

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5931757号  
(P5931757)

(45) 発行日 平成28年6月8日 (2016.6.8)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016.5.13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	38/28	(2006.01)	A 6 1 K	37/26
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	31/155	(2006.01)	A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	38/27	(2006.01)	A 6 1 K	37/36

請求項の数 12 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-557033 (P2012-557033)  
 (86) (22) 出願日 平成22年12月23日 (2010.12.23)  
 (65) 公表番号 特表2013-522194 (P2013-522194A)  
 (43) 公表日 平成25年6月13日 (2013.6.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/062073  
 (87) 国際公開番号 W02011/112229  
 (87) 国際公開日 平成23年9月15日 (2011.9.15)  
 審査請求日 平成25年12月19日 (2013.12.19)  
 (31) 優先権主張番号 61/339, 941  
 (32) 優先日 平成22年3月10日 (2010.3.10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 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 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 イムラン, ミア エー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 22, ロス アルトス ヒルズ, プレ  
 ンデル ドライブ 12894  
 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用いた腸管の内腔への送達のための治療薬調製物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腸管の内腔に送達させるための治療薬調製物であって、該内腔が内腔壁を有し、該調製物が治療有効用量の少なくとも1つの治療薬を含み、該調製物が、嚥下可能なカプセル中に含まれ、かつ該カプセルから送達されて該内腔壁を貫通して該内腔壁に前進される、該カプセル内のアクチュエータに連結されるように構成された組織貫通部材として成形された固体であり、該固体が、該内腔壁内で分解して、該用量の治療薬を放出する、治療薬調製物。

【請求項 2】

前記調製物が少なくとも1つの薬学的賦形剤を含む、請求項1に記載の調製物。

10

【請求項 3】

前記調製物が、前記内腔壁内の前記治療薬の選択可能な放出速度を達成するための選択可能な表面積対体積比を有するように構成されている、請求項1に記載の調製物。

【請求項 4】

所望の治療効果を得るための前記調製物内の治療薬の量が、該治療薬を前記嚥下可能なカプセル中に封入することなく経口送達させた場合に対応する効果を得るための量より少ない、請求項1に記載の調製物。

【請求項 5】

前記アクチュエータが第1の構成および第2の構成を有し、前記調製物が、該第1の構成では前記カプセル内に含まれ、該第2の構成では該カプセルから出て前記内腔壁内に前進

20

する、請求項 1 に記載の調製物。

【請求項 6】

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインスリンを含む、請求項 1 に記載の調製物。

【請求項 7】

インスリンの前記用量が約 4 ～ 9 単位のインスリンの範囲内にある、請求項 6 に記載の調製物。

【請求項 8】

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインクレチンを含む、請求項 1 に記載の調製物。

10

【請求項 9】

前記インクレチンが、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1)、GLP-1 アナログ、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、または胃抑制ポリペプチド (GIP) を含む、請求項 8 に記載の調製物。

【請求項 10】

前記インクレチンがエキセナチドを含み、前記用量が約 1 ～ 10 μg のエキセナチドの範囲内にある、請求項 8 に記載の調製物。

【請求項 11】

前記インクレチンがリラグルチドを含み、前記用量が約 1 ～ 2 mg のリラグルチドの範囲内にある、請求項 8 に記載の調製物。

20

【請求項 12】

前記アクチュエータが、特定の pH において、または、特定の化学物質の存在下で分解する、分解可能な解除要素を含むか、あるいは、前記アクチュエータが、pH センサ、または、化学センサを含み、該アクチュエータは、前記調製物が該特定の pH または該特定の化学物質を有する前記内腔内にあるとき、該調製物から前記治療薬を放出する、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の調製物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

30

本願は、2010 年 3 月 10 日に出願した「嚥下可能な薬物送達デバイスおよび送達方法 (Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Delivery)」との題名の米国出願第 61/339,941 号 (代理人文書番号 028205-000300US)、2009 年 12 月 24 日に出願した「嚥下可能な薬物送達デバイスおよび薬物送達方法 (Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery)」との題名の米国出願第 61/284,766 号 (代理人文書番号 028205-000200US)、2010 年 3 月 15 日に出願した「嚥下可能な薬物送達デバイスおよび送達方法 (Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Delivery)」との題名の米国出願第 61/340,331 号 (代理人文書番号 028205-000400US) および 2010 年 5 月 10 日に出願した「嚥下可能な薬物送達デバイスおよび送達方法 (Swallowable Drug Delivery Device and Method of Delivery)」との題名の米国出願第 61/395,304 号 (代理人文書番号 028205-000500US) に対する優先権の利益を主張する。これらの出願は、全ての目的のために本明細書中に参考として完全に援用される。

40

【0002】

本出願はまた、2010 年 12 月 23 日に出願された「嚥下可能な薬物送達デバイスおよび送達方法 (Swallowable Drug Delivery Device and Method of Delivery)」との題名の米国出願\_\_\_\_\_号 (代

50

理人文書番号028205-000510US)および2010年12月23日に出願された「嚥下可能な薬物送達デバイスおよび薬物送達方法(Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery)」との題名の米国出願\_\_\_\_\_号(代理人文書番号028205-000210US)に関係する。これらの出願は、全ての目的のために本明細書中に参考として完全に援用される。

#### 【0003】

##### 発明の背景

発明の分野。本発明の実施形態は、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、小腸への薬物送達のための嚥下可能な薬物送達デバイスに関する。

10

#### 【背景技術】

#### 【0004】

ここ数年に種々の疾患の処置のための新薬の開発が増大しているが、その多くは経口投与できないので適用が制限されている。これは、以下の多数の理由に起因する：合併症(胃の刺激および出血が含まれる)を伴う不十分な経口許容性；胃内での薬物化合物の破壊/分解；および不十分、遅い、または不規則な薬物の吸収。従来の代替的薬物送達法(静脈内送達および筋肉内送達など)は、多数の欠点(針刺しに起因する痛みおよび感染リスク、滅菌技術使用の必要性、ならびに長期間にわたる患者におけるIVラインの維持の必要性および関連するリスクが含まれる)を有する。他の薬物送達アプローチ(植え込み型薬物送達ポンプなど)が使用されているが、これらのアプローチは、半永久的なデバイスの植え込みを必要とし、依然として多くのIV送達を制限し得る。したがって、薬物および他の治療薬の送達方法を改良する必要がある。

20

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

##### 発明の簡単な概要

本発明の実施形態は、薬物および他の治療薬を体内の種々の位置に送達させるためのデバイス、システム、キット、および方法を提供する。多数の実施形態は、薬物および他の治療薬を胃腸(GI)管内に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、嚥下可能なデバイス(薬物および他の治療薬の小腸壁または他のGI器官壁への送達用カプセルなど)を提供する。本発明の実施形態は、GI管内での吸収性が低く、耐性が低く、そして/または分解される薬物および他の治療薬の送達に特に有用である。さらに、本発明の実施形態を使用して、以前に静脈内または他の非経口投与形態(例えば、筋肉内など)によってのみ送達することができるか優先的に送達することができた薬物を送達させることができる。

30

#### 【0006】

1つの実施形態では、腸管の内腔壁への送達のための治療薬調製物は、治療有効用量の少なくとも1つの治療薬を含む。調製物は、嚥下可能なカプセル中に含まれ、カプセルから内腔壁に送達して内腔壁から/内への一定用量の治療薬を放出させるための形状および材料のコンシステンシー(consistency)を有する。

40

#### 【0007】

別の実施形態では、腸管の内腔壁への送達のための治療薬調製物は、治療有効用量の少なくとも1つの治療薬を含む。調製物は、嚥下可能なカプセル中に含まれ、且つ第1の構成および第2の構成を有するアクチュエータに操作可能に連結されるように構成されている。調製物は、第1の構成ではカプセル内に含まれ、第2の構成ではカプセルから出て内腔壁内に入って治療薬を内腔壁内に送達させる。

#### 【0008】

さらに別の実施形態では、治療薬の小腸壁への送達方法は、カプセル、アクチュエータ、および治療薬調製物の実施形態を含む薬物送達デバイスを嚥下させる工程を含む。小腸

50

内の状態に応答したアクチュエータが作動して、治療薬調製物を小腸壁へ送達させる。

【0009】

1つの態様では、本発明は、薬物または他の治療薬を小腸または大腸の壁に送達させるための嚥下可能なデバイスを提供する。デバイスは、嚥下されて腸管を通過するサイズのカプセルを含む。カプセルは内部体積を含み、カプセルを、当該分野で公知の種々の生体適合性ポリマー（種々の生分解性ポリマーが含まれる）から作製することができる。カプセルは、少なくとも1つのガイドチューブ、少なくとも1つのガイドチューブ中に位置決めした1つ以上の組織貫通部材、送達部材、および作動機構を含む。組織貫通部材は、典型的には、中空針または他の類似の構造を含み、内腔および腸壁に選択された深度で貫通するための組織貫通末端を有するであろう。種々の実施形態では、デバイスは、第2および第3の（さらなる数も考慮される）組織貫通部材を含むことができる。各組織貫通部材は、同一または異なる薬物を含むことができる。複数の組織貫通部材を有する好ましい実施形態では、組織貫通部材は、薬物送達中に腸壁上にカプセルが係留されるようにカプセルの周界に対称的に分布することができる。いくつかの実施形態では、組織貫通部材の全部または一部（例えば、組織貫通末端）を、薬物自体から作製することができる。これらおよび関連する実施形態では、薬物は、腸壁を貫通して腸壁内で保持されるように構成された針または投げ矢様構造（かえしを持つか持たない）を有することができる。

10

【0010】

組織貫通部材を、小腸内で分解され、それにより、万一この構成要素が腸壁内で保持されるようになる場合に腸壁から組織貫通部材を脱離するためのフェイルセーフ機構が得られるように種々の生分解性材料（例えば、PGLA）から作製することができる。さらに、これらの実施形態および関連する実施形態では、カプセルの選択可能部分を、デバイス全体が制御可能に小片に分解されるようにかかる生分解性材料から作製することができる。かかる実施形態は、GI管を介したデバイスの通過および排泄を促進する。特定の実施形態では、カプセルは、GI管を介した通過を促進するための選択可能なサイズおよび形状のカプセル片が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含むことができる。シームを、予め圧力を加えるか、穿孔処理するか、そうでなければ分解を促進するように処理することができる。GI管内での嚥下可能なデバイスの制御分解を得るための生分解性シームの使用概念を、GI管の通過を促進してGI管内でデバイスが固着するようになる可能性を低減させるための他の嚥下可能なデバイス（嚥下可能なカメラなど）に適用することもできる。

20

30

【0011】

送達部材は、組織貫通部材の内腔を介してカプセルから薬物を腸壁に前進させるように構成されている。典型的には、送達部材の少なくとも一部は、組織貫通部材の内腔内を前進可能である。送達部材は、送達部材内腔内に適合するような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。送達部材の遠位末端（組織に前進させる末端）は、組織貫通部材の内腔内に薬物を前進させ、且つ内腔と共にシールも形成するプランジャ部材を有することができる。プランジャ部材を、送達部材と一体化することができるか、送達部材に付着させることができる。好ましくは、送達部材は、固定用量または一定用量の薬物を腸壁に送達させるために針内腔内を固定距離移動するように構成されている。送達部材の直径（例えば、直径を遠位方向に向かって小さくすることができる）、組織貫通部材の直径（その遠位末端で狭くすることができる）、栓の使用、および/または作動機構のうちの1つ以上の選択によってこれを行うことができる。薬物（例えば、薬物の矢）から作製された組織貫通部材を有するデバイスの実施形態のために、送達部材を、カプセルから組織に矢を前進させるように適合させる。

