材料一貫性は、製剤の（体液中での）硬度、多孔度および溶解度のうちの1つもしくは複数を含み得る。前記材料一貫性を次のうちの1つもしくは複数によって達成することができる：i）製剤を作製するために用いる圧縮力；ii）当該技術分野において公知の1つもしくは複数の医薬用崩壊剤の使用；iii）他の医薬用賦形剤の使用；iv）製剤（例えば、微粒子化粒子）の粒径および分布；ならびにv）当該技術分野において公知の微粒子化方法および他の粒子形成方法の使用。製剤100についての好適な形状としては、円柱形、立方体、長方形、円錐形、球形、半球形およびこれらの組み合わせが挙げられる。また、製剤100の特定の表面積および体積を規定し、それに伴ってこれら2つの比を規定するように前記形状を選択することができる。また、前記表面積対体積比を用いて、GI管内の腸または他の管腔壁内で選択された分解速度を達成することができる。より大きい比（例えば、単位体積あたりの表面積のより大きな量）を用いてより速い分解速度を達成することができ、逆もまた真である。特定の実施形態において、前記表面積対体積比は、約1：1から100：1の範囲であり得、2：1、5：1、20：1、25：1、50：1および75：1の具体的な実施形態がある（約は5%以内である）。製剤／医薬品100を、典型的には組織貫入部材40の管腔44内に事前にパッケージするが、カプセル20の内部24内の別の位置に、または液体もしくは半液体の場合には、密閉リザーバ27内に収容することもできる。医薬品を、管腔内に合うように事前に造形し得るか、または、例えば粉末形態でパッケージし得る。典型的に、デバイス10は、医薬品100の一部として単一薬物101を送達するように構成される。しかし、一部の実施形態では、単一または多数の医薬品100に配合することができる第一、第二または第三の薬物を含む多数の薬物101の送達用にデバイス10を構成することができる。多数の医薬品／薬物を有する実施形態については、別個の組織貫入部材40の中に、またはカプセル20内の別個の区画もしくはリザーバ27内に、前記医薬品を収容することができる。もう1つの実施形態では、第一の薬物101を含有する医薬品100の第一の用量102を貫入部材（単数または複数）40内にパッケージすることができ、（同じまたは異なる薬物101を含有する）医薬品100の第二の用量103を図1bの実施形態に示すようにカプセルの表面25に被覆することができる。2回用量の医薬品102および103での薬物101は、同じであっても異なってもよい。かくして、同じまたは異なる薬物の二峰性薬物動態放出（bimodal pharmacokinetic release）を達成することができる。医薬品100の第二の用量103は、それが小腸内で放出されるのを確実にし、また医薬品100の徐放を達成するために腸溶コーティング104を有することができる。腸溶コーティング104としては、本明細書に記載するかまたは当該技術分野において公知の1つのもしくは1つより多い腸溶コーティングを挙げることができる。

【0073】

小腸および／もしくは腹膜またはGI管内の他の位置の壁内への医薬品100の送達のためのシステム11は、選択された状態（単数または複数）の処置用の1つのもしくは1つより多い医薬品100を収容しているデバイス10を含むことができる。一部の実施形態において、前記システムは、図1bの実施形態に示すように、デバイス10と通信するための、本明細書に記載する携帯式デバイス13を備えることができる。システム11は

10

20

30

40

50

、図 1 c の実施形態に示すように、パッケージング 1 2 にパッケージされているシステム 1 1 と 1 セットの使用説明書 1 5 とを含むキット 1 4 として構成され得る。前記説明書は、1 つもしくは複数の事象、例えば、食事の摂取または生理計測、例えば血糖、コレステロールなどに関してデバイス 1 0 を使う時を患者に知らせることができる。かかる実施形態において、キット 1 4 は、選択された投与期間にわたっての、例えば、処置すべき状態に応じて 1 日、1 週間または何週間にもわたっての医薬品 1 0 0 のレジメンを収容している多数のデバイス 1 0 を備えることができる。

【0074】

カプセル 2 0 は、嚥下され、腸管を通過するようなサイズである。このサイズを、送達すべき薬物の量ならびに患者の体重および成人対小児利用に応じて調整することもできる。カプセル 2 0 は、内容積 2 4 と、ガイドチューブ 3 0 用サイズの 1 つのもしくは 1 つより多いアパーチャ 2 6 を有する外面 2 5 と備えている。デバイス 1 0 の他の構成要素（例えば、始動メカニズムなど）に加えて、前記内容積は、1 つもしくは複数の区画またはリザーバ 2 7 を備えることができる。当該技術分野において公知の様々な生体適合性ポリマーからカプセル 2 0 の 1 つもしくは複数の部分を製造することができ、この生体適合性ポリマーには様々な生分解性ポリマーが含まれ、これらの生分解性ポリマーは、好ましい実施形態では P G L A（ポリ乳酸 - c o - グリコール酸）を含み得る。他の好適な生分解性材料としては、本明細書に記載する様々な腸溶性材料、ならびにラクチド、グリコリド、乳酸、グリコール酸、パラジオキサノン、カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、カプロラクトン、およびこれらのブレンドおよびコポリマーが挙げられる。本明細書中でさらに詳細に説明するように、様々な実施形態において、カプセル 2 0 は、より容易に腸管を通過させられるより小さい断片 2 3 に制御可能に分解するように生分解性材料のシーム 2 2 を備えることができる。加えて、様々な実施形態において、前記カプセルは、蛍光透視法、超音波または他の医療画像診断法を用いるデバイスの定位のための様々な放射線不透過性またはエコー源性材料を含むことができる。具体的な実施形態において、前記カプセルのすべてまたは一部分は、図 1 a および 1 b の実施形態に示すように、放射線不透過性 / エコー源性マーカー 2 0 m を含むことができる。使用すると、かかる材料により、G I 管内のデバイス 1 0 の定位が可能になるばかりでなく、該デバイスの G I 管の通過時間の決定も可能になる。

【0075】

好ましい実施形態において、組織貫入部材 4 0 は、ガイドチューブ 3 0 内に位置し、該ガイドチューブ 3 0 は、小腸壁および / もしくは腹膜壁または G I 管の他の部分などの組織への部材 4 0 の進入を導き、支持するのに役立つ。組織貫入部材 4 0 は、典型的には中空針または他の類似の構造を含み、ならびに管腔 4 4 と腸管壁 I W の選択可能な深さに貫入するための組織貫入端 4 5 とを有する。部材 4 0 は、本明細書に記載する運動変換機 9 0 との係合のためのピン 4 1 も備えることができる。貫入深度は、部材 4 0 の長さ、本明細書に記載する運動変換機 9 0 の構成、ならびに部材 4 0 上への止めまたはフランジ 4 0 s の配置によって制御することができ、前記止めまたはフランジ 4 0 s は、一部の実施形態では、本明細書に記載するピン 4 1 に対応し得る。医薬品 1 0 0 は、典型的には管腔 4 4 を通って組織に送達される。多くの実施形態において、管腔 4 4 には所望の医薬品 1 0 0 が事前にパッケージされており、該医薬品 1 0 0 は、送達部材 5 0 または他の前進手段を用いて（例えば、部材 4 0 のしぼめることができる実施形態に加えられる力によって）該管腔から進出させられる。代案として、医薬品 1 0 0 をカプセル 2 0 の別の位置 / 区画から管腔 4 4 に進入させることができる。一部の実施形態では、組織貫入部材 4 0 のすべてまたは一部分を医薬品 1 0 0 自体から製造することができる。これらの実施形態および関連実施形態において、前記医薬品は、挿入後に腸壁（例えば、小腸壁および / または腹膜壁）に貫入し、該腸壁内に留置されるように構成された（返しを伴うまたは伴わない）針またはダーツのような構造または尖った末端を有する他の細長い構造を有する場合がある。前記ダーツを前記医薬品、用量、および腸壁への所望の貫入深度に応じて、サイズ調整および造形することができる。製薬技術分野において公知の様々な圧縮成形法を用いて

、医薬品 100 をダーツ、ペレットまたは他の形状にすることができる。

【0076】

様々な実施形態において、デバイス 10 は、図 7 a および 7 b の実施形態に示すように第二 42 および第三 43 の組織貫入部材 40 を備えることができるが、追加の部材も企図される。各組織貫入部材 40 を使用して、同じまたは異なる医薬品 100 を送達することができる。好ましい実施形態では、医薬品 100 の送達中に腸壁 I W 上にカプセルを係留するために、組織貫入部材 40 をカプセル 20 の外周 21 の周囲に実質的に対称に割り当てることができる。かかる方法でのカプセル 20 の係留は、医薬品の送達中に発生する蠕動収縮によってカプセルが転置されるかまたは動かされる尤度を低下させる。具体的な実施形態では、係留力の量を、小腸の蠕動収縮中に加えられる典型的な力に合せることができる。湾曲した形状または弓形形状を有するように構成された組織貫入部材 40 の一部またはすべてによって係留をさらに助長することができる。

10

【0077】

送達部材 50 は、組織貫入部材管腔 44 を通って医薬品 100 を前進させ、腸壁 I W に進入させるように構成される。したがって、送達部材 50 の少なくとも一部分は、組織貫入部材管腔 44 内を前進可能であり、したがって、部材 50 は、送達部材管腔 44 に内嵌するように構成されたサイズおよび形状（例えば、ピストン様形状）を有する。

【0078】

一部の実施形態において、前記送達部材の遠位端 50 d（組織に進入させる末端）は、プランジャ要素 51 を有することができるが、このプランジャ要素 51 は、医薬品を組織貫入部材管腔 44 内に前進させ、また該管腔とのシールを形成する。プランジャ要素 51 は、送達部材 50 に内蔵され得るか、または送達部材 50 に取り付けられ得る。好ましくは、送達部材 50 は、針管腔 44 内の固定距離を進んで、固定または定量用量の薬物を腸壁 I W 内に送達するように構成される。これは、送達部材の直径の選択（例えば、直径を遠位方向に漸減させることができる）、組織貫入部材の直径（その遠位端で狭くすることができる）、止めの使用、および / または始動のメカニズムのうちの 1 つもしくは複数によって達成することができる。しかし、一部の実施形態では、G I 管内での 1 つのもしくは複数の感知条件などの様々な因子に応答して部材 50 の行程または進行距離を原位置で調整することができる。原位置での調整は、始動メカニズム 60 の電気機械式実施形態に連結されたロジックリソース 29（制御装置 29 c を含む）の使用によって達成することができる。これにより、医薬品の様々な用量、および / または医薬品を腸壁に注入する距離の変化が可能になる。

20

30

【0079】

組織貫入部材 40 または送達部材 50 の少なくとも一方に始動メカニズム 60 を連結させることができる。この始動メカニズムは、組織貫入部材 40 を腸壁 I W 内の選択可能な距離に進入させるように構成されることはもちろん、送達部材を前進させて医薬品 100 を送達し、その後、その組織貫入部材を腸壁から退出させるようにも構成される。様々な実施形態において、始動メカニズム 60 は、解放要素 70 によって解放されるように構成されるスプリング負荷型メカニズムを含む場合がある。好適なスプリング 80 としては、コイル（円錐形のスプリング）とリーフスプリングの両方を挙げることができるが、他のスプリング構造も企図される。特定の実施形態では、スプリング 80 を実質的に円錐形にして、圧縮状態のスプリング長をさらにスプリングの圧縮長が数コイル（例えば、2 もしくは 3）程度またはたった 1 コイル程度の厚みであるポイントまで低減させることができる。

40

【0080】

特定の実施形態において、始動メカニズム 60 は、図 2、4 および 8 a ~ 8 c の実施形態に示すように、スプリング 80、第一の運動変換機 90、および第二の運動変換機 94、および軌道部材 98 を含むことができる。解放要素 70 は、スプリング 80 に該スプリングを圧縮状態で保持するように連結されるので、該解放要素の分解によって該スプリングは解放される。スプリング 80 を解放要素 70 に掛け金または他の接続要素 81 によ

50

て連結することができる。第一の運動変換機 90 は、組織貫入部材 40 を腸壁または他の組織に進入させ、腸壁または他の組織から退出させるようにスプリング 80 の運動を変換するように構成される。第二の運動変換機 94 は、送達部材 50 を組織貫入部材管腔 44 に進入させるようにスプリング 80 の運動を変換するように構成される。運動変換機 90 および 94 は、スプリングによって押され、変換機 90 の軌道部材管腔 99 に内嵌しているロッドまたは他の軌道部材 98 に沿って進む。軌道部材 98 は、変換機 90 の経路へ導くのに役立つ。変換機 90 および 94 は、所望の運動を生じさせるように組織貫入部材 40 および / または送達部材 50 と (直接または間接的に) 係合している。それらは、スプリング 80 のその長軸に沿った運動を組織貫入部材 40 および / または送達部材 50 の直交する運動に変換するように、形状および他の特徴が構成されているが、他の方向での変換も企図される。前記運動変換機は、くさび形状、台形形状または湾曲した形状を有し得るが、他の形状も企図される。特定の実施形態において、第一の運動変換機 90 は、図 2、3 および 4 の実施形態に示すように、台形形状 90 t を有し、および溝孔 93 を含み、該溝孔 93 は、該溝孔の中を進む前記組織貫入部材上のピン 41 と係合し得る。溝孔 93 は、変換機 90 の全形状と全く同じかまたは、そうでなければ該全形状に相当する台形形状 93 t を有する場合もある。溝孔 93 は、前記台形の上り勾配部分 91 の間は組織貫入部材 40 を押すのに役立ち、その後、下り勾配部分 92 の間はそれを引っ張り戻すのに役立つ。1 つの変形実施形態において、運動変換機 90 および 94 の一方または両方は、カムまたはカム様デバイスを含むことができる (図示なし)。前記カムをスプリング 80 によって回転させて、組織貫入部材および / または送達部材 40 および 50 と係合させることができる。カプセル 10 に内嵌するための選択された量の小型化を可能にするために当該技術分野において公知の様々な MEMS ベースの方法を用いて、運動変換機 90 および 94 をはじめとするメカニズム 60 の 1 つもしくは複数の構成要素 (ならびにデバイス 10 の他の構成要素) を製造することができる。また、本明細書に記載するように、当該技術分野において公知の様々な生分解性材料からそれらを形成することができる。

10

20

30

40

【 0081 】

他の変形実施形態において、始動メカニズム 60 は、電気機械式デバイス / メカニズム、例えば、ソレノイドまたは圧電デバイスも含むことができる。1 つの実施形態において、メカニズム 60 に使用される圧電デバイスは、非展開状態および展開状態を有する造形された圧電素子を含むことができる。この素子が電圧の印加により展開状態になり、その後、電圧の除去または電圧の他の変化により非展開状態に戻るように、この素子を構成することができる。本実施形態および関連実施形態は、前記組織貫入部材を前進させ、その後それを引き抜くという両方をするための始動メカニズム 60 の往復運動を可能にする。カプセル周囲の小腸の蠕動収縮によるカプセル 20 の圧縮から起こる変形などの機械的変形によって電圧を発生させる圧電ベースのエネルギー変換機または電池を使用して発生させて、前記圧電素子のための電圧を得ることができる。圧電ベースのエネルギー変換機のさらなる説明は、米国特許出願第 12 / 556, 524 号において見つけることができ、該米国特許出願は、あらゆる目的で参考として本明細書に完全に援用される。1 つの実施形態において、組織貫入部材 40 の展開は、実際には圧電素子用の電圧を発生させるための機械的エネルギーを提供する小腸の蠕動収縮から誘発され得る。

【 0082 】

解放要素 70 は、典型的に、始動メカニズム 60 および / または該始動メカニズムに連結されたスプリングに連結される ; しかし、他の構成も企図される。好ましい実施形態において、解放要素 70 は、図 2 の実施形態に示すように、スプリング 80 に連結されており、スプリング 80 は、カプセル 20 内に該スプリングが圧縮状態 85 で保持されるように位置する。解放要素 70 の分解は、スプリング 80 を解放して、始動メカニズム 60 を始動させる。したがって、解放要素 70 は、かくしてアクチュエータ 70 a として機能することができる (アクチュエータ 70 は、スプリング 80、およびメカニズム 60 の他の要素も含むことがある)。さらに下で説明するように、解放要素 70 / アクチュエータ 70 a は、治療剤製剤 100 をカプセル 20 に収容している第一の構成、および該治療剤製

50

剤を該カプセルから進出させて小腸壁および／もしくは腹膜壁または腸管内の他の管腔壁内に進入させる第二の構成を有する。

【0083】

多くの実施形態において、解放要素70は、小腸または大腸内の化学的条件、例えばpHへの曝露により分解するように構成された材料を含む。典型的に、解放要素70は、小腸内の選択されたpH、例えば、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、8.0、またはそれより大きいpHへの曝露により分解するように構成される。前記解放要素を、例えば7.0から7.5などの特定のpH範囲内で分解するように構成することもできる。特定の実施形態では、解放要素70が分解するpH（本明細書では分解pHと定義する）を送達すべき特定の薬物について選択して、その選択されたpHに対応する小腸内の位置でその薬物を放出させることができる。さらに、多数の医薬品100を有するデバイス10の実施形態について、該デバイスは、第一のpHで分解するように構成された第一の解放要素70（第一の薬物を送達するための始動メカニズムに連結されている）、および第二のpHで分解するように構成された第二の解放要素70（第二の薬物を送達するための始動メカニズムに連結されている）を備えることができる（様々な数の薬物のためのさらなる数の解放要素が企図される）。

10

【0084】

解放要素70を小腸（または他のGI位置）内の他の条件に応じて分解するように構成することもできる。特定の実施形態では、解放要素70を小腸内の流体における特定の化学的条件、例えば、食事（例えば、脂肪、デンプンまたはタンパク質を含有する食事）の摂取後に発生する条件に応じて分解するように構成することができる。かくして、医薬品100の放出を食事の摂取と実質的に同調させるかまたは別様にタイミングを合わせることができる。

20

【0085】

様々なアプローチが解放要素70の生分解について企図される。特定の実施形態において、小腸（またはGI管内の他の位置）内での1つもしくは複数の条件からの解放要素70の生分解を次のアプローチのうちの1つもしくは複数によって達成することができる：i）解放要素のための材料の選択、ii）それらの材料の架橋量、およびiii）解放要素の厚みおよび他の寸法。より少ない架橋量およびまたはより薄い寸法は、分解速度を増加させることができ、逆もまた真である。解放要素のための好適な材料は、生分解性材料、例えば、腸内のより高いpHへの曝露により分解するように構成されている様々な腸溶性材料を含み得る。好適な腸溶性材料としては、次のものが挙げられるが、それらに限定されない：酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、共重合メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステルならびに当該技術分野において公知の他の腸溶性材料。選択された腸溶性材料を1つのもしくは1つより多い他のポリマーと共重合させてまたは別様に組み合わせ、生分解に加えて多数の他の特定の材料特性を得ることができる。かかる特性としては、限定ではないが、剛性、強度、可撓性および硬度を上げることができる。

30

【0086】

代替実施形態において、解放要素70は、フィルムまたはプラグ70pを含むことができ、該フィルムまたはプラグ70pは、ガイドチューブ30に外嵌するかまたは別様にガイドチューブ30をブロックし、該ガイドチューブの内部に組織貫入部材40を保持する。これらの実施形態および関連実施形態において、組織貫入部材40は、解放要素が十分に分解されると該組織貫入部材を解放し、その後その組織貫入部材がガイドチューブから飛び出して腸壁に貫入するような、スプリング負荷型始動メカニズムに連結される。さらに他の実施形態では、組織貫入部材40を適所に保持する掛け金として機能するように解放要素70を造形することができる。これらの実施形態および関連実施形態において、前記解放要素は、カプセル20の外部に位置する場合もあり、内部に位置する場合もある。後者の場合、カプセル20および／またはガイドチューブ30は、解放要素の分解を可能

40

50

にするために該カプセル内に腸液が入ることを可能にする。

【0087】

一部の実施形態において、小腸内のカプセルの存在を検出するセンサ67、例えばpHセンサ68または他の化学的センサによって始動メカニズム60を始動させることができる。そのとき、センサ67は、始動メカニズム60に、または始動メカニズム60に連結された電子制御装置29cにシグナルを送信して、該メカニズムを始動させることができる。pHセンサ68の実施形態は、電極ベースのセンサを含み得るか、または、それは、機械ベースのセンサ、例えば、小腸内の選択されたpHもしくは他の化学的条件への曝露により縮むかもしくは伸びるポリマーであり得る。関連実施形態において、拡張可能/伸縮可能センサ67は、該センサの伸長または収縮からの機械的な動きを用いることにより

10

【0088】

小腸（またはGI管内の他の位置）内のデバイスを検出するためのもう1つの実施形態によると、センサ67は、腸管内の特定の位置内でカプセル20が受けている蠕動収縮の数を検出するための歪ゲージなどの圧力/力センサを含むことができる（かかる実施形態において、カプセル20は、望ましくは、蠕動収縮中に小腸によって挟持されるようなサイズである）。GI管内の異なる位置は、異なる数の蠕動収縮を有する。小腸は、毎分12から9回の間の収縮を有し、小腸の長さを下につれてその頻度が減少する。したがって、1つもしくは複数の実施形態によると、蠕動収縮数の検出を用いて、カプセル20が小腸内にあるかどうかを決定することができるばかりでなく、小腸内の相対位置も決定

20

【0089】

内部起動薬物送達（例えば、解放要素および/またはセンサの使用）の代案または補足として、一部の実施形態において、ユーザーは、当該技術分野において公知のRF、磁気または他のワイヤレスシグナル送信手段によって医薬品100を送達するための始動メカニズム60を外部から起動させることができる。これらの実施形態および関連実施形態において、ユーザーは、図1bの実施形態に示すような携帯式通信デバイス13（例えば、携帯式RFデバイス、例えば携帯電話）を使用して、デバイス10からの受信シグナル17を送信することができる。かかる実施形態において、嚥下可能なデバイスは、トランスミッタ28、例えばRFトラシーバチップまたは他の類似の通信デバイス/回路部品を含むことができる。携帯式デバイス13は、シグナル送信手段を含むばかりでなく、デバイス10が小腸にまたはGI管内の他の位置にあるときユーザーに情報を与える手段も含むことができる。後者の実施形態を、シグナル送信のためにトランスミッタ28に連結されたロジックリソース29（例えば、プロセッサ29）を使用することによって実行して、いつデバイスが小腸または他の位置にあるかを検出して（例えば、センサからの入力をシグナル送信することにより）ユーザーにシグナル送信（*signal*）することができる。ロジックリソース29は、そのプロセスの1つもしくは複数の態様を制御するための制御装置29cを（ハードウェアまたはソフトウェアのいずれかで）備えることができる。同じ携帯式デバイスを、始動メカニズム60が起動され、選択医薬品100が送達されたとき（例えば、プロセッサ29およびトランスミッタ28を使用して）ユーザーに警告するように構成することもできる。かくして、ユーザーに、医薬品100が送達されたことの確認が提供される。これにより、ユーザーが他の適切な薬物/治療剤を摂取することはもちろん、他の関連した決定を行うこと（例えば、糖尿病患者が食事を食べるかまたは食べないか、およびいかなる食物を食べるべきか）も可能になる。始動メカニズム60に優先して嚥下可能なデバイス10にシグナルを送信するように前記携帯式デバイスを構成することもでき、その結果、医薬品100の送達を防止するか、遅延させるか、または加速させるように前記携帯式デバイスを構成することもまたできる。使用すると、かかる実施形態により、他の症状および/または患者の行動（例えば、食事を食べること、寝入ることを決めること、運動など）に基づいて医薬品の送達を防止するか、遅延させるか、または

30

40

50

加速させることへのユーザーの介在が可能になる。ユーザーは、カプセルを嚥下してから選択期間後に、始動メカニズム 60 を外部から起動させることもできる。その期間を、食物がユーザーの G I 管を通して該管内の特定の位置、例えば小腸に移動するための典型的な通過時間または通過時間の範囲に相関させることができる。