40

【0012】

送達部材および組織貫通部材を、液体、半液体、または固体の薬物または3つ全ての形態の送達のために構成することができる。薬物の固体には、粉末またはペレットの両方が含まれ得る。半液体には、スラリーまたはペーストが含まれ得る。薬物を、カプセルの空洞内または（液体または半液体の場合）囲まれたリザーバ内に含めることができる。いく

50

つかの実施形態では、カプセルは、第 1、第 2、または第 3 の（またはそれより多い）薬物を含むことができる。かかる薬物を、組織貫通部材の内腔内（固体または粉末の場合）またはカプセル本体内の個別のリザーバ中に含めることができる。

#### 【0013】

作動機構を、少なくとも 1 つの組織貫通部材または送達部材に連結することができる。作動機構は、組織貫通部材を選択可能な距離で腸壁内に前進させるように構成され、同様に、薬物を送達させるために送達部材を前進させ、次いで腸壁から組織貫通部材を引き抜くように構成されている。種々の実施形態では、作動機構は、解除要素によって解除されるように構成された予め負荷がかけられたバネ機構を含むことができる。

適切なバネは、コイル（円錐形のバネが含まれる）および板バネの両方を含むことができ、他のバネ構造も意図される。特定の実施形態では、バネは、圧縮状態のバネの長さを圧縮時のバネの長さがおよそ数個のコイル（例えば、2 つまたは 3 つ）またはたった 1 つのコイルの厚さである点にまで減少させるように成形された円錐体であり得る。

#### 【0014】

特定の実施形態では、作動機構は、バネ、第 1 の運動変換器および第 2 の運動変換器、ならびにトラック部材を含む。解除要素は、解除要素の分解によってバネが解除されるようにバネを圧縮状態に保持するためにバネに連結されている。第 1 の運動変換器は、組織内外からの組織貫通部材の前進または引き抜きのためにバネの運動を変換するように構成されている。第 2 の運動変換器は、送達部材を組織貫通部材の内腔に前進させるようにバネの運動を変換するために構成されている。運動変換器がバネに押され、変換器の通路をガイドするのに役立つロッドまたは他のトラック部材に沿って運ばれる。変換器は、組織貫通部材および / または送達部材と（直接または間接的に）結合して所望の動きが得られる。変換器は、望ましくは、その長軸に沿ったバネの運動を組織貫通部材および / または送達部材の直交運動に変換するように構成されているが、他の方向への変換も意図する。運動変換器は、楔型、台形、または湾曲した形状を有し得、他の形状も意図される。特定の実施形態では、第 1 の運動変換器は、台形状を有し、スロット中に存在する組織貫通部材上のピンに結合しているスロットを含むことができる。スロットは、変換器の全形状を模倣するかそうでなければ対応する台形状を有し、台形の上り勾配部分にある間に組織貫通部材を押し出し、次いで、下り勾配部分の間に引き戻すのに役立ち得る。1 つのバリエーションでは、運動変換器の一方または両方が、バネによって回転して組織貫通部材および / または送達部材に結合するカムまたはカム様デバイスを含むことができる。

#### 【0015】

他のバリエーションでは、作動機構は、電気機械的デバイス / 機構（ソレノイドまたは圧電デバイスなど）も含むことができる。1 つの実施形態では、圧電デバイスは、非展開状態および展開状態を有する成形圧電要素を含むことができる。この要素を、電圧印加の際に展開状態に入り、次いで、電圧除去の際に非展開状態に戻るように構成することができる。この実施形態および関連する実施形態により、作動機構の動作を往復させて組織貫通部材の前進およびそれに次ぐ引き抜きの両方が可能である。

#### 【0016】

解除要素は、作動機構に連結された少なくとも 1 つの作動機構またはバネに連結されている。特定の実施形態では、解除要素は、バネが圧縮状態に保持されるようにカプセル内に位置決めされたバネに連結している。解除要素の分解により、バネが解除されて作動機構が作動する。多くの実施形態では、解除要素は、小腸または大腸内の化学的条件（pH など）への暴露の際に分解されるように構成された材料を含む。典型的には、解除要素は、小腸内の選択された pH（例えば、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、8.0、またはそれより高い）への暴露の際に分解されるように構成されている。しかし、解除要素を、小腸内の他の条件に応答し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、解除要素を、小腸内の流動物（摂食後（例えば、高脂肪または高タンパク質の食事）に生じる流動物など）中の特定の化学的条件に応答して分解されるように構成することができる。

## 【 0 0 1 7 】

小腸（またはG I管内の他の位置）内での1つ以上の条件からの解除要素の生分解を、解除要素のための材料、材料の架橋量、ならびに解除要素の厚さおよび他の寸法の選択によって行うことができる。架橋量がより少なく、そして/または寸法がより薄いほど分解速度が増大し得、その逆も真である。解除要素に適切な材料は、より高いp Hまたは小腸内の他の条件への暴露時に分解されるように構成されている生分解性材料（種々の腸溶性材料など）を含むことができる。腸溶性材料を、1つ以上のポリマーと共重合するかそうでなければ混合して生分解に加えて多数の材料の特性を得ることができる。かかる性質には、剛性、強度、可撓性、および硬度が含まれ得るが、これらに限定されない。

## 【 0 0 1 8 】

特定の実施形態では、解除要素は、ガイドチューブ上に適合するかそうでなければ遮断してガイドチューブの内側に組織貫通部材を保持するフィルムまたはプラグを含むことができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、組織貫通部材は、解除要素が十分に分解された場合に組織貫通部材を解除し、次いで、ガイドチューブから飛び出して腸壁を貫通するようにパネ搭載作動機構に連結されている。他の実施形態では、解除要素を、組織貫通部材を適所に保持するラッチとして機能するように成形することができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、解除要素を、カプセルの外部または内部に位置づけることができる。内部実施形態では、カプセルおよびガイドチューブは、カプセル内部に腸液を侵入させて解除要素を分解することが可能なように構成されている。

## 【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、作動機構を、小腸内のカプセルの存在を検出するセンサ（p Hセンサまたは他の化学センサなど）によって作動することができ、センサは、信号を作動機構（または機構を作動させるために作動機構に連結された電子制御装置）に送る。p Hセンサの実施形態は、電極ベースのセンサを含むことができるか、機械ベースのセンサ（小腸内のp Hまたは他の化学的条件への暴露の際に収縮するか拡大するポリマーなど）であり得る。関連する実施形態では、拡大性/収縮性センサはまた、センサの拡大または収縮由来の機械的運動の使用による作動機構自体を含むことができる。

## 【 0 0 2 0 】

デバイスが小腸（またはG I管内の他の位置）内に存在することを検出するための別の実施形態によれば、センサは、カプセルが腸管内の特定の位置に供される蠕動性収縮数の検出のためのひずみ計または他の圧力/力センサを含むことができる。これらの実施形態では、カプセルは、望ましくは蠕動性収縮中に小腸によって捕捉されるサイズである。G I管内の異なる位置に異なる数の蠕動性収縮を有する。小腸は、1分間に12～9回収縮し、この頻度は腸の長さの下方で減少する。したがって、1つ以上の実施形態によれば、蠕動性収縮数の検出を使用して、カプセルが小腸内に存在するかどうかだけでなく、腸内の相対的な位置も決定することができる。

## 【 0 0 2 1 】

内部活性化された薬物送達の代替法または補足として、いくつかの実施形態では、使用者は、当該分野で公知のRF、磁性、または他の無線信号伝達手段によって作動機構を外部的に作動させて薬物を送達させることができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、使用者は、携帯用デバイス（例えば、携帯用RFデバイス）を使用することができ、このデバイスは、信号伝達手段だけでなくデバイスが小腸内またはG I管内の他の位置に存在する場合に使用者に通知する手段も含む。後者の実施形態を、デバイスが小腸内または他の位置に存在する場合に使用者に信号を送る（例えば、センサからの入力 of 送信による）ために嚥下可能なデバイス上にRFトランスミッタを含めることによって実行することができる。同一の携帯用デバイスを、作動機構が作動して選択された薬物が送達された場合に使用者を変更するように構成することもできる。この方法では、使用者は、薬物が送達されたことを確認する。これにより、使用者は、他の適切な薬物/治療薬を摂取し、他の関連する決定（例えば、糖尿病について、食事をとるべきかどうかおよびどの食品を摂取すべきであるか）を行うことが可能である。携帯用デバイスを、嚥下可能なデ

10

20

30

40

50

バイスに信号を送って作動機構を無効にし、それにより、薬物の送達を防止するか、遅延するか、促進するように構成することもできる。使用時に、かかる実施形態により、使用者が他の症状および/または患者の行動（例えば、摂食、就寝の決定、運動など）に基づいて薬物の送達を防止、遅延、または促進するように介在することが可能である。

【0022】

使用者は、カプセル嚥下後の選択した期間にわたって作動機構を外部的に作動させることもできる。期間は、使用者のGI管を介して管（小腸など）内の特定の位置に移動する食品についての典型的な移行時間または移行時間の範囲に相関し得る。

【0023】

本発明の別の態様は、本明細書中に記載の嚥下可能なデバイスの実施形態を使用した小腸壁（または腸管内の他の内腔壁）への送達のための治療薬調製物を提供する。調製物は、治療有効用量の少なくとも1つの治療薬（例えば、インスリン、抗癌薬化合物、非ステロイド性抗炎症薬、抗生物質など）を含む。調製物は、固体、液体、またはその組み合わせを含むことができ、1つ以上の薬学的賦形剤を含むことができる。調製物は、嚥下可能なカプセルの実施形態中に含め、カプセルから内腔壁内に送達させ、内腔壁内で分解して一定用量の治療薬を放出するための形状および材料のコンシステンシーを有する。調製物は、小腸壁または他の身体内腔内での調製物の分解速度を増強するか、そうでなければ調節するための選択可能な表面積対体積比も有することができる。種々の実施形態では、調製物を、調製物がカプセル中に含まれる第1の構成および調製物がカプセルから出て小腸壁に前進する第2の構成を有するアクチュエータ（解除要素または作動機構など）に連結するように構成することができる。調製物中の薬物または他の治療薬の用量を、薬物由来の潜在的な副作用を軽減することができるように従来の経口送達法に必要と考えられる用量未満に設定することができる。

【0024】

必ずしもそうでないが、典型的には、調製物は、組織貫通部材の内腔内に含まれるように成形され、そうでなければ構成されるであろう（カプセルから小腸壁内に前進するように構成された中空針など）。調製物自体は、小腸壁内または腸管内の他の内腔に前進するように構成された組織貫通部材を含むことができる。

【0025】

本発明の別の態様は、嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を使用したGI管壁内への薬物および治療薬の送達方法を提供する。かかる方法を、治療有効量の種々の薬物および他の治療薬の送達のために使用することができる。これらには、胃内での化学分解が原因で注射を必要とする多数の巨大分子ペプチドおよびタンパク質（例えば、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、インスリン、インターフェロン、および他の同様の化合物など）が含まれる。本発明の実施形態によって送達することができる適切な薬物および他の治療薬には、種々の化学療法薬（例えば、インターフェロン）、抗生物質、抗ウイルス剤、インスリンおよび関連化合物、グルカゴン様ペプチド（例えば、GLP-1、エキセナチド）、副甲状腺ホルモン、成長ホルモン（例えば、IFGおよび他の成長因子）、抗癌薬、免疫抑制薬、および抗寄生虫薬（種々の抗マラリア薬など）が含まれる。特定の薬物の投薬量を、患者の体重、年齢、状態、または他のパラメーターについて設定することができる。

【0026】

種々の方法実施形態では、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、複数の容態の処置または特定の容態の処置のための複数の薬物（例えば、HIV AIDS処置のためのプロテアーゼインヒビターの混合物）を送達させることができる。使用において、かかる実施形態により、患者の特定の容態または状態のために複数の医薬を摂取する必要性をなくすることが可能である。また、かかる実施形態は、2つ以上の薬物のレジメンを送達させ、小腸内に吸収させ、したがってほぼ同時に血流に流入するのを促進する手段を提供する。化学的組成、分子量などの相違により、薬物を異なる速度で腸壁を介して吸収させ、それにより、異なる薬物動態学的分布曲線を得ることができる。本発明の実施

10

20

30

40

50

形態は、所望の薬物混合物のほぼ同時の注射によってこの問題に取り組んでいる。これにより、同様に、薬物動態学が改善され、それにより、選択された薬物混合物の有効性が改善される。

【 0 0 2 7 】

本発明のこれらおよび他の実施形態および態様のさらなる詳細を、添付の図面を参照して以下により完全に記載する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

( 項目 1 )

腸管の内腔に送達させるための治療薬調製物であって、該内腔が内腔壁を有し、該調製物が治療有効用量の少なくとも 1 つの治療薬を含み、該調製物が、嚥下可能なカプセル中に含まれ、該カプセルから該内腔壁に送達され、該内腔壁内に該用量の治療薬を放出するための形状および材料のコンシステンシーを有する、治療薬調製物。

10

( 項目 2 )

前記内腔が小腸であり、前記調製物が該小腸の壁内で分解されるように構成されている、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 3 )

前記調製物が少なくとも 1 つの薬学的賦形剤を含む、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 4 )

前記調製物が、前記内腔壁内の前記治療薬の選択可能な放出速度を達成するための選択可能な表面積対体積比を有するように構成されている、項目 1 に記載の調製物。

20

( 項目 5 )

所望の治療効果を得るための前記調製物内の治療薬の量が、該治療薬を前記嚥下可能なカプセル中に封入することなく経口送達させた場合に対応する効果を得るための量より少ない、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 6 )

前記調製物が第 1 の構成および第 2 の構成を有するアクチュエータに連結されるように構成され、前記調製物が、該第 1 の構成では前記カプセル内に含まれ、該第 2 の構成では該カプセルから出て前記内腔壁内に前進する、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 7 )

前記調製物が組織貫通部材の内腔内に送達されるように構成されている、項目 1 に記載の調製物。

30

( 項目 8 )

前記調製物の少なくとも一部が前記内腔壁内に前進可能な組織貫通部材として成形されている、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 9 )

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインスリンを含む、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 1 0 )

インスリンの前記用量が約 4 ~ 9 単位のインスリンの範囲内にある、項目 1 3 に記載の調製物。

40

( 項目 1 1 )

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインクレチンを含む、項目 1 に記載の調製物。

( 項目 1 2 )

前記インクレチンが、グルカゴン様ペプチド 1 ( G L P - 1 )、G L P - 1 アナログ、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、または胃抑制ポリペプチド ( G I P ) を含む、項目 1 7 に記載の調製物。

( 項目 1 3 )

前記インクレチンがエキセナチドを含み、前記用量が約 1 ~ 1 0  $\mu$  g の範囲内にある、項目 1 7 に記載の調製物。

50



(項目 14)

前記インクレチンがリラグルチドを含み、前記用量が約 1 ~ 2 m g の範囲内にある、項目 17 に記載の調製物。

(項目 15)

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療薬の組み合わせを含む、項目 1 に記載の調製物。

(項目 16)

前記組み合わせが治療有効用量のインクレチンおよび治療有効用量のビグアニドを含む、項目 25 に記載の調製物。

(項目 17)

前記インクレチンがエキセナチドを含み、前記ビグアニドがメトホルミンを含む、項目 26 に記載の調製物。

(項目 18)

インクレチンの前記用量が約 1 ~ 10  $\mu$  グラムの範囲内にあり、メトホルミンの前記用量が約 1 ~ 3 グラムの範囲内にある、項目 26 に記載の調製物。

(項目 19)

前記インクレチンおよび前記ビグアニドの投薬量を血糖調節レベルが長期間改善されるように適合させる、項目 26 に記載の調製物。

(項目 20)

前記治療薬が治療有効用量の成長ホルモンを含む、項目 1 に記載の調製物。

(項目 21)

成長ホルモンの前記用量が 0 . 1 ~ 4 m g の範囲内にある、項目 20 に記載の調製物。

(項目 22)

前記治療薬が骨粗鬆症または甲状腺障害の処置のための治療有効用量の副甲状腺ホルモンを含む、項目 1 に記載の調製物。

(項目 23)

前記用量が約 10 ~ 40  $\mu$  g の範囲内にある、項目 22 に記載の調製物。

(項目 24)

前記治療薬が癌処置のための治療有効用量の化学療法薬を含む、項目 1 に記載の調製物。

(項目 25)

前記治療薬が治療有効用量の抗生物質を含む、項目 1 に記載の調製物。

(項目 26)

前記治療薬が治療有効用量の抗ウイルス化合物を含む、項目 1 に記載の調製物。

(項目 27)

腸管内腔への送達のための治療薬調製物であって、該内腔が内腔壁を有し、該調製物が治療有効用量の少なくとも 1 つの治療薬を含み、

該調製物は、嚥下可能なカプセル中に含まれ、且つ第 1 の構成および第 2 の構成を有するアクチュエータに操作可能に連結されるように構成されており、該調製物は、該第 1 の構成ではカプセル内に含まれており、該第 2 の構成では、該治療薬が該内腔壁内に送達されるように、該カプセルから出て該内腔壁内に前進する、治療薬調製物。

(項目 28)

治療薬を小腸の壁内に送達させる方法であって、

カプセル、アクチュエータ、および項目 1 に記載の治療調製物を含む薬物送達デバイスを嚥下する工程、および

該小腸の状態に応答して該アクチュエータを作動させて該治療薬を該小腸の壁内に送達させる工程

を含む方法。

(項目 29)

前記条件が選択された pH である、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

10

20

30

40

50

前記 pH が約 7 . 1 より高い、項目 2 9 に記載の方法。

( 項目 3 1 )

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインスリンを含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記用量の送達されたインスリンを使用して、インスリンを患者に注射することなく該患者の血糖値を調節する工程をさらに含む、項目 3 1 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記治療薬が、糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインクレチンを含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記用量の送達されたインクレチンを使用して、インクレチンを患者に注射することなく該患者の血糖値を調節する工程をさらに含む、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記インクレチンが、グルカゴン様ペプチド 1 ( G L P - 1 )、G L P - 1 アナログ、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、または胃抑制ポリペプチド ( G I P ) を含む、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記治療薬が糖尿病またはグルコース調節障害の処置のための治療薬の組み合わせを含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記用量の送達されたインクレチンおよびビグアニドを使用して、インクレチンを患者に注射することなく該患者の血糖値を調節する工程をさらに含む、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記インクレチンがエキセナチドを含み、前記ビグアニドがメトホルミンを含む、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記インクレチンおよび前記ビグアニドの投薬量を長期間にわたって血糖調節レベルを改善するように適合させる、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記長期間が約 1 日までである、項目 3 9 に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記長期間が約 1 週間までである、項目 3 9 に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記治療薬が治療有効用量の成長ホルモンを含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記治療薬が骨粗鬆症または甲状腺障害の処置のための治療有効用量の副甲状腺ホルモンを含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記用量の送達された副甲状腺ホルモンを使用して、副甲状腺ホルモンを患者に注射することなく前記骨粗鬆症または甲状腺障害を処置する工程をさらに含む、項目 4 3 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記治療薬が癌処置のための治療有効用量の化学療法薬を含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記治療薬が治療有効用量の抗生物質を含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 4 7 )

前記治療薬が治療有効用量の抗ウイルス化合物を含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記インクレチンがエキセナチド ( e x a n a t i d e ) を含み、前記用量が約 1 ~ 1 0

10

20

30

40

50

μg の範囲内にある、項目 33 に記載の方法。

(項目 49)

第 1 および第 2 の治療薬を送達させる工程をさらに含む、項目 28 に記載の方法。

(項目 50)

前記組み合わせが治療有効用量のインクレチンおよび治療有効用量のビッグアニドを含む、項目 36 に記載の方法。

(項目 51)

前記エキセナチドの用量が約 1 ~ 10 μg の範囲内にあり、前記メタホルミンの用量が約 1 ~ 3 グラムの範囲内にある、項目 38 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【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面図である。

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

【図 1c】図 1c は、嚥下可能な薬物送達デバイスおよび使用説明書一式を含むキットの実施形態を示す側面図である。

【図 1d】図 1d は、薬物リザーバを含む嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を示す側面図である。

【図 2】図 2 は、組織貫通部材を組織に前進させるためのバネ搭載作動機構を有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を例示する側面図である。

【図 3】図 3 は、第 1 の運動変換器を有するバネ搭載作動機構を有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を例示する側面図である。

【図 4】図 4 は、第 1 および第 2 の運動変換器を有するバネ搭載作動機構を有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を例示する側面図である。

【図 5】図 5 は、第 1 および第 2 の運動変換器の組織貫通部材および送達部材との連結を例示する透視図である。

【図 6】図 6 は、単一の組織貫通部材および組織貫通部材を前進させるための作動機構を有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を例示する断面図である。

【図 7a】図 7a は、複数の組織貫通部材および組織貫通部材を前進させるための作動機構を有する嚥下可能な薬物送達デバイスの実施形態を例示する断面図である。

【図 7b】図 7b は、送達中に腸壁内で医薬を送達部位に送達させ、デバイスを係留するための図 7a の実施形態の組織貫通部材の配置を例示する断面図である。

【図 8a】図 8a ~ 8c は薬物を送達させるための小腸内での薬物送達デバイスの位置決めおよび組織貫通部材の配置を例示する側面図である。図 8a は、解除要素がインタクトな組織貫通部材の配置前の小腸内のデバイスを示す。

【図 8b】図 8a ~ 8c は薬物を送達させるための小腸内での薬物送達デバイスの位置決めおよび組織貫通部材の配置を例示する側面図である。図 8b は、解除要素が分解され、組織貫通部材が配置された小腸内のデバイスを示す。