【0090】

特定の実施形態において、カプセル 20 は、図 10 a および 10 b の実施形態に示すように、G I 管の通過を助長するような選択可能なサイズおよび形状のカプセル片 23 を生じさせるように制御可能に分解する生分解性材料のシーム 22 を備えることができる。シーム 22 は、図 10 の実施形態に示すように、生分解を加速させるために流体がシームの中に入るための細孔または他の開口部 22 p も含むことができる。シーム 22 の生分解を加速させるための他の手段としては、シームへプレストレスを加えること、および / または図 10 の実施形態にも示すようにシームに穿孔 22 f を備えさせることを挙げることができる。さらに他の実施形態では、シーム 22 は、外部からまたは内視鏡（または他の低侵襲法）により施される超音波を使用してカプセルをより小さい断片に分解することができる超音波エネルギー、例えば高周波超音波（HIFU）の吸収によって容易に分解される材料で構築され得、そして / または、前述のようにして容易に分解される構造を有し得る。

10

【0091】

シーム 22 のための好適な材料としては、本明細書に記載する 1 種もしくは複数種の生分解材料、例えば PGLA、グリコール酸などを挙げることができる。ポリマー技術分野において公知の様々な接合法、例えば、成形、ホットメルト接合などを用いてカプセルボディ 20 にシーム 22 を取り付けることができる。加えて、同じく生分解性材料から製造されるカプセル 20 の実施形態については、シーム 22 のより急速な生分解を次のうちの 1 つもしくは複数によって達成することができる：i) より急速に生分解される材料からのシームの製造、ii) シームへプレストレスを与えること、または iii) シームへの穿孔。G I 管内で嚥下可能なデバイスの制御分解を生じさせるために生分解性シーム 22 を使用するという概念を他の嚥下可能なデバイス、例えば嚥下可能なカメラ（または他の嚥下可能な撮像デバイス）に応用して、G I 管通過を助長し、かかるデバイスが G I 管内に固着される尤度を低下させることができる。したがって、生分解性シーム 22 の実施形態を嚥下可能な撮像デバイスおよび他の嚥下可能なデバイスに適合させることができる。

20

30

【0092】

本発明のもう 1 つの態様は、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 の 1 つもしくは複数の実施形態を使用する G I 管壁への薬物および他の治療剤の（医薬品 100 の形態での）送達方法を提供する。ここで、かかる方法の例示的实施形態を説明することにする。説明する薬物送達実施形態は、小腸 S I 内で行われる。しかし、これが例示的なものであること、ならびに胃および大腸をはじめとする G I 管内の多数の位置における薬物の送達に本発明の実施形態を使用することができることは理解されるはずである。論述を容易にするために、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 を本明細書では時としてカプセルと呼ぶことにする。上で説明したように、様々な実施形態において、デバイス 10 を密封パッケージング 12 の中にキット 11 としてパッケージングすることができ、該パッケージング 12 は、デバイス 10 および 1 セットの使用説明書 15 を備えている。患者が携帯式デバイス 13 を使用している場合、該患者は、手作業で、または説明書 15 またはパッケージング 12 上にあるバーコード 18（もしくは他の識別表示 18）によってデバイス 13 にデータを入力するようにとの指示を受けることができる。バーコードを使用する場合、患者は、デバイス 13 上のバーコードリーダ 19 を使用してバーコードをスキャンすることになるだろう。パッケージング 12 を開け、説明書 15 を読み、一切の必要データを入力した後、患者は、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 の実施形態を嚥下する。薬物に応じて、患者は、食事と共に（食事前、中もしくは後に）または生理計測に関連してデバイス 10 を使うことができる。カプセル 20 は、図 11 の実施形態に示すように、蠕動作用によって G I 管を通過するようなサイズであり、患者の胃 S を通って小腸 S I へと進む。本発明の 1 つもしくは

40

50

は複数の実施形態によると、小腸に入ると、解放要素 70 は、小腸内の塩基性 pH（または小腸に特有の他の化学的もしくは物理的条件）によって分解されて、始動メカニズム 60 を始動させ、医薬品 100 を小腸 S I の壁内に送達する。中空針または他の中空組織貫入部材 40 を含む実施形態については、始動メカニズム 60 を使用して針 40 を腸壁 I W の粘膜内の選択距離に進入させることによって医薬品送達が遂行され、その後、送達部材 50 の前進により針管腔 40 を通して医薬品を注入する。（例えば、スプリングの反動により）送達部材 50 を退出させ、その後、針 40 を退出させてカプセルのボディ内に戻し、それによって腸壁から取り外す。多数の針を有するデバイス 10 の実施形態については、第二または第三の針 42、43 も使用して、追加用量の同じ薬物または別々の薬物 101 を送達することができる。針前進を実質的に同時に行うことができるか、または逐次的に行うことができる。多数の針を使用する好ましい実施形態では、針前進を実質的に同時に行って、薬物送達中、小腸内にデバイス 10 を係留することができる。

10

【0093】

医薬品送達後に、デバイス 10 は、大腸 L I をはじめとする腸管を通過し、最終的には排泄される。生分解性シーム 22 または他の生分解性部分を有するカプセル 20 の実施形態については、図 9 a および 9 b の実施形態に示すように、カプセルが腸管内でより小さい断片に分解されて、腸管通過および腸管からの排泄を助長する。生分解性組織貫入針 / 部材 40 を有する特定の実施形態では、針が腸壁に固着されるはずである場合、該針が生分解して該壁からカプセル 20 を放出する。

20

【0094】

センサ 67 を備えているデバイス 10 の実施形態については、始動メカニズム 60 および / または該始動メカニズムに連結されたプロセッサ 29 / 制御装置 29 c にシグナルを送信するセンサによってメカニズム 60 の始動を遂行することができる。外部始動能力を備えているデバイス 10 の実施形態については、ユーザーは、カプセルを嚥下してから選択期間後に、始動メカニズム 60 を外部から起動させることができる。その期間を、食物がユーザーの G I 管を通過して該管内の特定の位置、例えば小腸に移動するための典型的な通過時間または通過時間の範囲に相関させることができる。

30

【0095】

上記方法の 1 つもしくは複数の実施形態を、様々な疾患および状態を処置するための治療有効量の様々な薬物および他の治療剤 101 を含有する製剤 100 の送達に用いることができる。これらには、別の方法では胃内での化学的分解に起因して注射を必要とする多数の大分子ペプチドおよびタンパク質が含まれる。患者の体重、年齢または他のパラメータについて個々の薬物の投薬量を用量設定することができる。また、本発明の 1 つもしくは複数の実施形態によって送達したとき、所望の効果または治療効果を達成するための薬物 101（例えば、血糖調節のためのインスリン）の用量は、従来の経口送達によって薬物が送達された場合（例えば、胃で消化され小腸壁を通して吸収される嚥下可能なピル）に必要とされる量未満であり得る。これは、胃内の酸および他の消化液によって薬物が分解されないこと、および薬物のほんの一部分のみとは対照的に、すべてが小腸（または腸管の他の管腔、例えば大腸、胃など）の壁内に送達されることに起因する。薬物 101 に応じて、製剤 100 で送達される用量 102 は、所望の治療効果（例えば、血糖調節、発作調節など）を達成するために従来の経口送達（例えば、ピル）によって送達される用量の 100 から 5 % の範囲であり得るが、よりいっそう少ない量も企図される。特定の用量低減は、特定の薬物、従来の経口的な方法のために G I 管で起こる分解の量、投薬の頻度对本明細書に記載される嚥下可能なカプセルの実施形態を使用した投薬、処置される状態ならびに患者の体重、年齢および状態に基づいて用量設定することができる。（腸管内での分解レベルが分かっている）一部の薬物については、標準的用量低減を用いることができる（例えば、10 から 20 %）。より分解されやすく、かつ吸収不良である薬物については、より大量の用量低減を用いることができる。かくして、摂取用量が低下するので、デバイス 10 によって送達される特定の薬物（単数または複数）の潜在的毒性および他の副作用（例えば、胃痙攣、過敏性腸、出血など）を低減させることができる。そしてまた、

40

50

これは、患者の重症度と副作用発生率の両方が低減されるので、患者コンプライアンスを向上させる。薬物 101 の用量低減を利用する実施形態のさらなる恩恵としては、患者がその薬物に対する耐性を発現する（より高い用量を必要とする）尤度低減および、抗生物質の場合には、患者が耐性菌株を発生させる尤度の低減が挙げられる。また、小腸のセクション（複数）が除去されたかまたはその動作（例えば、消化）長が有効に短縮された、胃バイパス術および他の手技を受けている患者については、他の用量低減レベルを達成することができる。

【0096】

単一薬物の送達に加えて、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 およびそれらの使用方法の実施形態を用いて、多数の状態の処置または特定の状態の処置のための複数の薬物（例えば、HIV AID S 処置のためのプロテアーゼ阻害剤）を送達することができる。使用すると、かかる実施形態により、患者は、特定の状態（単数または複数）のために多数の医薬品を摂取しなければならない必要性をなしで済ませることができる。また、上記実施形態は、2 種のもしくは 2 種より多い薬物のレジメンが小腸内に、そしてしたがってほぼ同時に血流内に送達され、吸収されることを助長するための手段を提供する。化学組成、分子量などが異なるので、薬物は、腸壁を通して異なる速度で吸収され得、その結果、異なる薬物動態分布曲線が生じ得る。本発明の実施形態は、実質的に同時に所望の薬物混合物を注射することによりこの論点に対処する。そしてまた、このことが薬物動態を向上させ、したがって、選択された薬物混合物の効力を向上させる。加えて、多数の薬物を摂取する必要性をなくすことは、認知または身体能力障害を有する者を含めて、1 つもしくは複数の長期慢性状態を有する患者にとって特に有益である。

【0097】

様々な用途において、上記方法の実施形態を用いて、薬物および治療剤 101 を含む製剤 100 を送達して、多数の医学的状态および疾患の処置を提供することができる。本発明の実施形態で処置することができる医学的状态および疾患としては、限定ではないが、癌、ホルモン状態（例えば、甲状腺機能低下 / 亢進、成長ホルモン状態）、骨粗鬆症、高血圧、高コレステロールおよびトリグリセリド、糖尿病および他のグルコース調節障害、感染（局所または全身性、例えば、敗血症）、癲癇および他の発作障害、骨粗鬆症、冠不整脈（動脈性および静脈性両方）、冠動脈虚血、貧血または他の類似の状態を挙げることができる。さらに他の状態および疾患も企図される。

【0098】

多くの実施形態において、抗体または他の治療剤の注射（または他の非経口送達形態、例えば坐剤）の必要は無いものの、その代り、小腸壁および / もしくは腹膜壁または GI 管の他の部分の壁内に送達される治療剤のみに依存して、特定の疾患または状態の処置を行うことができる。類似して、患者は、従来の経口形態の薬物または他の治療剤を摂取する必要はないが、重ねて、嚥下可能なカプセルの実施形態を用いる小腸壁および / または腹膜壁内への送達にしか依存しなくてもよい。他の実施形態では、小腸壁および / または腹膜壁内に送達される治療剤（単数または複数）を注射用量の該剤と共に送達することができる。例えば、患者は、嚥下可能なカプセルの実施形態を用いて日用量の治療剤を摂取することができるが、ただ数日ごとにまたは患者の状態（例えば、高血糖）が必要とするときに注射用量を摂取する必要があるだけである。経口形態で旧来送達されている治療剤についても同じことが言える（例えば、患者は、前記嚥下可能なカプセルを摂取することができ、そして必要に応じて従来の経口形態の剤を摂取することができる）。かかる実施形態で送達される投薬量（例えば、嚥下され注射される用量）を必要に応じて用量設定することができる（例えば、標準用量応答曲線および他の薬物動態法を用いて適切な投薬量を決定することができる）。また、従来の経口手段によって送達することができる治療剤を使用する実施形態については、嚥下可能なカプセルの実施形態を使用して送達される用量は、胃内でまたは腸管の他の部分の中でその剤の分解が殆どまたは全くないので、その剤の経口送達のために通常施される投薬量より下に用量設定することができる（この場合もまた、標準用量応答曲線および他の薬物動態法を適用することができる）。

【0099】

ここで、様々な疾患および状態の処置のために1種もしくは複数種の薬物または他の治療剤101を含有する製剤100の様々な実施形態を投薬量に関して説明することにする。特定の治療剤およびそれぞれの投薬量を含めてこれらの実施形態が例示的なものであること、および製剤100が、デバイス10の様々な実施形態を用いて腸管における管腔壁（例えば、小腸壁）内への送達用に構成される、本明細書に記載する多数の他の治療剤（ならびに当該技術分野において公知のもの）を含み得ることは、理解されるはずである。前記投薬量は、本明細書に記載するものより多くても、少なくてもよく、そして、本明細書に記載するかまたは当該技術分野において公知の1つもしくは複数の方法を用いて前記投薬量を調整することができる。

10

【0100】

一群の実施形態では、治療剤製剤100は、1つまたは複数の成長障害ならびに創傷治療の処置のために、治療有効量の成長ホルモンを含むことができる。1つの実施形態では、製剤100は、約0.1~4mgの範囲内の治療有効量の成長ホルモンを含有することができ、特定の範囲は0.1~1、1~4、1~2および2~4mgであり、なおより大きな範囲が企図される。特定の用量は、以下の因子の1つまたは複数に基づいて用量設定することができる：i) 処置される特定の状態およびその重症度（例えば、高コレステロール血症または脂質異常症のレベルおよび特定のタイプ）；ii) 患者の体重；iii) 患者の年齢；ならびにiv) 投薬の頻度（例えば、1日1回対1日2回）。

20

【0101】

公知の薬物送達システムの薬物送達組成物および構成要素を、本明細書に記載する本発明の一部の実施形態において利用することおよび/または本明細書に記載する本発明の一部の実施形態での使用のために改良することができる。例えば、薬物パッチで皮膚表面を通して薬物を送達するために使用されるマイクロニードルおよび他のマイクロ構造物は、改良され得、本明細書に記載するカプセル内に備えられ得、そして、代わりに胃腸管の管腔壁、例えば小腸壁および/または腹膜壁に、薬物製剤を送達するために使用され得る。好適なポリマーマイクロニードル構造物、例えばMicroCor（商標）マイクロ送達システム技術は、カリフォルニアのCoriumから市販されている。処方物または成分をはじめとするMicroCor（商標）パッチ送達システムの他の構成要素も、本明細書に記載するカプセルに組み込むことができる。あるいは、望ましい薬物放出特性を有する所望の形状（例えば、本明細書に記載する放出可能な組織貫入形状）を生じさせるための、ポリマーまたは他の薬物送達マトリックスと選択薬物および他の薬物製剤成分との組み合わせを処方するために、様々なプロバイダーを商業的に利用することができる。かかるプロバイダーとしては、例えば、Corium、ミネソタのSurModics、シンガポールのBioSensors International、またはこれらに類するものを挙げることができる。

30

【0102】

本明細書に記載される治療組成物の様々な実施形態の1つの利点および特徴は、嚥下可能なカプセルまたは他の嚥下可能なデバイスに封入されるかまたはさもなければ収容されることによって、抗体（例えば、アリロクマブなどのAP抗体）または他の生物学的（例えば、ペプチドまたはタンパク質）薬物のペイロードが、胃腸（GI）管内でのペプチダーゼおよびプロテアーゼの作用による分解および加水分解から保護されることである。これらの酵素は、生体系のいたるところに遍在する。GI管にはプロテアーゼがとりわけ豊富であり、プロテアーゼの機能は、食事の中の複雑なタンパク質およびペプチドをより小さいセグメントに分解し、アミノ酸を放出することであり、その後、前述のアミノ酸は腸から吸収される。本明細書に記載するデバイスおよび組成物は、これらのGIプロテアーゼの作用から治療ペプチド、抗体または他のタンパク質を保護するように、ならびに前述のペプチドまたはタンパク質負荷量を直接腸壁内に送達するように設計される。GIプロテアーゼの作用からタンパク質またはペプチド負荷量を保護するのに役立つ、本明細書に記載する組成物の様々な実施形態には2つの特徴がある。第一に、特定の実施形態におい

40

50

て、展開エンジンおよび機械部分を収容しているカプセルシェルは、胃の低 pH でのカプセルの溶解を防止するカプセルの外面の pH 感受性コーティングのおかげで、それが十二指腸セグメントおよび十二指腸下腸セグメントに到達するまで溶解しない。第二に、特定の実施形態において、中空ポリマーマイクロ槍（例えば、ポリエチレンオキシド、マルトース、シリコンなど）が実際の治療ペプチドまたはタンパク質を収容している；これらのポリマーマイクロ槍は、外部カプセルシェルが溶解するやいなや腸筋肉に貫入するように設計されており；そして、前述のマイクログン自体が腸筋肉壁にゆっくりと溶解して薬物負荷量を放出する。それ故、前記ペプチドまたは抗体のタンパク質負荷量は、G I プロテアーゼの作用に曝露されず、したがって、G I 管内でタンパク質加水分解により分解されない。これは次に、上記のアプローチの片方または両方が使用されず、ペプチドまたはタンパク質が G I プロテアーゼに曝露される場合に予想されることに対して、治療ペプチドまたはタンパク質の高いバイオアベイラビリティに寄与する。特に、抗体を含む組成物の実施形態の場合、そのようなアプローチは、標的抗原（例えば、サイトカインの PCSK9 ファミリーの 1 つまたは複数のメンバー）にそれが結合することを可能にする抗体の結合親和性および特異性を保存する。

10

20

30

40

50

【0103】

抗 PCSK9 抗体

上で論じたように、本発明の様々な実施形態は、いずれの場合も PCSK9 がその PCSK9 の受容体に付着することを阻止するように、PCSK9 分子またはその PCSK9 の受容体に結合することによって、PCSK9 の生物学的効果を弱める抗体または他の結合性タンパク質、ならびにその類似体および誘導体を含む治療組成物を提供する。

【0104】

PCSK9 分子に関する簡潔な説明が、次に提供される。この分子は、染色体 1 p 32 . 3 の上に位置する、12 エクソンを含む遺伝子によってコードされるセリンプロテアーゼである。それは 692 アミノ酸の前駆体（約 75 kDa）として肝臓および腸によって主に合成され、そこでは、シグナルペプチド（残基 1 ~ 30）およびプロドメイン（残基 31 ~ 152）が正規の N - H - S 触媒性三つ組を含有する触媒性ドメイン（残基 153 ~ 451）および続く C 末端ドメイン（残基 452 ~ 692）に先行する。Pro - PCSK9 は小胞体において Q152 と S153 残基の間で自己触媒的分子内プロセッシングを経て、成熟した酵素を形成する（約 62 kDa）。PCSK9 の成熟および分泌のために、プロドメインの切断が必要とされる。これは、プロドメインおよび触媒的に不活性の 62 kDa の PCSK9 部分が同時発現され、小胞体からゴルジ複合体への非共有結合 PCSK9 / プロドメイン複合体の流出を可能にし、それは LDLR 分解を最終的に促進した実験によって実証された。PCSK9 切断部位の中の天然に存在するアミノ酸置換（Q152H）が、あらゆる目的のために本明細書に完全に組み込まれる、Mayne J.T ら（「Novel loss-of-function PCSK9 variant is associated with low plasma LDL cholesterol in a French-Canadian family and with impaired processing and secretion in cell culture.」2011 年 Clin. Chem. 57 巻：1415 ~ 1423 頁）による論文に最近記載されていることは注目に値する。この突然変異は自己触媒的プロセッシングを阻止し、それによって PCSK9 分泌を妨げ、血漿中 LDL - C レベルの 48% の低減に関連している。切断の後、プロドメインは触媒性ドメインの鍵となるアミノ酸と水素結合を形成し、それによって PCSK9 の触媒性ポケットへの他の潜在的基質のアクセスを阻止する。LDLR 分解を促進する PCSK9 の能力は、したがってその触媒活性に非依存性であり、PCSK9 が、セリンプロテアーゼの間で特有の作用様式であるシャペロンとして機能することを示す。PCSK9 は自己集合を経て、より大きな LDLR 分解活性を有する PCSK9 ダイマーまたはトリマーを形成する。PCSK9 の機能獲得（GOF）突然変異の 1 つ（D374Y）は、強化された PCSK9 自己集合によって特徴付けられる。PCSK9 排出の主な経路は LDLR 結合を通すものであるが、PCSK9 クリアランスの LDLR 非依存性機構が存在しなければならない。マウスおよび正常脂質血対象では、PCSK9 の最高 30% は LDL - C に結合している。マウスでは、

PCSK9は高密度リポタンパク質(HDL)にも結合している。LDL-CへのPCSK9の結合のために、プロドメインのアミノ残基31~52が必要とされる。

【0105】

様々な実施形態により、そのような抗PCSK9抗体(本明細書におけるAP抗体)は、完全長抗体またはその抗原結合性部分に対応することができる。また、それらは、必ずしもそうとは限らないが、当技術分野で公知の方法を使用してヒトまたはヒト化抗体であるモノクローナル抗体を一般的に含む。本明細書において用いる場合、用語「抗体」は、4つのポリペプチド鎖、2つの重(H)鎖および2つの軽(L)鎖、またはIg分子の必須のエピトープ結合特徴を保持するその任意の機能的断片、突然変異体、変異体または誘導体で構成される任意の免疫グロブリン(Ig)分子を指す。また、本明細書において用いる場合、「エピトープ」は抗体への特異的結合が可能なタンパク質のセグメントまたは特徴を意味する。また、本明細書において用いる場合、「抗PCSK9抗体(AP抗体)」、「AP抗体部分」または「AP抗体断片」および/または「AP抗体変異体」などは、免疫グロブリン分子の少なくとも一部、これらに限定されないが、重鎖もしくは軽鎖の少なくとも1つの相補性決定領域(CDR)またはそのリガンド結合性部分、重鎖もしくは軽鎖可変領域、重鎖もしくは軽鎖定常領域、フレームワーク領域またはその任意の部分、または、本発明の抗体に組み込むことができるPCSK9受容体もしくは結合性タンパク質の少なくとも1つの部分を含む、任意のタンパク質またはペプチド含有分子を含む。そのようなAP抗体は、これらに限定されないが、そのような抗体が、PCSK9の活性もしくは結合の少なくとも1つ、またはPCSK9受容体の活性もしくは結合を、*in vitro*、*in situ*および/または*in vivo*でモジュレート、減少、増加、拮抗、アゴナイズ、軽減、緩和、ブロック、阻害、破棄および/または妨害する場合など、特異的リガンドに任意選択でさらに影響する。1つまたは複数の実施形態により、PCSK9抗体は、アリロクマブ(Regeneron/Sanofiから入手可能)、エボロクマブ(Amgenから)またはボコシズマブ(Pfizerから)の1つまたは複数に対応することができる。

【0106】

本発明の実施形態によって提供されるAP抗体または他の結合性タンパク質は、特に高コレステロール血症および他の関連した状態、例えば、脂質異常症、ならびに細動脈硬化および/または冠動脈、脳および末梢血管狭窄症および関連した状態を含む様々な形態の心血管疾患の処置のために有用である。処置できる高コレステロール血症の具体的な形態には、限定されずに、ヘテロ接合の家族性高コレステロール血症およびホモ接合の家族性高コレステロール血症が含まれる。そのような実施形態は、静脈内、皮下または筋肉内注射に対して有利である特定の薬物動態学的特性を有するAP抗体の送達をもたらす。それらは、より高い治療可能比、アレルギー性反応(例えば、アナフィラキシーショック; 筋痛および神経認知および眼科学的事象を含む、後者の2つはアリロクマブの臨床試験の間に観察される)の発生率の低減、ならびに、(皮下および/または筋肉内注射に対して)低減した免疫原性および/または免疫原性反応を含む恩恵の1つまたは複数を提供する投薬の使用も可能にする。一実施形態では、アレルギー性反応の低減した発生率は、標準の注射(例えば、筋肉内、静脈内等)対旧来の化合物のための経口送達により薬物を送達される患者集団でのそのような発生率の比較により、その後、本明細書に記載されるAP抗体の1つまたは複数(例えば、アリロクマブ、エボロクマブ、ボコシズマブ)等について患者集団においてアレルギー性反応の公知の発生率の予測される低減をモデル化するためにその低減を使用することによって、判定することができる。