【図 8c】図 8a ~ 8c は薬物を送達させるための小腸内での薬物送達デバイスの位置決めおよび組織貫通部材の配置を例示する側面図である。図 8c は、組織貫通部材が収縮し、薬物が送達された小腸内のデバイスを示す。

【図 9】図 9a は、GI 管内でのカプセルの分解を調節するため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 管中での小片への分解後の図 9a の実施形態を示す。

【図 10】図 10 は、カプセルの生分解を促進するための細孔および / または穿孔を含む生分解性シームを有するカプセルの実施形態を示す。

【図 11】図 11 は、GI 管内でのデバイスの移行および薬物送達の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例示する側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

10

20

30

40

50

## 発明の詳細な説明

本発明の実施形態は、体内の種々の位置に医薬を送達するためのデバイス、システム、および方法を提供する。本明細書中で使用する場合、用語「医薬」は任意の形態の医学的調製物をいい、この調製物は、薬物または他の治療薬および1つ以上の薬学的賦形剤を含むことができる。多数の実施形態は、GI管内に医薬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、小腸または他のGI器官の壁に医薬を送達するための嚥下可能なデバイス（カプセルなど）を提供する。

## 【0030】

ここで図1～11に関して、腸管内の送達部位DSへの医薬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つのガイドチューブ30、少なくとも1つのガイドチューブ中に位置決めされているかそうでなければ前進可能な1つ以上の組織貫通部材40、送達部材50、作動機構60、および解除要素70を含むカプセル20を含む。医薬100（本明細書中で調製物100とも記載）は、典型的には、少なくとも1つの薬物または治療薬101を含み、当該分野で公知の1つ以上の薬学的賦形剤を含むことができる。

## 【0031】

デバイス10を、液体、半液体、または固体の医薬100または3つ全ての形態の送達のために構成することができる。医薬/調製物100の固体には、粉末またはペレットの両方が含まれ得る。半液体には、スラリーまたはペーストが含まれ得る。どのような形態であっても、調製物100は、望ましくは、医薬をデバイスから腸壁内（またはGI管内の他の管腔壁）に前進させ、次いで、腸壁内で分解して薬物または他の治療薬101を放出させる形状および材料のコンシステンシーを有する。材料のコンシステンシーには、調製物の硬度、有孔性、および（体液中での）溶解性のうちの1つ以上が含まれ得る。材料のコンシステンシーを、以下のうちの1つ以上によって達成することができる：i）調製物を作製するために使用される圧縮力；ii）当該分野で公知の1つ以上の薬学的崩壊剤の使用；iii）他の薬学的賦形剤の使用；iv）調製物（例えば、微粉化粒子）の粒径および分布；およびv）微粉化および当該分野で公知の他の粒子形成法の使用。調製物100の適切な形状には、円柱、立方体、矩形、円錐体、球体、半球体、およびその組み合わせが含まれ得る。また、調製物100の特定の表面積および体積ならびにそれによるこれら2つの間の比が定義されるように形状を選択することができる。同様に表面積対体積比を使用して、腸または他の内腔壁内で選択された分解比を得ることができる。より大きい比（例えば、単位体積あたりより大きな表面積）を使用して、分解速度を増大させることができ、逆も真である。特定の実施形態では、表面積対体積比は、約1：1～100：1の範囲内にあり得、特定の実施形態では、2：1、5：1、20：1、25：1、50：1、および75：1である。調製物/医薬100を、典型的には、組織貫通部材40の内腔44内に予めパッケージングするが、カプセル20の内部24内または液体または半液体の場合には囲まれたリザーバ27内の別の位置に含めることもできる。医薬を、内腔に適合するようにあらかじめ成形することができるか、例えば、粉末形態でパッケージングすることができる。典型的には、デバイス10は、医薬100の一部として単一の薬物101を送達するように構成されるであろう。しかし、いくつかの実施形態では、デバイス10を、複数の薬物101（単一または複数の医薬100中に配合することができる第1、第2、または第3の薬物が含まれる）の送達のために構成することができる。複数の医薬/薬物を有する実施形態のために、医薬を、カプセル20内の個別の組織貫通部材40中または個別の区画もしくはリザーバ27内に含めることができる。別の実施形態では、図1bの実施形態に示すように、第1の用量102の第1の薬物101を含む医薬100を貫通部材40にパッケージングすることができ、第2の用量103の医薬100（同一または異なる薬物101を含む）を、カプセルの表面25上にコーティングすることができる。2用量の医薬102および103中の薬物101は、同一または異なり得る。この方法では、同一または異なる薬物の二峰性の薬物動態学的放出を行うことができる。第2の用量103の医薬100は、確実に小腸内に放出され、医薬100の徐放も達成する

ための腸溶コーティング 104 を有し得る。腸溶コーティング 104 には、本明細書中に記載されているか当該分野で公知の 1 つ以上の腸溶コーティングが含まれ得る。

#### 【0032】

小腸壁内または G I 管内の他の位置への医薬 100 の送達のためのシステム 11 は、選択した容態または状態の処置のための 1 つ以上の医薬 100 を含むデバイス 10 を含むことができる。いくつかの実施形態では、図 1 b の実施形態に示すように、システムは、デバイス 10 との伝達用の本明細書中に記載の携帯用デバイス 13 を含むことができる。図 1 c の実施形態に示すように、システム 11 を、パッケージング 12 中にパッケージングされたシステム 11 および使用説明書一式 15 を含むキット 14 として構成することもできる。説明書は、1 つ以上の事象（摂食または血糖、コレステロールなどの生理学的測定など）に関連してデバイス 10 を摂取する時刻を患者に示すことができる。かかる実施形態では、キット 14 は、処置すべき容態に応じた選択した投与期間（例えば、1 日、1 週間、または数週間）のための医薬 100 のレジメンを含む複数のデバイス 10 を含むことができる。

10

#### 【0033】

カプセル 20 は、嚥下されて腸管を通過するサイズである。サイズを、薬物の送達量ならびに患者の体重および成人適用対小児適用に応じて調整することもできる。カプセル 20 は内部体積 24 および外面 25 を含み、ガイドチューブ 30 用のサイズの 1 つ以上の開口部 26 を有する。デバイス 10 の他の構成要素（例えば、作動機構など）に加えて、内部体積は 1 つ以上の区画またはリザーバ 27 を含むことができる。カプセル 20 の 1 つ以上の部分を、当該分野で公知の種々の生体適合性ポリマー（種々の生分解性ポリマーが含まれる）から作製することができ、好ましい実施形態では、このポリマーは、PGLA（ポリ乳酸 - コ - グリコール酸）を含むことができる。他の適切な生分解性材料には、本明細書中に記載の種々の腸溶性材料ならびにラクチド、グリコリド、乳酸、グリコール酸、パラジオキサノン、カプロラクトン、トリメチレンカーボナート、カプロラクトン、そのブレンドおよびコポリマーが含まれる。本明細書中にさらに詳述されるように、種々の実施形態では、カプセル 20 は、腸管をより容易に通過する小片 23 に制御可能に分解されるような生分解性材料のシーム 22 を含むことができる。さらに、種々の実施形態では、カプセルは、蛍光透視、超音波、または他の医用画像様式を使用したデバイスの位置のための種々の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。特定の実施形態では、図 1 a および 1 b の実施形態に示すように、カプセルの全部または一部は、放射線不透過性 / エコー源性マーカー 20 m を含むことができる。使用時に、かかる材料により、G I 管内にデバイス 10 が位置づけられるだけでなく、G I 管を介したデバイスの移行時間も決定される。

20

30

#### 【0034】

好ましい実施形態では、組織貫通部材 40 を、部材 40 の組織（小腸壁または G I 管の他の部分など）への前進をガイドして支持するのに役立つガイドチューブ 30 内に位置決めする。組織貫通部材 40 は、典型的には中空針または他の類似の構造を含み、内腔 44 および腸壁 I W を選択した深度で貫通するための組織貫通末端 45 を有するであろう。部材 40 はまた、本明細書中に記載の運動変換器 90 との連結のためのピン 41 を含むことができる。貫通深度を、部材 40 の長さ、本明細書中に記載の運動変換器 90 の構成、および部材 40 上への栓またはフランジ 40 s の配置（1 つの実施形態では、本明細書中に記載のピン 41 に対応することができる）によって制御することができる。医薬 100 を、典型的には、内腔 44 を介して組織に送達させるであろう。多くの実施形態では、内腔 44 を所望の医薬 100 と共に予めパッケージングし、この医薬は、送達部材 50 または他の前進手段（例えば、部材 40 のコラプシブルな実施形態に適用される力による）を使用して内腔から前進される。代替法として、医薬 100 を、カプセル 20 中の別の位置 / 区画から内腔 44 に前進させることができる。いくつかの実施形態では、組織貫通部材 40 の全てまたは一部を、医薬 100 自体から作製することができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、医薬は、腸壁（小腸壁など）を貫通して保持されるように構

40

50

成された針または矢様構造（かえしを含むか含まない）を有することができる。矢を、医薬、用量、および腸壁への所望の貫通深度に応じたサイズにし、成形することができる。医薬１００を、薬学分野で公知の種々の圧縮成形法を使用して矢、ペレット、または他の形状に形成することができる。

#### 【００３５】

種々の実施形態では、図７aおよび７bの実施形態に示すように、デバイス１０は第２の組織貫通部材４２および第３の組織貫通部材４３（組織貫通部材４０）を含むことができ、さらなる番号も意図される。各組織貫通部材４０を使用して、同一または異なる医薬１００を送達させることができる。好ましい実施形態では、組織貫通部材４０を、医薬１００の送達中に腸壁ＩＷ上のカプセルが係留されるようにカプセル２０の周界２１の周囲に実質的に対称的に分布させることができる。かかる方法でのカプセル２０の係留により、カプセルが医薬の送達中に起こる蠕動性収縮によって脱離または移動する可能性が減少する。特定の実施形態では、係留力を小腸の蠕動性収縮中に印加した典型的な力に調整することができる。係留を、組織貫通部材４０のいくつかまたは全てを湾曲形状または弓状に構成することによってさらに容易にすることができる。

10

#### 【００３６】

送達部材５０は、組織貫通部材の内腔４４を介して腸壁ＩＷ内に医薬１００を前進させるように構成されている。したがって、送達部材５０の少なくとも一部が組織貫通部材の内腔４４内に前進可能であり、したがって、部材５０は送達部材内腔４４内に適合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。

20

#### 【００３７】

いくつかの実施形態では、送達部材の遠位末端５０d（組織内に前進させる末端）は、組織貫通部材の内腔４４内に医薬を前進させ、内腔とシールも形成するプランジャ部材５１を有することができる。プランジャ部材５１は、送達部材５０と一体化し得るか、付着し得る。好ましくは、送達部材５０は、固定用量または一定用量の薬物を腸壁ＩＷに送達させるために針内腔内４４を固定距離移動するように構成されている。送達部材の直径（例えば、直径を遠位方向に向かって小さくすることができる）、組織貫通部材の直径（その遠位末端で狭くすることができる）、栓の使用、および／または作動機構のうちの１つ以上の選択によってこれを行うことができる。しかし、いくつかの実施形態では、部材５０の往復運動距離または移動距離を、種々の要因（ＧＩ管内の１つ以上の感知された状態など）に対して*in situ*で応答して調整することができる。*in situ*調整を、作動機構６０の電子機械的实施形態に連結したロジックリソース２９（制御装置２９cが含まれる）の使用によって行うことができる。これにより、医薬用量の変動および／または腸壁内に医薬を注射する距離の変動が可能である。

30

#### 【００３８】

作動機構６０を、少なくとも１つの組織貫通部材４０または送達部材５０に連結することができる。作動機構は、組織貫通部材４０を選択可能な距離で腸壁ＩＷ内に前進させるように構成され、同様に、医薬１００を送達させるために送達部材を前進させ、次いで腸壁から組織貫通部材を引き抜くように構成されている。種々の実施形態では、作動機構６０は、解除要素７０によって解除されるように構成されたバネ搭載機構を含むことができる。適切なバネ８０は、コイル（円錐形のバネが含まれる）および板バネの両方を含むことができ、他のバネ構造も意図される。特定の実施形態では、バネ８０は、圧縮状態のバネの長さを圧縮時のバネの長さがおよそ数個のコイル（例えば、２つまたは３つ）またはたった１つのコイルの厚さである点にまで減少させるための実質的な円錐体であり得る。

40

#### 【００３９】

特定の実施形態では、図２、４、および８a～８cの実施形態に示すように、作動機構６０は、バネ８０、第１の運動変換器９０および第２の運動変換器９４ならびにトラック部材９８を含むことができる。解除要素７０は、解除要素の分解によってバネが解除されるようにバネを圧縮状態に保持するためにバネ８０に連結されている。バネ８０を、ラッチまたは他の接続要素８１によって解除要素７０に連結することができる。第１の運動変

50

換器 90 は、腸壁または他の組織の内外からの組織貫通部材 40 の前進および引き抜きのためにバネ 80 の運動を変換するように構成されている。第 2 の運動変換器 94 は、送達部材 50 を組織貫通部材の内腔 44 に前進させるためにバネ 80 の運動を変換するように構成されている。運動変換器 90 および 94 がバネによって押され、変換器 90 のトラック部材内腔 99 に収まるロッドまたは他のトラック部材 98 に沿って運ばれる。トラック部材 98 は、変換器 90 の通路をガイドするのに役立つ。変換器 90 および 94 は、組織貫通部材 40 および / または送達部材 50 と ( 直接または間接的に ) 結合して所望の動きが得られる。変換器は、その長軸に沿ったバネ 80 の運動を組織貫通部材 40 および / または送達部材 50 の直交運動に変換するように構成された形状および他の特徴を有するが、他の方向への変換も意図する。運動変換器は、楔型、台形、または湾曲した形状を有することができ、他の形状も意図される。特定の実施形態では、図 2、3、および 4 の実施形態に示すように、第 1 の運動変換器 90 は台形状 90 t を有することができ、この台形状はスロット 93 を含み、このスロットはスロット中に存在する組織貫通部材上のピン 41 に結合している。スロット 93 はまた、変換器 90 の全形状を模倣するかそうでなければ対応する台形状 93 t も有することができる。スロット 93 は、台形の上り勾配部分 91 にある間に組織貫通部材 40 を押し出し、次いで、下り勾配部分 92 の間に引き戻すのに役立つ。1 つのバリエーションでは、運動変換器 90 および 94 の一方または両方がカムまたはカム様デバイスを含むことができる ( 示さず ) 。カムがバネ 80 によって回転されて組織貫通部材 40 および / または送達部材 50 が結合し得る。機構 60 の 1 つ以上の構成要素 ( およびデバイス 10 の他の構成要素 ) ( 運動変換器 90 および 94 が含まれる ) を、当該分野で公知の種々の MEMS ベースの方法を使用して、カプセル 10 内に適合させるために選択的に小型化されるように作製することができる。また、本明細書中に記載されるように、構成要素を、当該分野で公知の種々の生分解性材料から形成することができる。

#### 【 0040 】

他のバリエーションでは、作動機構 60 は、電気機械的デバイス / 機構 ( ソレノイドまたは圧電デバイスなど ) も含むことができる。1 つの実施形態では、機構 60 で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成形圧電要素を含むことができる。この要素を、電圧印加の際に展開状態に入り、次いで、電圧除去の際に非展開状態に戻るよう構成することができる。この実施形態および関連する実施形態により、作動機構 60 の動作を往復させて組織貫通部材の前進およびそれに次ぐ引き抜きの両方が可能である。圧電要素の電圧を、機械的変形 ( カプセル周囲の小腸の蠕動性収縮によるカプセル 20 の圧縮から生じる機械的変形など ) によって電圧を生成するバッテリーまたは圧電ベースのエネルギー変換器を使用して生成することができる。圧電ベースのエネルギー変換器のさらなる説明は、米国特許出願第 12 / 556, 524 号 ( 全ての目的のために本明細書中で参考として完全に援用される ) に見いだされる。1 つの実施形態では、組織貫通部材 40 の配置を、実際に、圧電要素の電圧生成のための機械的エネルギーが得られる小腸の蠕動性収縮から開始することができる。

#### 【 0041 】

解除要素 70 は、典型的には、作動機構 60 に連結され、そして / またはバネが作動機構に連結されるであろう。しかし、他の構成も意図される。好ましい実施形態では、図 2 の実施形態に示すように、解除要素 70 は、圧縮状態 85 にバネが保持されるようにカプセル 20 内に位置決めされたバネ 80 に連結されている。解除要素 70 の分解により、バネ 80 が解除されて作動機構 60 が作動する。したがって、解除要素 70 はアクチュエータ 70 a として機能することができる ( アクチュエータ 70 は、バネ 80 および機構 60 の他の要素も含むことができる ) 。以下でさらに説明されるように、解除要素 70 / アクチュエータ 70 a は、治療薬調製物 100 がカプセル 20 に含まれる第 1 の構成および治療薬調製物がカプセルから出て小腸壁内または腸管内の他の管腔壁に前進する第 2 の構成を有する。

#### 【 0042 】

多くの実施形態では、解除要素 70 は、小腸内または大腸内の化学的条件（pH など）への暴露の際に分解されるように構成された材料を含む。典型的には、解除要素 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 またはそれより高い）への暴露の際に分解されるように構成されている。解除要素を、特定の pH 範囲内（例えば、7.0 ~ 7.5 など）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、解除要素 70 が分解する pH（本明細書中で分解 pH と定義する）を、特定の薬物について、選択した pH に対応する小腸中の位置で薬物を放出するように送達されるように選択することができる。さらに、複数の医薬 100 を有するデバイス 10 の実施形態のために、デバイスは、第 1 の pH で分解するように構成された第 1 の解除要素 70（第 1 の薬物の送達のための作動機構に連結されている）および第 2 の pH で分解するように構成された第 2 の解除要素 70（第 2 の薬物の送達のための作動機構に連結されている）（種々の数の薬物のためのさらなる数の解除要素が意図される）を含むことができる。

10

#### 【0043】

解除要素 70 を、小腸内（または他の GI の位置）の他の条件に応答し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、解除要素 70 を、小腸内の流動物（摂食後（例えば、脂肪、デンプン、またはタンパク質を含む食事）に生じる流動物など）中の特定の化学的条件に応答して分解されるように構成することができる。この方法では、医薬 100 の放出を、食事の消化と実質的に同調するか、そうでなければ時間を合わせるることができる。かかる実施形態は、血糖値（例えば、インスリン）、血清コレステロール、および血清トリグリセリドを調節するための医薬の送達に特に有用である。

20

#### 【0044】

解除要素 70 の生分解のための種々のアプローチが意図される。特定の実施形態では、小腸（または GI 管内の他の位置）内での 1 つ以上の条件からの解除要素 70 の生分解を、以下のうちの 1 つ以上によって行うことができる：i) 解除要素のための材料の選択、ii) 材料の架橋量、および iii) 解除要素の厚さおよび他の寸法。架橋量がより少なく、そして / または寸法がより薄いほど分解速度が増大し得、その逆も真である。解除要素に適切な材料は、腸内のより高い pH への暴露時に分解されるように構成されている生分解性材料（種々の腸溶性材料など）を含むことができる。適切な腸溶性材料には、以下が含まれるが、これらに限定されない：セルロースアセタートフタレート、酢酸セルローストリメリタート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセタートフタレート、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、および当該分野で公知の他の腸溶性材料。選択した腸溶性材料を、1 つ以上の他のポリマーと共重合するかそうでなければ組み合わせ、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。かかる性質には、剛性、強度、可撓性、および硬度が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0045】

別の実施形態では、解除要素 70 は、ガイドチューブ 30 上に適合するかそうでなければ遮断してガイドチューブの内側に組織貫通部材 40 を保持するフィルムまたはプラグ 70p を含むことができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、組織貫通部材 40 は、解除要素が十分に分解された場合に組織貫通部材を解除し、次いで、ガイドチューブから飛び出して腸壁を貫通するようにバネ搭載作動機構に連結されている。さらなる他の実施形態では、解除要素 70 を、組織貫通部材 40 を適所に保持するラッチとして機能するように成形することができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、解除要素を、カプセル 20 の外部または内部に位置づけることができる。後者の場合、カプセル 20 および / またはガイドチューブ 30 を、カプセル内部に腸液を侵入させて解除要素を分解することが可能なように構成することができる。

40

#### 【0046】

いくつかの実施形態では、作動機構 60 を、小腸内のカプセルの存在を検出するセンサ 67（pH センサ 68 または他の化学センサなど）によって作動させることができる。次

50



いで、センサ 67 は、信号を作動機構 60 または機構を作動するために作動機構 60 に連結した電子制御装置 29c に送ることができる。pH センサ 68 の実施形態は、電極ベースのセンサを含むことができるか、機械ベースのセンサ（小腸内の選択された pH または他の化学的条件への暴露の際に収縮するか拡大するポリマーなど）であり得る。関連する実施形態では、拡大性 / 収縮性センサ 67 はまた、センサの拡大または収縮由来の機械的運動の使用による作動機構 60 自体を含むことができる。

#### 【0047】

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別の実施形態によれば、センサ 67 は、カプセル 20 が腸管内の特定の位置に供される蠕動性収縮数の検出のための圧力 / 力センサ（ひずみ計など）を含むことができる（かかる実施形態では、カプセル 20 は、望ましくは蠕動性収縮中に小腸によって捕捉されるサイズである）。GI 管内の異なる位置に異なる数の蠕動性収縮を有する。小腸は、1 分間に 12 ~ 9 回収縮し、この頻度は腸の長さの下方で減少する。したがって、1 つ以上の実施形態によれば、蠕動性収縮数の検出を使用して、カプセル 20 が小腸内に存在するかどうかだけでなく、腸内の相対的な位置も決定することができる。使用時に、これらの実施形態および関連する実施形態により、小腸中の特定の位置に医薬 100 を放出可能である。