【0107】

投薬量

1つまたは複数の実施形態により、嚥下可能なカプセルの1つまたは複数の実施形態を使用して投与されるAP抗体の投薬量は、必ずしもそうとは限らないが通常、治療有効量である。本明細書において用いる場合、「治療有効量」というフレーズは:i)患者における高コレステロール血症および/または脂質異常症の1つまたは複数の臨床上の測定(

例えば、血清コレステロールおよび/または脂質レベル)および/または症状における検出可能な改善;またはi i)患者において高コレステロール血症および/または脂質異常症の進行、例えば、i)動脈硬化の進行;i i)冠動脈狭窄症および/または虚血;または、i i i)末梢動脈狭窄症または虚血を阻害、阻止する、減少または遅延させるAP抗体の用量、をもたらす抗AP抗体の用量を意味する。様々な実施形態により、本発明の実施形態によって送達されるAP抗体の治療有効量は、約0.05mgから約200mg、の範囲内にあってよく、具体的な実施形態では、約0.05mg、約0.1mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約5mg、約7、約10mg、約11mg、約12mg、約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mgの抗PCSK9抗体である。

10

【0108】

アリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブを含むPCSK9中和タンパク質の実施形態

1つまたは複数の実施形態では、AP抗体は、アリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブならびにそれらの類似体および誘導体の1つまたは複数に対応することができる。アリロクマブは、PCSK9に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。それは、PCSK9に結合、阻害し、および/またはその活性を中和し、それは上記のように、アテローム硬化症および関連する虚血性心血管疾患(CVD)、例えば心筋梗塞および脳卒中の発生の危険因子である、LDL-コレステロールまたは高脂血症を低下させることと結びつけられている。臨床試験からの正の結果が発表され、FDAによる優先的な審査を受けた。

20

【0109】

臨床試験の間の単独療法としてのその使用から、アリロクマブは集中スタチン処置と同じくらいLDL-Cを低減することが示され、スタチンと併用すると、アリロクマブはLDL-Cの血清中レベルの低減を有意に強化した。例えば、アトルバスタチン10mgを毎日投与されたベースラインLDL-Cが100mg/dLの患者の間では、毎日80mgへのアトルバスタチンの増加はLDL-Cのさらなる17%の低下をもたらしたが、2週ごとのアリロクマブ150mgと一緒に毎日80mgへのアトルバスタチンの増加は、さらなる73%の低下をもたらした。アリロクマブ群は、プラセボ群と比較して、より高い率の注射部位反応(5.9%対4.2%)、筋痛(5.4%対2.9%)、神経認知事象(1.2%対0.5%)および眼科学的事象(2.9%対1.9%)を有した。事後分析では、主要な有害心血管事象(冠動脈性心疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、致死性もしくは非致死性虚血性脳卒中、または入院を必要とする不安定狭心症)の率は、プラセボでよりアリロクマブで低かった(1.7%対3.3%;危険率、0.52;95%信頼区間、0.31から0.90;公称P=0.02)。(ODYSSEY LONG TERM ClinicalTrials.gov番号、NCT01507831)。

30

【0110】

そのような処置のためのアリロクマブの用量は、嚥下可能なカプセル(本明細書に記載される)を含む嚥下可能なデバイスの様々な実施形態を使用して送達することができ、1日に約1から50mgの範囲内にあってよく、具体的な実施形態では1日に約5、10、20、25、30および40mgであってよい。高脂血症の処置のための好ましい実施形態では、嚥下可能なカプセルの実施形態を使用して送達されるアリロクマブの用量は、1日に約5から11mgの範囲内にあってよく、具体的な実施形態では様々な形態の高コレステロール血症および/または脂質異常症のために1日に5、5.5、6、7、8、9、10.0、10.5および10.7mgであってよい。エボロクマブまたはボコシズマブの片方または両方またはそれらの類似体および誘導体に対応するAP抗体を送達するための実施形態のために、類似の投与量を使用することができる。エボロクマブを使用する特定の実施形態では、様々な形態の高コレステロール血症および/または脂質異常症のため

40

50

に1日に5、6、7、8、9および9.3mgの用量を送達することができ、ホモ接合の家族性高コレステロール血症患者のために1日に14mgを送達することができる。ボコシズマブを使用する特定の実施形態では、様々な形態の高コレステロール血症および/または脂質異常症を処置するために、1日に7、8、9、10、10.7および11mgの用量を送達することができる。これらの用量は、一度にまたは1日の間にとられる、1つまたは複数の嚥下可能なカプセル（同時にとられる複数のカプセルを含む）によって送達することができる。これらおよび他の投薬では、毎日の用量は、注射（例えば、IV、筋肉内または皮下）または他の送達方法を通して投与することができる負荷投薬の後に開始することができる。用量は、患者の体重、年齢、状態の重症度、他の薬物との併用、薬物レジメンの期間、負荷投薬の量および所与の状態のための当技術分野で公知の治療効果指数の1つまたは複数に基づいて、個々の患者のために用量設定することができる。例えば、ボコシズマブの場合には、初期投薬は、血清中低密度リポタンパク質コレステロールにおける約40から60mg/dlの、具体的には約50から54mg/dlの範囲内の（LDL-C）の低減を達成するように調整することができる。対応して、選択されるAP抗体（例えば、アリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブ）の用量は、約10から80%の範囲内の、具体的な実施形態では20、30、40、46、50、60または70の、LDL-Cまたは血清中脂質のパーセント量を低減するように送達することができる。LDL-Cまたは脂質における所望の低減が達成された後、送達される抗体の投薬量を次に減少させるか、またはさもなければそれに応じて用量設定することができる。例えば、患者においてLDL-Cレベルが25mg/dlまで減少したならば、AP抗体の投薬量を次に低減することができる。さらに、関連した実施形態では、LDL-Cレベルの低減の多少のレベルが達成されたならば、送達の8から10週後に投薬量を約32%から約35%まで低減することができる。

10

20

30

40

50

【0111】

PCSK9中和タンパク質を使用したLDL-C低減のための併用療法の実施形態。

患者においてLDL-Cレベルを低減するための代替または追加の実施形態では、PCSK9中和タンパク質の（例えば、嚥下可能なカプセルの実施形態を使用した）経口送達は、LDL-Cレベルの低減のための様々な経口送達剤の使用を含む、そのような低減を達成するための他の療法と組み合わせることができる。LDL-C低減剤の経口送達用量は、嚥下可能なカプセルの実施形態を使用して患者がPCSK9中和タンパク質（例えば、アリロクマブなどのPN抗体）の経口用量をとる前、並行してまたはその後に、選択される時間を与えることができる。多くの実施形態では、経口送達されるLDL-C低減剤は、1つまたは複数のスタチンに対応することができる。特定の実施形態では、スタチンは、アトルバスタチンおよびその類似体に対応することができる。例えば、1つまたは複数の実施形態により、アトルバスタチンの経口送達される用量は、患者がPN抗体、例えばアリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブの嚥下可能な用量をとる前、間またはその後にとることができる。アトルバスタチンの用量は、1日に約10mgから80mgの範囲内にあってよい。使用上、アリロクマブおよびアトルバスタチンの経口送達などのそのような併用療法は、各医薬品単独の個々の投与で可能であるより、LDL-Cレベルの低減のさらなるレベルを提供することができる。例えば、アリロクマブのおよそ10.7mgの日投薬量と組み合わせたアトルバスタチンのおよそ80mgの日経口投薬量の場合、最高73%のLDL-Cレベルのさらなる低下を達成することができる。様々な実施形態により、患者におけるLDL-C低減の選択されるレベルを最適化またはさもなければ達成するために、経口送達されるPN抗体および他のLDL-C低減剤（例えば、アトルバスタチン）の用量は、お互いと比較して（様々な因子、例えば、患者の初期LDL-Cレベル、体重、年齢等によって）調整することができる。さらに、2つのLDL-C低減剤の用量およびそれらの送達時間は、LDL-C低減における相乗作用を達成するように調整することができる。1つまたは複数の実施形態により、そのような相乗作用および/またはLDL-C低減の最適化をもたらすための各薬剤の用量は、医薬品ごとの既知の用量応答曲線を使用し、次に、LDL-C低減の最適なレベルをもたらす用量を予測するため

の薬力学的および/または薬物動態学的モデルを使用することによって判定することができる。そのようなモデルは、指数関数、一次、二次、微分方程式または薬学もしくは生化学分野において公知である他のモデルの1つまたは複数に対応することができる。モデルは、例えば、タンパク質間相互作用ネットワーク（または、タンパク質の間の意図的な物理的または機能的関連に基づくPPIネットワーク）、例えば、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる、D. Chenら、Systematic Synergy Modeling: Understanding Drug Synergy From A Systems Biology Perspective, BMC Syst Biol. 2015年; 9巻: 56頁に記載されるものを含む、薬学および生物学的分野で公知である様々なネットワークモデルに対応することもできる。適するネットワークモデルの別の例には、強化されたペトリネット（EPN）モデル、例えば、あらゆる目的のために参照により本明細書に同じく組み込まれる、G. Jinら、An Enhanced Petri-Net Model To Predict Synergistic Effects Of Pairwise Drug Combinations From Gene Microarray Data, Bioinformatics, 27巻、13号310~316頁によって記載されるものが含まれる。さらに別のアプローチでは、LDL-C低減効果を最適化するために投薬量を予測するために、AP抗体および他のLDL-C低減剤の組合せを使用した用量反応曲線を次に作成して、上記モデルの1つまたは複数と一緒に使用することができる。

10

【0112】

PCSK9中和タンパク質の代替実施形態。

本発明の他の実施形態は、他のPCSK9中和タンパク質およびまたはポリペプチドの経口送達を企図し、それらはアドネクチン、模倣ペプチド、小分子阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびRNA干渉（RNA-i）化合物の1つまたは複数に対応することができる。適するアドネクチンには、BMS-962476が含まれる。適する模倣ペプチドには、EGF-ABペプチド断片、LDLR小断片およびLDLR DNA構築物が含まれる。適する小分子阻害剤には、SX-PCSK9が含まれる。適するアンチセンスオリゴヌクレオチドには、ISIS394814およびSPC4061が含まれる。適するRNA-i化合物には、ALN-PCS02が含まれる。具体的な分子、それらの特性、投薬量および供与源を含む、これらのおよび他のPCSK9中和タンパク質のさらなる記載は、図21に示す表に見出すことができる。

20

【0113】

腸壁または腸管の他の位置へのAP抗体の送達の恩恵。

使用時、上の1つまたは複数または状態の処置のために、腸の壁および/または腹膜壁および隣接組織（例えば、腹膜（peritoneum））または腸管（例えばより大きな腸）の他の標的部位へのAP抗体またはPNタンパク質の送達を提供する本発明の実施形態は、注射形態AP抗体、例えば、アリロクマブ、エボロクマブおよびボコシズマブを超えるいくつかの恩恵を提供する。そのような恩恵には、限定されずに以下を含めることができる：i) より高い治療可能比；ii) 以下の1つまたは複数を含む有害反応の発生率および重症度の低減：アナフィラキシーショックまたは他のアレルギー性反応（注射部位を含む）、注射部位のあざ、鼻咽腔炎、上気道感染、インフルエンザ、背部痛筋痛、神経認知事象および眼科学的事象；ならびに、免疫原性および/または免疫原性反応の減少。後の場合には、そのような免疫原性反応は、患者でAP抗体自体に対する抗体の発生をもたらし、効力の低減をもたらし、より高い用量の薬物および/または望ましくない免疫応答の必要をもたらすことができる。これらの恩恵は、i) 本発明の実施形態によって送達されるAP抗体（または、他のAP抗体またはPNタンパク質）のずっと小さい用量；ii) 用量は、毎週または毎月に対して毎日送達される；およびiii) 用量が血管内に対して経口的に送達されるという事実の1つまたは複数による。

30

40

【0114】

多くの実施形態では、本発明の実施形態によって経口送達されるAP抗体の投薬量の治療可能比は、注射によって（例えば、静脈内、筋肉内または皮下等に毎週、隔週または毎月）送達されるAP抗体（複数可）のそれより有意に増加させることができる。様々な実

50

施形態では、用語「有意に」は、2倍またはそれより大きい、例えば7から30倍大きい、またはそれより大きい量の治療可能比の増加に相当する。注射されるとき（例えば、静脈内、筋肉内または皮下等）毎週の用量で一般的に送達されるAP抗体（または他のAP抗体またはPNタンパク質）の場合、本発明によって提供される嚥下可能なデバイスを使用して毎日の経口用量で送達されるとき、治療可能比（例えば、毒性用量/有効用量）は7倍に増加させることができるが、AP抗体の毎月注射される用量の場合、本発明の実施形態によって毎日の経口用量で送達されるとき、治療可能比は30倍に増加させることができる。さらに、AP抗体の経口用量が1日の間に複数回与えられるとき、増加を得ることができる。免疫原性/免疫応答（筋肉内および/または皮下注射に対して）、アレルギー性反応および他の有害反応の1つまたは複数における発生で、類似の改善（例えば、7倍、30倍またはそれより高い倍数の）を見ることができる。免疫原性/免疫応答は、AP抗体の臨床効力を中和するかまたはさもなければ減らす、投与されるAP抗体への体による抗体の生成である。抗体が毎月の用量に対して毎日の用量で与えられ、それは免疫系の感度を減らす傾向があるという事実のために、アレルギー性反応の発生率および重症度の低減は2倍から最高30倍低減することができる（アレルギー性反応の程度は、当技術分野で公知の方法を使用して判定することができ、当技術分野で公知である1つまたは複数の*in vitro*試験と関連付けることができる）。同様に、低減される免疫原性および/または免疫応答の程度は、以下の3つの可能な因子のために2倍から30倍またはそれより高い倍率で低減することができる：1）用量は、皮下および/または筋肉内に送達されない（それらはそのような応答を悪化させる傾向がある）；2）用量はずっと小さい量で、例えば注射される用量が毎週、隔週、毎月等で送達されるかどうかにより7倍から30倍小さい量で送達される；ならびに3）上記のように、AP抗体の用量は小腸の上部に送達され、パイエル板ならびに以降の免疫細胞および他の免疫応答の生成を回避する。与えられるAP抗体（例えば、アリロクマブ）への免疫応答/イムネンス（*immunence*）の量は、例えば送達されたAP抗体または他のPNタンパク質に対して生成される抗体の生成および/または患者自身の抗体によって中和される投与されたAP抗体の百分率を測定するための、当該技術分野で公知の1つまたは複数の免疫学的分析法を使用して数量化することができる。これらのおよび関連した実施形態では、AP抗体の投薬量および投薬レジメンは、患者で最小限の免疫応答を生じるように構成することができ、ここで、最小限は、送達されるAP抗体の10%未満、より好ましくは5%未満が患者自身の抗体によって中和されることを意味する。

10

20

30

【0115】

他の実施形態では、投与されるAP抗体への免疫応答および/またはアレルギー性応答は、隔週または毎月の静脈内用量に対して毎日の経口用量で投与されるとき、AP抗体に対する抗体の血清力価における差を測定することによって数量化することができる。これらのおよび関連した実施形態では、AP抗体の投薬量および投薬レジメンは、患者で最小限の免疫応答を生じるように構成することができ、ここで、最小限は、投与されるAP抗体に対する患者自身の抗体の血清濃度の10%未満の増加、より好ましくは5%未満の増加を意味する。

40

【0116】

関連したアプローチでは、サイトカイン（例えば、インターロイキン7などのインターロイキン）および/または白血球の血清力価を、投与の各形態について測定することができる。これらのおよび関連した実施形態では、AP抗体の投薬量および投薬レジメンは、患者で最小限の免疫応答を生じるように構成することができ、ここで最小限は、患者の白血球および/または特定のサイトカイン（例えば、インターロイキン7）の1つまたは複数の血清濃度の10%未満の増加、より好ましくは5%未満の増加を意味する。関連した実施形態では、免疫応答は、白血球差における変化（例えば、アレルギー性反応で起こる好酸球または好塩基球の%の増加）を使用することによって数量化することができる。これらのおよび関連した実施形態では、AP抗体の投薬量および投薬レジメンは、患者で最小限の免疫応答を生じるように構成することができ、ここで最小限は、患者の全白血球数

50

における特定のタイプの白血球（例えば、好酸球）の百分率の10%未満の変化を意味する。

【0117】

様々なAP抗体または他のPNタンパク質の用量を、従来の注射手段による（例えば、静脈内、筋肉内または皮下注射による）隔週または毎月の用量に対して毎日の用量で送達することによって達成される別の恩恵は、特定の抗体に関する患者の血漿濃度プロファイルの変動の低減であり、それは、大いにより平滑な血漿濃度プロファイルを次にもたらす。付録1でさらに詳細に説明される薬物動態学的モデルを使用して、毎日の用量（隔週の用量から下方に用量設定された）に対して隔週送達期間中のアリロクマブ（図22aおよび22b）の送達について血漿濃度曲線を生成した。図から分かるように、曲線における日変動の量は、アリロクマブで大いにより少ない。さらに、付録2で示され、詳述される式を使用して、これらの抗体の各々について「%定常状態変動」として知られる値を計算した。この値は、所与の薬物の血漿濃度の日変動の量を反映する。下の表1に示すように、抗体が、皮下注射に対して、本発明の実施形態によって毎日の用量で送達されたとき、特定の抗体の血漿濃度の定常状態変動の量は有意に低減した（66.3%から0.39%）。結果は、アリロクマブで定常状態変動における約170倍の低減であった。このモデルは、2つの抗インターロイキン抗体：セクキヌマブおよびプロダルマブ（米国特許出願第15/150,379に記載される）のための定常血漿中変動の低減を示すためにも使用され、表2に結果を示す。これらの場合、定常変動における低減は、171から216xであった。したがって、薬物が隔週または毎月の皮下注射を使用するのに対して本発明の実施形態を使用して毎日の用量で与えられるとき、モデルは、所与の薬物（例えば、AP抗体）の定常血漿濃度の170から216%の低減を一貫して示す。そのようなモデルを使用して、エボロクマブまたはボコシズマブについて、%定常状態変動における類似の絶対値（例えば、0.12から0.39%）および低減が予想される。そのような低減の恩恵には、以下の1つまたは複数が含まれる：有害事象の危険の低減、アレルギー性反応および免疫原性の低減；ならびに、患者が所与の抗体の治療指数（範囲）に保たれると、抗体が目的の状態をより良くおよびより一貫して処置することを可能にする、より長い時間。低減した定常状態変動は、特定のAP抗体に対する患者の免疫応答における低減を数量化するために使用することもできる。そのような低減は比例（例えば、正比例、断片的比例等）であってよいが、または、一次もしくは二次比例の形態であってもよい。

【表1-1】

表1

本発明の実施形態による毎日の投薬に対して薬物の従来の皮下投薬を使用した

アリロクマブの血漿/血清濃度の%定常状態変動。

アリロクマブ	
従来の皮下投薬	66.33%
本発明の実施形態による毎日の投薬	0.39%
定常変動の減少	170x

【表 2】

表 2

本発明の実施形態による毎日の投薬に対して薬物の従来の皮下投薬を使用した

セクキヌマブおよびプロダルマブの血漿/血清濃度の%定常状態変動。

	セクキヌマブ	プロダルマブ
従来の皮下投薬	56.15%	20.48%
本発明の実施形態を使用した 毎日の投薬	0.26%	0.12%
定常変動の減少	216x	171x

10

【0118】

A P 抗体の生物学的同等体の実施形態

20

本発明の実施形態は、A P 抗体および、本明細書に記載される A P 抗体と異なるアミノ酸配列を有するタンパク質を含む抗体断片の組成物および使用も企図する。そのような変異体 A P 抗体および抗体断片は、親 A P 抗体のアミノ酸配列と比較したときアミノ酸の 1 つまたは複数の付加、欠失または置換（例えば、ロイシン対リシン）を含むが、P C S K 9 分子に結合するおよび / またはそれを中和する変異体の能力に関して記載される A P 抗体のそれと事実上同等である生物学的活性を示す。

【0119】

腸壁に送達される A P 抗体を使用して高コレステロール血症および / または脂質異常症を処置する方法の実施形態。

1 つまたは複数の実施形態では、本発明は、高コレステロールまたは他の形態の高コレステロール血症および / または脂質異常症を処置するための方法であって、i) 本明細書に記載される嚥下可能なカプセルの 1 つまたは複数の実施形態を使用して患者に P C S K 9 抗体の用量を投与すること；ii) 投与された P C S K 9 に応答した患者のコレステロールおよび / または脂質レベルをモニタリングすること；次に iii) それに応じて以降の用量および / または投薬レジメンを用量設定することを含む方法を提供する。本発明の実施形態を使用して患者に投与することができる具体的な P C S K 9 抗体は、アリロクマブ、エボロクマブまたはボコシズマブならびにそれらの類似体および誘導体の 1 つまたは複数に対応することができる。処置できる高コレステロール血症の具体的な形態には、限定されずに、ヘテロ接合の家族性高コレステロール血症およびホモ接合の家族性高コレステロール血症が含まれる（細動脈硬化などの関連した状態もそのような方法で処置することもできる）。コレステロールの特定の初期レベルおよび / または高コレステロール血症の特定のタイプによって、1 つまたは複数の A P 抗体のより高い用量を送達することができる。例えば、ホモ接合の家族性高コレステロール血症の場合、エボロクマブなどの選択される A P 抗体でより大きな用量を与えることができる。特定の実施形態では、およそ 13 から 15 mg のエボロクマブの毎日の用量、具体的な実施形態では 1 日に約 14 mg を与えることができる。さらに、LDL - C および / または血清中脂質レベルの所望の低減が達成されたならば、用量を下方に用量設定することができる。例えば、1 つまたは複数の実施形態により、患者において LDL - C レベルが 25 mg / dl まで減少したならば、A P 抗体の投薬量を次に低減することができる。投薬量は、数週間の処置の後に低減することもでき、例えば、送達の 8 から 10 週後に約 32 % から約 35 % に低減すること

30

40

50

もできる。追加のまたは補足の実施形態では、以下の1つまたは複数を判定するために、A P抗体投与前に患者で遺伝子検査を実行することができる：i) 使用するのに最も治療的に有効なA P抗体（例えば、P C S K 9レベルの最も大きな低減をもたらすもの、例えばアリロクマブ、エボロクマブ等）、ii) 所与のA P抗体の有害反応のタイプおよび量（例えば、炎症およびその程度）；iii) 所与のA P抗体のための最も有効な投薬量および/または投薬頻度（例えば、対アリロクマブ、エボロクマブ等）。単一のまたは群の遺伝子を見る当技術分野で公知の技術を使用した遺伝子検査を実行することができ、また、一塩基多型（S N P）、多ヌクレオチド多型（M N P）の1つまたは複数の存在を探すために実行することもできる。さらに、上に掲載される結果の1つのためのそのような検査は、A P抗体またはA P抗体が属する抗体ファミリーの抗体に対する類似の抗体の結果と関連させることができる。