#### 【0048】

（例えば、解除要素および / またはセンサを使用した）内部活性化された薬物送達の代替法または補足として、いくつかの実施形態では、使用者は、当該分野で公知の RF、磁性、または他の無線信号伝達手段によって作動機構 60 を外部的に作動させて医薬 100 を送達させることができる。これらの実施形態および関連する実施形態では、使用者は、図 1b の実施形態中に示す携帯用通信装置 13（例えば、携帯電話などの携帯用 RF デバイス）を使用してデバイス 10 から受信信号 17 を送ることができる。かかる実施形態では、嚥下可能なデバイスは、トランスミッタ 28（RF トランシーバチップまたは他の類似の通信デバイス / 回路など）を含むことができる。携帯用デバイス 13 は、信号伝達手段だけでなく、デバイス 10 が小腸または GI 管内の他の位置に存在する場合に使用者に伝達する手段も含むことができる。後者の実施形態を、デバイスが小腸内または他の位置に存在する場合に検出および焼いて（sing e）使用者に信号を送る（例えば、センサからの入力を送信による）ためにトランスミッタ 28 に連結したロジックリソース 29（例えば、プロセッサ 29）の使用によって実行することができる。ロジックリソース 29 は、過程の 1 つ以上の態様を制御するための制御装置 29c（ハードウェア中またはソフトウェア中のいずれか）を含むことができる。同一の携帯用デバイスを、作動機構 60 が作動して選択された医薬 100 が送達された場合に使用者を変更するように構成することもできる（例えば、プロセッサ 29 およびトランスミッタ 28 を使用）。この方法では、使用者は、医薬 100 が送達されたことを確認する。これにより、使用者は、他の適切な薬物 / 治療薬を摂取し、他の関連する決定（例えば、糖尿病について、食事をとるべきかどうかおよびどの食品を摂取すべきであるか）を行うことが可能である。携帯用デバイスを、嚥下可能なデバイス 10 に信号を送って作動機構 60 を無効にし、それにより、医薬 100 の送達を防止するか、遅延するか、促進するように構成することもできる。使用時に、かかる実施形態により、使用者が他の症状および / または患者の行動（例えば、摂食、就寝の決定、運動など）に基づいて医薬の送達を防止、遅延、または促進するように介入することが可能である。使用者は、カプセル嚥下後の選択した期間にわたって作動機構 60 を外部的に作動させることもできる。期間は、使用者の GI 管を介して管（小腸など）内の特定の位置に移動する食品についての典型的な移行時間または移行時間の範囲に相関し得る。

#### 【0049】

特定の実施形態では、図 10a および 10b の実施形態に示すように、カプセル 20 は、制御可能に分解されて GI 管の通過を容易にするための選択可能なサイズおよび形状のカプセル片 23 を生成する生分解性材料のシーム 22 を含むことができる。図 10 の実施形態に示すように、シーム 22 はまた、シームに流動物が流入して生分解を促進するため

10

20

30

40

50

の細孔または他の開口部 22 p を含むことができる。図 10 の実施形態にも示すように、シーム 22 の生分解の他の促進手段には、シームに予め圧力を加えることおよび / またはシーム中に穿孔 22 f を含めることが含まれる。さらなる他の実施形態では、シーム 22 を、超音波エネルギー（例えば、高周波数超音波（HIFU））の吸収によって容易に分解され、外部または内視鏡的に（または他の侵襲性が最小限の方法で）与えた超音波を使用してカプセルを小片に分解可能な材料から構築され、そして / または構造を有し得る。

【0050】

シーム 22 に適切な材料は、本明細書中に記載の 1 つ以上の生分解性材料（PGA、グリコール酸など）を含むことができる。シーム 22 を、重合体分野で公知の種々の連結方法（鋳造、ホットメルトジャンクションなど）を使用してカプセル体 20 に付着することができる。さらに、生分解性材料からも作製されるカプセル 20 の実施形態のために、以下のうちの 1 つ以上によってシーム 22 のより迅速な生分解を行うことができる：i）生分解がより迅速な材料からのシームの作製、ii）シームに予め圧力を加えること、または iii）シームを穿孔処理すること。GI 管内での嚥下可能なデバイスの制御分解を得るための生分解性シーム 22 の使用概念を、GI 管の通過を促進して GI 管内でデバイスが固着するようになる可能性を低減させるための他の嚥下可能なデバイス（嚥下可能なカメラ（または他の嚥下可能な撮像デバイス）など）にも適用することができる。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用に適合させることができる。

【0051】

本発明の別の態様は、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 の 1 つ以上の実施形態を使用した薬物および他の治療薬（医薬 100 の形態）の GI 管壁への送達方法を提供する。かかる方法の例示的な実施形態をここに記載するであろう。記載の薬物送達の実施形態は小腸 SI で起こる。しかし、これは例示であり、本発明の実施形態を、GI 管内の多数の位置（胃および大腸が含まれる）での薬物の送達のために使用できると認識すべきである。考察を容易にするために、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 を、時折本明細書中でカプセルというであろう。上記のように、種々の実施形態では、デバイス 10 を、デバイス 10 および使用説明書一式 15 を含む密封パッケージング 12 内のキット 11 としてパッケージングすることができる。患者が携帯用デバイス 13 を使用する場合、患者に、手作業または説明書 15 またはパッケージング 12 上に存在するバーコード 18（または他の識別証 18）のいずれかによってデバイス 13 にデータを入力するように指示することができる。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ー 19 を使用してバーコードをスキャンするであろう。パッケージング 12 の開封、説明書 15 を読むこと、および任意の必要なデータの入力後、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（前、間、または後）または生理学的測定（血糖値測定など）と合わせてデバイス 10 を摂取することができる。図 11 の実施形態に示すように、カプセル 20 は、GI 管を通過し、蠕動運動によって患者の胃 S から小腸 SI に移動するサイズである。一旦小腸内に入ると、1 つ以上の本発明の実施形態に従って、解除要素 70 は、小腸内の塩基性 pH（または小腸に固有の他の化学的または物理的条件）によって分解され、それにより、作動機構 60 が作動して医薬 100 を小腸 SI 壁に送達させる。中空針または他の中空組織貫通部材 40 を含む実施形態について、作動機構 60 の使用によって針 40 を選択した距離で腸壁 IS の粘膜に前進させることによって医薬送達を行い、次いで、医薬を、針内腔 40 を介した送達部材 50 の前進によって注射する。送達部材 50 を引き抜き、次いで、針 40 をカプセル本体内に（例えば、バネの反動による）回収し、腸壁から引き離す。複数の針を有するデバイス 10 の実施形態のために、第 2 または第 3 の針 42、43 も使用して、さらなる用量の同一の薬物または個別の薬物 101 を送達させることができる。針を、実質的に同時または連続して前進させることができる。複数の針を使用する好ましい実施形態では、薬物送達中に小腸内にデバイス 10 を係留するために針を実質的に同時に前進させることができる。

【0052】

医薬送達後、次いで、デバイス 10 は腸管（大腸 L I が含まれる）を通過し、最終的に排泄される。図 9 a および 9 b の実施形態中に示すように、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 の実施形態のために、カプセルは腸管内で小片に分解されて、腸管の通過および腸管からの排泄を容易にする。生分解性組織貫通針 / 部材 40 を有する特定の実施形態では、万一針が腸壁から取れない場合、針が生分解して壁からカプセル 20 を放出させる。

#### 【 0 0 5 3 】

センサ 67 を含むデバイス 10 の実施形態のために、作動機構 60 および / または作動機構に連結したプロセッサ 29 / 制御装置 29 c に信号を送るセンサによって機構 60 を作動させることができる。外部作動能を有するデバイス 10 の実施形態のために、使用者は、カプセル嚥下後の選択した期間にわたって作動機構 60 を外部的に作動させることができる。期間は、使用者の G I 管を介して管（小腸など）内の特定の位置に移動する食品についての典型的な移行時間または移行時間の範囲に相関し得る。

#### 【 0 0 5 4 】

上記方法の 1 つ以上の実施形態を、種々の疾患および容態を処置するための治療有効量の種々の薬物および他の治療薬 101 を含む調製物 100 の送達のために使用することができる。これらには、胃内での化学分解が原因で注射を必要とする多数の巨大分子ペプチドおよびタンパク質（例えば、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、インスリン、インターフェロン、および他の類似の化合物）が含まれる。本発明の実施形態によって送達することができる適切な薬物および他の治療薬には、種々の化学療法薬（例えば、インターフェロン）、抗生物質、抗ウイルス剤、インスリンおよび関連化合物、グルカゴン様ペプチド（例えば、GLP-1、エキセナチド）、副甲状腺ホルモン、成長ホルモン（例えば、IFG および他の成長因子）、抗痙攣薬（例えば、フロシミド）、抗片頭痛薬（スマトリプタン）、免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン）、および抗寄生虫薬（種々の抗マラリア薬など）が含まれる。特定の薬物の投薬量を、患者の体重、年齢、または他のパラメータについて設定することができる。また、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、抗痙攣のためのフロシミド）は、従来の経口送達による薬物送達での薬物（例えば、胃内で消化され、小腸壁を介して吸収される嚥下可能な丸薬）の必要量未満であり得る。これは、胃内の酸および他の消化液による薬物の分解がないという事実および薬物の一部のみと対照的に薬物の全てが小腸（または腸管（例えば、大腸、胃など）内の他の内腔）の壁に送達されるという事実起因する。薬物 101 に依存して、調製物 100 の送達用量 102 は、所望の治療効果（例えば、血糖の調節、痙攣の調節など）を達成するための従来の経口送達手段による送達量の 100 ~ 5 % の範囲内にあり得、さらにより少ない量も意図する。特定の薬物、処置すべき容態、ならびに患者の体重、年齢、および容態に基づいて特定の用量を設定することができる。いくつかの薬物について（腸管内での分解レベルが公知）、標準的な用量の減少を使用することができる（例えば、10 ~ 20 %）。より多くの用量の減少を、分解性が高く、吸収率が低い傾向がより高い薬物について使用することができる。この方法では、摂取用量が低いので、デバイス 10 によって送達される特定の薬物の潜在的な毒性および他の副作用（例えば、胃痙攣、過敏性腸、出血など）を軽減することができる。これにより、同様に、患者の副作用の重症度および発生率の両方が抑えられるので、患者の服薬遵守が改善される。薬物 101 の用量減少を使用した実施形態のさらなる利点は、患者が薬物耐性（より高い用量が必要）を生じる可能性の減少および抗生物質の場合の患者が細菌の耐性株を生じる可能性の減少が含まれる。また、胃バイパス手術および小腸切片が除去されたかその作業（例えば、消化）に必要な長さが事実上短縮された他の手順を受けた患者について他の用量減少レベルを達成することができる。

#### 【 0 0 5 5 】

単一の薬物の送達に加えて、嚥下可能な薬物送達デバイス 10 の実施形態およびその使用方法を使用して、複数の容態の処置または特定の容態の処置（例えば、HIV AID S 処置のためのプロテアーゼインヒビター）のための複数の薬物を送達させることができ

る。使用において、かかる実施形態により、患者の特定の容態のために複数の医薬を摂取する必要性をなくすことが可能である。また、かかる実施形態は、2つ以上の薬物のレジメンを送達させ、小腸内に吸収させ、したがってほぼ同時に血流に流入するのを促進する手段を提供する。化学的組成、分子量などの相違により、薬物を異なる速度で腸壁を介して吸収させ、それにより、異なる薬物動態学的分布曲線を得ることができる。本発明の実施形態は、所望の薬物混合物の実質的に同時の注射によってこの問題に取り組んでいる。これにより、同様に、薬物動態学が改善され、それにより、選択された薬物混合物の有効性が改善される。さらに、複数の薬物を摂取する必要性の排除は、1つ以上の長期慢性容態（認知能力または身体能力が損なわれている容態が含まれる）を有する患者に特に有利である。

10

#### 【0056】

種々の適用では、上記方法の実施形態を使用して、調製物100（多数の病状および疾患を処置するための薬物および治療薬101が含まれる）を送達させることができる。本発明の実施形態で処置することができる病状および疾患には、以下が含まれ得るが、これらに限定されない：癌、ホルモン性容態（例えば、甲状腺機能低下症／甲状腺機能亢進症、成長ホルモン容態）、骨粗鬆症、高血圧、高コレステロールおよび高トリグリセリド、糖尿病および他のグルコース調節障害、感染症（局所または敗血）、癲癇および他の発作性障害、骨粗鬆症、冠動脈不整脈（心房および心室の両方）、冠動脈虚血、貧血などの容態。さらなる他の容態および疾患も意図される。

#### 【0057】

20

多くの実施形態では、特定の疾患または容態の処置を、薬物または他の治療薬（または坐剤などの他の非経口送達形態）の注射を必要とせず、その代わりに小腸壁またはGI管の他の部分に送達される治療薬のみに依存して行うことができる。例えば、糖尿病または別のグルコース調節障害を、患者へのインスリン注射を必要とすることなく小腸壁に送達されるインスリンの使用のみによって（例えば、血糖値の制御による）処置することができる。同様に、患者は従来の経口形態の薬物または他の治療薬を摂取する必要はないが、嚥下可能なカプセルの実施形態を使用した小腸壁への送達のみには依存する。他の実施形態では、小腸壁に送達された治療薬を、注射用量の薬剤と併せて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使用して血糖値制御のためのインスリンまたは化合物の1日量を摂取することができるが、数日毎または患者の容態によって必要とされる場合（例えば、高血糖）に注射する必要がある。経口形態で伝統的に送達される治療薬についても同じことが言える（例えば、患者は、嚥下可能なカプセルを摂取することができ、必要に応じて従来の経口形態の薬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、嚥下用量および注射用量）を必要に応じて設定することができる（例えば、標準的な用量応答曲線および他の薬物動態学的方法を使用して、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薬を使用した実施形態のために、胃内または腸管の他の部分で薬剤がほとんど分解しないか全く分解しないので、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を、薬剤の経口送達で通常投与される投薬量未満に設定することができる（また、本明細書中で、標準的な用量応答曲線および他の薬物動態学的方法も適用することができる）。

30

40

#### 【0058】

種々の疾患および容態の処置のための1つ以上の薬物または他の治療薬101を含む調製物100の種々の実施形態群を、投薬量を参照してここに記載するであろう。これらの実施形態（特定の治療薬および各投薬量が含まれる）は例示であり、調製物100がデバイス10の種々の実施形態を使用した腸管内の管腔壁（例えば、小腸壁）への送達のために構成された本明細書中に記載の多数の他の治療薬（および当該分野で公知の治療薬）を含むことができると認識すべきである。投薬量は、記載の投薬量よりも大量または少量であり得、本明細書中に記載されているか当該分野で公知の1つ以上の方法を使用して調整することができる。1つの実施形態群では、治療薬調製物100は、糖尿病および他のグルコース調節障害の処置のための治療有効用量のインスリンを含むことができる。インス

50

リンはヒトインスリンであり得るか、当該分野で公知のように合成によって誘導することができる。1つの実施形態では、調製物100は、約1~10単位(1単位は、約45.5 µgの純粋な結晶インスリンと生物学的に等価である)の範囲(特に、2~4、3~9、4~9、5~8、または6~7単位の範囲)の治療有効量のインスリンを含むことができる。調製物中のインスリン量を、以下の要因のうちの1つ以上に基づいて設定することができる(本明細書中で、「グルコース調節用量設定因子」): i) 患者の容態(例えば、1型対II型糖尿病; ii) 患者の以前の全血糖調節レベル; iii) 患者の体重; iv) 患者の年齢; v) 投薬頻度(例えば、1日1回対1日複数回); vi) 時刻(例えば、朝対晩); vii) 特定の食事(朝食対夕食); viii) 特定の食事の含有量/血糖指数(例えば、高脂肪/脂質および糖含有量(例えば、血糖値を急速に上昇させる食品)対低脂肪および低糖含有量; およびviii) 患者の全食事の含有量(例えば、糖および他の炭水化物、脂質、ならびにタンパク質の1日消費量)。

10

#### 【0059】

別の実施形態群では、治療薬調製物100は、糖尿病および他のグルコース調節障害の処置のための治療有効量の1つ以上のインクレチンを含むことができる。かかるインクレチンには、グルカゴン(Glucagon)様ペプチド1(GLP-1)およびそのアナログ、および胃抑制ペプチド(GIP)が含まれ得る。適切なGLP-1アナログには、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、およびタスポグルチドならびにそのアナログ、誘導体、および他の機能的等価物が含まれる。1つの実施形態では、調製物100は、約1~10 µgの範囲(特に、それぞれ2~4、4~6、4~8、および8~10 µgの範囲)の治療有効量のエキセナチドを含むことができる。別の実施形態では、調製物100は、約1~2 mg(ミリグラム)の範囲(特に、それぞれ、1.0~1.4、1.2~1.6、および1.2~1.8 mgの範囲)の治療有効量のリラグルチドを含むことができる。1つ以上のグルコース調節用量設定因子を適用して、エキセナチド、リラグルチド、または他のGLP-1アナログまたはインクレチンの用量範囲を設定することができる。

20

#### 【0060】

さらに別の実施形態群では、治療薬調製物100は、糖尿病および他のグルコース調節障害の処置のための治療薬の組み合わせを含むことができる。かかる組み合わせの実施形態には、治療有効量のインクレチンおよびビッグアニド化合物が含まれ得る。インクレチンは1つ以上の本明細書中に記載のGLP-1アナログ(エキセナチドなど)を含むことができ、ビッグアニドはメトホルミン(例えば、商標GLUCOPHAGE(登録商標)で販売、Merck Sante S.A.S.製)ならびにそのアナログ、誘導体、および他の機能的等価物を含むことができる。1つの実施形態では、調製物100は、約1~10 µgの範囲の治療有効量のエキセナチドと約1~3グラムの範囲の治療有効量のメトホルミンとの組み合わせを含むことができる。エキセナチド(または他のインクレチン)およびメトホルミンまたは他のビッグアニドの各用量を設定するために使用される1つ以上のグルコース調節用量設定因子を使用して、より狭い範囲および広い範囲も意図される。さらに、エキセナチドまたは他のインクレチンおよびメトホルミンまたは他のビッグアニドの投薬量を、数時間(例えば、12時間)から1日、数日間までの範囲(さらに長い期間も意図される)の長期間にわたって患者の改善されたグルコース調節レベル(例えば、正常な生理学的レベル内の血中グルコースの維持および/または高血糖および/または低血糖の場合の発生率および重症度の軽減)に適合させることができる。投薬量の適合を、グルコース調節因子の使用ならびにグリコシル化ヘモグロビン(ヘモグロビンA1c、HbA1c、A1C、またはHb1cとして公知)、他の分析物、および長期平均血糖値に相関する測定値を使用した長期間にわたる患者の血中グルコースのモニタリングによって行うこともできる。

30

40

#### 【0061】

なおさらに別の実施形態群では、治療薬調製物100は、1つ以上の成長障害および創傷治癒の処置のための治療有効量の成長ホルモンを含むことができる。1つの実施形態

50

では、調製物 100 は、約 0.1 ~ 4 mg の範囲（特に 0.1 ~ 1、1 ~ 4、1 ~ 2、および 2 ~ 4 の範囲、さらに広い範囲が意図される）の治療有効量の成長ホルモンを含むことができる。特定の用量を、以下のうちの 1 つ以上に基づいて設定することができる：i）処置すべき特定の容態およびその重症度（例えば、発育不全対創傷治療）；ii）患者の体重；iii）患者の年齢；およびiv）投薬頻度（例えば、1 日 1 回対 1 日 2 回）。

#### 【0062】

なおさらに別の実施形態群では、治療薬調製物 100 は、骨粗鬆症または甲状腺障害処置のための治療有効量の副甲状腺ホルモンを含むことができる。1 つの実施形態では、調製物 100 は、約 1 ~ 40 µg の範囲（特に、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、および 10 ~ 40 µg の範囲、さらなる広範囲も意図される）の治療有効量の副甲状腺ホル

10

#### 【0063】

公知の薬物送達系の薬物送達組成物および成分を、本明細書中に記載の本発明のいくつかの実施形態で使用し、そして / または使用のために修正することができる。例えば、薬物パッチを使用した皮膚表面を介した薬物送達のために使用されるマイクロニードルおよび他の微細構造物を修正して本明細書中に記載のカプセル内に含め、このカプセルを代わりに使用して胃腸管の内腔壁に薬物を送達させることができる。適切なポリマーマイクロニードル構造物は、Corium of California から購入することができる（MicroCor（商標）微量送達システムテクノロジーなど）。MicroCor（商標）パッチ送達システムの他の成分（製剤または成分が含まれる）を、本明細書中に記載のカプセルに組み込むこともできる。あるいは、種々の販売業者は、ポリマーまたは他の薬物送達マトリックスと選択された薬物および他の製剤成分との組み合わせを処方し、それにより、所望の（desirable）薬物放出特性を有する所望の形状（本明細書中に記載の放出可能な組織貫通形など）を得るための成分を販売している。かかる販売業者には、例えば、Corium、SurModics of Minnesota、または Biosensors International of Singapore などが含まれ得る。

20

30

#### 【0064】

上記の本発明の種々の実施形態を、例示および説明のために示した。本発明を開示の形態に正確に制限することを意図しない。多数の修正形態、変形形態、および改良形態が当業者に明らかであろう。例えば、デバイスの実施形態を、種々の小児および新生児ならびに種々の動物への適用のためのサイズにするか、そうでなければ適合させることができる。また、当業者は、日常的実験、特定のデバイスの多数の等価物、および本明細書中に記載の方法を使用して、認識するか、確認することができるであろう。かかる等価物は、本発明の範囲内であると見なされ、以下の添付の特許請求の範囲の対象とされる。

#### 【0065】

ある実施形態由来の要素、特徴、または作用を他の実施形態由来の 1 つ以上の要素、特徴、または作用と容易に組み合わせるかこれらと置換して本発明の範囲内の多数のさらなる実施形態を形成することができる。さらに、他の要素との組み合わせを示すか記載した要素は、種々の実施形態では、独立した要素として存在することができる。それ故、本発明の範囲は、記載の実施形態の特性に制限されないが、その代わりに添付の特許請求の範囲のみに制限される。