10

【0120】

腸壁へのA P抗体の送達の薬物動態学的測定法

腸壁（例えば、小腸）内にA P抗体または他のP Nタンパク質を送達する本発明の実施形態は、1つまたは複数の薬物動態測定基準に関して恩恵も提供する。これに関連して、注目すべき薬物動態測定基準としては、 C_{max} 、投与後の薬物のピーク血漿濃度； t_{max} 、 C_{max} に達するまでの時間；および $t_{1/2}$ 、薬物の血漿濃度が C_{max} に達した後にその C_{max} 値の半分に達するために要する時間が挙げられるがこれらに限定されない。これらの測定基準は、当該技術分野において公知の標準的な薬物動態測定技術を用いて測定することができる。例えば、1つのアプローチでは、嚥下可能なデバイスの使用または非血管注射のいずれかによるA P抗体または他の治療剤の投与を開始して投与後まで設定時間間隔（例えば、1分、5分、1/2時間、1時間など）で血漿試料を採取することができる。その後、その特定の薬物に適応させることができる1つもしくは複数の適切な分析法、例えば、GC - 質量分析、LC - 質量分析、HPLCまたは様々なELISA（酵素結合免疫ソルベントアッセイ）を用いて、血漿中の薬物の濃度を測定することができる。その後、血漿試料からの測定値を用いて、濃度対時間曲線（本明細書では、濃度プロファイルとも呼ぶ）を生成することができる。この濃度曲線のピークが C_{max} に対応し、これが発生する時間が t_{max} に対応する。濃度が C_{max} に達した後にその最大値（すなわち、 C_{max} ）の半分に達する、前記曲線における時間が $t_{1/2}$ に対応し、この値は、薬物の消失半減期としても公知である。 C_{max} の判定の開始時間は、非血管注射の場合は注射を行った時間、および嚥下可能なデバイスの実施形態が、1つもしくは複数の組織貫入部材（薬物を収容している）を小腸にまたはGI管内の他の位置（例えば、大腸）に進入させる時点に基づき得る。後者の場合、この時間は、外部制御シグナル（例えば、RFシグナル）に応答して組織貫入部材を腸壁内に展開させる嚥下可能なデバイスの遠隔制御実施形態をはじめとする1つもしくは複数の手段、または組織貫入部材が展開されたときに体外で検出可能なRFまたは他のシグナルを送信する嚥下可能なデバイスの実施形態のための1つもしくは複数の手段を用いて決定することができる。例えば超音波または蛍光透視法をはじめとする1つもしくは複数の（one more）医療画像診断法などの、小腸内への組織貫入部材展開を検出するための他の手段が、企図される。これらの研究のいずれか一つにおいて、ヒト薬物動態応答をモデル化するために、適切な動物モデル、例えば、イヌ、ブタ、ラットなどを使用することができる。

20

30

40

【0121】

したがって、様々な実施形態は、A P抗体または他のP Nタンパク質を含む治療組成物100（本明細書で製剤とも呼ばれる）を提供する。組成物は、経口摂取後の腸壁への挿入に適合しており、挿入されると、組成物は腸壁から血流にA P抗体を放出して、血管外注射用量のA P抗体より速く C_{max} に達する。換言すると、挿入形態のA P抗体のほうが、血管外注射されるある用量のA P抗体より短期間（例えば、より小さい t_{max} ）で C_{max} に達する。これらの結果を達成するために、腸壁内に送達される組成物中のA P抗体の用量、および血管外注射によって送達される用量は、同等であり得るが、同等である必要はないことに留意されたい。様々な実施形態では、組成物は、血管外注射用量のA

50

P抗体の t_{max} の約80%、または50%、または30%、または20%、または10%である(例えば、腸壁、例えば小腸の腸壁から血流へのAP抗体の放出によって)AP抗体の t_{max} を達成するように構成される。かかる血管外注射用量のAP抗体は、例えば、皮下注射または筋肉内注射であり得る。特定の実施形態では、腸壁への挿入によるAP抗体の送達によって達成される C_{max} は、AP抗体が腸壁に挿入されることなく経口送達されるときに達成される C_{max} 、例えば、ピル、他の従来の経口形態のAP抗体または関連化合物によって達成される C_{max} より実質的に大きく、例えば5、10、20、30、40、50、60、70、80、またはさらには100倍大きい。一部の実施形態では、AP抗体(または、他のPNタンパク質)組成物は、AP抗体の長期放出をもたらすように構成され、それは約1から60日の範囲内の期間を含むことができ、特定の実施形態では、6~12時間、6~24時間、12~24時間、12~36時間、1~2日、1~5日、1~10日、1~20日、2日、3日、5日、7日、10日、15日、20日、30日、40日、45日、50日および60日の期間である。また、組成物は、選択可能な $t_{1/2}$ でAP抗体の長期放出をもたらすように構成することができる。例えば、選択可能な $t_{1/2}$ は、6、または9、または12、または15または18、24、36、48および60時間であり得る。

10

20

30

40

50

【0122】

体重、年齢、状態、服用されている他の薬物などの因子によって、特定の患者のためのAP抗体(または、他のPNタンパク質)の任意の適当な用量を使用することができる。例えば、投与されるAP抗体または他のANタンパク質の用量は、約1から10mgの範囲、特定の範囲は1~5、1~4、2~4、2~5および2~3mg、個々の用量は1、2、3、4、5、6、7、8、9および10mgであってよい。皮下投与されるとき、AP抗体は約130時間の血流中の t_{max} を一般的に有する。したがって、本明細書に記載される治療的AP抗体組成物で投与されるとき、AP抗体の t_{max} は、例えば、それが皮下注射されるときAP抗体の t_{max} の約80%、または50%、または30%、または20%、または10%まで短縮される。

【0123】

様々な実施形態は、経口摂取後の腸壁内への挿入に適合したAP抗体(または他のPN-タンパク質)組成物であって、挿入されると、その腸壁から血流に該AP抗体(または他のPN-タンパク質)を放出して、腸壁に挿入されない経口摂取用量の該AP抗体(または他のPN-タンパク質)の $t_{1/2}$ より大きい $t_{1/2}$ を達成する組成物も提供する。例えば、前記腸壁に挿入される用量の $t_{1/2}$ は、前記腸壁に挿入されない用量より100または50または10または5倍大きいことがある。

【0124】

1つまたは複数の実施形態により、AP抗体(または、他のPNタンパク質)は、固体形態、例えば腸壁、例えば小腸の壁または会陰部の壁において分解するように構成された固体形態の組成物であってよい。さらに、固体形態の組成物は、例えば尖った先端などの組織貫入特性を有することができる。1つまたは複数の実施形態では、固体形態のAP抗体組成物は、針またはダーツなどの尖った先端を有するシャフトの形態であって、組成物が腸壁または腹膜壁に貫入してその中に挿入されることを可能にすることができる。AP抗体(または、他のPNタンパク質)組成物は、少なくとも1つの生分解性物質を含むことができ、および/または少なくとも1つの医薬用賦形剤、例えば生分解性ポリマー、例えばPGA、またはマルトースなどの糖を含むことができる。他の実施形態では、AP抗体(または、他のPNタンパク質)は、組織貫入部材の実施形態に入れられるかまたはさもなければ製作される、半固体または液状の形態であってよい。

【0125】

本明細書中に記載される前記AP抗体(または他のPN-タンパク質)組成物の種々の実施形態を、嚥下可能なカプセルでの経口送達に適合させることができる。特定の実施形態では、第一の構成および第二の構成を有するメカニズムであって、治療インスリン組成物を該第一の構成ではカプセル内に収容し、そして、該第二の構成では該AP抗体(また

は他の P N - タンパク質) 組成物を該カプセルから進出させ、腸壁に進入させる、メカニズムに作動可能に連結されるように、かかる嚥下可能なカプセルを適合させることができる。かかる作動可能に連結されるメカニズムは、拡張可能な部材、拡張可能なバルーン、バルブ、組織貫入部材、拡張可能なバルーンに連結されたバルブ、または拡張可能なバルーンに連結された組織貫入部材のうちの少なくとも 1 つを含み得る。

【0126】

一部の実施形態では、前記 A P 抗体 (または他の P N - タンパク質) を組織貫入部材の管腔内に送達されるように構成することができ、そして / または前記 A P 抗体 (または他の P N - タンパク質) 組成物を腸壁に進入可能な組織貫入部材として造形することができる。前記組織貫入部材は、腸壁内に完全に収容されるようなサイズであることがあり、そして / または腸壁に貫入するための組織貫入特徴部を備えていることがあり、そして / または腸壁内に該組織貫入部材を留置するための留置特徴部を備えていることがある。留置特徴部は、例えば、返しを含み得る。一部の実施形態では、組織貫入部材は、組織貫入部材の表面に力 (例えば、機械的力) が加わることで腸壁に進入するように構成される。望ましくは、組織貫入部材は、機械的または他の力 (例えば、電磁気) を加えることによって腸壁および / または貫入部材の表面に完全に進入するのに十分な剛性および / またはカラム強度を有する。様々な実施形態では、組織貫入部材のカラム強度 / 剛性は、約 1 から 20 lb、7 から 20 lb、8 から 12 lb の範囲内、個々の実施形態では 7、8、9、10 および 11 lb であってよい。カラム強度は、組織貫入部材の材料選択および直径の 1 つまたは複数の選択によって達成することができる。多くの実施形態では、組織貫入部材は、拡張により力を加える拡張可能なバルーンまたは他の拡張可能なメンバーに作動可能に連結されるように構成される。一部の実施形態では、組織貫入部材は、力を加える構造 (例えばバネ、シャフトなど、またはさらに拡張可能なデバイス) に直接的に連結されるように構成される。これらのおよび関連した実施形態では、組織貫入部材は、力の方向が変化するとき力を加える構造から切り離されるように構成される。

【0127】

本発明の様々な態様は、上に記載したものに加えて、医薬品 100 の送達用の嚥下可能な送達デバイスの他の実施形態も提供する。1 つもしくは複数のかかる実施形態によると、前記嚥下送達デバイスは、医薬品 100 を備えている 1 つもしくは複数の組織貫入部材を小腸などの腸の壁内に送達する際に使用するための 1 つもしくは複数の拡張可能なバルーンまたは他の拡張可能なデバイスを含むことができる。ここで図 12 ~ 20 を参照して、胃腸 (GI) 管内の送達部位 D S への医薬品 100 の送達のためのデバイス 110 のもう 1 つの実施形態は、嚥下され、腸管を通過するようなサイズのカプセル 120 と、展開部材 130 と、医薬品 100 を収容する 1 つもしくは複数の組織貫入部材 140 と、展開可能なアライナ 160 と、送達メカニズム 170 とを含むことができる。一部の実施形態では、医薬品 100 (本明細書では製剤 100 とも呼ぶ) は、それ自体が組織貫入部材 140 を構成することがある。展開可能なアライナ 160 は、カプセル内に位置し、該カプセルを小腸などの腸と位置合わせするように構成される。典型的に、これは、カプセルの長軸を腸の長軸と位置合わせすることを必然的に伴う; しかし、他の位置合わせも企図される。送達メカニズム 170 は、医薬品 100 を腸壁内に送達するために構成され、典型的に、送達部材 172、例えば拡張可能な部材を含む。展開部材 130 は、アライナ 160 または送達メカニズム 170 の少なくとも一方の展開のために構成される。さらに本明細書中で説明するように、カプセル壁のすべてまたは一部分は、GI 管内の液体がデバイス 110 による医薬品 100 の送達を誘発できるようにするために、GI 管内の液体との接触により分解可能である。本明細書において用いる場合、「GI 管」は、食道、胃、小腸、大腸および肛門を指し、その一方で「腸管」は、小腸および大腸を指す。本発明の様々な実施形態を、腸管と全 GI 管の両方の中への医薬品 100 の送達用に構成および配列することができる。

【0128】

組織貫入部材 140 を備えているデバイス 110 を、液体、半液体もしくは固体形態の

医薬品 100 または三形態すべての組み合わせの送達用に構成することができる。いかなる形態であっても、医薬品 100 は、医薬品がデバイス 110 から進出させられ、腸壁（小腸もしくは大腸）または GI 管内の他の管腔壁に進出させられ、その後、その腸壁内で分解して薬物または他の治療剤 101 をその壁内に、次いで血流内に放出しすることを可能にする材料一貫性を望ましくは有する。医薬品 100 の材料一貫性は、製剤の（小腸壁内で見いだされるもののような体液中での）硬度、多孔度および溶解度のうちの 1 つもしくは複数を含み得る。前記材料一貫性を次のうちの 1 つもしくは複数の選択および使用によって達成することができる： i）製剤を作製するために用いる圧縮力； ii）当該技術分野において公知の 1 種もしくは複数種の医薬用崩壊剤の使用； iii）他の医薬用賦形剤の使用； iv）製剤（例えば、微粒子化粒子）の粒径および分布；および v）当該技術分野において公知の微粒子化および他の粒子形成方法の使用。

10

【0129】

カプセル 120 は、嚥下され、腸管を通過するようなサイズである。このサイズを、送達すべき薬物の量はもちろん患者の体重および成人対小児利用に応じて調整することができる。典型的に、前記カプセルは、ビタミンに類似の湾曲した末端を有する管形状を有する。これらの実施形態および関連実施形態において、カプセル長 120 L は 0.5 から 2 インチの範囲、および直径 120 D は 0.1 から 0.5 インチの範囲であり得るが、他の寸法も企図される。カプセル 120 は、内部空間または内容積 124 v を規定する外面 125 および内面 124 を有するカプセル壁 121 w を備えている。一部の実施形態において、カプセル壁 121 w は、組織貫入部材 140 の外方進出のためのサイズの 1 つのもしくは 1 つより多いアパーチャ 126 を備えることができる。デバイス 110 の他の構成要素（例えば、拡張可能な部材など）に加えて、前記内容積は、1 つもしくは複数の区画またはリザーバ 127 を備えることができる。

20

【0130】

製薬技術分野において公知の様々な生分解性ゼラチン材料から前記カプセルを製造することができるが、前記カプセルは、胃内での（酸などに起因する）分解からキャップを保護して、その後、小腸においてまたは腸管の他の領域において見いだされるより高い pH で分解するように構成された、様々な腸溶コーティング 120 c を備えることもできる。様々な実施形態において、カプセル 120 は、多数の部分から形成され得、それらの部分の 1 つもしくは 1 つより多くの部分が生分解性であり得る。多くの実施形態において、カプセル 120 は、2 つの部分 120 p、例えば、ボディ部分 120 P"（本明細書ではボディ 120 p"）とキャップ部分 120 p'（本明細書ではキャップ 120 p）から形成され得、該キャップは、例えば該ボディの上または下に滑り込ませることによって、該ボディに外嵌する（が他の仕組みも企図される）。一方の部分、例えばキャップ 120 p' は、第一の pH（例えば pH 5.5）より上で分解するように構成された第一のコーティング 120 c' を備えることができ、もう第二の部分、例えばボディ 120 p" は、第二のより高い pH（例えば 6.5）より上で分解するように構成された第二のコーティング 120 c" を備えることができる。カプセル 120 の内面 124 と外面 125 の両方がコーティング 120 c' および 120 c" で被覆されるので、該カプセルの両方の部分が、選択された pH を有する流体と接触するまで、実質的に保存される。ボディ 120 p" の場合は、これにより、バルーン 172 をボディ部分内に保持するようにボディ 120 p" の構造的一体性を維持すること、およびバルーン 130 が拡張されるまで展開されないことが可能になる。コーティング 120 c' および 120 c" としては、様々なメタクリレートおよびエチルアクリレート系コーティング、例えば、Evonik Industries により商品名 EUDRAGIT で製造されているものを挙げるることができる。カプセル 120 のこれらおよび他の二重コーティング構成により、カプセル 120 の一部分のメカニズムを該カプセルの他の部分のものより前に起動させることが可能になる。これは、腸液が、先ず、より低い pH コーティングが分解した部分に侵入し、かくして、かかる流体に対して応答性であるトリガー（例えば、分解可能なバルブ）を起動するためである。使用すると、カプセル 120 のかかる二重コーティング実施形態は、小腸内の特定の位

30

40

50

置（またはG I管内の他の位置）への標的薬物送達はもちろん、送達プロセスの確実性向上も与える。これは、アライナ160などの特定の構成要素の展開が小腸の上方領域（例えば、十二指腸）において始まり、薬物の（例えば、小腸壁への）最適な送達のために腸内でカプセルを位置合わせすることを可能にし、かつ、カプセルが小腸または他の選択位置にまだある間に腸壁への薬物送達を達成するための他の構成要素の展開／起動に十分な時間を提供するように構成され得るという事実に起因する。

【0131】

上で論じたように、カプセル120の1つもしくは1つより多くの部分を当該技術分野において公知の様々な生体適合性ポリマーから製造することができ、該ポリマーには様々な生分解性ポリマーが含まれ、これらは、好ましい実施形態では、セルロース、ゼラチン材料およびPGLA（ポリ乳酸-c o -グリコール酸）を含み得る。他の好適な生分解性材料としては、本明細書に記載する様々な腸溶性材料はもちろん、ラクチド、グリコリド、乳酸、グリコール酸、パラ-ジオキサノン、カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、カプロラクトン、これらのブレンドおよびコポリマーが挙げられる。

【0132】

様々な実施形態において、カプセルの壁120wは、G I管内の液体、例えば小腸内の液体との接触により分解され得るように構成される。好ましい実施形態において、前記カプセル壁は、胃の通過中は無傷のままであるが、その後、小腸内で分解されるように構成される。1つもしくは複数の実施形態では、これをカプセル壁120w上の外部コーティングまたは外層120cの使用により達成することができ、この120cは、小腸内で見いだされるより高いpHでのみ分解し、該カプセルが小腸に達する（この時点で、本明細書に記載するように、薬物送達プロセスがコーティングの分解によって開始される）前の胃内での分解から、下にあるカプセル壁を保護するのに役立つ。使用すると、かかるコーティングにより、例えば、小腸の壁内を含めた、小腸などの腸管の選択部分での治療剤の標的送達が可能になる。

【0133】

カプセル20と同様に、様々な実施形態では、カプセル120は、蛍光透視法、超音波、MRI等などの当該技術分野で公知の1つまたは複数の医学的画像化法を使用するデバイスの位置決めのための、様々な放射線不透過性、エコー源性または他の材料を含むことができる。そのような材料は、1つまたは複数の医学的画像化法を使用して腸管内のカプセルの視覚的指標を容易に提供するために、カプセルの上の異なるバンドまたは他の形状に配置することができる。それらは、カプセルが配置されたかまたは配置されていないかを医師が見極めることを可能にするように構成されてもよい。

【0134】

さらに本明細書中で論ずるように、多くの実施形態において、展開部材130、送達部材172または展開可能なアライナ160のうちの1つもしくは複数のは、カプセル120に内嵌するための形状およびサイズである拡張可能なバルーンに対応し得る。したがって、論述を容易にするために、展開部材130、送達部材172および展開可能なアライナ160をここではバルーン130、160および172と呼ぶことにする；しかし、様々な拡張可能なデバイスを含む他のデバイスもまたこれらの要素に企図されること、ならびに例えば、カプセル120の内容積124vに対応する拡張形状およびサイズを有する様々な形状記憶デバイス（例えば、形状記憶生分解性ポリマースパイアから製造された拡張可能なバスケット）、拡張可能な圧電性デバイスおよび／または化学的に拡張可能なデバイスを含み得ることは理解されるはずである。

【0135】

バルーン130、160および172のうちの1つもしくは複数のが医療デバイス技術分野において公知の様々なポリマーを含む場合もある。好ましい実施形態において、かかるポリマーは、低密度PE（LDPE）、線状低密度PE（LLDPE）、中密度PE（MDPE）および高密度PE（HDPE）ならびに当該技術分野において公知の他の形態のポリエチレンに対応し得る、1つもしくは1より多くのタイプのポリエチレン（PE）を

10

20

30

40

50

含むことができる。ポリエチレンを使用する１つより多くの実施形態では、前記材料を架橋させることを、当該技術分野においてそうしたことが公知のポリマー照射法を用いてできる。特定の実施形態では、照射に基づく架橋を用いてバルーン材料のコンプライアンスを低下させることによりバルーンの膨張直径および形状を制御することができる。特定の架橋量を達成して、その結果、所与のバルーンについての特定の量のコンプライアンスを生じさせるように照射量を選択することができ、例えば、照射増加を用いて、より剛性でより低コンプライアンスのバルーン材料を生成することができる。他の好適なポリマーとしては、PET（ポリエチレンテレフタレート）、シリコンおよびポリウレタンが挙げられる。様々な実施形態において、バルーン１３０、１６０および１７２は、バルーン的位置および物理的状態（例えば、非膨張、膨張またはパンク）を医師が突きとめることを可能にするために、当該技術分野において公知の様々な放射線不透過性材料、例えば硫酸バリウムも含むことがある。バルーンカテーテル技術分野において公知の様々なバルーンブロー成形方法（例えば、モールドブロー成形、フリーブロー成形など）を用いて、カプセル１２０の内容積１２４ｖにほぼ対応する形状およびサイズを有するようにバルーン１３０、１６０および１７２を製造することができる。様々な実施形態において、バルーン１３０、１６０および１７２ならびに様々な対応する特徴部（例えば、接続チューブ）のうちの１つもしくは複数の単一の金型から形成された単体構造を有することができる。かかる単体構造を利用する実施形態は、デバイス１１０の１つもしくは複数の構成要素間に造らなければならない接合部がより少ないので、向上した製造性および確実性という恩恵をもたらす。

10

20

【０１３６】

バルーン１３０、１６０および１７２の好適な形状には、先細りした、または湾曲した末端部分を有する様々な円筒形状（かかる形状の例としてホットドッグが挙げられる）が含まれる。一部の実施形態において、バルーン１３０、１６０および１７２のうちの１つもしくは複数の膨張サイズ（例えば、直径）は、カプセル１２０を（例えば、円周応力に起因する）膨張力でばらばらにさせるために、カプセル１２０より大きい場合がある。他の関連実施形態において、バルーン１３０、１６０および１７２のうちの１つもしくは複数の膨張サイズは、膨張したとき、*i*）カプセル１２０が、該カプセルの周囲の小腸の収縮を生じさせる蠕動収縮を惹起するために小腸壁と十分に接触し、そして/*または* *ii*）許容するように小腸のひだが消されるようなサイズであり得る。これらの両方の結果により、カプセルおよび/*または*送達バルーン１７２の選択領域上に組織貫入部材４０を送達するようなカプセル/*バルーン*表面と腸壁間の改善された接触が可能になる。望ましくは、バルーン１３０、１６０または１７２の壁は、薄く、０．００５から０．０００１”の範囲、さらに好ましくは、０．００４、０．００３、０．００２、０．００１および０．０００５の具体的な実施形態を伴う、０．００５から０．０００１の範囲の壁厚を有し得る。加えて、様々な実施形態において、バルーン１３０、１６０および１７２のうちの１つもしくは複数のは、図１３ｃの実施形態に示すような膨張チャンバ１６０ＩＣおよび拡張フィンガー１６０ＥＦを有する入れ子状バルーン構成を有することができる。膨張チャンバ１６０ＩＣを接続する接続チュービング１６３は、ガス１６８の通過のみを可能にするために狭い場合があり、その一方で、バルーン１３０の２つの半分部分を連結する接続チュービング３６は、水の通過を可能にするためにより大きい場合がある。

30

40

【０１３７】

上で指摘するように、アライナ１６０は、拡張可能なバルーンを典型的に含み、論述を容易にするために、ここではこれをアライナバルーン１６０またはバルーン１６０と呼ぶことにする。バルーン１６０は、上で説明した材料および方法を用いて製造することができる。それは非拡張状態および拡張状態（展開状態とも呼ぶ）を有する。その拡張または展開状態では、バルーン１６０は、小腸ＳＩの蠕動収縮によってカプセル１２０に及ぼされる力が、カプセル１２０の長軸１２０ＬＡを小腸ＳＩの長軸ＬＡＩと平行に位置合わせするのに役立つように、カプセル１２０の長さを伸長させる。そしてまたこれは、組織貫入部材１４０の腸壁ＩＷへの貫入を増進および最適化するために組織貫入部材１４０のシ

50

ャフトを腸壁 I W の表面と垂直に位置合わせするのに役立つ。小腸内でカプセル 1 2 0 を位置合わせするのに役立つことに加えて、アライナ 1 6 0 はまた、送達バルーン 1 7 2 の膨張前にカプセル 1 2 0 から送達メカニズム 1 7 0 を押し出すように構成され、したがって、該送達バルーンおよび / またはメカニズムは該カプセルによって妨げられない。使用すると、薬物送達が起こり得る前にカプセルの特定の部分（例えば、送達メカニズム上にあるもの）が分解されるのを待つ必要がないので、アライナ 1 6 0 のこの押し出し機能は、治療剤の送達の確実性を向上させる。

【 0 1 3 8 】

バルーン 1 6 0 を、バルーン 1 3 0 および 1 7 2 を備えているデバイス 1 1 0 の 1 つもしくは複数の構成要素に、ポリマーチューブまたは他の流体連結 1 6 2 によって流体的に連結させることができ、この 1 6 2 は、バルーン 1 6 0 と 1 3 0 を連結させるためのチューブ 1 6 3、およびバルーン 1 6 0 とバルーン 1 7 2 を連結させるためのチューブ 1 6 4 を含み得る。チューブ 1 6 3 は、バルーン 1 6 0 をバルーン 1 3 0 からの圧力（例えば、バルーン 1 3 0 内での化学反応物の混合によって生成される圧力）により拡張 / 膨張させるように、ならびに / またはバルーン 1 3 0 および 1 6 0 の一方または両方の膨張のためにガス発生化学反応を開始させるためのバルーン 1 3 0 と 1 6 0 間の液体の通過を別様に可能にするように構成される。チューブ 1 6 4 がバルーン 1 6 0 を 1 7 2 に接続して、バルーン 1 6 0 によるバルーン 1 7 2 の膨張を可能にする。多くの実施形態において、チューブ 1 6 4 は、選択圧力で開口してバルーン 1 6 0 によるバルーン 1 7 2 の膨張を制御するように構成されている制御バルブ 1 5 5 を備えているか、または該制御バルブ 1 5 5 に連結されている。したがって、チューブ 1 6 4 は、前記バルブに接続されている近位部分 1 6 4 p および前記バルブからつながる遠位部分 1 6 4 d を含むことができる。典型的に、近位部分 1 6 4 p および遠位部分 1 6 4 d は、下で説明するようなバルブハウジング 1 5 8 に接続される。

【 0 1 3 9 】

バルブ 1 5 5 は、バルブハウジング 1 5 8 のチャンバ 1 5 8 c 内に配置される（あるいは、チュービング 1 6 4 内に直接配置されることもある）材料 1 5 7 の三角形または他の形状のセクション 1 5 6 を含むことがある。セクション 1 5 7 は、選択圧力で機械的に分解して（例えば、裂けて、剪断されて、離層して、など）、チューブ 1 6 4 および / またはバルブチャンバ 1 5 8 c 中のガスの通過を可能にするように構成される。バルブ 1 5 5 のための好適な材料 1 5 7 としては、蜜蝋または他の形態の蝋、および選択可能な密封力 / 破裂圧を有する医療技術分野において公知の様々な接着剤を挙げることができる。バルブフィッティング 1 5 8 は、材料 1 5 7 のセクション 1 5 6 が（図 1 3 b の実施形態に示すように）チャンバ 1 5 8 c の壁を互いに封止するようにまたは該チャンバ中の流体の通過を別様に遮断するように配置されている（生分解性材料から作製された）薄い円筒形区画を典型的に含む。セクション 1 5 6 のサイズおよび形状のうちの 1 つもしくは複数の選択ならびに材料 1 5 7 の（例えば、接着強度、剪断強度などのような特性についての）選択によって、バルブ 1 5 5 の解放圧力を制御することができる。使用すると、制御バルブ 1 5 5 は、バルーン 1 7 2 を膨張させる前にバルーン 1 6 0 を完全にまたは別様に実質的に膨張させるようなバルーン 1 6 0 および 1 7 2 の順序づけられた膨張を可能にする。そしてまたこれは、バルーン 1 6 0 に、バルーン 1 7 2 が膨張する前にカプセル 1 2 0 から（典型的にはボディ部分 1 2 0 p' から）送達メカニズム 1 7 0 の残部と一緒にバルーン 1 7 2 を押し出させ、したがって、組織貫入部材 1 4 0 の展開はカプセル 1 2 0 によって妨害されない。使用すると、かかるアプローチは、カプセル 1 2 0 に収容されている組織貫入部材 1 4 0 の所望の貫入深度の達成とカプセル 1 2 0 に収容されているより多数の組織貫入部材 1 4 0 の送達の両方の点から見て、該部材の腸壁 I W への進入がカプセル壁 1 2 0 w によって妨害されないので、組織貫入部材 1 4 0 の腸壁 I W への貫入の確実性を向上させる。

【 0 1 4 0 】

上で説明したように、アライナバルーン 1 6 0 の膨張長 1 6 0 l は、カプセル 1 2 0 を

10

20

30

40

50

腸の蠕動収縮から小腸の横軸と位置合わせするのに十分なものである。アライナ 160 についての好適な膨張長 1601 としては、アライナ 160 の膨張前のカプセル 120 の長さ 1201 の約 1/2 倍から 2 倍の間の範囲を挙げることができる。アライナバルーン 160 についての好適な形状としては、ホットドッグ様形状などの様々な細長い形状を挙げることができる。具体的な実施形態では、バルーン 160 は、第一のセクション 160' および第二のセクション 160'' を備えることができ、この場合、第一のセクション 160' の拡張はカプセル 120 から送達メカニズム 170 を（典型的には から）進出させるように構成され、第二のセクション 160'' は送達バルーン 172 を膨張させるために用いられる。これらの実施形態および関連実施形態では、第一のセクション 160' が先ず膨張してメカニズム 170 をカプセルから（典型的にはボディ部分 120p' から）押し出し、第二のセクション 160'' が膨張して送達部材 172 を膨張させる入れ子式膨張を有するように、第一のセクション 160' および第二のセクション 160'' を構成することができる。これは、第一のセクション 160' が（そのより小さい容積に起因して）先ず膨張し、第二のセクション 160'' に関しては第一のセクション 160' が実質的に膨張してしまうまで膨張しないように、第一のセクション 160' を第二のセクション 160'' より小さい直径および容積を有するように構成することによって達成することができる。1つの実施形態において、これは、セクション 160' 内が最低圧力に達するまでガスにセクション 160'' を通過させない、セクション 160' と 160'' を接続する（上で説明した）制御バルブ 155 の使用によって助長され得る。一部の実施形態において、アライナバルーンは、展開しているバルーンからの水または他の液体との混合によって反応する化学反応物を収容することができる。

【0141】

多くの実施形態において、展開部材 130 は、展開バルーン 130 として公知の拡張可能なバルーンを含む。様々な実施形態において、展開バルーン 130 は、ガスの使用、例えば、化学物質からのガス 169 の発生によりアライナバルーン 160 の展開/拡張を助長するように構成される。前記ガスは、固体化学反応物 165、例えば酸 166（例えば、クエン酸）と塩基 166（例えば、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムおよびこれらに類するもの）を反応させ、その後、それらを水または他の水性液 168 と混合することにより発生させることができる。化学量論的方法を用いて反応物の量を選択して、バルーン 130、160 および 172 のうちの 1 つもしくは複数において選択圧力を生じさせることができる。反応物 165 および液体をバルーン 130 および 160 内に別々に保管し、その後、小腸内の pH 条件などのトリガー事象に応答して一緒にすることができる。反応物 165 および液体 168 をいずれのバルーン内に保管してもよいが、好ましい実施形態では、液体 168 はバルーン 130 内に保管され、反応物 165 はバルーン 160 内に保管される。反応を開始させるための液体 168 の通過および/または結果として生ずるガス 169 を可能にするために、下で説明する分解可能なバルブ 150 などの離隔手段 150 も典型的に備えているコネクタチューブ 163 によってバルーン 130 をアライナバルーン 160 に連結させることができる。バルーン 130 が液体を収容する実施形態については、チューブ 163 は、バルーン 160 はもちろんバルーン 172 も膨張させるために望ましい量のガスの生成に十分な水のバルーン 130 からバルーン 60 への通過を可能にするのに十分な直径を有する。また、バルーン 130 が液体を収容しているとき、バルーン 130 およびチューブ 163 の一方または両方は、次のうちの 1 つもしくは複数によってバルーン 160 への液体の通行を可能にするように構成される：i) 曝露されたバルーン 130 に対する小腸の蠕動収縮によりバルーン 130 に加えられる圧縮力；および ii) 毛細管作用によるチューブ 163 による液体の吸い上げ。

【0142】

チューブ 163 は、バルブが分解するまでバルーン 130 の内容物（例えば、水 158）をバルーン 160 の内容物（例えば、反応物 165）から離隔する、分解可能な離隔バルブまたは他の離隔手段 150 を典型的に備える。バルブ 150 は、該バルブが消化管内で様々な液体と共に水に曝露されると開口するように液体水によって分解可能な材料、例

えばマルトースから製造することができる。腸液中で見いだされるより高いpHにตอบสนองして分解することができる材料、例えばメタクリレート系コーティングからそれを作製することもできる。前記バルブは、バルーン130の上に突出し、かつ/または別様に十分に露出されているチューブ163上の位置に望ましくは位置するので、キャップ120p'が分解するとカプセルに侵入する腸液にバルブ150は曝露される。様々な実施形態において、(図16aおよび16bの実施形態に示すように)バルブ150は、バルーン130の表面にあるようにまたはさらにはその上に突出するように位置することができ、その結果、キャップ120p'が分解するとバルブ150は腸液に明確に曝露される。本発明の様々な実施形態は、離隔バルブ150についての多数の構造、例えば、ビーム様構造(この場合、バルブは、チューブ163および/または接続セクション136を圧迫するビームを含む)、または鐳型構造(この場合、バルブは、チューブ163および/または接続セクション136上にある鐳を含む)を提供する。さらに他のバルブ構造も企図される。

10

20

30

40

50

【0143】

バルーン130(または他の拡張可能な展開デバイス130)は、展開状態および非展開状態を有する。展開状態では、展開バルーン130は、カプセルの末端の形状に対応するドーム形状130dを有することができる。展開されたバルーン130についての他の形状130s、例えば球形、チューブ状なども企図される。反応物165は、典型的に少なくとも2つの反応物166および167、例えば、クエン酸などの酸、および重炭酸ナトリウムなどの塩基を含む。他の酸、例えば酢酸、および塩基、例えば水酸化ナトリウムをはじめとする他の反応物165も企図される。バルブまたは他の離隔手段150が開口すると、反応物は液体中で混ざり、二酸化炭素などのガスを生成し、このガスがアライナバルーン160または他の拡張可能な部材を拡張させる。

【0144】

図13bに示す代替実施形態において、展開バルーン130は、チューブ36または他の接続手段136(例えば、接続セクション)によって接続された第一のバルーン130'および第二のバルーン130"を実際に含むことができる。接続チューブ136は、上で説明したような液体および/または小腸内で見いだされる塩基性pH(例えば、5.5もしくは6.5)などの特定のpHを有する液体によって分解可能である離隔バルブ150を典型的に備える。2つのバルーン130'および130"は、拡張状態のときにカプセルの末端部分にバルーン130'および130"が内嵌することを可能にする半ドーム形状130hsを各々有することができる。一方のバルーンは、化学反応物(単数または複数)165(例えば、重炭酸ナトリウム、クエン酸など)を収容することができ、他方は、液体水168を収容することができ、したがって、バルブが分解されると前記二成分が混ざってガスを形成し、このガスがバルーン130'および130"の一方または両方を膨張させ、そして次にアライナバルーン160を膨張させる。

【0145】

さらにもう1つの実施形態において、バルーン130は、多数の区画130cを有するように形成されるかまたは別様に構築される多区画バルーン130mcを含むことができる。典型的に、区画130cは、図14aの実施形態に示すように離隔バルブ150または他の離隔手段150によって離隔されている第一の区画134および第二の区画135を少なくとも備える。多くの実施形態において、区画134および135は、離隔バルブ150が典型的に配置される場所であるそれらの間に小さい接続セクション136を少なくとも有する。図14aの実施形態に示されているように、液体168(典型的には水である)を、第一の区画134内に配置することができ、1つもしくは複数の反応物165(これは典型的には固体であるが液体を使用することもできる)を第二の区画135に配置することができる。バルブ150が(例えば、小腸内の流体に起因する分解から)開口すると、液体168は区画135に侵入し(もしくはその逆、または両方)、反応物(単数または複数)165がその液体と混ざって二酸化炭素などのガス169を生成し、それがバルーン130を拡張し、そしてまたそのガスを用いてバルーン160および172の

うちの1つもしくは複数を拡張させることができる。

【0146】

反応物165は、典型的に、少なくとも第一の反応物166および第二の反応物167、例えば、クエン酸などの酸、および重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどの塩基を含む。本明細書において論ずるように、様々な実施形態において、それらをバルーン130（区画134および135または半分部分130'および130"を含む）およびバルーン160のうちの1つもしくは複数の中に配置することができる。生成物により不活性ガスを生成する酸と塩基の他の組み合わせを含む、追加の反応物も企図される。クエン酸および重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムを使用する実施形態については、2つの反応物間（例えば、クエン酸対重炭酸カリウム）の比は、約1:3の具体的な比を伴う、約1:1から約1:4の範囲であり得る。望ましくは、固体反応物165は、殆どまたは全く吸収水を有さない。したがって、前記反応物の1つもしくは複数、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムをバルーン130内に配置する前に（例えば、真空乾燥により）予備乾燥させることができる。他の酸、例えば酢酸、および塩基を含む、他の反応物165も企図される。反応物の組み合わせを含めて特定の反応物165の量は、特定の化学反応ならびにバルーンの膨張体積についての公知化学量論式と、理想気体の法則（例えば、 $PV = nRT$ ）を用いて、特定の圧力を生じさせるように選択することができる。特定の実施形態では、バルーン130、160および172のうちの1つもしくは複数において、i) 腸壁内への特定の貫通深度を達成するため、ならびにバルーン130、160および172のうちの1つもしくは複数について特定の直径を生じさせるため、ならびにiii) 選択量の力を腸壁IWに及ぼすための選択圧を生じさせるように、反応物の量を選択することができる。特定の実施形態では、バルーン130、160および172のうちの1つもしくは複数において、より小さい圧力およびより大きい圧力も企図されるが、10から15 psiの範囲の圧力を達成するように、反応物（例えば、クエン酸および重炭酸カリウム）の量および比を選択することができる。さらにまた、公知化学量論式を用いて、これらの圧力を達成するための反応物の量および比を決定することができる。

10

20

【0147】

ガス169を発生させるための化学反応物165を使用する本発明の様々な実施形態において、前記化学反応物は、単独でまたは展開バルーン130と組み合わせて、アライナバルーン160および送達メカニズム170（送達バルーン172を含む）の一方または両方を展開させるための展開エンジン180を構成し得る。展開エンジン180は、2つの展開バルーン130および130"を使用する実施形態（図13bに示すような二重ドーム構成）を含むこともあり、または図14aに示すような多区画バルーン130mcも含むことがある。展開エンジン180の他の形態、例えば、拡張可能な圧電材料（電圧の印加によって拡張する）、スプリングおよび他の形状記憶材料ならびに様々な熱拡張性材料の使用も、本発明の様々な実施形態によって企図される。

30

【0148】

拡張可能なバルーン130、160および172のうちの1つもしくは複数、典型的に、膨張後のバルーンのガス抜きに役立つガス抜きバルブ159も含む。ガス抜きバルブ159は、特定のバルーン内のガスの脱出のための開口部またはチャネルを生成するために小腸内の流体および/またはバルーンの区画のうちの1区画内の液体に曝露されると分解するように構成される生分解性材料を含むことができる。望ましくは、ガス抜きバルブ159は、該ガス抜きバルブが分解する前にバルーン130、160および172の膨張に十分な時間を与えるためにバルブ159より遅い速度で分解するように構成される。区画化バルーン130の様々な実施形態において、ガス抜きバルブ159は、図14aの実施形態に示すようにバルーンの末端部分131上に位置する分解可能なセクション139に対応し得る。この実施形態および関連実施形態において、分解可能なセクション139が前記液体への曝露から分解すると、バルーン壁132は、裂けるか、または別様にばらばらになって、急速なガス抜きの高度な保証を提供する。多数の分解可能なセクション139をバルーン壁132内の様々な位置に配置することができる。

40

50

【0149】

バルーン172の様々な実施形態において、ガス抜きバルブ159は、図13bの実施形態に示すように（アライナバルーンに連結される末端の反対側の）送達バルーン172の末端172eに取り付けられたチューブバルブ173に対応し得る。チューブバルブ173は、小腸内の流体などの流体への曝露により分解するマルトースなどの材料173mで選択位置173lにて遮断されている管腔を有する中空チューブ173tを含む。チューブ173t内の遮断材料173mの位置173lは、該遮断材料が溶解してバルブ173を開口する前に送達バルーン172が膨張して腸壁IWに組織貫入部材40を送達するために十分な時間を提供するように選択される。典型的に、これは、液体が材料173mに到達する前に該液体がチューブ管腔内を吸い上げる時間を与えるために完全にはチューブ173tの末端173eではないが、その近くである。1つもしくは複数の実施形態によると、ガス抜きバルブ173が開口すると、それは、送達バルーン172のガス抜きに役立つばかりでなく、アライナバルーン160および展開バルーン130のガス抜きにも役立つ。多くの実施形態において、これら3つは、流体的に（fluidically）接続されている（アライナバルーンは送達バルーン172に流体的に（fluidically）接続されており、展開バルーン130はアライナバルーン160に流体的に接続されている）からである。ガス抜きバルブが小腸内の液体に良好に曝露されるように、アライナバルーン160の膨張によってカプセル120から押し出される送達バルーン172の末端172eにガス抜きバルブを配置することにより、ガス抜きバルブ173の開口を助長することができる。類似のチューブガス抜きバルブ173がアライナバルーン162および展開バルーン130の一方または両方の上に位置する場合もある。これらの後者の2ケースでは、送達バルーン172の膨張および組織貫入部材140の腸壁への進入のために十分な時間を与えるような期間にわたって分解するように、チューブバルブ内の遮断材料を構成することができる。

10

20

【0150】

加えて、保証されたガス抜きのさらなる支援のために、バルーン（例えば、バルーン130、160、172）が完全に膨張すると、該バルーンは穿刺要素182と接触し、穿刺要素182によって穿刺されるように、1つもしくは複数の穿刺要素182をカプセルの内面124に取り付けることができる。穿刺要素182は、尖った先端を有する、表面124からの短い突出部を含むことができる。バルーンガス抜きのためもう1つの代案または追加の実施形態では、組織貫入部材140の1つもしくは複数の、バルーン172の172wの壁に直接連結させることができ、それらを取り外されるとそのバルーンから引き離され、その過程でそのバルーン壁を引き裂くように構成することができる。

30

【0151】

ここで組織貫入部材140についての論述を提示する。組織貫入部材140は、様々な薬物および他の治療剤101、1種もしくは複数種の医薬用賦形剤（例えば、崩壊剤、安定剤など）ならびに1種もしくは複数種の生分解性ポリマーから製造することができる。後のほうの材料は、前記貫入部材に所望の構造および材料特性（例えば、腸壁への挿入のための柱強度、または薬物の放出を制御するための多孔度および親水性）を付与するように選択される。ここで図18a～18fを参照して、多くの実施形態において、図18aの実施形態に示すように、腸壁の組織に容易に貫入するためにシャフト144および針先145または他の尖った先端145を有するように貫入部材140を形成することができる。好ましい実施形態において、先端145は、図18cの実施形態に示すようなトロカール形を有する。先端145は、該先端の硬度および組織貫入特性を増加させる様々な分解性材料、例えばスクロースまたは他の糖を（該先端のボディ内にまたはコーティングとして）含むことができる。腸壁内に配置されると、貫入部材140は、その壁組織内で腸液によって分解され、その結果、薬物または他の治療剤101がその流体に溶解し、血流に吸収される。大体数秒、数分またはさらに数時間内の薬物101の溶解および吸収を可能にするように、組織貫入部材140のサイズ、形状および化学組成のうちの1つもしくは複数を選択することができる。溶解速度を、製薬技術分野において公知の様々な崩壊剤

40

50

の使用により制御することができる。崩壊剤の例としては、様々なデンプン、例えばデンプングリコール酸ナトリウム、および様々な架橋ポリマー、例えばカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤の選択を小腸壁および/または腹膜壁内の環境に特異的に合せることができる。

【0152】

組織貫入部材140はまた、前進後に腸壁IWの組織内に該貫入部材を留置するための1つもしくは複数の組織留置特徴部143、例えば返しまたはフックを典型的に備える。図18aおよび18bの実施形態に示すような部材シャフト144の周囲におよび部材シャフト144に沿って対称にまたは別様に割り当てられた2つのまたは2つより多い返しなどの、組織留置を増進するような様々なパターン143pで、留置特徴部143を配列することができる。加えて、多くの実施形態において、貫入部材はまた、送達メカニズム170上の連結構成要素への取り付けのための溝または他の嵌め合い特徴部146を備える。

10

【0153】

組織貫入部材140は、望ましくは、組織貫入部材140の腸壁への進入後に該貫入部材をバルーンから取り外すためにプラットホーム175（または送達メカニズム170の他の構成要素）に取り外し可能に連結されるように構成される。取り外し可能性（detachability）は、i）プラットホーム175における開口部174と部材シャフト144とがぴったりと合うこと、すなわちそれらの間の嵌合；ii）貫入部材140上の組織留置特徴部143の構成および配置；およびiii）腸壁へのシャフト144の貫入深度をはじめとする様々な手段によって実現することができる。これらの因子のうちの1つもしくは複数を用いて、貫入部材140は、バルーンガス抜きの結果として（この場合、バルーンのガスが抜けるとまたは別様にバルーンが腸壁から引き戻されると留置特徴部143が貫入部材140を組織内に保持する）および/または小腸の蠕動収縮によってカプセル120に及ぼされる力の結果として取り外されるように構成される。

20

【0154】

具体的な実施形態では、図18cの実施形態に示すように逆テーパ144tを有するように組織貫入部材シャフト144を構成することによって腸壁IW内での組織貫入部材140の取り外し可能性および留置を向上させることができる。シャフト144上のテーパ144tは、該シャフトに腸壁からの蠕動収縮力が加わることが該シャフトを内方へ押しやる（例えば内方に圧搾する）結果となるように構成される。これは、シャフトテーパ144tが、横方向に加えられる蠕動力PFを、腸壁の内方にシャフトを押しやるように作用する直交する力OFに変換するためである。使用すると、かかる逆テーパ型シャフト構成は、バルーン172のガス抜きによりプラットホーム175（または送達メカニズム170の他の構成要素）から取り外されるように組織貫入部材140を腸壁内に留置するのに役立つ。さらなる実施形態において、逆テーパ型シャフトを有する組織貫入部材140はまた、挿入されると腸壁IW内での該組織貫入部材の留置をさらに増進させるような1つもしくは複数の留置特徴部143を備えることができる。

30

【0155】

上で説明したように、様々な実施形態において、組織貫入部材140を多数の薬物および他の治療剤101から製造することができる。また、1つもしくは複数の実施形態によると、前記組織貫入部材は、完全に薬物101（例えば、AP抗体など）から製造されるか、または、他の成分構成要素、例えば、様々な医薬用賦形剤（例えば、結合剤、保存剤、崩壊剤など）、所望の機械的特性を有するポリマーなどをさらに有し得る。さらに、様々な実施形態において、1つもしくは複数の組織貫入部材140が他の組織貫入部材と同じまたは異なる薬物101（または他の治療剤）を担持する場合がある。前者の構成によって、より大量の特定の薬物101（例えば、特定のAP抗体）の送達が可能になり、その一方で後者によって、多数の薬物の実質的同時送達を要する薬物処置レジメンを助長するように2種のまたは2種より多くの異なる薬物をほぼ同時に腸壁内に送達することが可能になる。多数の送達組立体178（例えば、2つ、バルーン172の各面に1つ）を

40

50

有するデバイス 110 の実施形態において、第一の組立体 178' は、第一の薬物 101 を有する組織貫入部材を担持することができ、第二の組立体 178'' は、第二の薬物 101 を有する組織貫入部材を担持することができる。

【0156】

典型的に、組織貫入部材 140 によって担持される薬物または他の治療剤 101 は、組織貫入部材 140 を形成するための生分解性材料 105 と混合される。材料 105 としては、1 種もしくは複数種の生分解性ポリマー、例えば PGLA、セルロース、および糖、例えばマルトース、または本明細書に記載するかまたは当該技術分野において公知の他の生分解性材料を挙げることができる。かかる実施形態において、貫入部材 140 は、薬物 101 と生分解性材料 105 の実質的に不均一な混合物を含むことがある。あるいは、組織貫入部材 140 は、図 18d の実施形態に示すように、生分解性材料 105 から実質的に形成される部分 141 と、薬物 101 から形成されるかまたは薬物 101 を収容する別のセクション 142 とを含むことがある。1 つもしくは複数の実施形態において、セクション 142 は、薬物 101 のペレット、スラグ、円柱形または他の形状のセクション 142s に対応し得る。造形されたセクション 142s を別個のセクションとして予備成形することができ、その後、そのセクションを、図 18e および 18f の実施形態に示すように組織貫入部材 140 内のキャビティ 142c に挿入する。あるいは、セクション 142s をキャビティ 142c への薬物製剤 100 の添加によって形成することができる。薬物製剤 100 がキャビティ 142c に添加される実施形態では、キャビティ 142c に流し込まれるかまたは注入される粉末、液体またはゲルとして、製剤を添加することができる。造形されたセクション 142s は、薬物 101 自体から形成されることもあり、または薬物 101 と 1 種もしくは複数種の結合剤、保存剤、崩壊剤および他の賦形剤とを含有する薬物製剤から形成されることもある。好適な結合剤としては、ポリエチレングリコール (PEG) および当該技術分野において公知の他の結合剤が挙げられる。様々な実施形態において、前記 PEG または他の結合剤は、セクション 142s の約 10 から 90 重量パーセントの範囲を構成することがあり、インスリン製剤についての好ましい実施形態では約 25 ~ 90 重量パーセントを構成することがある。組織貫入部材 140 中の結合剤として使用することができる他の賦形剤としては、例えば、PLA、PLGA、シクロデキストリン、セルロース、メチルセルロース、マルトース、デキストリン、スクロースおよび PGA を挙げることができる。セクション 142 における賦形剤の重量パーセントに関するさらなる情報は、表 3 において見つけることができる。論述を容易にするために、セクション 142 をこの表ではペレットと呼ぶが、表中のデータは、本明細書に記載するセクション 142 の他の実施形態にもあてはまる。

【0157】

様々な実施形態において、組織貫入部材 140 の重量は、10 から 15 mg の間の範囲であり得るが、より重い重量およびより軽い重量が企図される。マルトースから製造された組織貫入部材 140 の実施形態について、その重量は、約 11 から 14 mg の範囲であり得る。様々な実施形態において、薬物 101 および所望の送達用量に応じて、部材 140 における薬物の重量パーセントは、約 0.1 から約 15 % の範囲であり得る。例示的实施形態において、これらの重量パーセントは、マルトースまたは PGLA から製造された部材 140 の実施形態に対応するが、それらは、部材 140 (例えば、ポリエチレンおよび他の同様の材料) の製造に使用される生分解可能な材料 105 のいずれかにもあてはまる。部材 140 における薬物または他の治療剤 101 の重量パーセントを所望の用量に応じて調整できることはもちろん、該薬物の構造安定性および化学量論的安定性を与えるように、ならびにまた血液中のまたは体内の他の組織中の該薬物の所望の濃度プロファイルを達成するように調整することもできる。当該技術分野において公知の様々な安定性試験およびモデル (例えば、アレニウス式を使用する) ならびに / または公知の薬物化学分解速度を用いて、前記重量パーセント範囲内で特異的調整を行うことができる。表 3 は、組織貫入部材 140 によって送達することができるインスリンおよび多数の他の薬物の用量および重量パーセントの範囲を収載している。場合によっては、該表は、用量についての

範囲および単一の値を収載している。これらの値は、例示的であり、請求項におけるものを含めてここに列挙する他の値も考慮されることは理解されるはずである。さらに、本発明の実施形態は、例えば、 ± 1 、 ± 5 、 ± 10 、 ± 25 およびさらにいっそう大きい変動を含めて、これらの値周辺の変動も考慮に入れる。かかる変動は、特定の値または値の範囲を請求する実施形態の範囲に入ると見なされる。この表は、様々な薬物および他の治療剤についてセクション 142 における薬物の重量パーセントも収載し、ここでは、重ねて論述を容易にするために、セクション 142 をペレットと呼ぶ。重ねて、本発明の実施形態は、上で説明した変動を考慮に入れる。

【表 3】

表3

薬物	カプセルによる用量**	針内の薬物の重量%	ペレット内の薬物の重量%
インスリン	4~9 単位、5~30 単位、 1~50 単位	2~15%	10~75%
エクセナチド	1~10 μg 、1~20 μg 、10 μg	<1%、0.1~1%	0.2~1%
リラグルチド	0.1~1mg、0.5~2mg、0.6mg	3~6%	25~40%
プラムリンチド	15~120 μg	0.1~1%	0.5~6%
成長ホルモン	0.2~1mg、0.1~4mg	2~10%	10~50%
ソマトスタチン および類似体	50~600 μg 、10~100 μg	0.3~8%	2~35%
GnRH および類似体	0.3~1.5 mg、0.1~2mg	2~15%	15~75%
バソプレッシン	2~10 単位	<1%、0.1~1%	0.2~1%
PTH および類似体	0.1 から 10 μg 、10~30 μg 、 20 μg	1~2%	0.5~2%
<u>インターフェロンおよび類似体</u>			
1. 多発性硬化症用	0.03~0.25mg	0.1~3%	1.5~15%
2. B型およびC型肝炎用	6~20 μg	0.05~0.2%	0.2~1%
アダリムマブ	1~5mg、2~4 mg	8~12%	70~90%
インフリキシマブ	1~10、5mg	8~12%	70~90%
エタネルセプト	1~5mg、3mg	8~12%	70~90%
ナタリズマブ	1~5mg、3mg	8~12%	70~90%

【0158】

当該技術分野において公知の 1 つのもしくは 1 つより多いポリマーおよび医薬製造技術を用いて組織貫入部材 140 を製造することができる。例えば、薬物 101（生分解性材料 105 を伴うまたは伴わない）は、固体形態である場合があり、そのときには 1 種もしくは複数種の結合剤を添加して、成形、圧縮または他の類似の方法を用いてそれを組織貫入部材 140 の形状にすることができる。あるいは、薬物 101 および / または薬物製剤 100 は、固体または液体であることがあり、そのときには液体形態の生分解性材料 105 にそれを添加し、その後、ポリマー技術分野において公知の成形法または他の形成法を用いてその混合物を貫入部材 140 にすることができる。一部の実施形態では、組織貫入部材は、血流への薬物放出速度を遅らせるように、腸壁（または、周囲組織）、次いで組織貫入の内部本体において分解速度の遅い外側の層またはコーティングを有することがで

きる。様々な実施形態では、外側のコーティングまたは層は、内部コアのそれより 10、25、50、100、200、500 または 1000 % 遅い生物分解速度を有することができる。使用時、そのような実施形態は、薬物 101 の遅延型放出を可能にする。

【0159】

望ましくは、薬物または他の治療剤 101 と生分解性材料 105 とを含む組織貫入部材 140 の実施形態は、様々なペプチドおよびタンパク質などの薬物をはじめとする薬物のいずれの実質的熱分解も生じさせない温度で形成される。これは、当該技術分野において公知の室温硬化性ポリマーならびに室温成形および溶媒蒸発技術の使用によって達成することができる。特定の実施形態において、前記組織貫入部材内の熱分解される薬物または他の治療剤の量は、望ましくは約 10 重量 % 未満、そしてさらに好ましくは 5 % 未満、さらにいっそう好ましくは 1 % 未満である。特定の薬物の熱分解温度（単数または複数）は公知であるか、または当該技術分野において公知の方法を用いてそれを判定することができ、その後、この温度を用いて、薬物熱分解の温度および関連レベルを最小にするように特定のポリマー加工法（例えば、成形、硬化、溶媒蒸発法など）を選択および調整することができる。

【0160】

送達メカニズム 170 について説明する。典型的に、このメカニズムは、図 16 a および 16 b の実施形態に示すように、送達バルーン 172 に取り付けられている（組織貫入部材 140 を含有する）送達組立体 178 を含む。送達バルーンの膨張は、カプセルから腸壁 I W 内に外向きに送達組立体 172 を係合させて組織貫入部材 140 をその壁に挿入するための機械的力をもたらす。様々な実施形態において、送達バルーン 172 は、接合された部分から成る（articulated）アコーディオンのようなボディ 172 b によって接続された 2 つの比較的平坦な面 172 f を伴う細長い形状を有し得る。組織貫入部材（TPM）140 を腸壁に挿入するためにバルーン 172 の拡張により腸壁（IW）を加圧するように前記平面 172 f を構成することができる。薬物収容 TPM 40 の腸壁の両側への挿入を可能にするようにバルーン 172 の片方または両方の面 172 f に TPM 140（それら自体、または下で説明するような送達組立体 178 の一部として）を位置させることができる。バルーン 172 の前記面 172 f は、多数の薬物収容 TPM 140 の各面への配置を可能にするために十分な表面積を有することができる。

【0161】

ここで図 19 を参照して、送達組立体 178 の組み立てについて説明する。第一段階 300 において、支持プラットフォーム 175（プラットフォーム 175 としても公知）に対応し得る生分解性前進構造 175 に 1 つもしくは複数の組織貫入部材 140 を取り外し可能に連結させることができる。好ましい実施形態において、プラットフォーム 175 は、段階 300 に示すように部材 140 の挿入のための 1 つのもしくは 1 つより多い開口部 174 を備えている。開口部 174 は、バルーン 172 の拡張前にプラットフォーム 175 に部材 140 を挿入および留置することができるようなサイズである一方で、腸壁にそれらが貫入されるとプラットフォームからそれらを取り外すことができるようなサイズである。次いで、段階 301 に示すように支持プラットフォーム 175 を担持構造 176 内に配置することができる。担持構造 176 は、キャビティまたは開口部 176 c を規定する側壁 176 s と底壁 176 b とを有するウェル構造 176 に対応し得る。プラットフォーム 175 は、望ましくは、当該技術分野において公知の接着剤または他の接合法を用いて底壁 176 b の内面に取り付けられる。ウェル構造 176 は、様々なポリマー材料を含むことができ、ポリマー加工技術分野において公知の真空成形技術を用いてそれを形成することができる。多くの実施形態において、段階 302 に示すように開口部 176 o を保護フィルム 177 で被覆することができる。保護フィルム 177 は、下で説明するように湿分および酸化から組織貫入部材 140 を保護するバリアとして機能するが、組織貫入部材 140 がなおそのフィルムに貫入できるように選択された特性を有する。フィルム 177 は、様々な水および / または酸素不透過性ポリマーを含むことができ、これらのポリマーは、望ましくは、小腸内で生分解性であるように、かつ / または、消化管を不活性状態で通過するよう

に構成される。それは、所与の物質、例えば酸素、水蒸気などに対する不透過性について選択された特定の層を有する多層構造を有することもある。使用すると、保護フィルム 177 を利用する実施形態は、組織貫入部材 140 内の治療剤 101 の保存寿命の増加に役立ち、そしてまたそれがデバイス 110 の保存寿命の増加に役立つ。まとめると、組織貫入部材 140、ウェル構造 176 およびフィルム 177 を取り付けした支持プラットフォーム 175 が送達組立体 178 を構成する場合がある。組織貫入部材 40 または他の薬物送達手段に収容された 1 種もしくは複数種の薬物または治療剤 101 を有する送達組立体 178 を事前に製造し、保管し、その後、後日、デバイス 110 の製造に使用することができる。密閉組立体 178 のキャピティ 176c に窒素などの不活性ガスを充填することにより、組立体 178 の保存寿命をさらに向上させることができる。

10

【0162】

戻って図 16a および 16b を参照して、組立体 178 は、バルーン 172 の一方または両方の面 172f に位置することができる。好ましい実施形態において、組立体 178 は、バルーン 172 の拡張時に腸壁 IW の両側に実質的に均等に力を分配するように（図 16a に示すように）両方の面 172f に位置する。組立体 178 は、ポリマー技術分野において公知の接着剤または他の接合法を用いて面 172f に取り付けることができる。バルーン 172 が拡張すると、TPM 140 は、フィルム 177 に貫入し、腸壁 IW に侵入し、そしてバルーン 172 のガスが抜かれるとプラットフォーム 175 から取り外されるように留置要素 143 および / または TPM 140 の他の留置特徴部（例えば、逆テーパ型シャフト 144t）によってそこに留置される。

20

【0163】

様々な実施形態において、バルーン 130、160 および 172 のうちの 1 つもしくは複数をカプセル 120 の内部に、該カプセルの内容積 124v 内の空間を維持するように折り畳まれた、畳まれたまたは別様に望ましい構成で、パッケージすることができる。折り畳みは、予備成形された折り目または医療用バルーン技術分野において公知の他の折り畳み特徴または方法を用いて行うことができる。特定の実施形態では、バルーン 130、160 および 172 を、次のうちの 1 つもしくは複数を達成するように選択された向きに折り畳むことができる：i) 空間を維持する、ii) 所望の向きの特定の膨張バルーンを生じさせる；および iii) 所望のバルーン膨張順序を助長する。図 15a ~ 15f に示す実施形態は、折り畳み方法および様々な折り畳み配列の実施形態を例証する。しかし、この折り畳み配列および結果として生ずるバルーンの向きが例示的なものであり、他のものも用いることができることは理解されるはずである。この実施形態および関連実施形態では、折り畳みを手で、自動機械によって、または両方の組み合わせによって行うことができる。また、多くの実施形態において、図 13a および 13b の実施形態に示すように、バルーン 130、160、170 とバルブチャンバ 158 と多彩な接続チュービング 162 とを含む単一のマルチバルーン組立体 7（本明細書では組立体 7）を使用することによって折り畳みを助長することができる。図 13a は、バルーン 130 について単一ドーム構造を有する組立体 7 の実施形態を示し、その一方で図 13b は、バルーン 130 について二重バルーン / ドーム構成を有する組立体 7 の実施形態を示す。組立体 7 は、ポリマー加工技術分野において公知の様々な真空成形法および他の関連方法を用いて所望の形状に真空成形される薄いポリマーフィルムを使用して製造することができる。好適なポリマーフィルムとしては、0.005" の具体的な実施形態を伴う、約 0.003 から約 0.010" の範囲の厚みを有するポリエチレンフィルムが挙げられる。好ましい実施形態では、前記組立体の 1 つもしくは複数の構成要素（例えば、バルーン 130、160 など）を接合する必要をなくするために単体構造を有するように前記組立体を製造する。しかし、組立体 7 を多数の部分（例えば、半分部分）、または構成要素（例えば、バルーン）から製造し、その後、ポリマー / 医療デバイス技術分野において公知の様々な接合法を用いてそれらを接合することも企図される。

30

40

【0164】

ここで図 15a ~ 15f、16a ~ 16b および 17a ~ 17b を参照して、第一の折

50

り畳み段階 2 1 0 では、バルーン 1 6 0 をバルーン 1 7 2 と共にバルブフィッティング 1 5 8 に外嵌し、その過程でバルブフィッティング 1 5 8 の反対側に反転させる（図 1 5 a 参照）。次いで、段階 2 1 1 において、バルーン 1 6 0 とバルブ 1 5 8 の折り畳まれた組み合わせに対して直角にバルーン 1 7 2 を折り畳む（図 1 5 b 参照）。次いで、バルーン 1 3 0 の二重ドーム実施形態についての段階 2 1 2 では、バルーン 1 3 0 の 2 つの半分部分 1 3 0 ' および 1 3 0 " を互いに折り重ね、曝露されたバルブ 1 5 0 を残す（例えば 1 5 c を参照して、バルーン 1 3 0 の単ドーム実施形態については、それ自体に折り重ねられる、図 1 5 e 参照）。折り畳まれたバルーン 1 3 0 をバルブフィッティング 1 5 8 およびバルーン 1 6 0 の反対側に 1 8 0 ° 折り曲げる最終折り畳み段階 2 1 3 を行って、図 1 5 e に示す二重ドーム構成についての最終折り畳み組立体 8 ならびに図 1 5 e および 1 5 f に示す単ドーム構成についての最終折り畳み組立体 8 ' を得ることができる。次いで、1 つもしくは複数の送達組立体 1 7 8 を段階 2 1 4 において組立体 8（典型的にはバルーン 7 2 の 2 つの面 7 2 f）に取り付けて、（図 1 6 a および 1 6 b の実施形態に示す）最終組立体 9 を得、その後、カプセル 1 2 0 にそれを挿入する。挿入段階 2 1 5 の後の組立体 9 が挿入された最終組み立てバージョンのデバイス 1 1 0 を図 1 7 a および 1 7 b に示す。

10

20

30

40

【0 1 6 5】

ここで図 2 0 a ~ 2 0 i を参照して、小腸壁または大腸壁などの G I 管内の部位に医薬品 1 0 1 を送達するためのデバイス 1 1 0 の使用方法を説明する。段階およびそれらの順番が例示的なものであり、他の段階および順番も企図されることは理解されるはずである。デバイス 1 1 0 が小腸 S I に侵入した後、キャップコーティング 1 2 0 c ' は、上部小腸における塩基性 pH によって分解され、それに起因して、図 2 0 b の段階 4 0 0 に示すようにキャップ 1 2 0 p ' が分解する。次いで、バルブ 1 5 0 は小腸内の流体に曝露され、それに起因して、図 2 0 c の段階 4 0 1 に示すようにバルブが分解し始める。次いで、図 2 0 d に示すように、段階 4 0 2 においてバルーン 1 3 0 が（ガス 1 6 9 生成に起因して）拡張する。次いで、図 2 0 e に示すように、段階 4 0 3 においてバルーン 1 6 0 のセクション 1 6 0 ' が拡張し始めて、カプセルボディからの組立体 1 7 8 の押し出しを開始する。次いで、図 2 0 f に示すように、段階 4 0 4 において、バルーン 1 6 0 のセクション 1 6 0 ' および 1 6 0 " が完全に膨張されてカプセルボディから組立体 1 7 8 を完全に押し出して、カプセルの横軸 1 2 0 A L と小腸の横軸 L A I を位置合わせするのに役立つようにカプセル長 1 2 0 l を伸長させる。この間に、（バルーンが完全に膨張して、他にガス 1 6 9 が行く場所がないことに起因して）バルーン 6 0 内の圧力増加からバルブ 1 5 5 が働かなくなり始めている。次いで、図 2 0 g に示すように、段階 4 0 5 では、バルブ 1 5 5 が完全に開口してバルーン 1 7 2 を膨張させ、そしてそのバルーン 1 7 2 が（ボディ 1 2 0 p " から完全に押し出された）ここではもう完全に曝露された組立体 1 7 8 を径方向外方に腸壁 I W 内へと押す。次いで、図 2 0 h に示すように、段階 4 0 6 において、バルーン 1 7 2 は、拡張し続けて、ここで、組織貫入部材を腸壁 I W に進入させる。次いで、段階 4 0 7 では、バルーン 1 7 2 は、（バルーン 1 6 0 および 1 3 0 と共に）空気が抜けてしまい、その結果、引き戻され、腸壁 I W に留置された組織貫入部材が残る。また、カプセルのボディ部分 1 2 0 p " は、デバイス 1 1 0 の他の生分解性部分と共に、（コーティング 1 2 0 c " の分解に起因して）完全に分解される。分解されなかったいずれの部分も消化からの蠕動収縮によって小腸により遠位に運ばれ、最終的には排泄される。

【実施例】

【0 1 6 6】

付録 / 実施例

本発明の様々な実施形態は、以下の付録 / 実施例を参照してさらに例示される。これらの実施例は例示のためにだけ提示され、本発明がその中の情報または詳細に限定されるものではないことを認識するべきである。

【0 1 6 7】

付録 1 アリロクマブ血清濃度 対 時間のモデル化

50

以下の仮定および／またはデータは、アリロクマブ血清濃度 対 時間のモデル化において使用された：

【 0 1 6 8 】

皮下投薬スケジュールは毎週 1 5 0 m g、S C（皮下）、2 週ごとであり、これは、本発明の実施形態を使用した 1 日に概ね 2 1 . 4 m g の毎日の投薬スケジュールに対応する。

【 0 1 6 9 】

モノクローナル抗体は、R e g e n e r o n / S a n o f i から得られた。それは、低密度リポタンパク質（L D L）を低下させるために、プロタンパク質コンベルターゼサプチリシン / k e x i n タイプ 9（P C S K 9）を標的にする。

10

【 0 1 7 0 】

薬物動態学的パラメータは、以下から得られた：Lunven, C., Paehler, T., Poitiers, F.ら、「A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of Alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects.」、Cardiovascular Therapeutics、2 0 1 4 年、3 2 巻：2 9 7 . 3 0 1 頁。

【 0 1 7 1 】

k a は報告されなかったが、0 . 5 日⁻¹が選択された結果、T_{m a x} は 4 . 3 日であった。

20

【 0 1 7 2 】

この研究は 3 つの異なる注射部位の P K パラメータを報告し、全 3 つが同等であることを見出した。この単一のシミュレーションのために、使用されたパラメータは 3 つの平均であった。

【 0 1 7 3 】

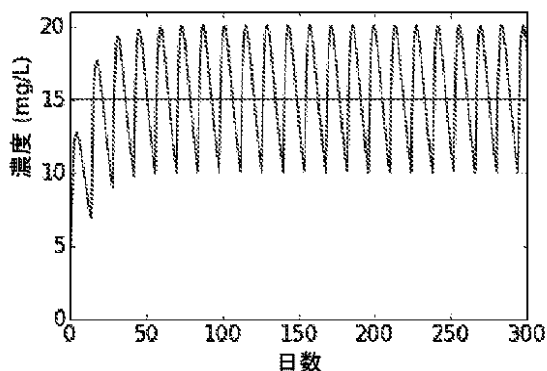
本発明の実施形態を使用してシミュレーションした毎日の投薬のために定常状態に到達したとき、薬物濃度は 1 0 . 0 6 m g / L から 2 0 . 0 5 m g / L の範囲内であって、平均 1 5 . 0 6 m g / L をもたらした。

【 0 1 7 4 】

本発明の実施形態を使用したとき、概ね 1 0 . 5 m g の用量での毎日の投薬は、全て 1 5 0 m g の隔週の用量に概ね対応した。

30

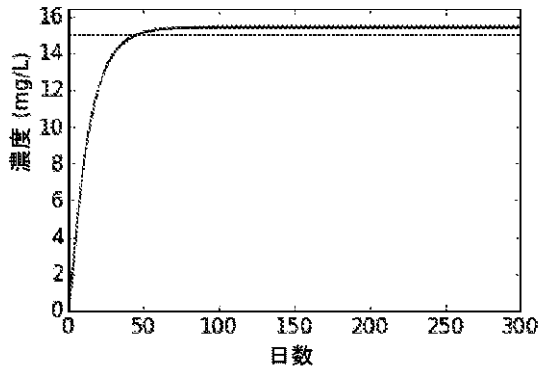
【 化 1 】



40

図 2 2 a。2 週ごとに 1 5 0 m g を投薬したときのヒト血清中のアリロクマブ濃度のシミュレーション

【化 2】



10

図 2.2 b。概ね 10.5 mg の毎日の用量で与えられたときのヒト血清中におけるアリロクマブ濃度。

【0175】

本発明の実施形態を使用する毎日の投薬の場合、より少ない量を毎日投薬し、図 2.2 b に示す薬物動態学的プロファイルを受けとることができる。

【0176】

定常状態に到達したならば、アリロクマブの濃度は 15.41 mg/L から 15.47 mg/L の範囲内であって、平均定常状態濃度は 2 週おきの皮下注射の 15.06 の値より上の 15.44 mg/L であった。

20

【0177】

薬物濃度におけるこのより低い日差変動は、有害事象および抗薬物抗体形成を阻止することができ、より高いトラフ濃度はアリロクマブの生物学的活性が維持されることを確実にする。

【0178】

付録 2：アリロクマブの血清濃度の定常状態変動の計算のために使用されるモデルおよび計算。

%定常状態変動は、薬物の患者の経時的な血漿/血清濃度にどれくらいの変動があるかの指標を提供する測定基準である。複数の理由のために、定常状態変動を最小にすることが望ましい。第 1 に、薬理学的活性のために必要であるより高い薬物濃度は、有害事象をもたらす可能性がより高い。PCSK9 の筋痛、神経認知事象および眼科学的事象などの PCSK9 抗体の特異的効果に加えて、抗体療法は抗薬物抗体産生を引き起こす。これらの抗薬物抗体は薬物を標的とし、結合部位をブロックするかまたは破壊のために薬物に印を付けることによって、それらを中和することができる。薬物に対する抗薬物抗体を生じる患者は、その薬物にもはや応答せず、異なるレジメンに置かれなければならない。他方、薬理学的活性のために必要であるより低い薬物濃度も、所望されない。これらの期間中に薬理学的活性のない、したがってより低い薬物効力の可能性がより高い。標的の障害を効果的に処置するために、薬理学的活性の一定の安定したレベルを維持することが理想的である。

30

40

【表 1 - 2】

表 1

アリロクマブのための%定常状態変動

アリロクマブ	
現在の SC 投薬	66.33%
Rani投薬	0.39%

10

【0179】

表 1 に示す 3 つの抗体のために、% 定常状態変動について計算した。付録 1 に記載される既存の薬物動態シミュレーションを使用して、値を判定した。% 定常状態変動を計算するために使用した具体的な式を下に示す：

【数 1】

$$\frac{C_{ss,peak} - C_{ss,trough}}{C_{ss,avg}} * 100 = \% \text{ 定常状態変動}$$

【0180】

上記等式はピーク定常状態濃度 ($C_{ss, peak}$) とトラフ定常状態濃度 ($C_{ss, trough}$) の間の差を計算し、平均定常状態濃度 ($C_{ss, avg}$) によって割り算して、平均定常状態薬物濃度に対する血清薬物濃度のパーセント変化を与える。定常状態変動は、単一の投薬期間中に血清薬物濃度がどの程度変化するか予想することができる、定量的尺度の役目を果たす。

20

【0181】

データから、本発明の実施形態を使用した毎日の投薬が、同じ薬物の、皮下投薬より大いに低い定常状態変動を可能にすることが明白である。頻度がより低く、強度のより低い有害事象および薬理学的活性の維持の予想される恩恵に加えて、本発明の実施形態を使用した小腸への注射による投与は、皮下投与で起こることがある注射部位反応を回避する。

【0182】

30

結論

本発明の様々な実施形態の上述の説明は、例証および説明を目的として提供したものである。開示する寸分変わらない形態に本発明を限定するためのものではない。多くの修飾、変形および洗練が当業者には明らかである。例えば、デバイスおよび治療製剤（例えば、組織貫入部材の形態の）の実施形態は、様々な小児および新生児適用ならびに様々な獣医学的適用のために大きさを設定することができ、さもなければ適合することができる（例えば、投薬量を治療製剤のために調整する）。また、本明細書に記載する具体的なデバイスおよび方法の非常に多くの等価物を常例の実験のみを用いて突きとめることができることは、当業者には理解される。かかる等価物は、本発明の範囲内であると見なされ、下記添付クレームによって包含される。

40

【0183】

1 つの実施形態からの要素、特徴または行為を容易に組み換えて、または他の実施形態からの 1 つもしくは複数の要素、特徴または行為で置換して、本発明の範囲内で非常に多くの追加の実施形態を形成することができる。さらに、他の要素と組み合わせるように示されているかまたは記載されている要素は、様々な実施形態において、独立型要素として存在することができる。したがって、本発明の範囲は、記載した実施形態の明細に限定されず、代わりに、添付のクレームによってのみ限定される。

【図 1 a】

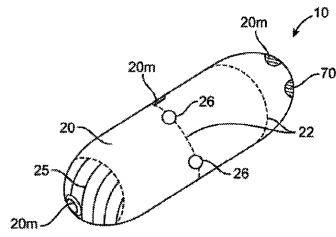


FIG. 1a

【図 1 b】

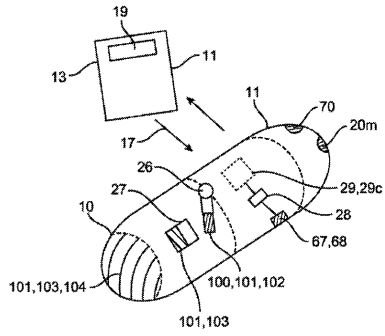


FIG. 1b

【図 1 c】

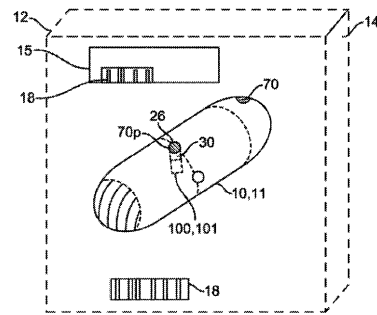


FIG. 1c

【図 1 d】

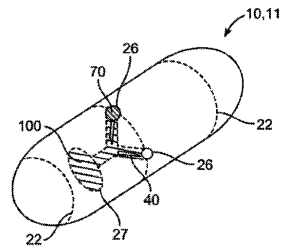


FIG. 1d

【図 2】

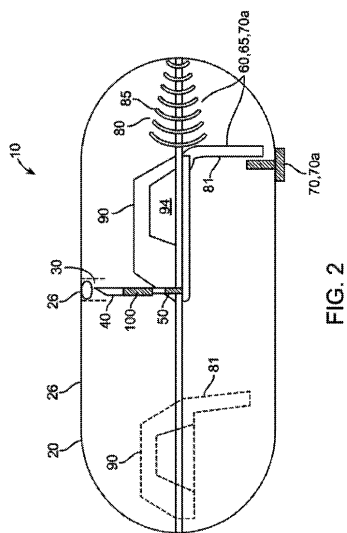


FIG. 2

【図 3】

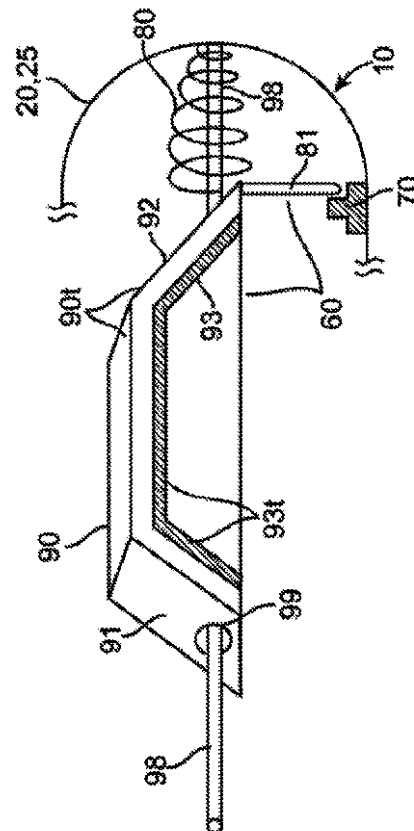


FIG. 3

【 図 4 】

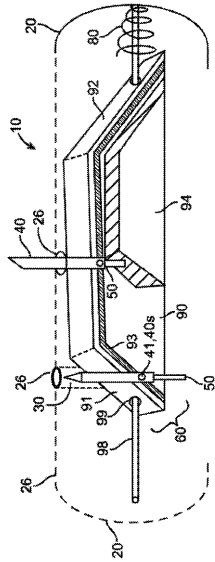


FIG. 4

【 図 5 】

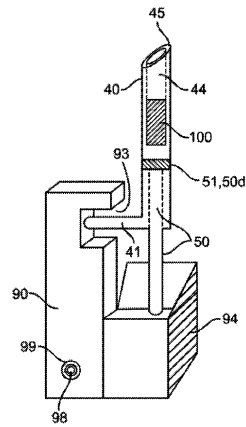


FIG. 5

【 図 6 】

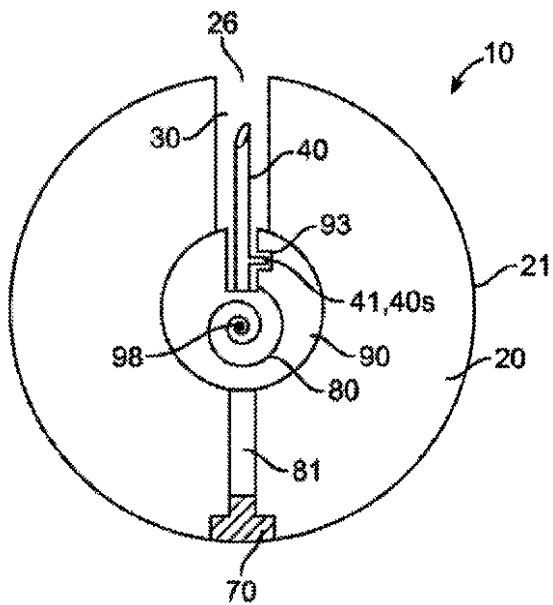


FIG. 6

【 図 7 a 】

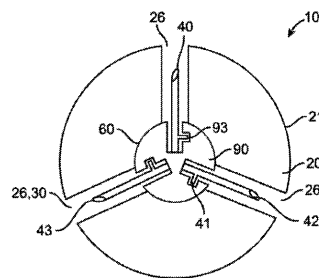


FIG. 7a

【 図 7 b 】

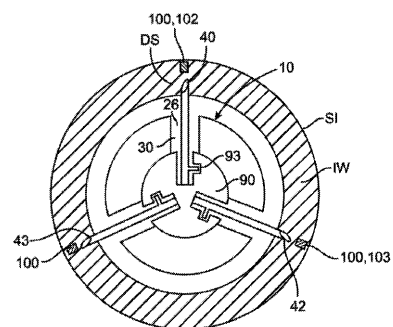


FIG. 7b

【図 8 a】

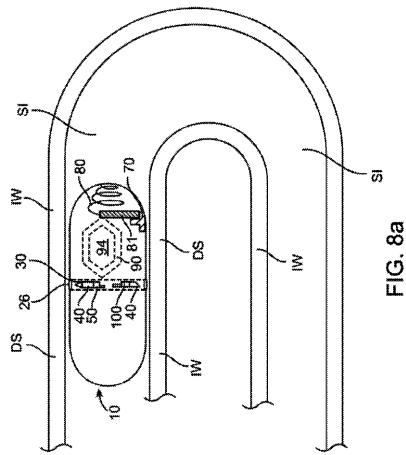


FIG. 8a

【図 8 b】

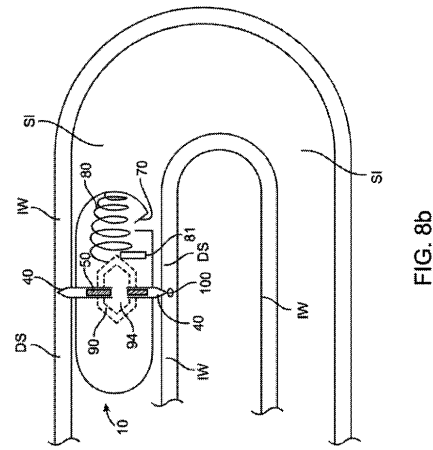


FIG. 8b

【図 8 c】

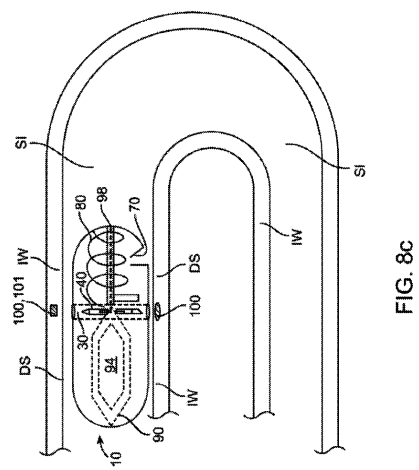


FIG. 8c

【図 9 a - 9 b】

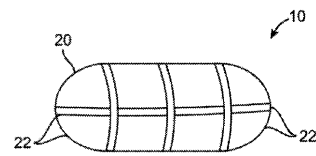


FIG. 9a

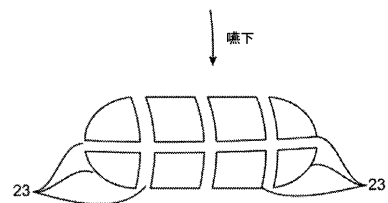


FIG. 9b

【図 1 0】

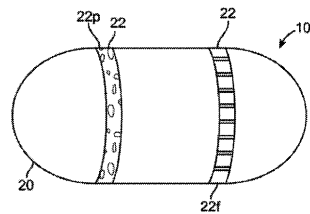


FIG. 10

【図 1 1】

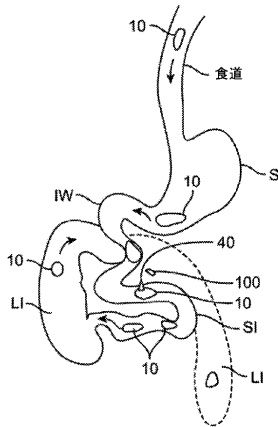


FIG. 11

【図 1 2 a - 1 2 b】

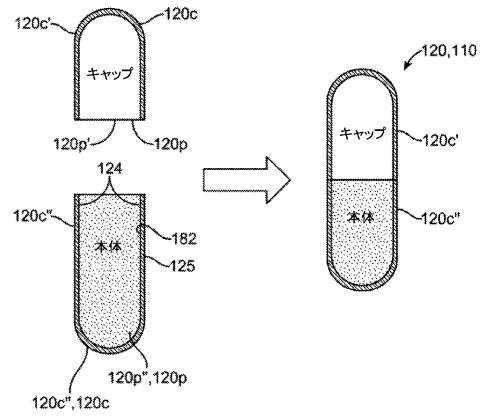


FIG. 12a

FIG. 12b

【図 1 3 a】

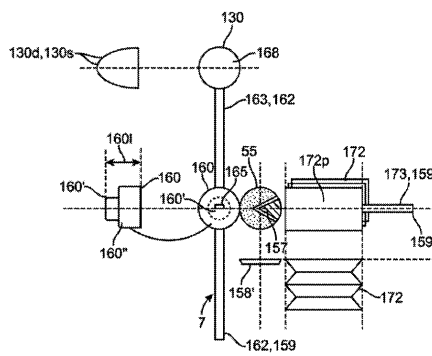


FIG. 13a

【図 1 3 b】

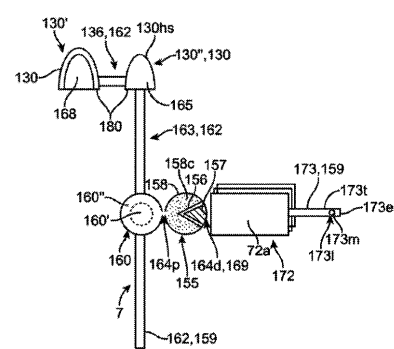


FIG. 13b

【図 13 c】

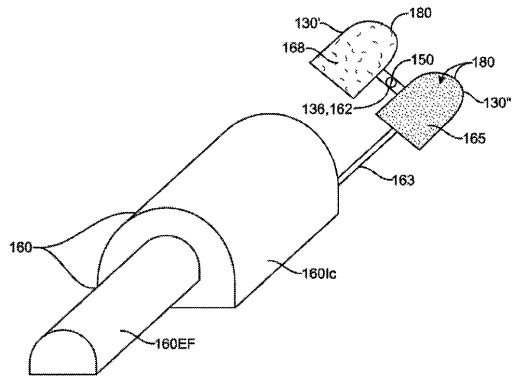


FIG. 13c

【図 14 a】

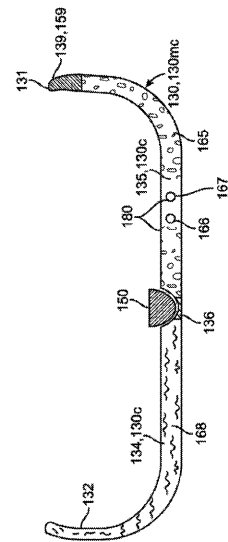


FIG. 14a

【図 14 b】

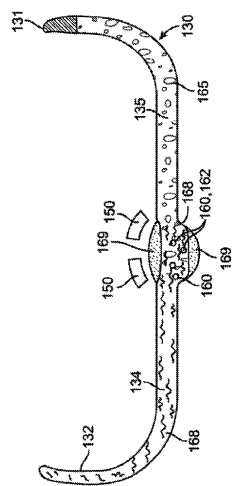


FIG. 14b

【図 14 c】

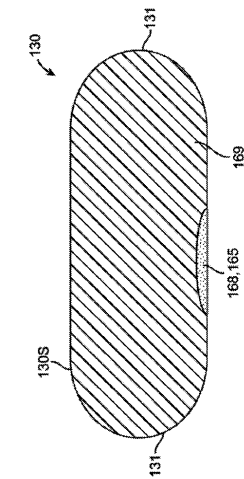


FIG. 14c

【 図 1 5 a 】

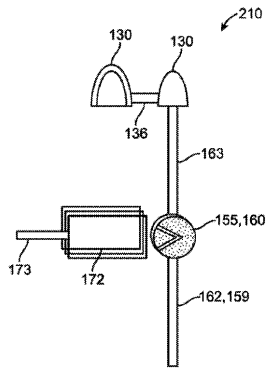


FIG. 15a

【 図 1 5 b 】

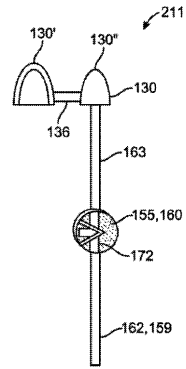


FIG. 15b

【 図 1 5 c 】

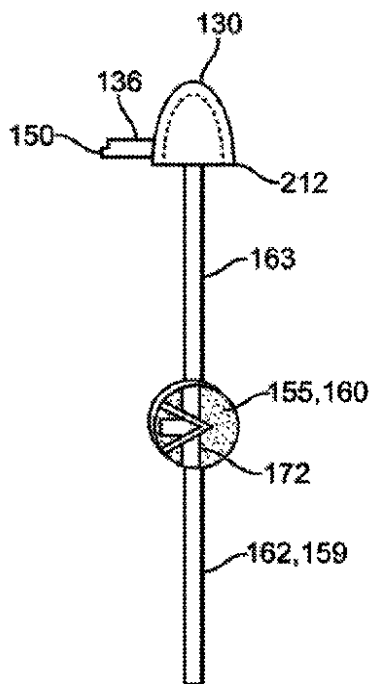


FIG. 15c

【 図 1 5 d 】

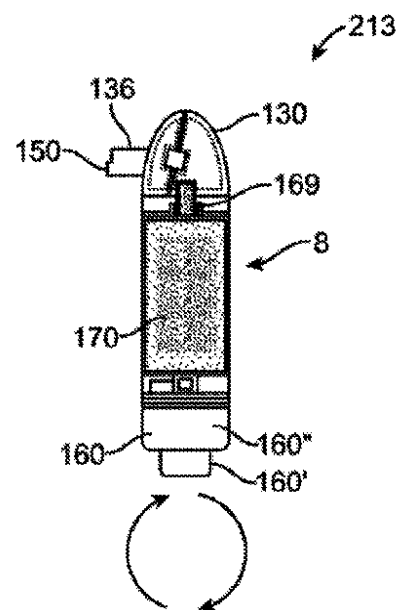


FIG. 15d

【図 15 e】

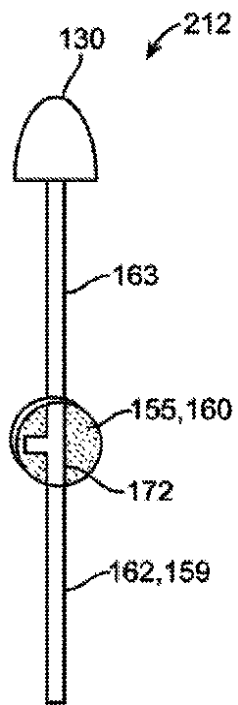


FIG. 15e

【図 15 f】

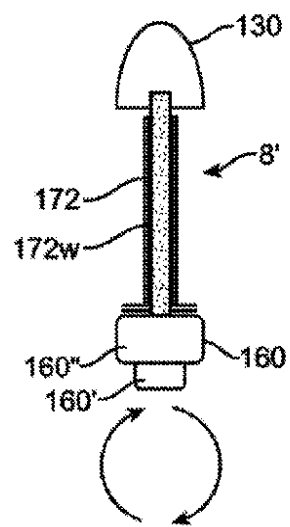


FIG. 15f

【図 15 g】

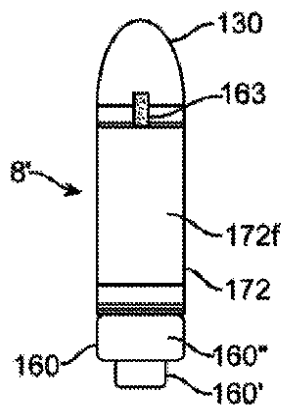


FIG. 15g

【図 16 a】

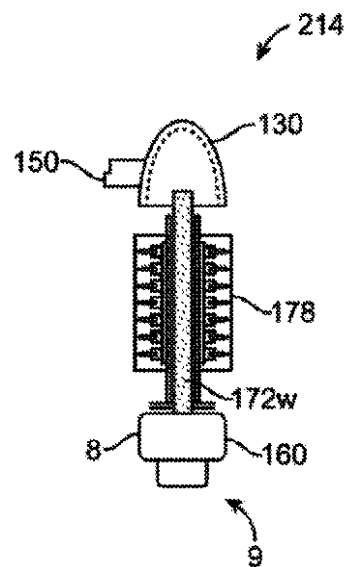


FIG. 16a

【図 16 b】

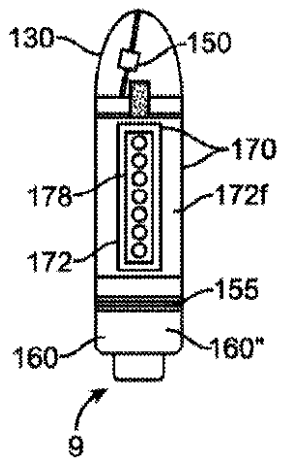


FIG. 16b

【図 17 a】

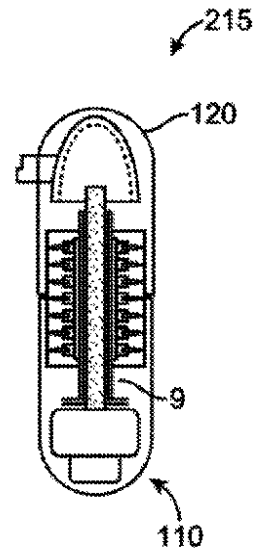


FIG. 17a

【図 17 b】

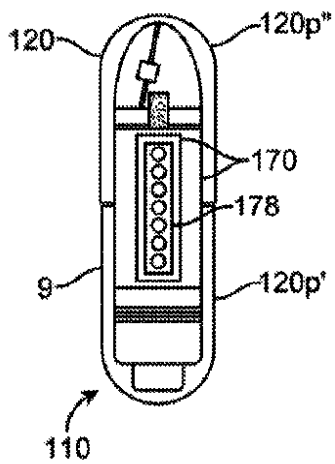


FIG. 17b

【図 18 a】

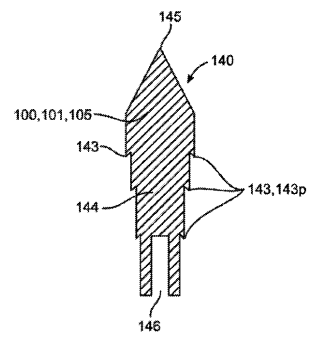


FIG. 18a

【図 18 b】

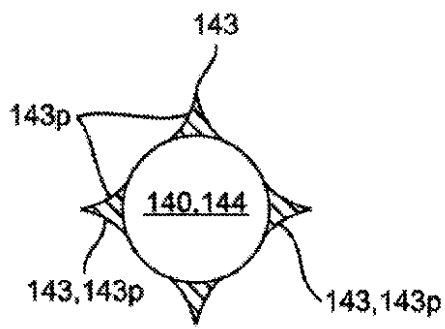


FIG. 18b

【図 18 c】

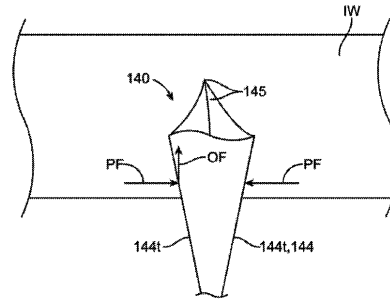


FIG. 18c

【図 18 d】

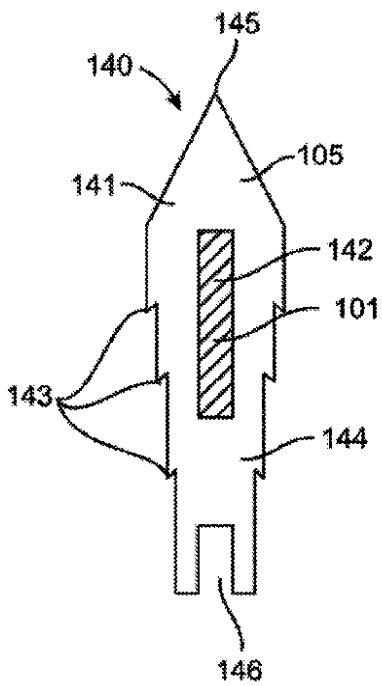


FIG. 18d

【図 18 e】

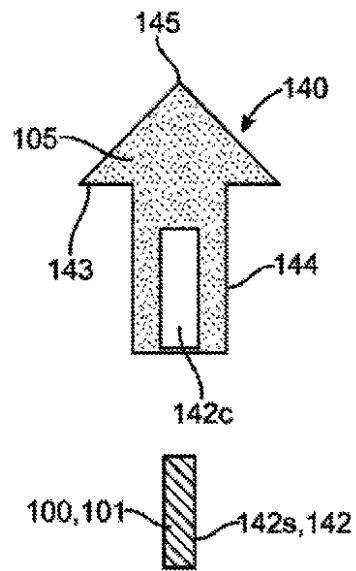


FIG. 18e

【図 18 f】

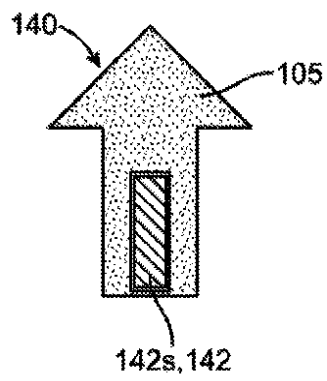


FIG. 18f

【図 19】

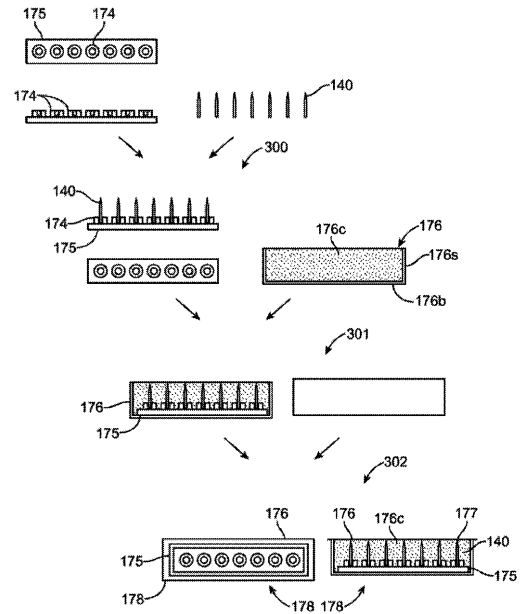


FIG. 19

【図 20 a】

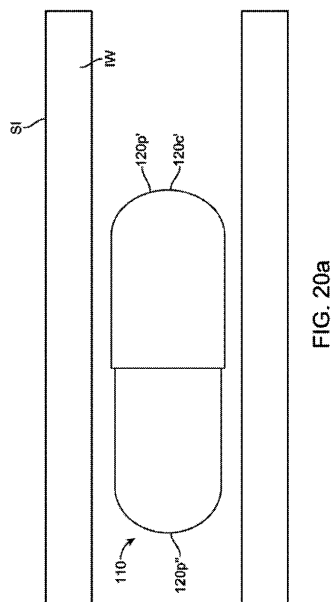


FIG. 20a

【図 20 b】

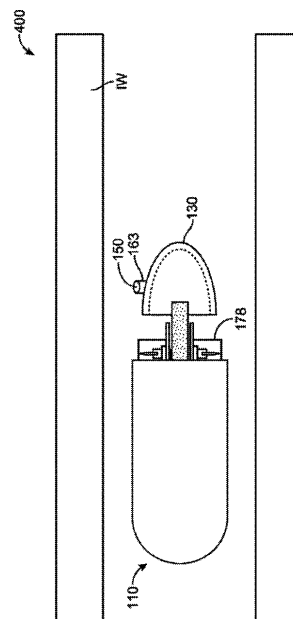


FIG. 20b

【図 20 c】

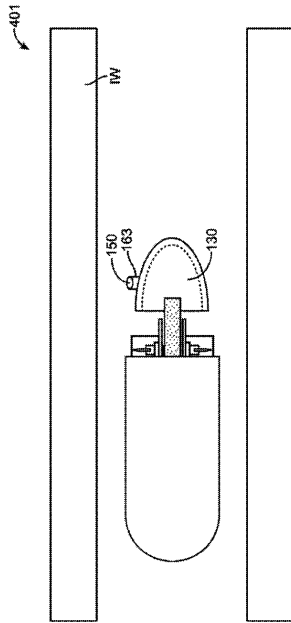


FIG. 20c

【図 20 d】

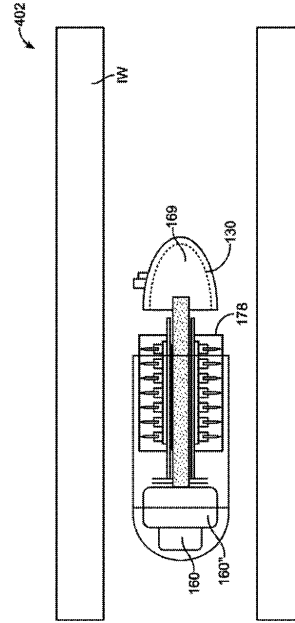


FIG. 20d

【図 20 e】

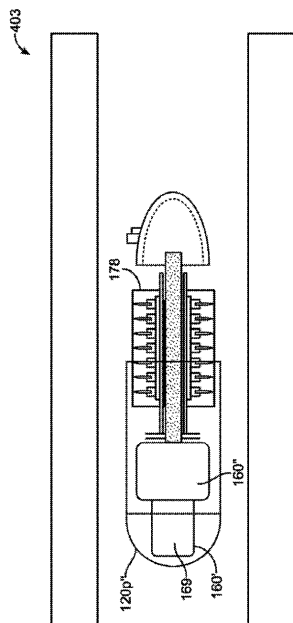


FIG. 20e

【図 20 f】

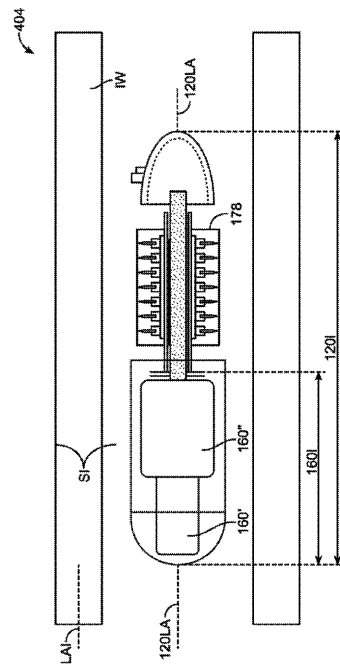


FIG. 20f

【 図 2 0 g 】

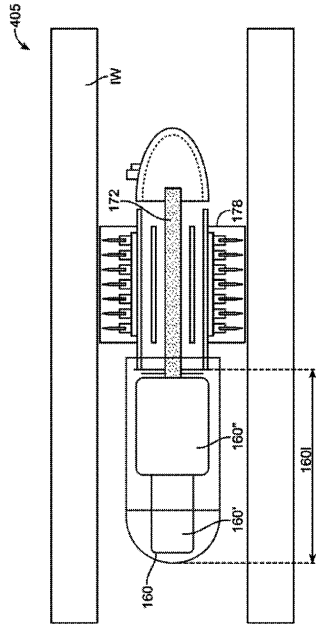


FIG. 20g

【 図 2 0 h 】

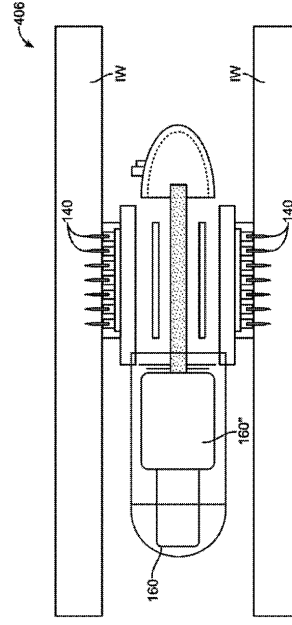


FIG. 20h

【 図 2 0 I 】

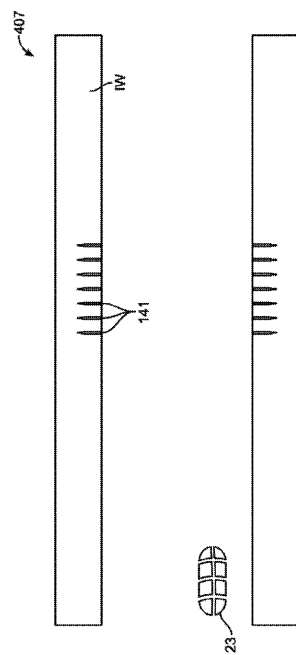


FIG. 20I

【 図 2 1 】

Figure 21 高コレステロール血症、脂質異常症およびアテローム硬化症のためのPCSK-9を標的にする薬物

[illegible] $\nabla_{\mathbf{x}} - \lambda \mathbf{I}$

【図 22 a - 22 b】

Figure 22a: 2週ごとに注射された150mg用量として送達されたアリロクマブについてシミュレーションされたヒト血漿濃度プロファイル。

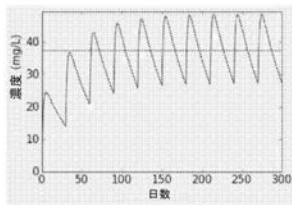
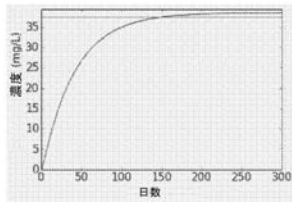


Figure 22b: 本発明の嚥下可能なデバイスの実施形態を使用して10.5mg用量として毎日送達されたアリロクマブのシミュレーションされたヒト血漿濃度プロファイル。



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/50832

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: claims 1-99, directed to a therapeutic preparation comprising an anti-PCSK9 antibody (AP-antibody) and a method of using thereof. The AP-antibody will be searched to the extent that it encompasses Alirocumab. It is believed that claims 1-41, 48-99 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass Alirocumab AP-antibody and a method of using thereof. An additional AP-antibody(ies) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected AP-antibody. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be Bococizumab AP-antibody, i.e., claims 1-38, 45-99.

***** See Supplemental Sheet to continue *****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all "searchable" claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-41, 48-99, restricted to Alirocumab

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/50832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/395, A61K 31/505, A61K 31/40, A61K 38/22, A61K 9/00, A61M 25/10, A61M 5/00 (2016.01) CPC - A61K 39/395, A61K 31/40, C07K 2317/565, A61K 2039/505, C07K 2317/21, A61K 31/505 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 39/395, A61K 31/505, A61K 31/40, A61K 38/22, A61K 9/00, A61M 25/10, A61M 5/00 (2016.01) CPC - A61K 39/395, A61K 31/40, C07K 2317/565, A61K 2039/505, C07K 2317/21, A61K 31/505 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - A61K 38/26, C07K 14/605, A61K 9/64, A61K 38/09, A61K 9/48, A61M 31/00 (2016.01) CPC - A61K 9/0053, A61M 25/10, A61M 5/00, A61K 38/22, A61M 31/002, C07K 14/00, A61K 45/06, A61K 45/00, A61K 38/26, A61K 9/4808, A61K 38/16, A61K 38/09 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); PatBase, Google: Antibody, monoclonal, PCSK9, FH3, HCHO A3, LDL CQ1, NARC1, NARC-1, Neural apoptosis-regulated convertase 1, PC9, Proprotein convertase 9, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, alirocunab, evolocunab, bococizunab, small intestine wall, GI tract, oral, swallowable, penetrating member.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2015/0231236 A1 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) 20 August 2015 (20.08.2015) claims 14, 17, 26; para [0021], [0028], [0029], [0065], [0094], [0167], [0249]	1-41, 48-99
Y	US 2014/0221912 A1 (Rani Therapeutics, LLC) 13 November 2014 (13.11.2014) Abstract; claims 1-3, 7, 26, 29; para [0005], [0014], [0019], [0040], [0051], [0053], [0067], [0068], [0092], [0106], [0121], [0122], [0128], [0148], [0151], [0172]	1-41, 48-99
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 December 2016		Date of mailing of the international search report 09 JAN 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-277-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/50832

***** Supplemental Sheet *****

In Continuation of Box III. Observations where unity of invention is lacking:

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

The special technical feature of each invention of Group I+ is a specific AP-antibody recited therein, because said antibody was known in the art at the time of the invention (please see US 2015/0231236 A1 to Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (20 August 2015) (hereinafter "Regeneron"); (para [0065], "the anti-PCSK9 antibody... has HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 amino acid sequences selected from SEQ ID NOs: 2/3/4/7/8/10 (mAb316P [also referred to as "REGN727," or "alirocumab"])).

Common Technical Features

The inventions of Group I+ share the technical feature of a therapeutic preparation comprising an anti-PCSK9 antibody (AP-antibody) in solid form, the preparation shaped as a solid tissue penetrating member configured to penetrate and be inserted into an intestinal wall after oral ingestion by the application of force on the tissue penetrating member, wherein after insertion, the tissue penetrating member is retained within the intestinal wall or surrounding tissue and releases the AP-antibody into the blood stream from the intestinal wall or wherein upon insertion, the preparation is degraded by fluids within the intestinal wall to release the AP-antibody into the bloodstream from the intestinal wall to achieve a t1/2 that is greater than a t1/2 for orally ingested AP-antibody that is not inserted into the intestinal wall. Some inventions of Group I+ share the technical feature of a method for treating hypercholesterolemia/cardiovascular condition in a patient by administering said AP-antibody. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being obvious over US 2014/0221912 A1 to Rani Therapeutics, LLC (07 August 2014) (hereinafter "Rani") in view of Regeneron, as above.

Rani discloses a therapeutic preparation comprising a therapeutic agent in solid form, the preparation shaped as a solid tissue penetrating member configured to penetrate and be inserted into an intestinal wall after oral ingestion by the application of force on the tissue penetrating member, wherein after insertion, the tissue penetrating member is retained within the intestinal wall or surrounding tissue and releases the AP-antibody into the blood stream from the intestinal wall (claim 1, "1. An ingestible device suitable for swallowing into a lumen of a gastrointestinal tract of a patient, the lumen having a lumen wall, the device comprising: a capsule sized to pass through the intestinal tract; a solid therapeutic agent preparation disposed in the capsule, the preparation shaped as a tissue penetrating member and configured to be inserted into a wall of a small intestine, the preparation comprising at least one therapeutic agent which would chemically degrade if released within the lumen of the gastrointestinal tract; and a release element operably coupled to the therapeutic agent preparation, the release element configured to release the solid therapeutic agent from the capsule into the wall of the small intestine responsive to a condition in the small intestine, wherein when the preparation is released into the wall of the small intestine, chemical degradation of the therapeutic agent in the lumen is inhibited"), wherein said therapeutic agent is an antibody (claim 26) and wherein the preparation is degraded by fluids within the intestinal wall to release the therapeutic agent into the bloodstream from the intestinal wall to achieve a t1/2 that is greater than a t1/2 for orally ingested therapeutic agent that is not inserted into the intestinal wall (claim 1, "wherein when the preparation is released into the wall of the small intestine, chemical degradation of the therapeutic agent in the lumen is inhibited").

Rani also discloses a method comprising: providing a solid dosage shaped as a tissue penetrating member; penetrating the solid dosage of therapeutic agent into an intestinal wall after oral ingestion by the application of force on the tissue penetrating member such that the tissue penetrating member is retained in the intestinal wall or surrounding tissue; releasing the therapeutic agent into the blood stream from the solid dosage in the intestinal wall or surrounding tissue (para [0037]-[0039]).

Rani does not specifically disclose that said antibody is an anti-PCSK9 antibody (AP-antibody).

Regeneron discloses an anti-PCSK9 antibody (para [0065], "the anti-PCSK9 antibody... (mAb316P [also referred to as "REGN727," or "alirocumab"])", said antibody is useful for treating hypercholesterolemia (para [0029], "... a method for treating a patient with hypercholesterolemia, the method comprising administering multiple doses of an anti-PCSK9 antibody to the patient at a dosing amount of about 75 to 150 mg per dose... and wherein, after about 24 weeks of treatment with the anti-PCSK9 antibody in combination with the moderate-dose statin therapy, the patient exhibits a reduction in LDL-C level from baseline of about 44%") and monitoring an LDL-C level in the patient and adjusting a dose of the AP antibody in response to the monitored LDL-C level in the patient (claim 26, "A therapeutic method comprising: (a) selecting a patient who is on a moderate-dose statin therapy and who exhibits a serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level of greater than about 70 mg/dL after at least four weeks of receiving the moderate-dose statin therapy; (b) administering to the patient one or more initial doses of a pharmaceutical composition comprising 75 mg of an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds hPCSK9 ("the 75 mg doses") in combination with the moderate-dose statin therapy; and (c) if the patient has not achieved a serum LDL-C level of less than 70 mg/dL following administration of one or more of the 75 mg doses, then: (i) discontinuing administration of the 75 mg doses; and (ii) administering to the patient one or more additional doses of a pharmaceutical composition comprising 150 mg of the antibody ... that specifically binds hPCSK9 ("the 150 mg doses")"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to combine, in the course of routine experimentation and with a reasonable expectation of success, Rani and Regeneron by using the anti-PCSK9 antibody disclosed by Regeneron in the ingestible device suitable for swallowing disclosed by Rani, because Rani further discloses that doing results in more efficient delivery of a therapeutic agent and fewer side effects (Rani, para [0068], "The dose of the drug or other therapeutic agent in the preparation can be titrated downward from that which would be required for conventional oral delivery methods so that potential side effects from the drug can be reduced"). As said technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical feature that would otherwise unify the inventions.

The inventions of Group I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note, claim 32 is objected to because the claim language "The preparation of claim 1, wherein the AP-antibody is selected from the group consisting of adnectins, mimetic peptides, small molecule inhibitors, antisense oligonucleotides, and RNA interference (RNA-i) compounds," erroneously assumes that AP-antibody comprises, for example, adnectins. Claim 32 is reconstructed as follows:

Claim 32. The preparation of claim 1, wherein the therapeutic preparation further comprises PCSK9 antagonists selected from the group consisting of adnectins, mimetic peptides, small molecule inhibitors, antisense oligonucleotides, and RNA interference (RNA-i) compounds.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10		4 C 0 8 6		
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 4 5		
A 6 1 K	31/713	(2006.01)	A 6 1 K	31/7088				
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/713				
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 K	45/00				
A 6 1 K	38/02	(2006.01)	A 6 1 K	38/16				
A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K	38/02				
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	48/00				
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	9/48				
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/34				
A 6 1 K	9/52	(2006.01)	A 6 1 K	47/26				
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/52				
A 6 1 L	29/12	(2006.01)	C 1 2 P	21/08				
A 6 1 L	31/12	(2006.01)	A 6 1 L	29/12				
A 6 1 L	29/16	(2006.01)	A 6 1 L	31/12				
A 6 1 L	31/16	(2006.01)	A 6 1 L	29/16				
A 6 1 L	29/06	(2006.01)	A 6 1 L	31/16				
A 6 1 L	29/14	(2006.01)	A 6 1 L	29/06				
A 6 1 L	31/06	(2006.01)	A 6 1 L	29/14	5 0 0			
A 6 1 L	31/14	(2006.01)	A 6 1 L	31/06				
			A 6 1 L	31/14	5 0 0			

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 イムラン, ミル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 1, サン ノゼ, リングウッド アベニュー 2
0 5 1

(72)発明者 コルボル, ラディカ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 1, サン ノゼ, リングウッド アベニュー 2
0 5 1

(72)発明者 トー, エレイン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 1, サン ノゼ, リングウッド アベニュー 2
0 5 1

(72)発明者 ハリス, ジョエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 1, サン ノゼ, リングウッド アベニュー 2
0 5 1

(72)発明者 ハシム, ミル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 1, サン ノゼ, リングウッド アベニュー 2
0 5 1

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA06

4C076 AA54 AA58 AA95 BB01 CC11 CC21 DD67A DD67J DD67M EE23A

	EE23J	EE23M	EE24A	EE24J	EE24M	FF03	FF05	FF06	FF32	FF33
	FF34	FF39	FF68							
4C081	AC08	AC10	CA161	CA162	CA181	CA182	CE02	DA03	DC15	
4C084	AA02	AA03	AA13	AA17	AA19	BA03	BA44	DC50	MA02	MA05
	MA37	MA52	NA05	NA10	NA11	NA12	NA13	ZA361	ZA451	ZC331
	ZC332	ZC751	ZC752							
4C085	AA14	AA15	AA16	CC23	CC31	DD62	EE01	EE05	GG08	
4C086	AA01	AA02	BC05	EA16	MA02	MA03	MA04	MA05	MA37	MA52
	NA05	NA10	NA11	NA12	NA13	ZA36	ZA45	ZC33	ZC75	
4H045	AA11	AA20	AA30	BA10	CA40	DA76	EA20	EA27	FA74	