40

【図 1 a】

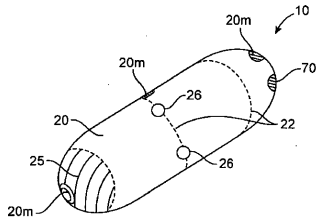


FIG. 1a

【図 1 b】

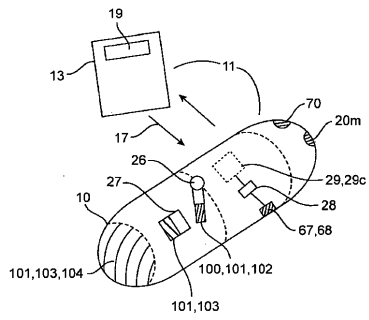


FIG. 1b

【図 1 c】

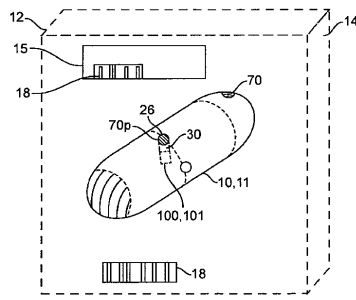


FIG. 1c

【図 1 d】

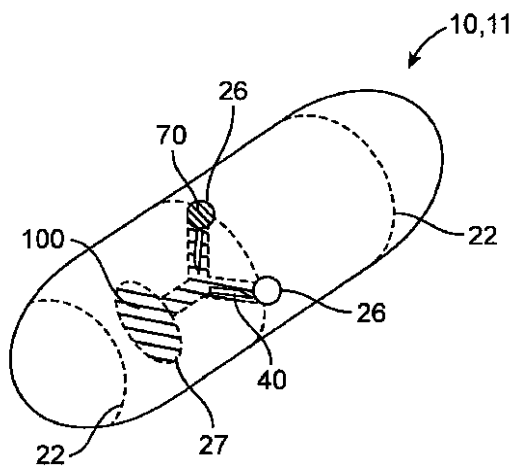


FIG. 1d

【図 2】

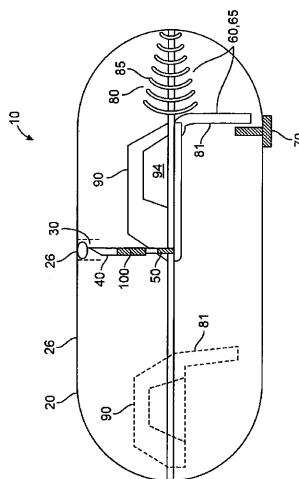


FIG. 2

【図 3】

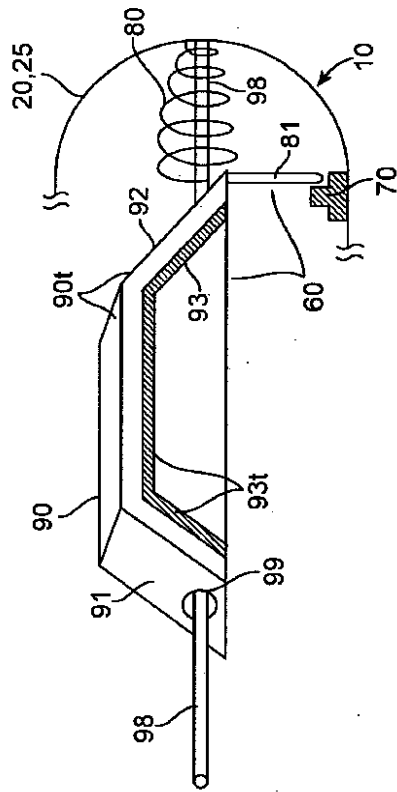


FIG. 3

【図 4】

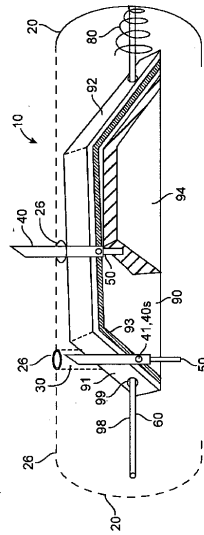


FIG. 4

【図 5】

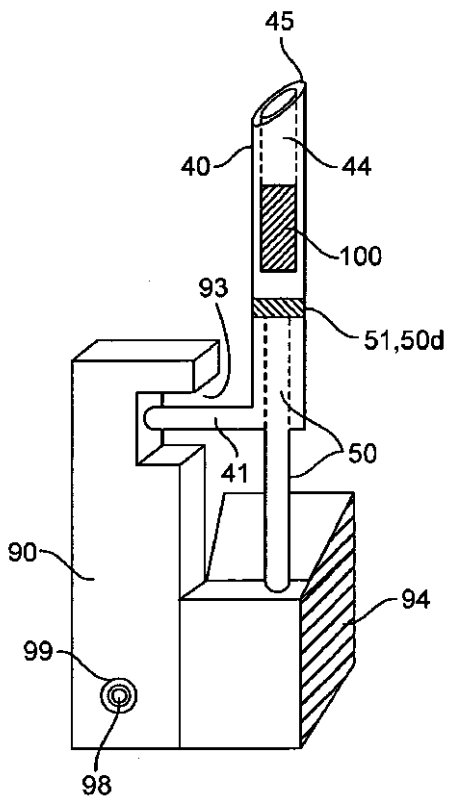


FIG. 5

【図 6】

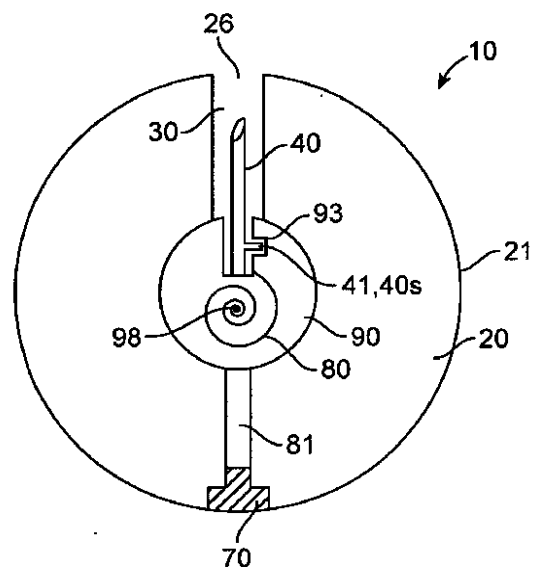


FIG. 6



【 図 7 a 】

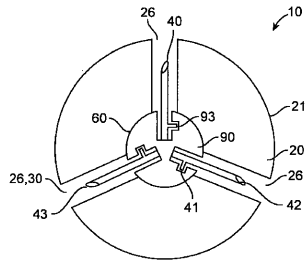


FIG. 7a

【 図 7 b 】

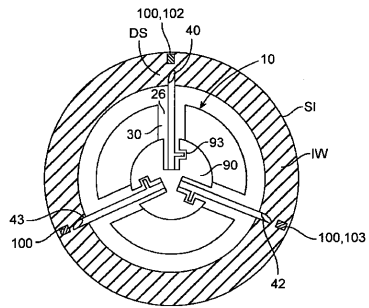


FIG. 7b

【 図 8 a 】

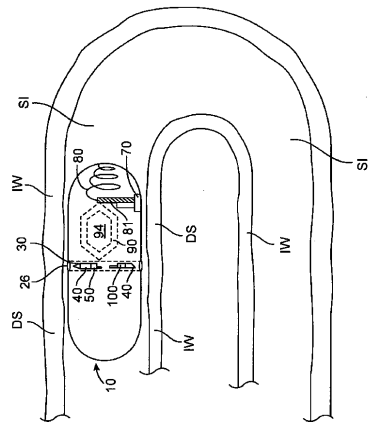


FIG. 8a

【 図 8 b 】

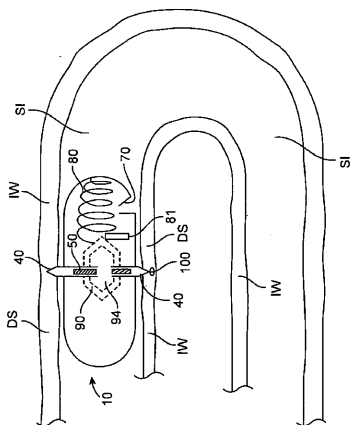


FIG. 8b

【 図 8 c 】

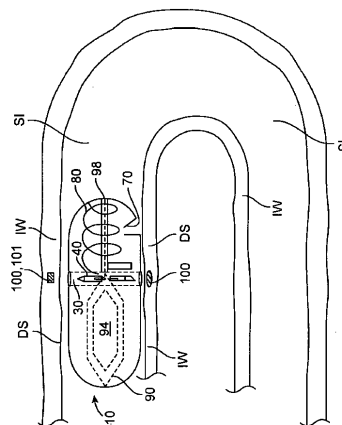
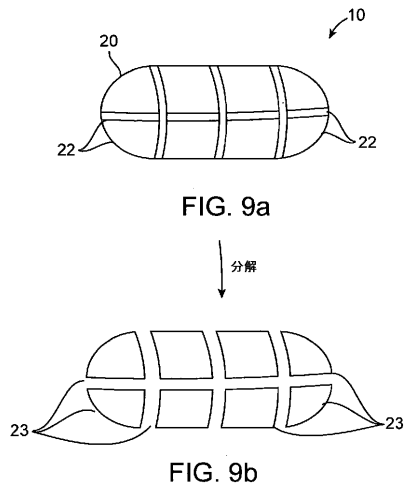


FIG. 8c

【図 9】



【図 10】

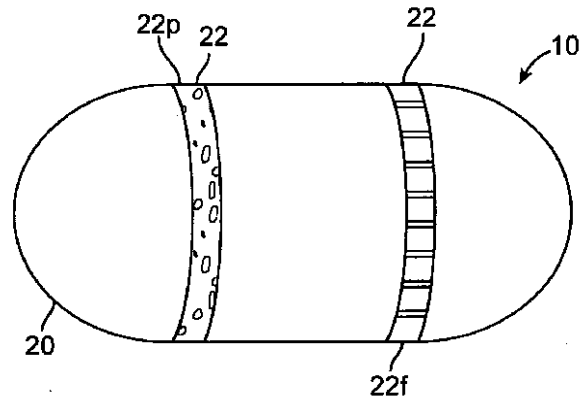


FIG. 10

【図 11】

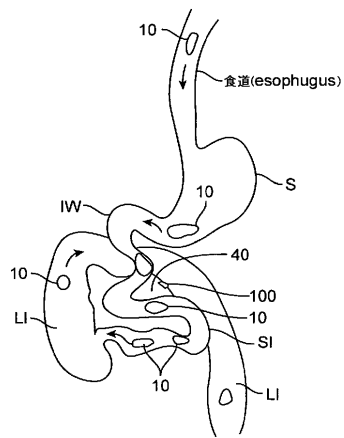


FIG. 11

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 J	3/07	(2006.01)	A 6 1 J	3/07	E
A 6 1 M	37/00	(2006.01)	A 6 1 M	37/00	5 5 0

審査官 高 岡 裕美

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 1 7 8 2 7 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 3 - 5 1 5 5 7 6 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 3 - 5 0 1 0 6 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 7 - 5 3 6 3 7 7 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 0 - 5 0 3 4 5 1 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
 A 6 1 K 9 / 0 0  
 A 6 1 K 4 5 / 0 0  
 A 6 1 J 3 / 0 7  
 A 6 1 M 3 7 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )