



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107835682 A

(43)申请公布日 2018.03.23

(21)申请号 201680040187.5

(22)申请日 2016.05.09

(30)优先权数据

62/159,134 2015.05.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/031548 2016.05.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/183040 EN 2016.11.17

(71)申请人 因库博实验室有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 米尔·伊姆兰

瑞德黑卡·科鲁波鲁 伊莱恩·托

米尔·哈什姆

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/48(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61M 31/00(2006.01)

C07K 16/24(2006.01)

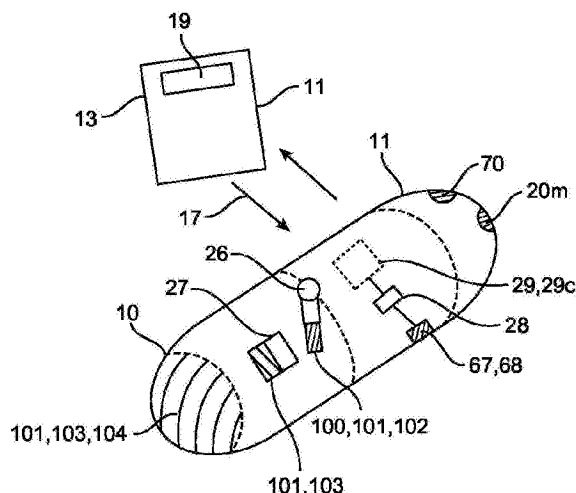
权利要求书6页 说明书41页 附图51页

(54)发明名称

使用可吞服药物递送装置递送至肠道内腔的抗白细胞介素抗体制剂

(57)摘要

本发明的实施方案提供用于在胃肠道内递送治疗剂(如中和蛋白(NP),特别是中和白细胞介素的抗体)的可吞服装置、制剂和方法。许多实施方案提供可吞服装置,例如,将各种药剂递送至肠壁(IW)的胶囊。实施方案还提供药剂制剂,所述药剂制剂被配置成容纳在胶囊内、从胶囊被推进到肠壁中并降解以将该药剂释放到血流中从而产生治疗效果。所述制剂能够可操作地耦合至具有第一配置和第二配置的递送装置,其中在所述第一配置下制剂被容纳在胶囊内,而在所述第二配置下制剂被推出胶囊并进入到肠壁中。本发明的实施方案对于在胃肠道内吸收不良、耐受不良和/或降解的用于治疗炎性病况的白细胞介素NP(INP)的递送尤其有用。



1. 一种包含固体形式的抗白细胞介素抗体(AI-抗体)的治疗制剂,所述制剂成形为固体组织穿透构件,该组织穿透构件被配置为在口服摄入后通过对所述组织穿透构件施加机械力而穿透并插入到肠壁中,其中在插入后,所述组织穿透构件保留在肠壁中,并将所述AI-抗体释放到血流中以减弱白细胞介素在体内的生物效应;并且其中来自所述AI-抗体释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送所述AI-抗体相关的不良反应。

2. 如权利要求1所述的制剂,其中所述白细胞介素的减弱的生物效应为促炎症反应。

3. 如权利要求1所述的制剂,其中所述不良反应为注射部位反应、过敏性反应、过敏性休克、水肿、头痛、免疫原性反应、针对所述AI-抗体的抗体的产生或所述AI-抗体功效降低中的一项。

4. 如权利要求1所述的制剂,其中所述AI-抗体包含针对细胞因子的白细胞介素-17家族成员的抗体。

5. 如权利要求4所述的制剂,其中所述AI-抗体为苏金单抗。

6. 如权利要求4所述的制剂,其中所述AI-抗体为艾克司单抗。

7. 如权利要求4所述的制剂,其中所述AI-抗体为brodalumab。

8. 如权利要求1所述的制剂,其中所述AI-抗体从肠壁中释放到血流中,以使达到 C_{max} 的时间段短于所述AI-抗体的血管外注射剂量所达到 C_{max} 的时间段。

9. 如权利要求8所述的制剂,其中所述AI-抗体从所述组织穿透构件释放的 t_{max} 是AI-抗体血管外注射剂量的 t_{max} 的约50%。

10. 如权利要求8所述的制剂,其中所述AI-抗体从所述组织穿透构件释放的 t_{max} 是AI-抗体血管外注射剂量的 t_{max} 的约10%。

11. 如权利要求8所述的制剂,其中所述制剂适合于插入到小肠壁中。

12. 如权利要求1所述的制剂,其中所述血管外注射为皮下注射或肌肉内注射。

13. 如权利要求1所述的制剂,其中所述制剂适合于以可吞服胶囊形式口服递送。

14. 如权利要求13所述的制剂,其中所述制剂适合于可操作地耦合至具有第一配置和第二配置的递送装置,所述制剂在所述第一配置下被容纳在所述胶囊内,并且在所述第二配置下被推出所述胶囊并进入肠壁。

15. 如权利要求14所述的制剂,其中所述递送装置包括具有扩张状态和未扩张状态的至少一个可扩张球囊,并且所述第一配置是所述未扩张状态,而所述第二配置是所述扩张状态。

16. 如权利要求1所述的制剂,其中所述制剂包含可生物降解材料,所述可生物降解材料在肠壁内降解以将AI-抗体释放到血流中。

17. 如权利要求1所述的制剂,其中所述可生物降解材料包括PGLA、聚环氧乙烷、糖或麦芽糖。

18. 如权利要求1所述的制剂,其中所述制剂包含至少一种药物赋形剂。

19. 如权利要求18所述的制剂,其中所述至少一种药物赋形剂包括粘结剂、防腐剂或崩解剂中的至少一种。

20. 如权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件包含可生物降解材料,所述可生物降解材料在肠壁内降解以将AI-抗体释放到血流中。

21. 如权利要求20所述的制剂,其中所述可生物降解材料包括麦芽糖或PGLA或聚环氧

乙烷。

22. 如权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件中AI-抗体的重量百分比包括约8%至12%。

23. 如权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件包括保持特征,用于在插入之后将所述组织穿透构件保持在肠壁内。

24. 如权利要求1所述的制剂,其中所述AI-抗体以成形区段形式包含在所述组织穿透构件中。

25. 如权利要求24所述的制剂,其中所述成形区段具有圆柱体或丸粒形状。

26. 如权利要求8所述的制剂,其中通过插入肠壁递送所述制剂所达到的 C_{max} 远大于当口服递送所述制剂而不插入肠壁时所达到的 C_{max} 。

27. 如权利要求26所述的制剂,其中通过插入肠壁递送所述制剂所达到的 C_{max} 是当口服递送所述制剂而不插入肠壁时所达到的 C_{max} 的至少约100倍。

28. 如权利要求1所述的制剂,其中所述制剂配置用于产生AI-抗体的长期释放。

29. 如权利要求28所述的制剂,其中所述制剂配置用于产生AI-抗体的长期释放,以便产生可选的 $t_{1/2}$ 。

30. 如权利要求29所述的制剂,其中所述 $t_{1/2}$ 为约40天。

31. 如权利要求1所述的制剂,其中所述制剂中AI-抗体的剂量在约1-5mg的范围内。

32. 如权利要求31所述的制剂,其中所述制剂中AI-抗体的剂量在约2-4mg的范围内。

33. 一种包含抗白细胞介素抗体(AI-抗体)的治疗制剂,所述制剂适合于在口服摄入后通过对所述制剂施加机械力而插入并保留在肠壁中,其中在插入后,通过在肠壁内的流体降解所述制剂以将所述AI-抗体从肠壁释放到血流中,以达到比不插入到肠壁中的口服摄入的AI-抗体的 $t_{1/2}$ 更大的 $t_{1/2}$,并且其中来自所述AI抗体释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送AI-抗体相关的不良反应。

34. 如权利要求33所述的制剂,其中插入到肠壁中的AI-抗体的 $t_{1/2}$ 是不插入到肠壁中的口服摄入的AI-抗体的 $t_{1/2}$ 的至少约10倍。

35. 一种包含固体形式的苏金单抗的治疗制剂,所述制剂成形为固体组织穿透构件,其被配置为在口服摄入后通过对所述组织穿透构件施加机械力而穿透并插入到肠壁中,其中在插入后,所述组织穿透构件保留在肠壁中,并将苏金单抗释放到血流中以减弱由白细胞介素-17分子诱发的患者体内的促炎性反应;并且其中来自所述苏金单抗释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送苏金单抗相关的不良反应。

36. 一种包含固体形式的brodalumab的治疗制剂,所述制剂成形为固体组织穿透构件,其被配置为在口服摄入后通过对所述组织穿透构件施加机械力而穿透并插入到肠壁中,其中在插入后,所述组织穿透构件保留在肠壁中,并将brodalumab释放到血流中以结合白细胞介素分子受体,从而减弱由白细胞介素-17分子诱发的患者体内的促炎性反应;并且其中来自所述brodalumab释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送brodalumab相关的不良反应。

37. 一种包含固体形式的艾克司单抗的治疗制剂,所述制剂成形为固体组织穿透构件,其被配置为在口服摄入后通过对所述组织穿透构件施加机械力而穿透并插入到肠壁中,其中在插入后,所述组织穿透构件保留在肠壁中,并将艾克司单抗释放到血流中以减弱由白

细胞介素-17分子诱发的患者体内的促炎性反应;并且其中来自所述艾克司单抗释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送艾克司单抗相关的不良反应。

38.一种用于治疗患有与白细胞介素17分子相关的疾病或病况的患者的方法,所述方法包括:

提供一种固体抗白细胞介素17抗体(AI17-抗体)剂量,其被成形为组织穿透构件并被配置用于口服递送至所述患者的肠道;

在口服摄入后通过对所述组织穿透构件施加机械力,将固体剂量AI17-抗体穿透到所述患者的肠壁中,使得所述组织穿透构件保留在肠壁中;以及

将所述AI17-抗体从肠壁中的固体剂量AI17-抗体释放到所述患者的血流中,以治疗所述疾病或病况,并且其中来自所述AI17-抗体释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送AI-抗体相关的不良反应。

39.如权利要求38所述的方法,其中所述肠胃外注射为肌肉内注射或皮下注射。

40.如权利要求38所述的方法,其中所述制剂适合于以可吞服胶囊形式口服递送,所述方法进一步包括:

吞服所述胶囊并使其到达小肠;以及

将固体剂量的AI17-抗体穿透到小肠壁中,以响应于小肠内的条件。

41.如权利要求40所述的方法,其中所述条件为pH。

42.如权利要求40所述的方法,其中所述条件为约6.5的pH,使得所述固体剂量AI17-抗体穿透到小肠的十二指肠或空肠部分的壁中,并避免穿透到含有派尔集合淋巴结的回肠部分。

43.如权利要求38所述的方法,其中所述疾病或病况是通过降低由白细胞介素17分子诱发的患者体内的生物效应来治疗的。

44.如权利要求43所述的方法,其中所述生物效应选自促炎性反应;Th1调节;Th2调节;NK调节;嗜中性粒细胞调节;单核细胞-巨噬细胞谱系调节;嗜中性粒细胞调节;嗜酸性粒细胞调节;B-细胞调节;细胞因子调节和趋化因子调节。

45.如权利要求38所述的方法,其中所述不良反应是注射部位反应、过敏性反应、过敏性休克、水肿、头痛、免疫原性反应、针对所述AI17-抗体的抗体的产生或所述AI1-抗体功效降低中的一项。

46.如权利要求38所述的方法,其中与通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体相比,患者对所述AI17-抗体的免疫应答降低。

47.如权利要求46所述的方法,其中与肌肉内注射或皮下注射相比,患者对所述AI17-抗体的免疫应答降低了2-30倍范围内的量。

48.如权利要求38所述的方法,其中与通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体相比,所述AI17-抗体的变态反应发生率降低。

49.如权利要求48所述的方法,其中与肌肉内注射或皮下注射相比,所述AI17-抗体的变态反应发生率降低约2-30倍范围内的量。

50.如权利要求38所述的方法,其中所述AI17-抗体释放到肠系膜血管中以流入门静脉中,并在与体内其他位置处的白细胞介素基本结合之前与肝脏中的白细胞介素结合。

51.如权利要求38所述的方法,其中所述固体剂量的AI17-抗体插入到含有派尔集合淋

巴结的肠壁之前的一部分肠壁中,使得由派尔集合淋巴结所引起的对所述AI17-抗体的任何免疫应答降至最低。

52.如权利要求51所述的方法,其中所述固体剂量的AI17-抗体插入到小肠的十二指肠或空肠壁部分。

53.如权利要求38所述的方法,其中从所述固体剂量AI17-抗体释放到血流中的所述AI17-抗体达到 C_{max} 的时间段比AI17-抗体血管外注射剂量所达到的 C_{max} 的时间段更短。

54.如权利要求53所述的方法,其中对于从所述固体剂量AI17-抗体释放的AI-抗体的 t_{max} 小于AI17-抗体血管外注射剂量的 t_{max} 的约50%。

55.如权利要求54所述的方法,其中对于从所述固体剂量AI17-抗体释放的AI17-抗体的 t_{max} 小于AI17-抗体血管外注射剂量的 t_{max} 的约30%。

56.如权利要求38所述的方法,其中当每日施用所述固体形式的AI17-抗体剂量时,所述AI17-抗体的血浆浓度的稳态每日波动显著小于其肠胃外注射的稳态每日波动。

57.如权利要求56所述的方法,其中所述AI17-抗体的血浆浓度的稳态每日波动在约0.12%和0.26%之间。

58.如权利要求56所述的方法,其中所述AI17-抗体的血浆浓度的稳态每日波动比肠胃外注射小约171-216倍。

59.如权利要求38所述的方法,其中所述AI17-抗体为苏金单抗。

60.如权利要求38所述的方法,其中所述AI17-抗体brodalumab。

61.如权利要求38所述的方法,其中所述AI17-抗体为艾克司单抗。

62.如权利要求38所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况为斑块状银屑病。

63.如权利要求38所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况为银屑病关节炎。

64.如权利要求38所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况为强直性脊柱炎。

65.如权利要求38所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况为类风湿性关节炎。

66.如权利要求38所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况为克罗恩病。

67.如权利要求38所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况为炎症肠病。

68.如权利要求38所述的方法,其中对所述固体AI17-抗体剂量的递送的患者的治疗比基本上高于通过肠胃外注射递送AI17-抗体剂量的治疗比。

69.如权利要求68所述的方法,其中所述固体AI17-抗体的治疗比是通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体剂量的治疗比的约7-30倍。

70.一种用于治疗患有与白细胞介素17分子相关的疾病或病况的患者的方法,所述方法包括:

每日提供一种固体抗白细胞介素17抗体(AI17-抗体)剂量,其成形为组织穿透构件并被配置用于口服递送至所述患者的肠道;

在口服摄入后通过施加在所述组织穿透构件上的机械力,所述固体剂量AI17-抗体穿透到所述患者的肠壁中,使得所述组织穿透构件保留在肠壁中;以及

将所述AI17-抗体从肠壁中的固体剂量AI17-抗体释放到患者的血流中以治疗所述疾病或病况,使得所述AI17-抗体的血浆浓度的每日波动在约0.12%和0.26%之间,并且其中来自所述AI17-抗体释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送所述AI-抗体相关的不良反应。

71. 如权利要求70所述的方法,其中待治疗的所述疾病或病况选自斑块状银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、克罗恩病和炎性肠病。

72. 如权利要求70所述的方法,其中所述AI17-抗体的血浆浓度的稳态每日波动比肠胃外注射小约171-216倍。

73. 如权利要求70所述的方法,其中所述不良反应是注射部位反应、过敏性反应、过敏性休克、水肿、头痛、免疫原性反应、针对所述AI17-抗体的抗体的产生或所述AI1-抗体功效降低中的一项。

74. 如权利要求70所述的方法,其中对所述固体AI17-抗体剂量的释放的患者的治疗比基本上高于通过肠胃外注射递送的AI17-抗体剂量的治疗比。

75. 如权利要求74所述的方法,其中所述固体AI17-抗体的治疗比是通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体剂量的治疗比的约7-30倍。

76. 一种通过抑制白细胞介素17分子的生物活性来治疗患者的斑块状银屑病的方法,所述方法包括:

提供一种固体抗白细胞介素17抗体(AI17-抗体)剂量,其成形为组织穿透构件;

在口服摄入后通过对所述组织穿透构件施加机械力将所述固体剂量AI17-抗体穿透到所述患者的肠壁中,使得所述组织穿透构件保留在肠壁中;以及

将治疗有效剂量的AI17-抗体从肠壁中的固体剂量AI17-抗体释放到所述患者的血流中以抑制白细胞介素17分子的生物活性,并且其中来自所述AI17-抗体释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送AI-抗体相关的不良反应。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述白细胞介素17分子为白细胞介素17A。

78. 如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体为苏金单抗。

79. 如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体为brodalumab,并且所述白细胞介素17分子的生物活性通过将所述AI17-抗体与针对该白细胞介素17分子的受体相结合而得以抑制。

80. 如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体为艾克司单抗。

81. 如权利要求76所述的方法,其中所述白细胞介素17分子的生物活性得到抑制,在所述患者中对所述AI17-抗体具有最小免疫应答。

82. 如权利要求76所述的方法,其中与通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体相比,所述患者对所述AI17-抗体的免疫应答降低。

83. 如权利要求82所述的方法,其中与通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体相比,所述患者对所述AI17-抗体的免疫应答降低了约2-30倍范围内的量。

84. 如权利要求82所述的方法,其中与通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体相比,所述AI17-抗体的变态反应发生率降低2-30倍范围内的量。

85. 如权利要求76所述的方法,其中所述固体AI17-抗体剂量的治疗比基本上高于通过肠胃外注射递送的AI17-抗体剂量的治疗比。

86. 如权利要求85所述的方法,其中所述固体AI17-抗体的治疗比是通过肠胃外注射递送所述AI17-抗体剂量的治疗比的约7-30倍。

87. 如权利要求76所述的方法,其中待抑制的活性选自Th1调节;Th2调节;NK调节;嗜中性粒细胞调节;单核细胞-巨噬细胞谱系调节;嗜中性粒细胞调节;嗜酸性粒细胞调节;B-细

胞调节;细胞因子调节;和趋化因子调节。

88.一种通过抑制白细胞介素17分子的活性来治疗患者的银屑病关节炎的方法,所述方法包括:

提供一种固体抗白细胞介素17抗体(AI17-抗体)剂量,其成形为组织穿透构件;

在口服摄入后通过施加在所述组织穿透构件上的机械力将所述固体剂量AI17-抗体穿透到所述患者的肠壁中,使得所述组织穿透构件保留在肠壁中;以及

将治疗有效剂量的AI17-抗体从肠壁中的固体剂量AI17-抗体释放到患者的血流中以抑制所述白细胞介素17分子的生物活性,并且其中来自所述AI17-抗体释放的任何不良反应小于与肠胃外注射递送AI-抗体相关的不良反应。

89.如权利要求76所述的方法,其中所述白细胞介素17分子为白细胞介素17A。

90.如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体为苏金单抗。

91.如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体为brodalumab,并且所述白细胞介素17分子的生物活性通过将所述AI17-抗体与针对该白细胞介素17分子的受体相结合而得以抑制。

92.如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体为艾克司单抗。

93.如权利要求76所述的方法,其中所述AI17-抗体释放到肠系膜血管中以流入门静脉中,并在与体内其他位置处的白细胞介素基本结合之前与肝脏中的白细胞介素结合。

使用可吞服药物递送装置递送至肠道内腔的抗白细胞介素抗体制剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2015年5月8日提交的,题为“Anti-Interleukin Antibody Preparations For Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”的临时美国专利申请号62/159,134的优先权;上述申请在此通过引用并入本文用于所有目的。本申请还是2015年5月15日提交的,题为“Pharmaceutical Compositions And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Anti-Interleukin Antibodies”的美国专利申请序号14/714,136的部分继续申请,其要求了2014年5月15日提交的,题为“Pharmaceutical Compositions And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Polypeptides And/Or Proteins”的美国临时专利申请序号61/993,907的优先权。所有上述申请均通过引用并入本文用于所有目的。

[0002] 本申请还通过引用并入了以下美国专利和临时专利申请用于所有目的。美国专利申请序号12/978,233,题为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”,提交于2010年12月23日;美国专利申请序号12/978,164,题为“Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device”,提交于2010年12月23日;美国专利申请序号12/978,301,题为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”,提交于2010年12月23日;美国专利申请序号13/532,589,现为美国专利号9,149,617,题为“Device, System And Methods For The Oral Delivery Of Therapeutic Compounds”,提交于2012年6月25日;美国专利号8,809,269,题为“Therapeutic Agent Preparations for Delivery into A Lumen of the Intestinal Tract using a Swallowable Drug Delivery Devices”和美国临时专利申请序号62/156,105,题为“Pharmaceutical Compounds And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Polypeptides And/Or Proteins”,均提交于2015年5月1日。

背景技术

[0003] 发明领域。本发明的实施方案涉及可吞服药物递送装置。更具体地,本发明的实施方案涉及用于将药物和其他治疗剂递送到小肠的可吞服递送装置。

[0004] 虽然近年来已经越来越多地研发了用于治疗各种疾病的新药,但是许多药物因为无法口服而在应用上受到限制。这出于许多原因,包括:伴有包括胃刺激和出血等并发症的不良口服耐受性;药物化合物在胃里的分解/降解;以及药物的不良、缓慢或不稳定的吸收。常规的诸如静脉内递送和肌肉内递送等替代的药物递送方法具有许多缺点,包括:来自针刺的疼痛和感染风险;对使用无菌技术的需求;以及对将静脉导管长时期保持在患者体内的需求和相关风险。虽然已采用了诸如植入式药物递送泵等其他药物递送方法,但这些方法需要装置半永久性地植入,并且可能仍然具有静脉注射递送的许多限制。因此,需要一种

用于递送药物和其他治疗剂的改进方法,包括需要改善各种抗白细胞介素抗体及其他白细胞介素中和蛋白的递送以治疗各种自身免疫疾病。

发明内容

[0005] 本发明的实施方案提供用于将药物和其他治疗剂递送到身体中各个位置的装置、系统、套件和方法。许多实施方案提供一种用于在胃肠道内递送药物和其他治疗剂的可吞服装置。特定的实施方案提供一种可吞服装置,诸如用于将药物和其他治疗剂递送到小肠壁或其他胃肠器官壁中的胶囊。本发明的实施方案对于在胃肠道内吸收不良、耐受不良和/或降解的治疗剂(如各种白细胞介素中和蛋白,特别是抗体)的递送尤其有用。此外,本发明的实施方案可用于递送此类白细胞介素中和蛋白,其先前仅能够或优选通过静脉内或其他肠胃外给药形式(包括各种非血管肠胃外注射给药形式,如肌肉内或皮下注射)进行递送。

[0006] 在本发明的一个方面,本发明提供了递送至小肠壁或肠道中的其他位置的治疗剂制剂,其包含治疗有效剂量的至少一种白细胞介素中和蛋白(IN蛋白质或INP也称为白细胞介素结合蛋白或IB-蛋白质),如结合一种或多种白细胞介素的抗体(在此为抗白细胞介素抗体或AI-抗体)或其受体。此类白细胞介素可包含一种或多种白细胞介素1-36(例如,白细胞介素1、白细胞介素17a)及其各自的类似物和衍生物。在治疗制剂的一个或多个实施方案中所使用的AI-抗体可以是全长抗体或其抗原结合部分。制剂可具有形状(例如,组织穿透形状)和材料一致性,以便包含在可吞服胶囊(或类似装置)的实施方案中,并从胶囊递送到肠壁中并在该肠壁内释放AI-抗体或其他IN-蛋白质的剂量。该制剂可以是固体、液体或粉末形式。优选地,包含AI-抗体或其他IN蛋白质的制剂为固体形式,以允许该制剂长时间储存,以及成形(例如,成为组织穿透形状)且具有抵靠方式施加于该制剂上将其插入肠壁的机械力。

[0007] IN-蛋白质可选自免疫球蛋白分子或本领域已知的其功能性变体,此类变体保留了白细胞介素结合蛋白质的特有的结合特性。可使用的特异性免疫球蛋白分子的实例包括但不限于scFv(单链可变片段);单克隆抗体;人抗体;嵌合抗体;人源化抗体;单域抗体;Fab片段;Fab'片段;F(ab')₂;Fv(可变片段);二硫键连接的Fv,以及双特异性抗体或双重特异性抗体。最优选地,所述结合蛋白质是人抗体。

[0008] 本发明的另一个方面提供了一种白细胞介素中和蛋白,其包含本文公开的任何一种结合蛋白(例如,AI-抗体和AI17-抗体如苏金单抗),其中该白细胞介素中和结合蛋白能够通过防止或减少所选白细胞介素与针对该白细胞介素的受体结合的能力而中和并且/或者抑制一种或多种白细胞介素1-36的生物效应。这样的中和效应可以通过选择将蛋白进行如下结合来实现:将蛋白质1)结合至所选择的白细胞介素,以防止或抑制白细胞介素与针对该白细胞介素的受体结合,进而引起一种或多种生物效应,或者2)结合至针对特定白细胞介素的受体,以防止该白细胞介素激活该受体并引起一种或多种生物效应。例如,根据一个实施方案,可选择结合至白细胞介素17的AI抗体如苏金单抗(Secukinumab)。根据其他的实施方案,可选择结合至针对白细胞介素17的受体的AI抗体如Brodalumab。由使用AI-抗体或其他IB-蛋白质的一个或多个实施方案产生的抑制的生物效应可包括以下的一项或多项:Th1调节;Th2调节(如由Nakanishi K.等人(2001)Cytokine and Growth Factor Rev.12:53-72所示,其内容并入于此用于所有目的);Nk调节;嗜中性粒细胞调节;单核细

胞-巨噬细胞谱系调节;嗜中性粒细胞调节;嗜酸性粒细胞调节;B-细胞调节;细胞因子调节;趋化因子调节;粘附分子调节和细胞补充调节。此外,根据一个或多个实施方案,可选择AI-抗体或其他IN-蛋白质以抑制所选择的白细胞介素的生物效应,从而治疗与所选择的白细胞介素的活性相关的多种自身免疫性病况和/或炎性病况。在优选的实施方案中,这样的病况可包括类风湿性关节炎、银屑病(包括斑块状银屑病)、银屑病关节炎、纤维症、溃疡性结肠炎、克罗恩(Crohn)病、炎性肠病、多发性硬化和强直性脊柱炎中的一种或多种。

[0009] 在许多实施方案中,可以滴定通过可吞服胶囊的实施方案递送的所选AI抗体、AI-17抗体或其他IN-蛋白质的剂量,以治疗所选定的本文所述病况(例如,银屑病、类风湿性关节炎等),同时使与该抗体的输注或注射剂量(例如,静脉内、肌肉内、皮下等)相关的副作用最小化。总体来说,术语输注或注射剂量在本文中应统称为“肠胃外注射”并且通过注射或输注递送的AI-抗体(或本文所述的其他治疗剂)剂量的递送在本文中应统称为“肠胃外注射递送”或“肠胃外注射”。这样的副作用可包括但不限于,过敏性休克或其他过敏/变态反应(例如,呼吸困难、水肿、流泪、呼吸道充血)、对IN-蛋白质的免疫原性反应(包括由患者自身的抗体递送的IN-蛋白质的免疫原性中和)、头痛、发热和其他相关作用中的一种或多种。在特定的实施方案中,这可以通过针对每日剂量相对于每月剂量或每两周的剂量来滴定AI-抗体或其他IN-蛋白质的递送剂量来实现,后一剂量通常用于AI-抗体,如苏金单抗、Brodalumab或艾克司单抗。对于最小化免疫应答情况,如本文中进一步详细讨论的,这种结果还可以通过将AI-抗体的剂量递送到小肠的上部或中部并且避开肠的下部(例如,含有派尔集合淋巴结的回肠)来得以实现。将AI-抗体以较小剂量递送至小肠(相比于通过注射)的其他益处包括以下的一项或多项:i)较高的治疗比;和ii)关于AI-抗体或其他IN蛋白质的血浆浓度的波动降低(称为%稳态波动,如在本文更详细描述)。

[0010] 在另一方面,本发明提供了治疗与白细胞介素17分子(如白细胞介素17a分子)的生物活性相关的疾病或病况的方法。该方法的各个实施方案包括提供形状为组织穿透构件的固体抗白细胞介素17抗体(AI17-抗体)剂量,该组织穿透构件可以是飞镖状或针状或具有尖端的其他形状。通过口服摄入的可吞服胶囊或其他可吞服装置将剂量口服递送至小肠。一旦进入小肠(或肠道中的其他位置),通过在组织穿透构件上施加(例如,来自胶囊中的可扩张构件的)机械力,固体剂量穿透并进入到肠壁中,使得组织穿透构件保留在肠壁中。然后将治疗有效剂量的AI17-抗体从肠壁中的固体剂量AI17-抗体释放到血流中,以抑制白细胞介素17分子的活性,从而治疗疾病或病况。在特定的实施方案中,待抑制的白细胞介素17分子对应于白细胞介素17A。在这些实施方案及相关实施方案中,AI-抗体可对应于苏金单抗、Brodalumab或艾克司单抗以及其抗原结合部分中的一种或多种,它们可以是三种前述抗体的变体或衍生物形式。这些或其他AI17-抗体可以以治疗有效剂量递送到小肠壁中以治疗与白细胞介素17a的生物活性相关的一种或多种疾病或病况,包括例如,斑块状银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、多发性硬化、强直性脊柱炎、克罗恩病和炎性肠病。此外,在特定的实施方案中,所述可吞服胶囊包括选择在小肠的pH下降解的包衣或其他类似材料,以便在所选定的位置将固体剂量AI17-抗体插入到小肠(如空肠)中。同样,在特定的实施方案中,一旦位于小肠壁内,固体AI17-抗体或其他AI抗体可以被配置用于释放到肠壁周围的肠系膜血管中,进而流入到门静脉,然后流入到肝脏中。此时,随后在与体内的其他组织部位(包括肺、心脏、骨骼、软骨、淋巴结等一个或多个)中存在的白细胞介素基本

结合(例如,超过10%递送的AI17-抗体与非肝脏部位处存在的白细胞介素结合)之前,所释放的AI17-抗体与肝脏中的白细胞介素或白细胞介素受体结合。在这些实施方案及相关实施方案中,该方法的益处是肝脏含有高浓度白细胞介素生成组织,并且通过在其释放位点结合该组织释放的白细胞介素,从而大量的白细胞介素(例如,白细胞介素17a)在遍布全身之前可以被中和或以其他方式抑制。这与使用胃肠外注射递送AI17抗体(或类似抗体)的常规方法形成对比,其中抗体在达到肝脏前被体内的其他组织部位(例如,心脏、肺等)大量吸收,因而显著减少了可用于与肝脏释放的白细胞介素结合的AI17抗体的量。

[0011] 在其他方面,本发明提供了用于将治疗剂递送至小肠壁的方法,该方法包括吞服含有胶囊、致动器以及治疗剂制剂的实施方案诸如INP制剂(例如,包含一种或多种抗白细胞介素抗体的制剂)的可吞服药物递送装置。致动器响应于小肠中的诸如pH等条件,以便致动治疗剂制剂向小肠壁中的递送。另外,致动器可包括或可操作地耦合至可选择地在对应于小肠中的选定位置的小肠pH下降解的包衣或其他类似材料,以在小肠(如空肠)中选定位置处致动该致动器。在具体实施方案中,致动器可包含位于胶囊上的释放元件或包衣,该释放元件或包衣由小肠中的选定pH所降解。一旦所述元件或包衣被降解,其即引发通过一种或多种递送手段——诸如通过一个或多个球囊的扩张——对治疗剂制剂的递送,所述一个或多个球囊可操作地耦合至组织穿透构件,所述组织穿透构件含有所述治疗剂制剂并配置用于在球囊扩张时穿透并推进到肠壁中。一旦组织穿透构件插入肠壁或周围组织(例如,腹膜壁)中,它们即降解以将治疗剂释放到血流中。由于治疗剂制剂直接递送到小肠壁中,因此用于实现IB-蛋白质或其他治疗剂在血流或身体其他位置中的最高浓度的时间段(本文描述为 $t_{\max}$)短于用于在治疗剂非血管地注射到体内(诸如通过肌肉内注射或皮下注射)时实现这样的最高浓度的对应时间段。在各个实施方案中,用于通过使用本发明的一个或多个实施方案(诸如可吞服装置的实施方案)将治疗剂制剂插入到肠壁中而实现 $C_{\max}$ 的时间段可以是用于通过使用治疗剂的非血管注射而实现 $C_{\max}$ 的时间段的约80%、50%、30%、20%或者甚至10%。在其他实施方案中,通过使用本发明的一个或多个实施方案(诸如可吞服装置的实施方案)将治疗剂制剂插入肠壁中所达到的 $C_{\max}$ 可大于通过采取在其中不将治疗剂插入肠壁的治疗剂常规口服形式(例如,丸剂)所达到的 $C_{\max}$ 。在各个实施方案中,通过使用本发明的一个或多个实施方案(诸如可吞服装置的实施方案)将治疗剂制剂插入肠壁中所达到的 $C_{\max}$ 可以是当以丸剂或其他口服形式递送治疗剂时的5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍或者甚至100倍。在其他相关实施方案中,可以配置组合物以产生具有可选的 $t_{1/2}$ 的治疗剂长期释放(所述 $t_{1/2}$ 是使治疗剂在血流或体内其他位置中的浓度在已达 $C_{\max}$ 之后达到其初始 $C_{\max}$ 值的一半所需的时间段)。例如,所述可选 $t_{1/2}$ 可为6小时、或9小时、或12小时、或15小时、或18小时、或24小时。

[0012] 在另一方面,本发明提供一种可吞服装置,用于将药物或其他治疗剂制剂递送到小肠或大肠或者胃肠道器官的其他器官的壁中。所述装置包括:胶囊,其尺寸设定为被吞服并通过胃肠道;可展开对准器,其定位在胶囊内,用于将胶囊的纵轴线与小肠的纵轴线对准;递送机构,其用于将治疗剂递送到肠壁中;以及展开构件,其用于使对准器或递送机构中的至少一个展开。胶囊壁可通过与胃肠道中的液体接触而降解,但亦可包括外包衣或外层,该外包衣或外层仅在见于小肠内的较高pH下降解,并用来防止下侧的胶囊壁在胶囊到达小肠之前就在胃内降解,在其到达小肠时药物递送通过包衣的降解而开始。在使用中,此

类材料允许治疗剂在诸如小肠等肠道的选定部分中的靶向递送。合适的外包衣可以包括各种肠溶包衣,如丙烯酸(特定实例包括从EVONIK行业得到的EUDRAGIT)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的各种共聚物。在特定的实施方案中,该外包衣可被配置用于在见于小肠上部(例如,十二指肠)或中部(空肠)中的pH下降解,使得治疗剂制剂被递送到相应部分并避免小肠的下部(回肠)含有产生巨噬细胞和其他免疫相关细胞的派尔集合淋巴结(其是集合淋巴小结)。此类在十二指肠或空肠的pH下降解的包衣的实例可包括EUDRAGIT。在达到p的具体的实施方案中,该包衣被配置为直到周围环境pH约为6.5才开始降解/溶解,该pH对应于胃幽门下方的末梢十二指肠或邻近空肠内约30-60cm(1-2英尺)的位置。由于人类空肠长约8英尺(约240cm),这有足够的时间使包衣在含有派尔集合淋巴结的小肠部分——回肠之前完全溶解并释放组织穿透部件。通过将治疗剂递送至没有派尔集合淋巴结的小肠中的位置,使得免疫相关细胞的产生和随后对治疗剂的免疫应答(例如,各种白细胞介素的产生)最小化。因此在使用中,这种受控放置或将治疗剂递送到小肠的上部或其他选定的部分中使患者对特定治疗剂的免疫应答得以消除或以其他方式最小化或降低。

[0013] 胶囊的另一实施方案包括至少一个导管、位于所述至少一个导管中的一个或多个组织穿透构件、递送构件和致动机构。组织穿透构件通常将会包含空心针或其他类似的结构,并且将会具有内腔和用于穿透到肠壁中的可选深度的组织穿透端。在各个实施方案中,所述装置可包括第二组织穿透构件和第三组织穿透构件,并且还考虑额外数目的组织穿透构件。每个组织穿透构件可包括相同或不同的药物。在具有多个组织穿透构件的优选实施方案中,组织穿透构件可对称地分布在胶囊的周边周围,以便在药物递送期间将胶囊锚固到肠壁上。在一些实施方案中,全部组织穿透构件或其一部分(例如,组织穿透端)可由药物制剂本身制成。在这些实施方案及相关实施方案中,药物制剂可具有针或飞镖状结构(具有或不具有倒钩),配置用于穿透肠壁并被保留在肠壁中。虽然其他形状具有尖端。

[0014] 组织穿透构件可由各种可生物降解材料(例如,PGLA、麦芽糖或其他的糖或聚环氧乙烷)制成,以便在小肠内降解并从而提供在该组件被保留在肠壁中的情况下使组织穿透构件从肠壁脱离的故障安全机制。另外,在这些实施方案及相关实施方案中,胶囊的可选部分可由此类可生物降解材料制成,以便允许整个装置可控地降解成较小的片块。此类实施方案有助于装置穿过胃肠道并排泄。在特定实施方案中,胶囊可以包括由可生物降解材料制成的可控地降解的接缝,以便产生可选尺寸和形状的胶囊片块以帮助穿过胃肠道。接缝可以是预加应力的、穿孔的或者得到其他方式的处理以加速降解。使用可生物降解接缝在胃肠道中产生可吞服装置的受控降解的概念还可应用于其他可吞服装置,诸如可吞服摄像机,以帮助穿过胃肠道并减小装置卡在胃肠道中的可能性。

[0015] 递送构件被配置用于将药物从胶囊经组织穿透构件内腔推进到肠壁中。通常,递送构件的至少一部分可在组织穿透构件内腔中推进。递送构件可具有尺寸设定为装配在递送构件内腔中的活塞结构或类似的结构。递送构件的远端(推进到组织中的端部)可具有柱塞元件,该柱塞元件推进组织穿透构件内腔中的药物并且还与内腔形成密封。柱塞元件可与递送构件成为一体或附接至递送构件。优选地,递送构件被配置成在针内腔中行进固定的距离,以便将固定剂量或计量剂量的药物递送到肠壁中。这可以通过对递送构件直径(例如,该直径可在远端渐缩)的选择、组织穿透构件直径(可在其远端部缩窄)的选择、使用挡块和/或致动机构中的一个或多个来实现。对于具有由药物制成的组织穿透构件(例如,药

镖 (drug dart)) 的装置的实施方案, 递送构件适于将镖推出胶囊并推进到组织中。

[0016] 递送构件和组织穿透构件可以配置用于递送液体、半液体或固体形式或者全部三种形式的药物。固体形式的药物可以包括单独的粉剂或丸粒或其混合物。半液体可以包括浆剂或糊剂。药物可以包含在胶囊的空腔内, 或者在液体或半液体的情况下, 被包含在封闭的储器内。在一些实施方案中, 胶囊可以包括第一药物、第二药物或第三药物 (或者更多的药物)。此类药物可以包含在组织穿透构件内腔中 (在固体或粉剂的情况下) 或者包含在胶囊主体内的单独储器中。

[0017] 致动机构可以耦合到组织穿透构件或者递送构件中的至少一个。该致动机构被配置用于将组织穿透构件向肠壁中推进可选距离以及推进递送构件以便递送药物, 并继而将组织穿透构件从肠壁撤回。在各实施方案中, 致动机构可以包括预载弹簧机构, 该预载弹簧机构配置成通过释放元件来释放。合适的弹簧可以包括盘簧 (包括锥形弹簧) 和板簧, 还考虑其他弹簧结构。在特定实施方案中, 弹簧可以是锥形, 以便减小弹簧在压缩状态下的长度——甚至使弹簧的压缩长度达到大约若干个线圈 (例如, 两个或三个线圈) 或者仅一个线圈厚度的程度。

[0018] 在特定实施方案中, 致动机构包含弹簧、第一运动转换器和第二运动转换器以及轨道构件。释放元件耦合至弹簧以保持弹簧处于压缩状态, 以致释放元件的降解将弹簧释放。第一运动转换器被配置用于转换弹簧的运动, 以便将组织穿透元件推进到组织中或从组织中退出。第二运动转换器被配置用于转换弹簧的运动, 以便将递送构件推入组织穿透构件内腔。运动转换器由弹簧推动并沿着杆或者其他用于引导转换器路径的轨道构件而游走。它们 (直接地或间接地) 接合组织穿透构件和/或递送构件, 以产生期望的运动。它们期望地配置用于将弹簧沿着其纵轴线的运动转换成组织穿透构件和/或递送构件的正交运动, 但还考虑在其他方向上的转换。运动转换器可以具有楔形、梯形或者弯曲的形状, 且还考虑其他的形状。在特定实施方案中, 第一运动转换器可具有梯形的形状并且包括槽沟, 该槽沟接合游走于槽沟中的组织穿透构件上的销钉。该槽沟可具有这样的梯形形状: 其映射或者以其他方式对应于转换器的整体形状, 并且起到在梯形的上坡部分期间里推动组织穿透构件并继而在下坡部分期间里将其拉回的作用。在一种变化形式中, 运动转换器之一或全部两个运动转换器可以包含凸轮或凸轮状器件, 该凸轮或凸轮状器件由弹簧来转动, 并且接合组织穿透构件和/或递送构件。

[0019] 在其他变化形式中, 致动机构还可以包含诸如螺线管或压电器件之类的机电器件/机构。在一个实施方案中, 压电器件可以包括具有非展开状态和展开状态的成形压电元件。该元件可被配置成在施加电压时进入展开状态, 并继而在移除电压时返回到非展开状态。这个实施方案和相关的实施方案允许致动机构往复运动以便推进组织穿透构件并继而将其撤回。

[0020] 释放元件耦合到致动机构或与致动机构相耦合的弹簧之中的至少一个。在特定实施方案中, 释放元件耦合到位于胶囊内的弹簧, 以便保持弹簧处于压缩状态。释放元件的降解将弹簧释放, 以促动致动机构。在许多实施方案中, 释放元件包含被配置成在暴露于小肠或大肠中的化学条件 (诸如 pH) 时会降解的材料。通常, 将释放元件配置成在暴露于小肠内的例如约 7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、8.0 或更高的选定 pH 时降解。然而, 还可以将其配置成响应于小肠内的其他条件而降解。在特定实施方案中, 可以将释放元件配置成响应于小肠中的

流体内的特定化学条件——诸如在摄食(例如,高脂肪或高蛋白膳食)之后出现的化学条件——而发生降解。

[0021] 通过选择用于释放元件的材料、这些材料的交联量以及释放元件的厚度和其他尺度,可以实现由小肠(或胃肠道内的其他位置)中的一种或多种条件而引起释放元件的生物降解。较少的交联量和/或较薄的尺度可以增加降解速率,并且反之亦然。对于释放元件来说,合适的材料可以包括可生物降解材料,诸如被配置成在暴露于小肠内较高pH或其他条件时降解的各种肠溶材料。该肠溶材料可以与一种或多种聚合物共聚合或者以其他方式与之相混合,以获得除生物降解之外的许多特定的材料性质。此类性质可包括但不限于刚度、强度、柔性和硬度。

[0022] 在特定实施方案中,释放元件可以包括薄膜或栓塞,该薄膜或栓塞适配在导管之上或者以其他方式阻塞导管并将组织穿透构件保持在导管内。在这些实施方案及相关实施方案中,组织穿透构件耦合到弹簧加载式致动机构,使得当释放元件充分降解时,其释放出组织穿透构件,而组织穿透构件继而弹出导管之外以穿透到肠壁中。在其他实施方案中,释放元件可以成形用于发挥将组织穿透构件保持在适当位置的门锁的功能。在这些实施方案及相关实施方案中,释放元件可以位于胶囊的外部或内部上。在内部实施方案中,胶囊和导管被配置成允许肠液进入胶囊内部以允许释放元件的降解。

[0023] 在一些实施方案中,可以借助于传感器来促动致动机构,所述传感器诸如为pH传感器或其他化学传感器,这些传感器检测胶囊在小肠中的存在并且向致动机构发送信号(或者向耦合到致动机构的电子控制器发送信号以促动该机构)。pH传感器的实施例可以包括基于电极的传感器,或者它可以是基于机械的传感器,诸如在暴露于小肠内的pH或其他化学条件时会收缩或扩张的聚合物。在相关实施方案中,可扩张/可收缩式传感器还可以通过使用源于传感器扩张或收缩的机械运动而构成致动机构本身。

[0024] 根据用于检测装置处于小肠(或胃肠道内其他位置)之中的另一实施方案,传感器可以包括应变计或其他压力/力传感器,用来检测胶囊在肠道内特定位置所经历的蠕动收缩的数目。在这些实施方案中,胶囊的尺寸期望地设定为在蠕动收缩期间被小肠紧握。胃肠道内的不同位置具有不同数目的蠕动收缩。小肠具有介于每分钟12次至9次之间的收缩,该频率沿肠的长度下行而逐渐降低。因此,根据一个或多个实施方案,对蠕动收缩的数目的检测不仅可以用来确定胶囊是否处于小肠内,而且还可以确定胶囊在肠内的相对位置。

[0025] 在一些实施方案中,作为内部激活的药物递送的替代或补充,使用者可以借助于RF装置(射频)、磁装置或者本领域中公知的其他无线信号装置而外部地激活致动机构以递送药物。在这些实施方案及相关实施方案中,使用者可以使用手持装置(例如,手持式RF装置),该手持装置不仅包括信号装置,而且还包括用于当所述装置处于小肠内或胃肠道中其他位置时通知使用者的装置。通过在可吞服装置上包含RF发射器以在装置处于小肠中或其他位置时向使用者发出信号(例如,通过用信号发送来自传感器的输入),可以实现后一种实施方案。相同的手持装置还可被配置成当已经激活致动机构并且已经递送选定的药物时提醒使用者。以这种方式,向使用者提供药物已经得到递送的确认。在另一种方法中,可以使用外部声学传感器通过检测待激活的致动机构所独有的声音,例如,通过检测对于使用腔室(包括可操作地耦合至组织穿透构件的活塞和气缸机构)的实施方案可能发生的一个或多个特征频率声音来检测致动机构何时被激活。一种或多种前述方法允许使用者采用其

他适当的药物/治疗剂,以及做出其他相关决定(例如,糖尿病患者是否进食和应当食用何种食物)。手持装置还可以配置用于向可吞服装置发送信号以超控致动机构并以此来阻止、延迟或加速药物递送。在使用中,此类实施方案允许使用者基于其他症状和/或患者的行为(例如,进食、决定去睡觉、锻炼等)而进行干预以阻止、延迟或加速药物递送。

[0026] 使用者还可以在吞服胶囊后的选定时间段外部地激活致动机构。该时间段可以与让食物移动经过使用者的胃肠道抵达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通行时间或通行时间范围相关。外部激活可通过任何数量的装置来完成,包括无线电控制装置(例如,使用RF通信设备)、磁性装置(例如,通过使用微型磁开关或内置于可吞服装置中的释放装置,使用者利用外部磁性激活)或声学装置(例如,经由超声波传输装置和内置于可吞服装置中的声学接收装置和/或开关)。

[0027] 本发明的另一方面提供用于使用本文所述的可吞服装置的实施方案递送到小肠壁(或者肠道中的其他壁)中的治疗剂制剂。所述制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗剂,如抗体或其他结合蛋白。而且,其可以包含固体、液体或两者的组合,并且可以包括一种或多种药用赋形剂。该制剂具有形状和材料一致性,以便包含在可吞服胶囊的实施方案中,从胶囊递送到肠壁中并在该壁内降解以释放治疗剂剂量。该制剂还可以具有可选的表面积与体积比,以增强或者除此之外控制该制剂在小肠壁或其他体腔壁内的降解速率。在各个实施方案中,制剂可被配置成耦合到诸如释放元件或致动机构之类的致动器,该致动器具有第一配置,其中制剂被包含在胶囊中;以及第二配置,其中制剂被推出胶囊并进入小肠壁中。制剂中的药物或其他治疗剂的剂量可以从常规口服递送方法所需的剂量向下滴定,从而可以降低来自药物的潜在副作用。

[0028] 在一些实施方案中,制剂将被成形或以其他方式配置成包含在组织穿透构件的诸如空心针之类的内腔中,该空心针被配置用于被推出胶囊并进入小肠壁中。在其他实施方案中,制剂本身可以构成配置用于推进至小肠壁或肠道中其他内腔壁中的组织穿透构件。在这样的实施方案中,该制剂被成形或以其他方式掺入到组织穿透构件中。在后一种情况下,例如,通过将制剂制成为圆柱体或丸剂的成形部分,然后装入并密封在组织穿透构件中,该组织穿透构件由配置成在小肠壁中生物降解的材料制成。

[0029] 本发明的又一方面提供用于使用可吞服药物递送装置的实施方案将药物和治疗剂递送到胃肠道的壁中的方法。此类方法可用于递送治疗有效量的各种药物和其他治疗剂。这些药物和治疗剂包括由于胃中的化学分解而原本需要注射的许多大分子肽和蛋白质,例如,抗体生长激素、甲状旁腺素、胰岛素、干扰素和其他类似的化合物。可以通过本发明的实施方案递送的合适的药物和其他治疗剂包括各种抗体,例如,抗白细胞介素抗体、TNF抑制类抗体、化疗剂(例如,干扰素)、抗生素、抗病毒药、胰岛素及相关化合物、胰高血糖素样肽(例如,GLP-1,艾塞那肽)、甲状旁腺素、生长激素(例如,IFG和其他生长因子)、抗癫痫剂、免疫抑制剂以及诸如各种抗疟疾剂之类的抗寄生虫剂。可以针对患者的体重、年龄、状况和其他参数来滴定特定药物的剂量。

[0030] 在本发明的各个方法实施方案中,可吞服药物递送装置的实施方案可用于递送多种药物以用于治疗多种病况或者用于治疗特定病况(例如,用于治疗HIV AIDS的蛋白酶抑制剂混合物)。在使用中,此类实施方案允许患者不必针对一种或多种特定病况而必须服用多种药物。另外,此类实施方案提供一种用于确保使一种方案的两种或更多种药物大约同

时被递送并吸收到小肠中并从而吸收到血流中的手段。由于化学成分、分子量等的差异,药物可通过肠壁以不同速率得到吸收,因而导致不同的药代动力学分布曲线。本发明的实施方案通过大约同时注射期望的药物混合物来解决该问题。这进而提高(例如,通过基本上同步,例如在5%的时间差范围内)所选药物的混合物的药代动力学参数(例如,通过实现不同药物的相似 $t_{1/2}$),并因此改善所选药物混合物的功效。

[0031] 另一方面,本发明的各个实施方案提供了药物组合物,其包含固体成形物质,所述固体成形物质包含药物,如在哺乳动物体内具有生物活性(例如,对抗原的结合亲和力)的抗体或其他免疫球蛋白,其中至少一部分抗体生物活性在从诸如粉末的前体材料形成成形物质之后得以保持。生物活性可以与抗体或其他药物形成后的结构完整性相关(例如,通过将生物活性测定与化学测定相关联),使得在组成水平上,所选定的抗体百分比(例如,基于重量)相对于前体材料的百分比在形成后得以保持。尽管也可以想到其他工艺如非压缩模塑,但一般该形状可通过压缩工艺(例如,压缩模塑)来形成。药物可对应于肽、抗体、免疫球蛋白或其他蛋白质,其中成形物质中药物的生物活性是压缩前生物活性的至少70%,更优选地,是压缩前生物活性的至少90%,并且更优选地是至少95%。这些数字还可对应于保留在成形物质中的药物相对于前体材料的重量百分比(例如,通过将生物活性测定与化学测定进行关联用于如上所述的重量组成)。在这些实施方案和相关实施方案中,成形物质可具有约1.00–1.15mg/mm³范围内的密度,并且在更优选的实施方案中,具有1.02和1.06mg/mm³的密度。该形状通常包括丸剂形状,但还可具有片剂、圆锥形、圆柱体、立方体、球体或其他类似形状。通常将丸剂或其他形式的成形物质插入到本文所述的组织穿透构件的实施方案中。

[0032] 本发明的实施方案还提供了形成包括抗体、免疫球蛋白或其他蛋白质的固体成形物质的方法,其中该成形物质通过前体材料的成形而形成,并且其中成形物质中的肽、抗体或其他蛋白质的至少一部分生物活性(例如,抗原结合亲和力、特异性等等)在形成后保留。在许多实施方案中,通过压缩前体材料来完成成形,其中选择压缩力以使蛋白质或多肽的生物活性降解最小化。还可以想到其他成形方法。通常,前体材料将包含含有药物和一种或多种赋形剂的粉末混合物。该前体材料还可包含液体、浆料或糊剂。赋形剂可包含一种或多种润滑剂、粘合剂、填充剂等。成形物质可以是片剂、微片剂、丸剂或块状的形式。根据一个或多个实施方案,使用成形工艺的实施方案产生的成形物质可具有另一种性质,诸如与蛋白质或肽的生物活性的最低水平相关的(用于配制成形物质的粉末的)密度或颗粒粒径。此外,相关性质可以一致地保持在给定批次的成形物质的选定范围内,以及批次之间的范围内。本文所述的固体物质的实施方案可被配置为与任何合适的药物递送系统组合使用,以经由用于待治疗的病况的任何合适的给药途径进行施用。这种给药途径可包括但不限于口服、舌下或各种肠胃外递送包括但不限于静脉内、肌肉内、心室内、心内、颅内。例如,根据一个实施方案,含有抗体的微片剂(例如,含有抗白细胞介素抗体的微片)可以口服并递送到小肠中,其中该抗体递送至小肠壁中,在此处片剂溶解以将抗体释放到血流中,其中抗体与选定的靶分子(例如,白细胞介素)结合以治疗一种或多种病况(例如,各种自身免疫性病况,如类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病等)。在另一个实施方案中,可以将含有胰岛素的微片剂注射或以其他方式置于皮下(例如,肌肉内),其中微片剂溶解以将抗体释放到血流中。

[0033] 下面参考附图,更全面地描述本发明的这些和其他实施方案以及各个方面。

附图说明

[0034] 图1a是示出可吞服药物递送装置的一个实施方案的侧视图。

[0035] 图1b是示出包括可吞服药物递送装置的一个实施方案的侧视图。

[0036] 图1c是示出包括可吞服药物递送装置和一组使用说明的套件的一个实施方案的侧视图。

[0037] 图1d是示出包括药物储器的可吞服药物递送装置的一个实施方案的侧视图。

[0038] 图2是图1d所示可吞服药物递送装置的一个实施方案的侧视图,该可吞服药物递送装置具有用于将组织穿透构件推入组织的弹簧加载式致动机构。

[0039] 图3是图1d所示可吞服药物递送装置的一个实施方案的侧视图,该可吞服药物递送装置具有弹簧加载式致动机构,该致动机构具有第一运动转换器。

[0040] 图4是图1d所示可吞服药物递送装置的一个实施方案的侧视图,该可吞服药物递送装置具有弹簧加载式致动机构,该致动机构具有第一运动转换器和第二运动转换器。

[0041] 图5是图1d所示第一和第二运动转换器与组织穿透构件和递送构件的接合的透视图。

[0042] 图6是图1d所示可吞服药物递送装置的一个实施方案的横截面图,该可吞服药物递送装置具有单一组织穿透构件和用于推进该组织穿透构件的致动机构。

[0043] 图7a是图1d所示可吞服药物递送装置的一个实施方案的横截面图,该可吞服药物递送装置具有多个组织穿透构件和用于推进所述组织穿透构件的致动机构。

[0044] 图7b是图7a所示实施方案的组织穿透构件的展开的横截面图,该展开用于将药物递送到递送部位以及在递送期间将该装置锚固在肠壁内。

[0045] 图8a-图8c是图1d所示药物递送装置在小肠中的定位和组织穿透构件的用以递送药物的展开的侧视图;图8a示出了在组织穿透构件展开之前处于小肠中的装置,其中释放元件完好无缺;图8b示出了在释放元件已降解并且组织穿透元件已展开时处于小肠中的装置;并且图8c示出了在组织穿透元件已缩回并且药物已得到递送时处于小肠中的装置。

[0046] 图9a示出了包括胶囊的可吞服药物递送装置的一个实施方案,该胶囊具有可生物降解的接缝,该接缝被定位用于产生胶囊在胃肠道中的可控降解。

[0047] 图9b示出了已经在胃肠道中降解成更小片块后的图9a的实施方案。

[0048] 图10示出了具有包括用于加速胶囊生物降解的孔隙和/或孔眼的可生物降解接缝的胶囊的一个实施方案。

[0049] 图11是图1d所示对可吞服药物递送装置的一个实施方案的使用的侧视图,包括该装置在胃肠道中的通行和该装置递送药物的操作。

[0050] 图12a和图12b是图1d所示用于可吞服药物递送装置的胶囊的一个实施方案的侧视图,该胶囊包括帽和涂有pH敏感性可生物降解包衣的主体,图12a示出处于未组装状态的胶囊,而图12b示出处于已组装状态的胶囊。

[0051] 图13a和图13b图1d所示未折叠的多球囊组装件的实施方案,该多球囊组装件包括展开球囊、对准球囊、递送球囊和各种连接管;图13a示出单拱顶配置的展开球囊的组装件的一个实施方案;并且图13b示出双拱顶配置的展开球囊的组装件的一个实施方案;

[0052] 图13c是图1d所示可用于包括对准器球囊在内的本文所述球囊的一个或多个实施方案

的嵌套球囊配置的实施方案的透视图。

[0053] 图14a-图14c是图示多隔室展开球囊的实施方案的侧视图；图14a示出在分离阀关闭情况下处于未膨胀状态的球囊；图14b示出在阀打开情况下的球囊和化学反应物的混合；并且图14c示出处于膨胀状态的球囊。

[0054] 图15a-图15g是图示用于折叠多球囊组装件的方法的侧视图，每幅图中的折叠配置都适用于单拱顶配置和双拱顶配置的展开球囊，不同之处在于：图15c涉及为双拱顶配置所特有的折叠步骤；而图15d涉及为双拱顶配置所特有的最终折叠步骤；图15e涉及为单拱顶配置所特有的折叠步骤；而图15f和图15g是涉及为单拱顶配置所特有的最终折叠步骤的正交视图。

[0055] 图16a和图16b是图示具有附接的递送组装件的最终折叠的多球囊组装件的实施方案的正交视图。

[0056] 图17a和图17b是图示插入胶囊中的最终折叠的多球囊组装件的实施方案的正交透明视图。

[0057] 图18a是组织穿透构件的一个实施方案的侧视图。

[0058] 图18b是图示组织保持特征的放置的组织穿透构件的一个实施方案的底视图。

[0059] 图18c是具有套管针尖端和倒锥形轴的组织穿透构件的一个实施方案的侧视图。

[0060] 图18d是具有单独的含有药物的区段的组织穿透构件的一个实施方案的侧视图。

[0061] 图18e和图18f是示出具有含有药物的成形区段的组织穿透构件的一个实施方案的组装的侧视图。图18e示出组装之前的组织穿透构件和成形药物区段；而图18f示出组装之后的组织穿透构件和成形药物区段。

[0062] 图19提供用于组装递送组装件的一个实施方案的组件和步骤的各种视图。

[0063] 图20a-图20i提供了图示用于将药物递送至肠壁的可吞服装置的操作方法的各种视图。

[0064] 图21a和图21b是图示白细胞介素的各种信息的表格，该白细胞介素包含被配置为通过由本发明的实施方案提供的一种或多种抗体结合和/或中和的白细胞介素。

[0065] 图22a和图22b是苏金单抗每天通过可吞服胶囊的实施方案递送(图22a)和每月使用常规方式通过注射递送(图22b)的模拟血浆浓度曲线。

[0066] 图23a和图23b是Brodalumab每天通过可吞服胶囊的实施方案递送(图23a)和每月使用常规方式通过注射递送(图23b)的模拟血浆浓度曲线。

具体实施方式

[0067] 本发明的实施方案提供用于将药物递送至体内各个位置的装置、系统和方法。如本文所用的术语“药物”是指任何形式的药用制剂，其可包括药物或其他治疗剂以及一种或多种药物赋形剂。许多实施方案提供用于在胃肠道内递送药物的可吞服装置。特定的实施方案提供诸如胶囊的可吞服装置，用于将药物递送至小肠或其他胃肠器官的壁。如本文所用的“胃肠道”是指食管、胃、小肠、大肠和肛门，而“肠道”则指小肠和大肠。本发明的各个实施方案可以被配置和被布置用于将药物递送至肠道以及整个胃肠道中。此外，如本文所用的术语“约”是指在参数、变量、维度等(例如，药代动力学参数如 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 等)的给定的规定数值的10%以内。

[0068] 现参照图1-图11,用于将药物100递送至诸如小肠壁等肠道内的递送部位DS的装置10的实施方案包括胶囊20,胶囊20包括至少一个导管30、位于所述至少一个导管内或能够以其他方式在所述至少一个导管内推进的一个或多个组织穿透构件40、递送构件50、致动机构60和释放元件70。药物100在此也称为制剂100,典型地包含至少一种药物或治疗剂101,并且可包括一种或多种本领域已知的药物赋形剂。递送构件50和机构60中的一个或多个可共同构成用于将药物100递送到肠道壁中的装置。本文涵盖的其他递送装置包括一个或多个可扩张球囊(例如,递送球囊172)或本文所述的其他可扩张装置/构件。

[0069] 装置10可被配置用于液体、半液体或固体形式的药物100或所有三种形式的药物100的递送。固体形式的药物/制剂100可包括粉剂或丸粒。半液体形式可包括浆剂或糊剂。无论何种形式,制剂100都期望地具有形状和材料的一致性,从而允许药物被推出该装置,进入肠壁(或胃肠道内的其他内腔壁),并继而在肠壁内降解以释放药物或其他治疗剂101,其在各种实施方案中可对应于本文所述的一种或多种抗白细胞介素抗体(或其他白细胞介素中和蛋白)。材料一致性可包括制剂(在体液中)的硬度、孔隙度和溶解度中的一项或多项。材料一致性可通过以下的一项或多项来实现:i)用于制作该制剂的压实力;ii)本领域已知的一种或多种药用崩解剂的使用;iii)其他药物赋形剂的使用;iv)制剂的粒径和分布(例如,微粉化颗粒);以及v)微粉化和本领域已知的其他颗粒成型方法的使用。制剂100的合适形状可包括圆柱形、立方形、矩形、锥形、球形、半球形及其组合。另外,还可以选择形状以便限定制剂100的特定表面积和体积,并从而限定这两者之间的比例。表面积与体积之比转而可用于实现在胃肠道内的肠壁或其他内腔壁中的选定降解速率。更大的比例(例如,每单位体积更大的表面积量)可用于实现更快的降解速率,而反之亦然。在特定的实施方案中,表面积与体积之比可在约1:1至100:1的范围之内,具体实施方案中则为2:1、5:1、20:1、25:1、50:1和75:1(在该情况下,约在5%以内)。制剂/药物100通常将会预先装进组织穿透构件40的内腔44中,但也可包含在胶囊20的内部24之中的另一位置处,或者在液体或半液体的情况下包含在封闭的储器27中。该药物可以预成形以便适合内腔或者例如以粉剂形式进行包装。通常,装置10将被配置用于递送作为药物100的一部分的单一药物101。然而在一些实施方案中,装置10可以配置用于多种药物101的递送,所述多种药物101包括第一药物、第二药物或第三药物,它们可混合成单一的或多种药物100。对具有多种药物/药剂的实施方案来说,药物可包含于单独的组织穿透构件40之中或者包含在胶囊20内的单独隔室或储器27内。在另一实施方案中,包含第一药物101的第一剂量102的药物100可装入一个或多个穿透构件40中,并且第二剂量103的药物100(包含相同的或不同的药物101)可如图1b的实施方案中所示那样涂覆在胶囊的表面25上。两种药物剂量102和103中的药物101可以是相同的或不同的。以这种方式,可以实现相同或不同药物的双峰药代动力学释放。第二剂量103的药物100可具有肠溶包衣104,以便确保其在小肠中释放并且还实现药物100的延时释放。肠溶包衣104可包括在此所述的或本领域中已知的一种或多种肠溶包衣。

[0070] 用于将药物100递送至小肠壁中或胃肠道内其他位置的系统11可包括装置10,所述装置10包含一种或多种药物100,用于一种或多种选定病况的治疗。在一些实施方案中,该系统可包括手持装置13,所述装置13在此被描述为用于如图1b的实施方案中所示那样与装置10进行通信。系统11还可被配置成套件14,该套件14如图1c的实施方案中所示,包括封装在包装12中的系统11和一套使用说明15。这些说明可向患者指出相对于诸如摄食或者对

诸如血糖、胆固醇等的生理测量之类的一个或多个事件,应于何时采用该装置10。在此类实施方案中,套件14可包括多个装置10,它们包含用于选定的给药期(例如,根据所要治疗的病况为一天、一周或多周)的一个药物100的方案。

[0071] 胶囊20的尺寸设定为被吞服并穿过肠道。还可以根据所要递送的药物的量和患者体重以及成人与小儿应用来调整所述尺寸。胶囊20包括内部容积24和外表面25,外表面25具有一个或多个孔26,孔26的尺寸适合于导管30。除装置10的其他组件(例如,致动机构等)之外,内部容积可包括一个或多个隔室或储器27。胶囊20的一个或多个部分可由本领域已知的各种生物相容性聚合物来制造,所述生物相容性聚合物包括各种可生物降解聚合物,其在优选实施方案中可包括PGLA(聚乳酸-共-羟基乙酸)。其他合适的可生物降解材料包括在此所述的各种肠溶材料以及丙交酯、乙交酯、乳酸、羟基乙酸、对二噁烷酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯,及其掺合物和共聚物。如本文进一步详述,在各种实施方案中,胶囊20可以包括可生物降解材料的接缝22,以便可控地降解成更容易穿过肠道的更小片块23。此外,在各实施方案中,胶囊可包含各种不透射线材料或回声材料,用于使用荧光透视、超声波或其他医学成像方式来进行对装置的定位。在特定实施方案中,整个胶囊或者其一部分可如图1a和图1b的实施方案中所示包含不透射线/回声标记20m。在使用中,此类材料不仅允许装置10在胃肠道中的定位,而且还允许对该装置穿过胃肠道的通行时间的确定。

[0072] 在优选实施方案中,组织穿透构件40安放在导管30内,导管30有助于引导和支持构件40向诸如小肠壁或胃肠道的其他部分等组织中的推进。组织穿透构件40通常将会包括空心针或其他类似结构,并且将会具有内腔44以及用于穿透到肠壁IW中选定深度的组织穿透末端45。构件40还可以包括销钉41,用于与本文所述的运动转换器90相接合。穿透深度可由构件40的长度、本文所述运动转换器90的配置以及挡块或法兰40s在构件40上的放置来控制,挡块或法兰40s在一个实施方案中可对应于本文所述的销钉41。药物100通常将会通过内腔44递送至组织中。在许多实施方案中,内腔44预先装有期望的药物100,药物100使用递送构件50或其他推进手段(例如,借助于向构件40的可坍塌实施方案施加的力)而被推出内腔。作为备选,药物100可从胶囊20内的另一位置/隔室推入内腔44中。在一些实施方案中,整个组织穿透构件40或其一部分可由药物100本身制成。在这些实施方案及相关实施方案中,该药物可具有针状或飞镖状结构(有倒钩或无倒钩),其被配置用于穿透诸如小肠壁之类的肠壁并保持在肠壁之中。镖的尺寸和形状可以依据药物、剂量和向肠壁中的期望穿透深度而定。药物100可使用制药领域中已知的各种模压成型法形成镖状、丸粒状或其他形状。

[0073] 在各个实施方案中,如图7a和图7b的实施方案中所示,装置10可包括第二42和第三43组织穿透构件40,且考虑额外的数目。每个组织穿透构件40可用于递送相同的或不同的药物100。在优选实施方案中,组织穿透构件40可以基本上对称地围绕胶囊20的周边21分布,以便在药物100的递送期间将胶囊锚固到肠壁IW上。以这种方式锚固胶囊20减小了胶囊被药物递送期间发生的蠕动收缩所移位或移动的可能性。在特定实施方案中,可将锚固力的量调节成在小肠的蠕动收缩期间所施加的典型力。通过将一些或所有组织穿透构件40配置成具有弯曲的形状或者弓形的形状,可进一步促进锚固。

[0074] 递送构件50被配置用于推进药物100通过组织穿透构件内腔44并进入肠壁IW中。因此,递送构件50的至少一部分可在组织穿透构件内腔44中推进,因此构件50具有配置成

适合在递送构件内腔44中的尺寸和形状(例如,活塞状形状)。

[0075] 在一些实施方案中,递送构件的远端50d(推进到组织中的一端)可具有柱塞元件51,所述柱塞元件51在组织穿透构件内腔44内推进药物并且还与内腔形成密封。柱塞元件51可以与递送构件50成为一体或附接到递送构件50。优选地,递送构件50被配置用于在针管腔44内行进固定的距离,以便将固定剂量或计量剂量的药物递送到肠壁1W中。这可以通过选择递送构件的直径(例如,直径可以在远端渐缩)、选择组织穿透构件的直径(可在其远端缩窄)、使用挡块和/或致动机构之中的一项或多项来实现。然而在一些实施方案中,构件50的行程或行进距离可响应于诸如胃肠道内的一种或多种感测到的条件等各种因素而原位做出调整。原位调整可通过使用与致动机构60的机电实施方案相耦合的逻辑资源29(包括控制器29c)来实现。这样允许将可变剂量的药物注入肠壁以及/或者改变药物注入肠壁中的距离。

[0076] 致动机构60可以耦合至组织穿透构件40或递送构件50中的至少一个。致动机构被配置用于将组织穿透构件40向肠壁1W中推入选定的距离,以及推进递送构件以递送药物100,并继而从肠壁撤出组织穿透构件。在各个实施方案中,致动机构60可包括弹簧加载式机构,所述弹簧加载式机构被配置成通过释放元件70来释放。合适的弹簧80可以包括盘簧(包括锥形弹簧)和板簧,且还考虑其他弹簧结构。在特定实施方案中,弹簧80可以基本上是锥形,以便减小弹簧在压缩状态下的长度——甚至使弹簧的压缩长度达到大约若干个线圈(例如,两个或三个线圈)或者仅一个线圈厚度的程度。

[0077] 在特定实施方案中,如图2、图4和图8a-图8c的实施方案中所示,致动机构60可包括弹簧80、第一运动转换器90、以及第二运动转换器94和轨道构件98。释放元件70耦合到弹簧80以将弹簧保持在压缩状态,使得释放元件的降解将弹簧释放。弹簧80可以通过闩锁或其他连接元件81耦合到释放元件70。第一运动转换器90被配置用于转换弹簧80的运动,以便将组织穿透构件40推入和撤出肠壁或其他组织。第二运动转换器94被配置用于转换弹簧80的运动,以便将递送构件50推入组织穿透构件内腔44中。运动转换器90和94由弹簧推动,并且沿着适合进入转换器90的轨道构件内腔99的杆或其他轨道构件98游走。轨道构件98起到引导转换器90的路径的作用。转换器90和94(直接地或间接地)接合组织穿透构件40和/或递送构件50,以便产生期望的运动。它们具有如下的形状和其他特性:该形状和其他特性被配置用于将弹簧80沿其纵轴线的运动转换成组织穿透构件40和/或递送构件50的正交运动,但是还考虑在其他方向上的转换。运动转换器可具有楔形、梯形或弯曲的形状,且还考虑其他形状。在特定实施方案中,如图2、图3和图4的实施方案中所示,第一运动转换器90可具有梯形形状90t且包括槽沟93,所述槽沟93接合游走于该槽沟中的组织穿透构件上的销钉41。槽沟93还可具有映射或以其他方式对应于转换器90的整体形状的梯形形状93t。槽沟93起到在梯形的上坡部分91中推动组织穿透构件40并继而在下坡部分92中将其拉回的作用。在一种变化形式中,运动转换器90和94中的一个或全部二者可包含凸轮或凸轮状器件(未示出)。凸轮可由弹簧80来转动,以便接合组织穿透构件40和/或递送构件50。包括运动转换器90和94在内的机构60的一个或多个组件(以及装置10的其他组件)可使用本领域已知的各种基于MEMS的方法来制造,以便允许选定量的微型化从而适配在胶囊10内。此外,如本文所述,它们还可由本领域已知的各种可生物降解材料形成。

[0078] 在其他变化形式中,致动机构60还可包括诸如螺线管或压电器件之类的机电器

件/机构。在一个实施方案中,在机构60中使用的压电器件可包括具有非展开状态和展开状态的成形的压电元件。该元件可被配置用于在施加电压时进入展开状态,并继而在移除电压或电压发生其他变化时返回到非展开状态。这个实施方案和相关实施方案允许致动机构60的往复运动,以便推进组织穿透构件并继而将其撤回。用于压电元件的电压可使用电池或基于压电的能量转换器来生成和获得,所述能量转换器通过诸如由胶囊周围的小肠的蠕动收缩引起的胶囊20的压缩而发生的机械变形来生成电压。关于基于压电的能量转换器的进一步描述可见于美国专利申请序号12/556,524,该申请通过引用整体并入本文用于所有目的。在一个实施方案中,组织穿透构件40的展开实际上可由小肠的蠕动收缩而引发,所述的小肠蠕动收缩提供了用于生成压电元件的电压的机械能。

[0079] 释放元件70通常将会耦合到致动机构60和/或与致动机构相耦合的弹簧;然而,还考虑其他配置。在优选实施方案中,如图2的实施方案中所示,释放元件70耦合到安放在胶囊20内的弹簧80,以便将弹簧保持在压缩状态85。释放元件70的降解将弹簧80释放,以便促动致动机构60。相应地,释放元件70可因此发挥致动器70a的作用(致动器70还可包括弹簧80和机构60的其他元件)。如以下进一步说明,释放元件70/致动器70a具有第一配置,其中治疗剂制剂100包含在胶囊20中;以及第二配置,其中治疗剂制剂从胶囊被推进到小肠壁或肠道内的其他内腔壁中。

[0080] 在许多实施方案中,释放元件70包含被配置成在暴露于小肠中或大肠中的诸如pH等化学条件时会降解的材料。通常,释放元件70被配置成在暴露于小肠中选定的pH(例如,7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、8.0或更高)时降解。释放元件还可被配置成在特定的pH范围内降解,举例而言,该范围例如为7.0至7.5。在特定实施方案中,可以针对所要递送的特定药物来选择使释放元件70降解的pH(本文定义为降解pH),以便在小肠中对应于选定pH的位置处释放药物。此外,对具有多种药物100的装置10的实施方案来说,所述装置可包括被配置成在第一pH下降解的第一释放元件70(耦合到致动机构用于递送第一药物)和被配置成在第二pH下降解的第二释放元件70(耦合至致动机构用于递送第二药物)(还考虑额外数目的释放元件用于不同数目的药物)。

[0081] 还可以将释放元件70配置成响应于小肠(或其他GI位置)中的其他条件而降解。在特定实施方案中,释放元件70可被配置成响应于小肠内的流体中的特定化学条件——诸如摄食(例如,含有脂肪、淀粉或蛋白质的一餐)后出现的化学条件——而降解。通过这种方式,药物100的释放可以基本上与一餐的消化同步或者除此之外依其而定时。

[0082] 考虑多种方法用于释放元件70的生物降解。在特定实施方案中,由小肠(或胃肠道中的其他位置)中的一种或多种条件引起的释放元件70的生物降解可通过以下途径中的一项或多项来实现:i)用于释放元件的材料选择;ii)这些材料的交联量;以及iii)释放元件的厚度和其他尺寸。更少的交联量和/或更薄的尺寸可增加降解的速率,且反之亦然。用于释放元件的合适材料可包括诸如各种肠溶材料之类的可生物降解材料,此类材料被配置成在暴露于肠中的较高pH时降解。合适的肠溶材料包括但不限于以下材料:醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、共聚甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯以及本领域已知的其他肠溶材料。选定的肠溶材料可与一种或多种其他聚合物共聚合或以其他方式组合,以获得除生物降解之外的许多其他特定材料性质。此类性质可包括但不限于刚度、强度、柔性和硬度。

[0083] 在备选实施方案中,释放元件70可包括薄膜或栓塞70p,该薄膜或栓塞70p适配在导管30之上或者以其他方式阻塞导管30,并将组织穿透构件40保持在导管之内。在这些实施方案和相关实施方案中,组织穿透构件40耦合到弹簧加载式致动机构,以便当释放元件充分降解时,其释放出组织穿透构件,而组织穿透构件继而弹出导管以穿透到肠壁中。在其他实施方案中,释放元件70可成形用于发挥将组织穿透构件40保持在适当位置的闩锁的功能。在这些实施方案和相关实施方案中,释放元件可位于胶囊20的外部或内部上。在后一种情况下,胶囊20和/或导管30可被配置成允许肠液进入胶囊内部,从而允许释放元件的降解。

[0084] 在一些实施方案中,可借助于传感器67,诸如pH传感器68或检测胶囊在小肠中的存在的其他化学传感器,来促动致动机构60。传感器67继而可以向致动机构60或与致动机构60相耦合的电子控制器29c发送信号,从而促动该机构。pH传感器68的实施方案可包括基于电极的传感器,或者其可以是基于机械的传感器,诸如在暴露于小肠中选定的pH或其他化学条件时会收缩或扩张的聚合物。在相关实施方案中,可扩张/可收缩式传感器67还可以通过使用由传感器的扩张或收缩产生的机械运动而构成致动机构60本身。

[0085] 根据用于检测装置位于小肠中(或胃肠道中的其他位置)的另一实施方案,传感器67可包含用于检测胶囊20在肠道中的特定位置内所经历的蠕动收缩的数目的压力/力传感器,诸如应变计(在此类实施方案中,胶囊20的尺寸期望地适于由小肠在蠕动收缩期间紧握)。胃肠道内的不同位置具有不同数目的蠕动收缩。小肠具有介于每分钟12次至9次的收缩,而该频率沿着肠的长度下行而逐渐降低。因此,根据一个或多个实施方案,对蠕动收缩的数目的检测不仅可以用于确定胶囊20是否处于小肠之中,而且还可确定其在肠内的相对位置。在使用中,这些实施方案和相关的实施方案允许药物100在小肠中特定位置处的释放。

[0086] 作为对内部激活的药物递送(例如,使用释放元件和/或传感器)的替代或补充,在一些实施方案中,使用者可以借助于RF装置、磁性装置或本领域已知的其他无线信号装置而外部地激活致动机构60来递送药物100。在这些实施方案和相关实施方案中,使用者可使用如图1b的实施方案中所示的手持通信装置13(例如,诸如手机等手持RF装置)来从装置10发送接收信号17。在此类实施方案中,可吞服装置可以包括诸如RF收发器芯片或其他类似的通信器件/电路之类的发射器28。手持装置13不仅可以包括信号发送装置,而且还可以包括用于在装置10处于小肠中或胃肠道中的其他位置时通知使用者的装置。后一实施方案可通过使用逻辑资源29(例如,处理器29)来实现,所述逻辑资源29耦合到发射器28,以便发送检测信号并且在装置位于小肠中或其他位置时发信号给使用者(例如,通过用信号发送来自传感器的输入)。逻辑资源29可包括控制器29c(在硬件或在软件中)以控制该过程的一个或多个方面。相同的手持装置还可被配置用于在致动机构60已经激活并且选定的药物100已得到递送时提醒使用者(例如,使用处理器29和发射器28)。通过这种方式,向使用者提供了药物100已被递送的确认。这样允许使用者采用其他合适的药物/治疗剂以及做出其他的相关决定(例如,糖尿病患者是否进食和应当食用什么食物)。该手持装置还可被配置用于向可吞服装置10发送信号以便超控致动机构60,从而阻止、延迟或加速药物100的递送。在使用中,此类实施方案允许使用者基于其他症状和/或患者的行为(例如,进食、决定去睡觉、锻炼等)而进行干预以阻止、延迟或加速药物的递送。使用者还可以在吞服胶囊后的选

定时间段外部地激活致动机构60。该时间段可以与让食物移动穿过使用者的胃肠道到达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通行时间或通行时间范围相关。

[0087] 在特定实施方案中,如图10a和图10b的实施方案中所示,胶囊20可以包括由可生物降解材料制成的接缝22,其可控地降解以产生可选尺寸和形状的胶囊片块23,从而有助于穿过胃肠道。如图10的实施方案中所示,接缝22还可包括用于让流体进入接缝从而加速生物降解的孔隙或其他开口22p。还如图10的实施方案中所示,用于加速接缝22的生物降解的其他手段可以包括对接缝预加应力和/或在接缝中包括孔眼22f。在其他实施方案中,接缝22可由易于通过吸收超声波(例如,高频率超声波(HIFU))能量而降解的材料构建而成以及/或者具有易于通过吸收超声波能量而降解的结构,从而允许使用通过外部或内镜(或其他微创方法)施用的超声波使胶囊降解为更小的片块。

[0088] 用于接缝22的合适材料可包括本文所述的一种或多种可生物降解材料,诸如PGLA和羟基乙酸等。可以使用诸如模塑、热熔接合等聚合物领域公知的各种连结方法将接缝22附接到胶囊主体20。除了也由可生物降解材料制成的胶囊20的实施方案之外,可以通过以下一种或多种手段来实现接缝22的更快速的生物降解:i)由更快生物降解的材料制造接缝,ii)对接缝预加应力,或iii)对接缝穿孔。使用可生物降解接缝22来产生可吞服装置在胃肠道中的受控降解的概念还可适用于诸如可吞服相机(或其他可吞服成像装置)等其他可吞服装置,以帮助其穿过胃肠道并降低此类装置卡在胃肠道中的可能性。因此,可生物降解接缝22的实施方案可以适合于可吞服成像装置和其他可吞服装置。

[0089] 本发明的另一方面提供了用于使用可吞服药物递送装置10的一个或多个实施方案将药物和其他治疗剂(以药物100的形式)递送至胃肠道壁中的方法。现将对这样的方法的示例性实施方案进行描述。所描述的药物递送实施方案发生在小肠SI中。然而应当理解,这只是示例性的,并且本发明的实施方案可用于在包括胃和大肠在内的胃肠道中的许多位置上递送药物。为便于讨论,本文中有时会将可吞服药物递送装置10称为胶囊。如上所述,在各个实施方案中,装置10可包装成处于密封包装12内的套件11,该套件11包括装置10和一套使用说明15。如果患者正在使用手持装置13,则患者可被指示要人工地或经由位于说明15或包装12上的条形码18(或其他识别标记18)向装置13中输入数据。如果使用条形码,则患者将会使用装置13上的条形码读取器19来扫描该条形码。在打开包装12、阅读说明15并输入任何所需的数据后,患者吞下可吞服药物递送装置10的实施方案。根据药物,患者可随膳食(例如,餐前、用餐期间或餐后)或者生理测量一起服用装置10。如图11的实施方案中所示,胶囊20的尺寸设定为穿过胃肠道并行进经过患者的胃S,并通过蠕动作用而进入小肠SI。根据本发明的一个或多个实施方案,一旦释放元件70处于小肠中,其就被小肠中的碱性pH(或小肠所独有的其他化学或物理条件)所降解,以便促动致动机构60,以及将药物100递送到小肠SI的壁中。对于包括空心针或其他中空组织穿透构件40的实施方案,通过使用致动机构60将针40向肠壁IW的粘膜中推入选定的距离,并继而通过递送构件50的推进而经由针内腔40将药物注入,来实现药物递送。递送构件50撤回,继而针40撤回以从肠壁脱离的胶囊主体内(例如,通过弹簧的弹回)。对于具有多个针的装置10的实施方案,还可以使用第二针42或第三针43来递送额外剂量的相同药物或单独的药物101。针的推进可以基本上同时地进行或依次进行。在使用多个针的优选实施方案中,针的推进可以基本上同时地进行,以便在药物递送期间将装置10锚固在小肠中。

[0090] 在药物递送后,装置10继而穿过包括大肠LI在内的肠道,并最终排出体外。对于具有可生物降解接缝22或其他可生物降解部分的胶囊20的实施方案,如图9a和图9b的实施方案中所示,胶囊在肠道中降解成更小的片块,从而有助于穿过肠道并从肠道排出。在具有可生物降解的组织穿透针/构件40的特定实施方案中,如果针卡在了肠壁中,则该针就会生物降解,从而将胶囊20从该壁上释放下来。

[0091] 对于包括传感器67的装置10的实施方案而言,可以通过由传感器向致动机构60和/或与致动机构相耦合的处理器29/控制器29c发送信号来实现机构60的致动。对于包括外部致动能力的装置10的实施方案,使用者可在吞服胶囊后的选定时间段外部地激活致动机构60。该时期段可以与让食物移动通过使用者的胃肠道到达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通行时间或通行时间范围相关。

[0092] 以上方法的一个或多个实施方案可用于递送包含治疗有效量的多种药物和其他治疗剂101的制剂100来治疗多种疾病和病况。这些药物和治疗剂101包括由于在胃内的化学分解而原本需要注射的许多大分子肽和蛋白质。特定药物的剂量可针对患者的体重、年龄或其他参数来滴定。另外,用于在通过本发明的一个或多个实施方案递送时实现期望的效果或治疗效果的药物101(例如,用于血糖调节的胰岛素)的剂量可低于该药物在通过常规口服(例如,在胃中消化并通过小肠壁吸收的可吞服丸剂)递送的情况下所需的量。这是由于药物不被胃中的酸和其他消化液所降解,并且全部的而非仅一部分的药物得以递送至小肠(或肠道中的其他内腔,例如,大肠、胃等)的壁内。根据药物101,为了实现期望的治疗效果(例如,血糖调节、癫痫调节等),在制剂100中递送的剂量102的范围可以通过常规口服递送(例如,丸剂)而递送的剂量的100%至5%,且还考虑甚至更低的量。特定的剂量减少可基于特定药物、对于常规口服方法在胃肠道中发生降解的量、相对于使用本文所述可吞服胶囊的实施方案给药的给药频率、所要治疗的病况以及患者的体重、年龄和状况来滴定。对于一些药物(在肠道中的降解程度已知),可以采用标准的剂量减少(例如,10%-20%)。更大量的剂量减少可用于更易于降解且吸收性差的药物。通过这种方式,由于摄入的剂量得到减少,因此可以降低由装置10递送的一种或多种特定药物的潜在毒性和其他副作用(例如,胃痉挛、腹泻、肠易激效应、出血等等)。这转而由于患者在副作用的严重性和发生率上均得到降低而提高了患者依从性。采用对药物101的剂量减少的实施方案的额外益处包括减小了患者产生耐药性(需要更高剂量)的可能性,以及在抗生素的情况下,减小了患者产生细菌的耐药菌株的可能性。另外,对于经受胃旁路手术以及其中部分小肠已被移除或其工作(例如消化)长度实际缩短的其他手术的患者,可以实现其他程度的剂量减少。

[0093] 除了递送单一药物之外,还可以使用可吞服药物递送装置10的实施方案及其使用方法来递送用于多种病况的治疗或用于特定病况的治疗(例如,蛋白酶抑制剂,用于治疗HIV AIDS)的多种药物。在使用中,此类实施方案允许患者摒弃必须针对一种或多种特定病况采用多种药物的必要性。另外,它们提供帮助使一个方案的两种或更多种药物被递送和吸收至小肠中并从而在大约同一时间吸收至血流中的手段。由于化学组成和分子量等的差异,药物可能以不同的速率经肠壁吸收,从而导致不同的药代动力学分布曲线。本发明的实施方案通过基本上同时地注入期望的药物混合物而解决了这个问题。这转而改善了选定的药物混合物的药代动力学并因此改善了其疗效。此外,消除服用多种药物的需要对患有一种或多种长期慢性病况的患者(包括认知能力或行动能力受损的患者)特别有益。

[0094] 在各种应用中,上述方法的实施方案可用于递送包含药物和治疗剂101的制剂100,以提供对许多医学病况和疾病的治疗。可利用本发明的实施方案予以治疗的医学病况和疾病可以包括但不限于:癌症、激素病症(例如,甲状腺机能减退/甲状腺机能亢进、生长激素病症)、骨质疏松、高血压、胆固醇及甘油三酯升高、糖尿病和其他血糖调节障碍、感染(局部感染或全身感染如败血症)、癫痫和其他癫痫发作、骨质疏松、(房性和室性)冠心病心律不齐、冠状动脉缺血性贫血或其他类似的病况。还考虑其他病况和疾病。

[0095] 在许多实施方案中,特定疾病或病况的治疗可以在不需要注射抗体或其他治疗剂(或者诸如栓剂等其他非口服形式),而是仅仅依靠递送至小肠壁或者胃肠道的其他部分中的一种或多种治疗剂的情况下来执行。类似地,患者不需要服用常规口服形式的药物或者其他治疗剂,而是又可以仅仅依靠使用可吞服胶囊的实施方案向小肠壁中的递送。在其他实施方案中,递送至小肠壁中的一种或多种治疗剂可以协同一种或多种注射剂量的药剂一起递送。例如,患者可以使用可吞服胶囊的实施方案来服用每日剂量的治疗剂,但仅需每隔几天或者当患者的病况需要时(例如,高血糖症)服用注射剂量。对于传统上以口服形式递送的治疗剂同样也是如此(例如,患者可以服用可吞服胶囊并根据需要而服用常规口服形式的药剂)。此类实施方案中递送的剂量(例如,吞服剂量和注射剂量)可根据需要来滴定(例如,使用标准剂量响应曲线,并且可以使用其他药代动力学方法来确定适当的剂量)。另外,对于使用可通过常规口服手段来递送的治疗剂的实施方案,可以将使用可吞服胶囊的实施方案递送的剂量滴定为低于一般针对药剂的口服递送而提供的剂量,这是因为药剂在胃或肠道的其他部分中存在很少的降解或者不存在降解(在此再次可以应用标准剂量响应曲线和其他药代动力学方法)。

[0096] 现在将关于剂量来描述包含用于治疗各种疾病和病况的一种或多种药物或其他治疗剂101的制剂100的各个实施方案。应当认识到,这些实施方案——包括特定的治疗剂和相应剂量——都是示例性的,并且制剂100可以包含本文所述的(以及本领域所公知的)配置用于使用装置10的各个实施方案向肠道中的内腔壁(例如,小肠壁)中递送的多种其他治疗剂。此外,剂量可以大于或小于所描述的那些,并且可采用本文所述或本领域已知的一种或多种方法进行调节。

[0097] 在一组实施方式中,治疗剂制剂100可以包含治疗有效剂量的生长激素,用于治疗一种或多种生长障碍以及创伤愈合。在一个实施方案中,制剂100可以包含范围在大约0.1-4mg的治疗有效量的生长激素,特定范围为0.1-1、1-4、1-2和2-4mg,且还考虑更大的范围。特定剂量可以基于下列因素中的一项或多项来滴定:i)所要治疗的具体病况及其严重性(例如,生长迟缓与创伤愈合);ii)患者的体重;iii)患者的年龄;以及iv)剂量频率(例如,每日一次与每日两次)。

[0098] 可以采用并且/或者修改已知的药物递送系统的药物递送组合物或组分,以便用于本文所述发明的一些实施方案。例如,可以修改用于利用药物贴片通过皮肤表面来递送药物的微针及其他微结构并将其包括在本文所述的胶囊内,并且替代地将其用于将药物制剂递送到诸如小肠壁等胃肠道内腔壁中。合适的聚合物微针结构可从美国加利福尼亚州的Corium购得,诸如MicroCor™微递送系统技术。MicroCor™贴片递送系统的其他组分,包括药物配方或组分在内,也可并入到本文所述的胶囊中。或者,可从市场获得多个提供商来配制出聚合物或其他药物递送基质与选定药物及其他药物制剂组分的组合,以便产生具有期

望的药物释放特性的期望形状(诸如本文所述的可释放式组织穿透形状)。此类提供商可例如包括Corium、美国明尼苏达州的SurModics、新加坡的BioSensors International等。

[0099] 本文所述治疗性组合物的各个实施方案的一个优点和特征在于,通过封闭或以其他方式包含在可吞服胶囊或其他可吞服装置中,抗体(例如AI-抗体诸如苏金单抗)或其他生物制剂(例如肽或蛋白质)药物净荷在递送至肠壁之前受胃肠(GI)道中肽酶及蛋白酶的作用保护而免于降解和水解。这些酶普遍存在于生命系统之中。胃肠道特别富含蛋白酶,其功能在于将人的饮食中的复杂的蛋白质和肽分解成较小的片段并释放出继而从肠中被吸收的氨基酸。本文所述的装置和组合物被设计用于保护治疗性肽、抗体或其他蛋白质免受这些GI蛋白酶的作用,以及用于将肽或蛋白质净荷直接递送至肠壁中。在本文所述组合物的各种实施方案中存在两个特征用于保护蛋白质或肽净荷免受GI蛋白酶的作用。第一,在某些实施方案中,由于胶囊外表面上的防止其在胃里的低pH下溶解的pH敏感性包衣,容纳展开引擎和机件的胶囊壳直到抵达十二指肠段或下十二指肠段时才溶解。第二,在某些实施方案中,中空的聚合物微矛状体(例如,聚环氧乙烷、麦芽糖、硅酮等)包含实际的治疗性肽或蛋白质;聚合物微矛状体被设计用于当外胶囊壳一溶解就穿透肠肌;并且所述微矛状体本身在肠肌壁中缓慢溶解以释放药物净荷。因此,肽、抗体蛋白质净荷不暴露于GI蛋白酶的作用,并因而不遭受经胃肠道中蛋白水解的降解。这相对于当不使用上述方法中的一种或两种并且将肽或蛋白质暴露于GI蛋白酶时所预期的那样,进而有助于治疗性肽或蛋白质的高生物利用度。特别是对于包含抗体的组合物的实施方案,此类方法保持抗体的结合亲和力和特异性,允许其结合靶抗原(例如细胞因子的白细胞介素家族的一个或多个成员)。

抗白细胞介素抗体

[0100] 如上所述,本发明的各个实施方案提供了包含抗体或其他结合蛋白质的治疗组合物,其通过结合特定的白细胞介素或该白细胞介素的受体,以便在任何一种情况下防止白细胞介素附接至针对该白细胞介素的受体,从而减弱白细胞介素家族的一个或多个成员的生物效应。现在将介绍关于白细胞介素的简要讨论。白细胞介素是一组在免疫系统中起重要作用的细胞因子(其以分泌性蛋白质和信号分子的形式),它们作为信号分子和分泌性蛋白质参与免疫系统的体液应答和细胞应答。特别是对于细胞因子的IL-17家族,已经报道了可能由于它们诱导许多免疫信号分子而引起的多种免疫调节功能。IL-17最显著的作用是其参与诱导并介导促炎性反应。IL-17通常与变态反应相关。另外,IL-17诱导产生多种其他细胞因子(诸如IL-6、G-CSF、GM-CSF、IL-1 β 、TGF- β 、TNF- α),趋化因子(包括IL-8、GRO- α 和MCP-1)和来自许多细胞类型(成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞、角质形成细胞和巨噬细胞)的前列腺素(例如PGE₂)。细胞因子的释放引起许多功能,诸如气道重塑——IL-17应答的一种特征。趋化因子表达的增加吸引了其他细胞,包括嗜中性粒细胞,而不包括嗜酸性粒细胞。IL-17功能对于被称为T辅助17(Th17)细胞的CD4⁺T细胞亚群也是必需的。作为这些作用的结果,已经将IL-17家族与包括类风湿性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、狼疮、同种异体移植排斥和抗肿瘤免疫在内的许多免疫/自身免疫相关疾病联系起来。

[0101] 如上所述,本发明的各个实施方案提供了抗体或其他结合蛋白质,其减弱白细胞介素家族的一个或多个成员的生物效应并且转而治疗一种或多种与这类白细胞介素的释放相关的疾病或病况,例如各种自身免疫性和/或炎性疾病和病况。根据各种实施方案,本

文中的这类抗白细胞介素抗体,即AI-抗体,可对应于全长抗体或其抗原结合部分。此外,它们通常但不是必须包括单克隆抗体,该单克隆抗体是采用本领域已知方法产生的人或人源化抗体。如本文所用,术语“抗体”是指由四条多肽链——两条重(H)链和两条轻(L)链——组成的任何免疫球蛋白(Ig)分子,或保留了Ig分子的基本表位结合特征的其任何功能片段、突变体、变体或衍生物。此外,如本文所用,“表位”意指能够与抗体特异性结合的蛋白质的区段或特征。此外,如本文所用,“抗白细胞介素抗体(AI-抗体)”、“AI-抗体部分”或“AI-抗体片段”和/或“AI-抗体变体”等包括任何含有蛋白质或肽的分子,该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,包括但不限于重链或轻链的至少一个互补决定区(CDR)或其配体结合部分、重链或轻链可变区、重链或轻链恒定区、构架区或其任何部分,或白细胞介素受体(例如IL-17受体)或结合蛋白质的至少一部分,它们可以并入本发明的抗体中。这类AI-抗体任选地在体外、原位和/或体内进一步影响特异性配体,例如但不限于这样的抗体调节、减少、增加、拮抗、激动、缓解、减轻、阻断、抑制、消除和/或干扰至少一种所选白细胞介素(例如IL-17a、IL-17b等)的活性或结合,或IL-17受体的活性或结合。

[0102] 在各个实施方案中,本文所述的AI-抗体可以对应于靶向白细胞介素的白细胞介素1-36家族中的任何一种(其中一些在图21a和21b中列出)以及它们的类似物和衍生物的抗体。在许多实施方案中,本发明提供治疗剂包含可递送至小肠壁或其他靶组织部位的针对白细胞介素的白细胞介素1-36家族(包括其类似物和衍生物)中的任何一种的抗体或其他结合蛋白质。在具体实施方案中,本发明提供了与抗体的白细胞介素17家族中的成员结合的抗体,优选的实例包括苏金单抗和艾克司单抗;以及与针对白细胞介素17家族的受体结合的抗体,优选的实例包括Brodalumab,从而防止由特定白细胞介素17结合的受体的激活。

[0103] 由本发明实施方案提供的AI-抗体或其他结合蛋白质对于治疗包括类风湿性关节炎、银屑病、斑块状银屑病、青少年特发性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病和溃疡性结肠炎在内的许多自身免疫病和/或炎性病况(以及图21a和21b中列出的其他疾病和病况)尤其有用。这类组合物导致具有所需药代动力学性质(尤其是相对于静脉内、皮下或肌肉内注射有利的药代动力学性质)的AI-抗体的递送。这类组合物还允许使用提供一种或多种以下益处的剂量,该益处包括(相对于皮下和/或肌肉内注射)降低的变态/过敏反应(包括过敏性休克)发生率;和降低的免疫原性。

抗白细胞介素-17抗体

[0104] 如本文所述,本发明的许多实施方案提供了可以递送至小肠壁或其他靶组织部位的AI-抗体(或其他IB-蛋白质,用于通过预防或调节抗体附着于其选择的受体的能力来中和或以其他方式抑制来自细胞因子的白细胞介素17家族的白细胞介素的生物效应)。白细胞介素17抗体的靶向白细胞介素家族包括IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(也称为IL-25)和IL-17F。IL-17家族的所有成员具有相似的蛋白质结构,具有对其三维形状至关重要的四个高度保守的半胱氨酸残基,但是它们与任何其他已知的细胞因子没有序列相似性。已经报道了细胞因子的IL-17家族可能由于它们诱导许多免疫信号分子而引起的许多免疫调节功能。细胞因子IL-17家族(也被称为IL-17)最显著的作用是其参与诱导并介导包含炎性信号传导的促炎性反应。IL-17通常与变态反应相关。IL-17白细胞介素诱导产生许多其他细胞因子(诸如IL-6、G-CSF、GM-CSF、IL-1 β 、TGF- β 、TNF- α),趋化因子(包括IL-8、

GRO- α 和MCP-1)和来自多种细胞类型(成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞、角质形成细胞和巨噬细胞)的前列腺素(例如PGE₂)。细胞因子的释放引起许多功能,如气道重塑——IL-17应答的一种特征。趋化因子表达的增加吸引了其他细胞,包括嗜中性粒细胞,而不包括嗜酸性粒细胞。IL-17功能对于被称作T辅助17(Th17)细胞的CD4⁺T细胞亚群也是必需的。

[0105] 由于上述作用,白细胞介素IL-17家族已与包括例如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、哮喘、狼疮、同种异体移植排斥、抗肿瘤免疫以及最新的银屑病和斑块状银屑病在内的多种免疫/自身免疫相关疾病联系起来或以其他方式相关联。尤其是,三种IL-17亚型(A、C和F)表达的增加已经与银屑病中炎症的发病机理相关联。因此,提供针对一种或多种IL-17白细胞介素的抗体或针对白细胞介素的白细胞介素-17家族的受体(在此为抗IL-17抗体或AI17-抗体)的本发明实施方案对于治疗这些和其他免疫/自身免疫病况中的一种或多种是有用的。对于用来将AI17-抗体递送至小肠壁(或肠道中的其他目标部位)中的本发明的实施方案尤其如此,因为这允许改善药代动力学并减少当抗体通过静脉内、肌肉内或其他肠胃外注射形式递送时的变态反应和其他不良反应。此外,AI17-抗体可以配置成附接至白细胞介素本身上或针对白细胞介素的受体上,从而防止受体被白细胞介素激活并进而抑制或以其他方式减弱这种激活的生物效应。抑制或减弱的生物效应可包括以下一种或多种:Th1调节;Th2调节(Nakanishi K.等人(2001) Cytokine and Growth Factor Rev.12:53-72,其通过引用并入本文用于所有目的);和NK调节。以下进一步详细讨论了特异性AI17-抗体的各种实施方案。

苏金单抗

[0106] 苏金单抗是一种选择性结合与包括斑块状银屑病在内的许多免疫/自身免疫相关病况有关的白细胞介素-17A(IL-17A)并抑制并且/或者中和该IL-17A的活性的人单克隆抗体(mAb)。苏金单抗是由FDA批准用于在成人患者(全身治疗的候选人)中治疗中度至重度斑块状银屑病的首个IL-17A抑制剂。它还对治疗强直性脊柱炎、银屑病关节炎显示出积极的临床结果,并且正在评估其对多发性硬化和类风湿性关节炎的治疗。因此,各种实施方案考虑将治疗有效量的苏金单抗递送至小肠壁(或肠道中的其他靶组织部位或其他位置)中,以用于治疗一种或多种下列病况:包括斑块状银屑病在内的银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎。用于这种治疗的苏金单抗的剂量可以采用本文所述的各种可吞服胶囊的实施方案予以递送,并且可在每天约1-40mg的范围内(其可以借助于在以天计疗程中给予一种或多种可吞服胶囊或多个胶囊来递送),其中用于治疗斑块状银屑病的具体剂量范围为每天约20-40mg。对于这些剂量和其他剂量,日剂量可以在可通过注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)或其他递送方法施用的负荷剂量之后开始。可根据以下一项或多项为个体患者滴定剂量:患者的体重、年龄、病况的严重性、负荷剂量的量,以及本领域针对给定病况已知的治疗功效指数,例如,对于治疗斑块状银屑病的银屑病面积和严重性指数(Psoriasis Area and Severity Index,PASI)和2011年修订的调查者全球评估(Investigator's Global Assessment,IGA)。可以在为了所有目的通过引用全文并入本文的美国专利申请序列号13/876367、13/877,585和14/358,504中找到苏金单抗的进一步描述,其包括配制、剂量和临床应用。

Brodalumab

[0107] Brodalumab是一种以高亲和力结合白细胞介素17A(IL-17A)的受体并抑制以及/

或者中和IL-17A的活性的人单克隆抗体(mAb),如上所述,IL-17A是一种与包括斑块状银屑病在内的许多免疫/自身免疫相关病况有关的分子。Brodalumab是正在研发的唯一的研究性治疗药物,它结合白细胞介素-17(IL-17)受体并通过阻断几种IL-17细胞因子(例如A、F和A/F)与受体的结合而抑制炎性信号传导。因此,Brodalumab将对于涉及这些受体中的一种或多种的激活的任何病况具有治疗功效,该病况包括但不限于斑块状银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎和炎性肠病中的一种或多种。Brodalumab还在针对斑块状银屑病治疗的3期研究中显示出积极的临床结果。因此,各种实施方案考虑将包含治疗有效量的Brodalumab递送至小肠壁(或肠道中的其他目标组织部位或其他位置)中,以用于治疗一种或多种下列病症:包括斑块状银屑病在内的银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、炎性肠病和其他类似病况。用于这种治疗的Brodalumab的剂量可使用本文所述的可吞服胶囊的各种实施方案来递送并且可以在每天约1-20mg的范围内(其可以借助于在以天计疗程中所给予的一种或多种可吞服胶囊或多个胶囊来递送),其中用于治疗斑块状银屑病的具体剂量范围为每天约9-14mg。对于这些剂量和其他剂量,日剂量可以在可通过注射或其他递送方式施用的负荷剂量之后开始。可根据以下一项或多项为个体患者滴定剂量:患者的体重、年龄、病况的严重性、负荷剂量的量,以及本领域针对给定病况已知的治疗功效指数,例如,对于治疗斑块状银屑病的银屑病面积和严重性指数(PASI)和2011年修订的调查者全球评估(IGA)。可在为了所有目的通过引用并入本文的Coimbra等人的题为“Brodalumab:an evidence-based review of its potential in the treatment of moderate-to-severe psoriasis”Core Evid.2014年7月21日;9:89-97的文章中找到Brodalumab的进一步描述,其包括剂量和临床应用。

艾克司单抗

[0108] 艾克司单抗是一种选择性结合并抑制以及/或者中和白细胞介素-17A(IL-17A)的活性的人单克隆抗体(mAb),这种活性涉及多种免疫/自身免疫相关病况。艾克司单抗还对治疗银屑病关节炎和斑块状银屑病显示出积极的临床结果。因此,各种实施方案考虑将包含治疗有效量的艾克司单抗递送至小肠壁(或肠道中的其他靶组织部位或其他位置)中,以用于治疗一种或多种下列病况:包括斑块状银屑病在内的银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎。用于这种治疗的艾克司单抗的剂量可使用本文所述的可吞服胶囊的各种实施方案来递送并且可在每天约1-40mg的范围内(其可以借助于在以天计疗程中所给予的一种或多种可吞服胶囊或多个胶囊来递送),其中用于治疗银屑病关节炎或斑块状银屑病的具体剂量范围为每天约2.5-5.5mg。对于这些剂量和其他剂量,日剂量可以在可通过注射或其他递送方式施用的负荷剂量之后开始。可以根据以下一项或多项为个体患者滴定剂量:患者的体重、年龄、病况的严重性、负荷剂量,以及本领域针对给定病况已知的治疗功效指数,例如,对于治疗斑块状银屑病的银屑病面积和严重性指数(PASI)和2011年修订的调查者全球评估(IGA)。可在为了所有目的通过引用全文并入本文的美国专利申请序列号14/195,885中找到艾克司单抗的进一步描述,其包括配制、剂量和临床应用。

将AI17-抗体递送至肠壁或肠道的其他位置中的益处

[0109] 在使用中,将苏金单抗、Broadalumab、艾克司单抗或其他AI-抗体或IN-蛋白质递送至小肠壁(或肠道中的其他靶部位)中以治疗一种或多种以上病况的本发明实施方案提供了优于这些化合物的注射形式的许多益处。这类益处可以包括治疗比更高,不良反应的发

生率和严重性降低,该不良反应包括以下中的一种或多种:过敏性休克或其他变态反应(包括注射部位处);以及鼻咽炎、上呼吸道感染和头痛(注意后三种来自在针对苏金单抗、Broadulmab或艾克司单抗中的一种或多种的临床研究);以及免疫原性和/或免疫原性反应减弱。在后一种情况中,这类免疫原性反应可以导致在患者中出现针对AI17抗体自身的抗体,这不仅导致上述的一种或多种不良反应,而且导致功效降低以及需要较高剂量的药物和/或不期望的免疫应答恶性循环,其可使得化合物对患者几乎无用。这些益处是由以下一个或多个原因引起的:i)通过本发明实施方案递送的AI17-抗体(或其他AI-抗体或IN-蛋白质)的剂量要小得多;ii)剂量为每日递送而非每周或每月递送;以及iii)剂量为口服而非血管内递送。

[0110] 在许多实施方案中,通过本发明的实施方案口服递送的AI17-抗体的剂量的治疗比可以显著高于通过注射(例如,每周、每两周或每月静脉内、肌肉内或皮下注射等)递送的AI17-抗体的治疗比。在各种实施方案中,术语“显著地”相当于治疗比增加两倍或更大的量,例如七至三十倍或更大的量。对于当注射(例如静脉内、肌肉内或皮下等)时通常以每周剂量递送的AI17-抗体(或其他AI-抗体或IN-蛋白质),当由本发明提供的可吞服装置以每日口服剂量递送时,治疗比(例如中毒剂量/有效剂量)可增加约七倍;而在AI17抗体的每月注射剂量的情况下,当通过本发明的实施方案递送每日口服剂量时,治疗比可增加约30倍。为了这样的实施方案的目的所考虑的这两个值均基本上高于对应于AI17抗体或类似分子的胃肠外注射递送(例如,肌肉内、皮下等)的那两个值。当在一天中多次给予口服剂量的AI17-抗体时,可以获得治疗比的进一步增加。另外,在免疫原性/免疫应答、变态反应和其他不良反应(相对于肌肉内和/或皮下注射)中的一种或多种的发生率中可以看到类似的改善(例如7倍、30倍或甚至更多倍)。免疫原性/免疫应答是由身体产生针对施用的AI17-抗体的抗体,所述产生的抗体中和或以其他方式减弱AI17-抗体的临床功效。变态反应的发生率可降低至二分之一至最低三十分之一,这是由于抗体以日剂量而非每月剂量给予,这倾向于使免疫系统脱敏(变态反应的程度可以利用本领域已知的方法测定,并且可与本领域已知的一种或多种体外测试相关联)。类似地,由于以下三种可能的因素,免疫原性和/或免疫应答的降低程度可以是降至二分之一至低达三十分之一或更低:1)剂量并非以皮下和/或肌肉内递送(其倾向于加剧此类应答);2)剂量以小得多的量递送,例如,根据注射剂量是否每周、每两周、每月等递送而为七分之一至低达三十分之一;以及3)如上所述,AI-17抗体的剂量被递送至小肠的上部,避开了派尔集合淋巴结并且避免了随后的免疫细胞和其他免疫应答的产生。可以利用本领域已知的一种或多种免疫学分析方法测量例如对所递送的AI17-抗体或其他AI-抗体生成的抗体的产生量,来量化对给予的AI17-抗体(例如苏金单抗)的免疫应答的量。在特定的实施方案中,AI17-抗体的剂量可以被配置成在患者中产生最小量,其中最小量意指小于被患者的自身抗体中和的所递送的AI17-抗体的10%,并且更优选为小于5%。

[0111] 现在参考图22-24,通过以常规方式(例如通过静脉内、肌肉内或皮下注射)用于注射各种AI17-抗体(或其他AI-抗体或IN-蛋白质)的每日剂量相对于每两周剂量或每月剂量递送这些抗体的剂量而获得的另一益处是患者对特定抗体的血浆浓度曲线的每日波动的降低,这进而导致更平滑的血浆浓度曲线。使用附录1中更详细解释的药代动力学模型,对于苏金单抗(图22a和图22b)和Brodalumab(图23a和23b)以每月或每两周递送时间相对于

每日剂量(其中从每月或每两周剂量向下滴定)产生血浆浓度曲线。如图22a、22b、23a和23b所示,当相对于每月或每两周递送苏金单抗和Brodalumab时,这两种抗体的曲线中的每日波动量都小得多。另外,使用附录2中详细显示和描述的方程式计算这些抗体中每种抗体的值,其被称为“%稳态波动”。该值反映给定药物血浆浓度的每日波动量。如下表1所示,当通过本发明的实施方案以每日剂量相对于每月或每两周皮下注射递送抗体时,特定抗体的血浆浓度的稳态波动量显著减少。具体地,苏金单抗的稳态每日波动减少约216倍,而Brodalumab则减少约171倍,其中为了这些实施方案的目的,认为这两种减少量都是显著减少。这种减少对患者的益处包括以下一种或多种:不良事件或变态反应的风险降低、免疫原性降低;以及对于允许抗体更好和更一致地治疗患者的预期病况(例如,类风湿性关节炎)的给定抗体,当患者保持在治疗指数(范围)内时的时间段更长(例如,4小时至24小时)。

表1使用常规皮下给药相对于通过本发明实施方案的每日给药,苏金单抗和Brodalumab的血浆/血清浓度的%稳态波动。

	苏金单抗	Brodalumab
常规皮下给药	56.15%	20.48%
经由本发明的实施方案的每日给药	0.26%	0.12%
SS 血浆浓度的每日波动的%减少	216	171

将AI17-抗体递送至入门静脉和肝脏的实施方案

[0112] 另外,在特定的实施方案中,一旦位于小肠壁中,则含有固体AI17-抗体或其他AI抗体的组织穿透构件40/140可被配置为释放至肠壁周围的肠系膜血管,进而流入至进入入门静脉并随后流入至肝脏。此时,释放的AI17-抗体随后在与存在于体内的其他组织部位(包含肺、心脏、骨骼、软骨、淋巴结等的一个或多个)的白细胞介素基本结合(例如,超过10%递送的AI17-抗体与非肝脏部位处存在的白细胞介素结合)前与肝脏中的白细胞介素或白细胞介素受体结合。在这些实施方案和相关的实施方案中,这种方法的益处是肝脏含有产生高浓度白细胞介素生成组织和诸如白细胞介素17A的白细胞介素,并且通过在其释放部位结合从肝组织释放的白细胞介素,大量的这些白细胞介素(例如,诸如白细胞介素17a)可以在它们遍布全身之前得以中和或以其他方式得以抑制。这与使用肠胃外注射递送AI17抗体(或类似抗体)的常规方法对比,其中抗体在到达肝脏之前被体内其他组织部位(例如,心脏、肺等)大量吸收,由此显著降低了可用于结合由肝脏释放的白细胞介素的AI17抗体的量。

药代动力学指标

[0113] 将AI-抗体或其他IN蛋白质递送至肠壁(例如,小肠)的本发明的实施方案也提供

了关于一种或多种药代动力学指标的益处。在这方面的药代动力学指标包括但不限于, $C_{\max}$, 药物在给药后的血浆峰浓度; $t_{\max}$, 达到 $C_{\max}$ 的时间; 以及 $t_{1/2}$, 药物的血浆浓度在已达 $C_{\max}$ 之后达到其 $C_{\max}$ 值的一半所需的时间。这些指标可使用本领域中公知的标准药代动力学测量技术来测量。在一种方法中, 可以从通过使用可吞服装置或通过非血管注射进行的AI-抗体或其他治疗剂的给药时开始并继而在此之后按设定的时间间隔 (例如, 1分钟、5分钟、1/2小时、1小时等) 来取血浆样品。继而可以使用可适合于特定药物的诸如GC-质谱法、LC-质谱法、HPLC或各种ELISA (酶联免疫吸附试验) 等一种或多种适当的分析方法来测量血浆中的药物浓度。继而可以使用来自血浆样品的测量而获得浓度与时间曲线 (本文中亦称为浓度曲线)。浓度曲线的峰对应于 $C_{\max}$, 而 $C_{\max}$ 出现的时间则对应于 $t_{\max}$ 。该曲线中浓度在已达 $C_{\max}$ 之后达到其最大值 (即, $C_{\max}$) 的一半之处的时间对应于 $t_{1/2}$, 该值亦称为药物的消除半衰期 (elimination half-life)。用于确定 $C_{\max}$ 的起始时间在非血管注射的情况下可基于进行注射的时间, 并可基于可吞服装置的实施方案将一个或多个组织穿透构件 (含有药物) 推进到小肠或胃肠道内其他位置 (例如, 大肠) 中的时间点。在后一种情况下, 该时间可以使用包括响应于外部控制信号 (例如, RF信号) 而将组织穿透构件展开到肠壁中的可吞服装置的遥控实施方案或者当组织穿透构件已经展开时发送RF信号或其他可在体外检测到的信号的可吞服装置的实施方案在内的一种或多种手段来确定。还考虑用于检测组织穿透构件展开到小肠中的其他手段, 诸如一种或多种医学成像方式, 举例而言, 包括超声或荧光透视。在这些研究中的任一个中, 可以使用适当的动物模型, 例如狗、猪、大鼠等, 以便模拟人体药代动力学响应。

[0114] 因此, 本发明的各个实施方案提供包含AI-抗体或其他IN蛋白质的治疗性组合物100 (本文中亦称制剂)。所述组合物适于在口服摄入之后插入到肠壁中, 其中经插入, 该组合物将AI-抗体从肠壁释放到血流之中以比血管外注射剂量的AI-抗体更快地达到 $C_{\max}$, 也就是说, 在比血管外注射的AI-抗体剂量更短的时间段 (例如, 更小的 $t_{\max}$) 内达到插入形式的AI-抗体的 $C_{\max}$ 。血管外注射的剂量可以包括本领域中使用的皮下、肌肉内或其他血管外注射部位中的一种或多种。注意, 为了实现这些结果, 递送到肠壁中的组合物内的AI-抗体的剂量与通过血管外注射而递送的剂量可以是但并非必须是相当的。在各个实施方案中, 该组合物被配置用于实现是AI-抗体的血管外注射剂量的 $t_{\max}$ 的约80%、或50%、或30%、或20%、或10%的AI-抗体的 $t_{\max}$ (例如, 通过将AI-抗体从肠壁 (例如, 小肠的肠壁) 释放到血流中)。AI-抗体的此类血管外注射剂量例如可以是皮下注射或肌肉内注射。在某些实施方案中, 通过向肠壁中的插入来递送AI-抗体而获得的 $C_{\max}$ 远大于当口服递送AI-抗体而不将其插入肠壁 (例如, 通过AI-抗体或相关化合物的丸剂或其他常规口服形式递送) 时所获得的 $C_{\max}$, 诸如为5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍或者甚至100倍。在一些实施方案中, AI-抗体 (或其他IN蛋白质) 组合物被配置用于产生AI-抗体长期释放, 其可以包括在约1至60天范围内的时期, 其中特定的实施方案为6至24小时、12至24小时、12至36小时、1至2天、1至5天、1至10天、1至20天、两天、三天、五天、七天、十天、15天、20天、30天、40天、45天、50天和60天。另外, 所述组合物可被配置用于产生具有可选 $t_{1/2}$ 的AI-抗体长期释放。例如, 可选 $t_{1/2}$ 可以是6小时、或9小时、或12小时、或15小时、或18小时、24小时、36小时、48小时和60小时。

[0082] 在本发明的各种实施方案中, 取决于诸如体重、年龄等因素, 可以使用针对特定患

者的任何合适剂量的AI-抗体(或其他IN蛋白质)。例如,施用的AI-抗体或其他IN蛋白质的剂量范围可以为约1至10mg,其中特定范围为1-5mg、1-4mg、2-4mg、2-5mg和2-3mg,并且单个剂量为1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg和10mg。当皮下施用时,AI-抗体在血流中通常具有约130小时的 $t_{\max}$ 。因此,当以本文所述的治疗性AI-抗体组合物来施用时,AI-抗体的 $t_{\max}$ 将得以缩短,例如,缩短至AI-抗体进行皮下注射时 $t_{\max}$ 的约80%、或50%、或30%、或20%、或10%。此外

[0115] 各个实施方案还提供适合于在口服摄入之后插入到肠壁中的AI-抗体(或其他IN-蛋白质)组合物,其中经插入,该组合物将AI-抗体(或其他IN-蛋白质)从肠壁释放到血流之中以实现比不插入肠壁的口服摄入剂量的AI-抗体(或其他IN-蛋白质)的 $t_{1/2}$ 更大的 $t_{1/2}$ 。例如,插入肠壁中的剂量的 $t_{1/2}$ 可以是不插入肠壁中的剂量的100倍或50倍或10倍或5倍。

[0116] AI-抗体(或其他IN-蛋白质)可以是固体形式,诸如配置用于在肠壁中降解的固体形式组合物,并且该固体形式组合物可例如具有诸如尖末端等组织穿透特征。AI-抗体(或其他IN-蛋白质)组合物可包含至少一种可生物降解材料并且/或者可包含至少一种药用赋形剂,包括诸如PGLA等可生物降解聚合物或者诸如麦芽糖等糖。

[0117] 本文所述的AI-抗体(或其他IN-蛋白质)组合物的各个实施方案可适合于以可吞服胶囊形式口服递送。在某些实施方案中,这样的可吞服胶囊可适合于可操作地耦合至具有第一配置和第二配置的机构,所述AI-抗体(或其他IN-蛋白质)组合物在第一配置下被容纳在胶囊内,并且在第二配置下被推出胶囊并推入到肠壁中。这样的可操作地耦合的机构可以包含可扩张构件、可扩张球囊、阀、组织穿透构件、耦合至可扩张球囊的阀或者耦合至可扩张球囊的组织穿透构件之中的至少一个。

[0118] 在一些实施方案中,AI-抗体(或其他IN-蛋白质)可配置用于在组织穿透构件的内腔中递送,并且/或者AI-抗体(或其他IN-蛋白质)组合物可以成形为可推进到肠壁中的组织穿透构件。该组织穿透构件的尺寸可设定为完全容纳在肠壁内,并且/或者其可包括用于穿透肠壁的组织穿透特征,并且/或者其可包括用于将组织穿透构件保持在肠壁内的保持特征。保持特征可例如包括倒钩。在一些实施方案中,组织穿透构件被配置成通过对组织穿透构件的表面施加的力(例如,机械力)推进到肠壁中,并且可选地,组织穿透构件具有足够的刚度和/或裂断强度以完全推进到肠壁中,并且/或者穿透构件的表面被配置成可操作地耦合至在扩张时施加所述力的可扩张球囊,并且/或者组织穿透构件被配置成当力的方向改变时从施力的结构脱离。在各个实施方案中,组织穿透构件的裂断强度可以为约1至201bs、7至201bs、8至121bs,以及7、8、9、10和111bs。

[0119] 除上文所述之外,本发明的各个方面还提供用于递送药物100的可吞服递送装置的其他实施方案。根据一个或多个此类实施方案,可吞服递送装置可以包括一个或多个可扩张球囊或其他可扩张装置,用于将包括药物100的一个或多个组织穿透构件递送到肠(诸如小肠)的壁中。现参照图12-图20,用于将药物100递送到胃肠(GI)道中的递送部位DS的装置110的另一实施方案可包括:胶囊120,其尺寸设定为被吞服并通过肠道;展开构件130;含有药物100的一个或多个组织穿透构件140;可展开对准器160;和递送机构170。在一些实施方案中,药物100(本文中亦称为制剂100)本身可构成组织穿透构件140。可展开对准器160定位在胶囊内并被配置用于将胶囊与肠(诸如小肠)对准。通常,这将需要使胶囊的纵轴线与肠的纵轴线对准;然而,还考虑其他对准。递送机构170被配置用于将药物100递送到肠壁

中,并且通常将会包括递送构件172,诸如可扩张构件。展开构件130被配置用于展开对准器160或递送机构170中的至少一个。如本文将进一步描述,整个胶囊壁或其一部分可通过与胃肠道中的液体相接触而降解,以便允许这些液体触发由装置110对药物100的递送。本文使用的“胃肠道”是指食管、胃、小肠、大肠和肛门,而“肠道”是指小肠和大肠。本发明的各个实施方案可配置和布置用于药物100向肠道及整个胃肠道二者中的递送。

[0120] 包括组织穿透构件140的装置110可配置用于递送液体、半液体或固体形式的药物100或所有三种形式的组合。无论何种形式,药物100都期望地具有材料一致性,从而允许将药物从装置110中推出,推入肠壁(小肠或大肠)或胃肠道中的其他内腔壁中并继而在肠壁内降解以释放药物或其他治疗剂101。药物100的材料一致性可包括硬度、孔隙度和制剂(在体液中的)的溶解度中的一个或多个。材料一致性可通过选择和使用以下的一项或多项来实现:i)用于制作制剂的压实力;ii)使用本领域所公知的一种或多种药物崩解剂;iii)使用其他药用赋形剂;iv)制剂(例如,微粒化颗粒)的颗粒尺寸和分布;以及v)使用本领域所公知的微粉化和其他颗粒成型方法。

[0121] 胶囊120的尺寸设定为被吞服并穿过肠道。还可以根据要递送的药物的量以及患者的体重和成人与小儿应用来调整所述尺寸。通常,胶囊将具有管状的形状,所述管状的形状具有与维生素相似的弯曲端。在这些实施方案和相关实施方案中,胶囊长度120L可在0.5-2英寸的范围内,直径120D可在0.1-0.5英寸的范围内,并且考虑其他尺寸。胶囊120包括胶囊壁121w,所述胶囊壁121w具有外表面125和限定内部空间或容积124v的内表面124。在一些实施方案中,胶囊壁121w可包括尺寸设定为用于组织穿透构件140的向外推进的一个或多个孔126。除了装置110的其他组件(例如,可扩张构件等)之外,内部容积可包括一个或多个隔室或储器127。

[0122] 胶囊可由医药领域中公知的各种可生物降解的明胶材料制成,但还可包括各种肠溶包衣120c,所述肠溶包衣120c被配置用于保护帽不会在胃中(由于酸等)降解但之后在见于小肠或肠道的其他区域中的较高pH下降解。在各个实施方案中,胶囊120可由多个部分形成,所述多个部分中的一个或多个可生物降解。在许多实施方案中,胶囊120可由两个部分120p形成——诸如,主体部分120p”(在此为主体20p”)和帽部分120p’(在此为帽120p’),其中帽例如通过在主体之上或之下滑动(还考虑其他布置)而装配到主体上。一个部分(诸如帽120p’)可包括被配置成在高于第一pH(例如,pH 5.5)时降解的第一包衣120c’,而第二部分(诸如主体120p”)可包括被配置成在高于第二较高pH(例如,6.5)时降解的第二包衣120c”。胶囊120的内表面124和外表面125都涂有包衣120c’和120c”,使得胶囊的任一部分将基本上得到保存,直到其接触具有选定pH的流体。对于主体120p”的情况而言,这允许维持主体120p”的结构完整性,以便保持球囊172处于主体部分内并且不展开,直到球囊130已经扩张。包衣120c’和120c”可包括各种甲基丙烯酸酯基和丙烯酸乙酯基包衣,诸如由Evonik Industries以商标名EUDRAGIT生产的包衣。胶囊120的这些和其他双包衣配置允许处于胶囊120的一个部分中的机构在处于胶囊的其他部分中的机构之前得以促动。这是因为肠液将首先进入较低pH包衣已经降解的那些部分,并从而促动对这样的流体起反应的触发器(例如,可降解阀)。在使用中,胶囊120的此类双包衣实施方案提供了向小肠中的特定位置(或者胃肠道中的其他位置)的靶向药物递送,以及在递送过程中的改善的可靠性。这是因为诸如对准器160之类的特定部件的展开可被配置成开始于小肠的上部区域(例如,十

二指肠)中,从而允许胶囊在肠内对准以最佳地递送药物(例如,递送到肠壁中),并且提供足够的时间来展开/促动其他组件以实现在胶囊仍然处于小肠中或其他选定位置的同时向肠壁中的药物递送。

[0123] 如以上所论述,胶囊120的一个或多个部分可由本领域所公知的各种可生物降解聚合物制成,包括在优选实施方案中可包括纤维素、明胶材料以及PGLA(聚乳酸-共-羟基乙酸)的各种可生物降解聚合物。其他合适的可生物降解材料包括本文所述的各种肠溶材料以及丙交酯、乙交酯、乳酸、羟基乙酸、对二噁烷酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯、及其掺合物和共聚物。

[0124] 在各个实施方案中,胶囊的壁120w可通过与胃肠道中的液体(例如,小肠中的液体)相接触而降解。在优选实施方案中,胶囊壁被配置成在通过胃的期间保持完好,但之后在小肠中降解。在一个或多个实施方案中,这可以通过在胶囊壁120w上使用外包衣或外层120c来实现,所述外包衣或外层120c仅在见于小肠中的较高pH下降解,并用于保护下面的胶囊壁在胶囊到达小肠(此时如本文所述,药物递送过程由包衣的降解所开始)之前不会在胃内降解。在使用中,这样的包衣允许治疗剂在诸如小肠等肠道选定部分中的靶向递送。

[0125] 类似于胶囊20,在各个实施方案中,胶囊120可包括各种不透射线材料、回声材料或其他材料用于使用诸如荧光透视、超声波、MRI等一种或多种医学成像方式来进行对装置的定位。

[0126] 如本文进一步论述,在许多实施方案中,展开构件130、递送构件172或可展开对准器160中的一个或多个可以对应于形状和尺寸被设定用于装配在胶囊120内的可扩张球囊。因此,为了便于论述,现在将把展开构件130、递送构件172和可展开对准器160称为球囊130、160和172;然而应该认识到的是,还考虑用于这些元件的、包括各种可扩张装置在内的其他装置,并且这些装置可例如包括具有与胶囊120的内部容积124v相对应的扩张形状和尺寸的各种形状记忆装置(例如,由形状记忆式可生物降解聚合物锥形体制成的可扩张篮)、可扩张压电装置和/或可化学扩张装置。

[0127] 球囊130、160和172中的一个或多个可包含医疗装置领域中公知的各种聚合物。在优选实施方案中,此类聚合物可包括一种或多种类型的聚乙烯(PE),所述聚乙烯可对应于低密度PE(LDPE)、线性低密度PE(LLDPE)、中密度PE(MDPE)和高密度PE(HDPE)以及本领域所公知的其他形式的聚乙烯。在使用聚乙烯的一个或多个实施方案中,可使用本领域所公知的聚合物辐照方法对材料进行交联。在特定实施方案中,可以使用基于辐射的交联来通过降低球囊材料的适应性而控制球囊的膨胀直径和形状。可以选择辐射的量来实现特定量的交联,以进而为给定的球囊产生特定量的柔顺性,例如,可以使用增加的辐照来产生更硬的、更低柔顺性的球囊材料。其他合适的聚合物可包括PET(聚对苯二甲酸乙二酯)、硅酮和聚氨基甲酸酯。在各个实施方案中,球囊130、160和172还可包括诸如硫酸钡等本领域所公知的各种不透射线材料,以允许医生探明球囊的位置和物理状态(例如,未膨胀、已膨胀或刺穿)。球囊130、160和172可使用球囊导管领域中公知的各种球囊吹制法(例如,模具吹制、无模吹制等)制成,以具有大致与胶囊120的内部容积124v相对应的形状和尺寸。在各个实施方案中,球囊130、160和172中的一个或多个以及各个连接特征(例如,连接管)可具有由单一模具形成的整体构造。采用此类整体构造的实施方案由于在装置110的一个或多个组件之间所必须制出的接合处较少而提供改善的可制造性和可靠性的益处。

[0128] 球囊130、160和172的适当形状包括具有锥形或弯曲端部的各种圆柱形(这样的形状的示例包括热狗)。在一些实施方案中,球囊130、160和172中的一个或多个的膨胀尺寸(例如,直径)可大于胶囊120,以便致使胶囊因膨胀力(例如,由于环向应力)而裂开。在其他相关的实施方案中,球囊130、160和172中的一个或多个的膨胀尺寸可以是这样的:当膨胀时 i) 胶囊120具有与小肠壁的充分接触以便引起蠕动收缩从而导致小肠围绕胶囊的收缩;并且/或者 ii) 允许消除小肠的褶皱。这两个结果都允许胶囊/球囊表面与肠壁之间的接触改善,以便将在胶囊和/或递送球囊172的选定区域上递送组织穿透构件40。期望地,球囊130、160和172的壁将会是薄的,并且可以具有在0.005-0.0001”范围内,更优选地在0.005-0.0001范围内的壁厚,并且有壁厚为0.004、0.003、0.002、0.001和0.0005)的特定实施方案。另外,在各个实施方案中,球囊130、160或172中的一个或多个可具有嵌套的球囊结构,所述嵌套的球囊结构如图3C的实施方案中所示具有膨胀室160IC和伸长的指状物160EF。连接膨胀室160IC的连接管163可以是狭窄的,以便仅允许气体168通过;而将球囊130的两个半部耦合起来的连接管36可以更大,以便允许水通过。

[0129] 如上所述,对准器160通常将包含可扩张球囊,并且为了便于讨论,现在将其称为对准器球囊160或球囊160。球囊160可使用如上所述的材料和方法制造而成。所述球囊具有未扩张状态和扩张状态(亦称为展开状态)。在其扩张状态或展开状态下,球囊160延长胶囊120的长度,使得由小肠SI的蠕动收缩在胶囊120上施加的力起到将胶囊120的纵轴线120LA以平行的方式与小肠SI的纵轴线LAI对准的作用。这进而起到将组织穿透构件140的轴以垂直的方式与肠壁IW的表面对准的作用,以增强和优化组织穿透构件140向肠壁IW中的穿透。除了用于将胶囊120在小肠中对准之外,对准器160还配置用于在递送球囊172膨胀之前将递送机构170推出胶囊120,使得递送球囊和/或机构不会受到胶囊的阻碍。在使用中,由于不必在能够发生药物递送之前等待胶囊的特定部分(例如,覆盖在递送机构之上的部分)降解,因此对准器160的这种推出功能提高了递送治疗剂的可靠性。

[0130] 球囊160可借助于聚合物管或其他流体耦合件162而流体耦合至包括球囊130和172在内的装置110的一个或多个组件,所述聚合物管或其他流体耦合件162可包括用于耦合球囊160和130的管163以及用于耦合球囊160和球囊172的管164。管163被配置用于允许球囊160由来自球囊130的压力(例如,球囊130内的化学反应物的混合物所生成的压力)所扩张/膨胀,并且/或者以其他方式允许液体在球囊130与160之间通过以便引发用于使球囊130和160中之一或全部二者膨胀的生成气体的化学反应。管164将球囊160连接到球囊172,以便允许球囊172通过球囊160而膨胀。在许多实施方案中,管164包括或者耦合至控制阀155,所述控制阀155被配置用于在选定的压强下打开,以便控制球囊172通过球囊160而得到的膨胀。管164因此可包含连接至阀的近端部164p和从阀引出的远端部164d。通常,近端部164p和远端部164d将如下所述连接到阀罩158。

[0131] 阀155可包含放置在阀罩158的腔室158c内(备选地,其可直接放置在管164内)的材料157的三角形或其他形状的区域156。区域157被配置成在选定压强下机械降解(例如,撕裂、剪断、分层等),以便允许气体穿过管164和/或阀室158c。用于阀155的合适材料157可包括蜂蜡或者医学领域中公知的、具有可选密封力/爆破压强的其他形式的蜡和各种粘合剂。阀配件158通常将包含薄圆柱形隔室(由可生物降解材料制成),在所述隔室中放置材料157的区域156(如图13b的实施方案中所示),以便共同密封腔室158c的壁或者以其他方式

阻碍流体穿过腔室。阀155的释放压强可通过对区段156的尺寸和形状中的一个或多个的选择以及对材料157(例如,针对诸如粘合强度、抗剪强度等)的选择而得到控制。在使用中,控制阀155允许球囊160和172的顺序膨胀,使得球囊160在球囊172膨胀之前被完全膨胀或以其他方式大体上膨胀。这进而允许球囊160在球囊172膨胀之前将球囊172连同递送机构170的其余部分一起推出胶囊120(通常从主体部分120p'推出),使得组织穿透构件140的展开不受胶囊120的阻碍。在使用中,由于组织穿透构件140向肠壁IW中的推进不受胶囊壁120w的阻碍,因此这样的方法在实现期望的穿透深度和递送胶囊120中所包含的更多数量的穿透构件140的两个方面均提高了组织穿透构件140向肠壁IW中的穿透的可靠性。

[0132] 如上所述,对准器球囊160的膨胀长度1601足以使胶囊120由于肠的蠕动收缩而变得与小肠的横轴线对准。对准器160的合适的膨胀长度1601可以包括介于胶囊120在对准器160膨胀之前的长度1201的大约1/2至两倍之间的范围。对准球囊160的合适的形状可以包括各种细长形状,诸如热狗状的形状。在特定实施方案中,球囊160可包括第一区段160'和第二区段160",其中第一区段160'的扩张被配置用于将递送机构170从胶囊120中推出(通常推出),而第二区段160"用于使递送球囊172膨胀。在这些实施方案和相关实施方案中,第一区段160'和第二区段160"可被配置成具有伸缩套筒样式的膨胀,其中第一区段160'首先膨胀以将机构170推出胶囊(通常从主体部分120p'推出),而第二区段160"膨胀以使递送构件172膨胀。这可以通过将第一区段160'配置成具有比第二区段160"更小的直径和体积以使得第一区段160'首先膨胀(由于其较小的体积)而第二区段160"不膨胀直到第一区段160'已基本上膨胀来实现。在一个实施方案中,这可以通过使用连接区段160'和160"的控制阀155(如上所述)而得到促进,所述控制阀155不允许气体通入区段160"直至区段160'中已达到最小压强。在一些实施方案中,对准器球囊可含有化学反应物,该化学反应物在与来自展开球囊的水或其他液体相混合时起反应。

[0133] 在许多实施方案中,展开构件130将会包含被称为展开球囊130的可扩张球囊。在各个实施方案中,展开球囊130被配置用于通过使用气体(例如由化学物生成气体169)来帮助对准器球囊160的展开/扩张。气体可通过继而与水或其他水性液体168相混合的诸如酸166(例如,柠檬酸)和碱166(例如,碳酸氢钾、碳酸氢钠等)之类的固态化学反应物165的反应而生成。反应物的量可使用化学计量法来选择,以在球囊130、160和172中的一个或多个中产生选定的压强。反应物165和液体可以分开储存在球囊130和160中,并继而响应于诸如小肠中的pH条件等触发事件而被汇集在一起。反应物165和液体168可储存在任一球囊中,然而在优选实施方案中,液体168储存在球囊130中,而反应物165储存在球囊160中。为了允许液体168的通过以开始反应并且/或者产生气体169,球囊130可借助于连接管163耦合至对准器球囊160,所述连接管163通常还包括单独的装置150,诸如下文所述的可降解阀150。对于球囊130含有液体的实施方案,管163具有足够的直径来允许足够的水从球囊130流通到球囊160,以产生所需量的气体来使球囊160膨胀以及使球囊172膨胀。另外,当球囊130含有液体时,球囊130和管163中之一或全部两者被配置成允许液体通过以下方式中的一个或多个而流通至球囊160:i)由小肠在暴露的球囊130上的蠕动收缩所施加到球囊130的压缩力;以及ii)通过毛细管作用经由管163对液体的芯吸。

[0134] 管163通常将会包括可降解的分离阀或其他分离装置150,该可降解的分离阀或其他分离装置150将球囊130的内容物(例如,水158)与球囊160的内容物(例如,反应物165)相

分离直到阀降解为止。阀150可由诸如麦芽糖等材料制成,所述材料可通过液态水降解,使得阀在暴露于消化道中的水连同各种液体时打开。所述阀还可以由可响应于小肠液中存在的较高pH而降解的材料制成,诸如甲基丙烯酸酯基包衣。阀期望地定位在管163上的突出至球囊130上方并且/或者以其他方式充分暴露的位置处,以使得在帽120p'降解时阀150暴露于进入胶囊的肠液。在各个实施方案中,阀150可定位成位于球囊130的表面上或者甚至突出至球囊130的上方(如图16a和图16b的实施方案中所示),使得一旦帽120p'降解,阀150则将直接暴露于肠液。本发明的各个实施方案提供分离阀150的多种结构,例如,梁状结构(其中阀包含压在管163和/或连接区段136上的梁)或者套环式结构(其中阀包含位于管163和/或连接区段136之上的套环)。还考虑其他的阀结构。

[0135] 球囊130具有展开状态和未展开状态。在展开状态下,展开球囊130可以具有与胶囊的端部形状相对应的拱顶形状130d。还考虑展开球囊130的其他形状130s,诸如球状、管状等。反应物165通常将会包括至少两种反应物166和167,例如,酸如柠檬酸以及碱如碳酸氢钠,还考虑包括其他的酸(例如,醋酸)和其他的碱(例如,氢氧化钠)的其他反应物165。当阀或其他分离装置150打开时,反应物混合在液体中并产生诸如二氧化碳等气体,该气体使对准器球囊160或其他可扩张构件扩张。

[0136] 在图13b中所示的一个替代实施方案中,展开球囊130可实际上包含通过管36或其他连接装置136(例如,连接区段)连接的第一和第二球囊130'和130"。连接管136通常将包括分离阀150,该分离阀50可通过如上所述的液体和/或具有诸如见于小肠中的碱性pH等特定pH(例如5.5或6.5)的液体而降解。两个球囊130'和130"可各自具有半拱顶形状130hs,从而允许它们在处于扩张状态时装配到胶囊的端部中。一个球囊可含有一种或多种化学反应物165(例如,碳酸氢钠、柠檬酸等),而另一球囊则含有液态水168,使得当阀被降解时,两种组分混合以形成气体,该气体使球囊130'和130"中之一或全部两者膨胀并进而使对准器球囊160膨胀。

[0137] 在另一替代实施方案中,球囊130可包含多隔室球囊130mc,该多隔室球囊130mc形成或以其他方式构造为具有多个隔室130c。通常,隔室130c将至少包括第一隔室134和第二隔室135,所述第一隔室134和第二隔室135如图14a的实施方案中所示由分隔阀150或其他分隔装置50所分隔。在许多实施方案中,隔室134和135将于其间至少具有较小连接区段136,该较小连接区段136是通常将会放置分隔阀150之处。如图14a的实施方案中所示,可以在第一隔室134内放置液体168(通常为水),并在第二隔室135中放置一种或多种反应物165(通常为固体,但亦可使用液体)。当阀150打开(例如,由于小肠内的流体所造成的降解)时,液体168进入隔室135(或者反之亦然,或二者同时发生),一种或多种反应物165与所述液体混合并产生诸如二氧化碳等气体169,所述气体使球囊130扩张,进而可用于使球囊160和172中的一个或多个扩张。

[0138] 反应物165通常将至少包括第一反应物166和第二反应物167,例如,酸如柠檬酸以及碱如碳酸氢钠。如本文所讨论,在各个实施方案中,可将所述第一和第二反应物放置在球囊130(包括隔室134和135或者半部130'和130")和球囊160中的一个或多个内。还考虑包括产生惰性气体副产物的酸和碱的其他组合在内的另外的反应物。对于使用柠檬酸和碳酸氢钠或碳酸氢钾的实施方案,两种反应物(例如,柠檬酸与碳酸氢钾)之间的比率可以在大约1:1至大约1:4的范围内,且特定的比率大约为1:3。期望地,固体反应物165具有很少的吸附

水或者没有吸附水。因此,诸如碳酸氢钠或碳酸氢钾等反应物中的一种或多种可以在放置于球囊130内之前(例如,通过真空干燥)被预先干燥。还考虑包括其他的酸(例如,醋酸)和碱的其他反应物165。包括反应物的组合在内的特定反应物165的量可以使用针对特定化学反应的公知的化学计量方程以及球囊的膨胀体积和理想气体定律(例如, $PV=nRT$)来选择,以便产生特定的压强。在特定的实施方案中,可以选择反应物的量来产生选定的压强,使球囊130、160和172中的一个或多个:i)实现向肠壁中的特定穿透深度;ii)以及产生球囊130、160和172中的一个或多个的特定直径;以及iii)对肠壁IW施加选定量的力。在特定的实施方案中,可以选择反应物(例如,柠檬酸和碳酸氢钾)的量和比率以在球囊130、160和172中的一个或多个中实现处于10-15psi的范围内的压强,并且还考虑更小或更大的压强。再一次地,可以使用公知的化学计量方程来确定用于实现这些压强的反应物的量和比率。

[0139] 在使用化学反应物165产生气体169的本发明各个实施方案中,化学反应物独自或与展开球囊130相结合可以构成展开引擎180,用于展开对准器球囊160和包括递送球囊172的递送机构170中之一或全部二者。展开引擎180还可包括使用两个展开球囊130和130”(如图13b中所示的双拱顶配置)或如图14a中所示的多隔室球囊130mc的实施方案。通过本发明的各个实施方案还考虑展开引擎180的其他形式,诸如使用可扩张压电材料(通过施加电压而扩张)、弹簧和其他的形状记忆材料以及各种可热膨胀材料。

[0140] 可扩张球囊130、160和172中的一个或多个还将通常包括排气阀159,所述排气阀159用于在球囊膨胀之后使球囊收缩。排气阀159可以包含可生物降解材料,所述可生物降解材料被配置成在暴露于小肠中的流体和/或球囊隔室中之一内的液体时降解,以便创造出用于特定球囊内的气体逸出的开口或通道。期望地,排气阀159被配置成以与阀150相比更缓慢的速率降解,以允许足够的时间用于球囊130、160和172在排气阀降解之前的膨胀。如图14a的实施方案中所示,在划出隔室的球囊130的各个实施方案中,排气阀159可对应于定位在球囊的端部131上的可降解区段139。在该实施方案和相关的实施方案中,当可降解区段139因暴露于所述液体而降解时,球囊壁132撕裂或裂开,从而提供高可靠性的快速收缩。可以将多个可降解区段139放置在球囊壁132内的各个位置。

[0141] 如图13b的实施方案中所示,在球囊172的各个实施方案中,排气阀159可对应于衔接至递送球囊172的端部172e(与耦合至对准器球囊的一端相对)的管阀173。管阀173包含具有内腔的中空管173t,所述内腔在选定的位置1731处被诸如麦芽糖等材料173m所阻塞,所述材料173m在暴露于诸如小肠中的流体之类的流体时降解。阻塞材料173m在管173t中的位置1731被选择用于为递送球囊172提供足够的时间以在堵塞材料溶解从而打开阀173之前膨胀并将组织穿透构件40递送到肠壁IW中。通常,该位置将会靠近管173t的端部173e,但并不完全处于端部173e,以便容许液体有在到达材料173m之前必须芯吸到管内腔中的时间。根据一个或多个实施方案,一旦排气阀173打开,其不仅用于使递送球囊172收缩,而且还用于使对准器球囊160和展开球囊130收缩,这是因为在许多实施方案中,所有三个球囊都是流体相连的(对准器球囊流体连接到递送球囊172,并且展开球囊130流体连接到对准器球囊160)。通过将排气阀173放置在因对准器球囊160的膨胀而被挤出胶囊120的递送球囊172的端部172e上以使得排气阀充分地暴露于小肠的液体中,可以促进排气阀173的打开。类似的排气管阀173还可定位在对准器球囊160和展开球囊130中之一或全部两者上。在这后两种情况中,管阀中的阻塞材料可被配置成在一段时间内降解,以便允许足够的时间

用于递送球囊172的膨胀和组织穿透构件140向肠壁中的推进。

[0142] 另外,作为确保收缩的另一种备选,可将一个或多个穿刺元件182附接至胶囊的内表面124,使得当球囊(例如,球囊130、160、172)完全膨胀时,所述球囊接触穿刺元件182并被穿刺元件182刺穿。穿刺元件182可包含来自表面124的具有尖末端的短突出物。在用于球囊收缩的装置的另一替代或附加实施方案中,组织穿透构件140中的一个或多个可直接耦合至球囊172的壁172w,并且被配置成当它们脱离时从球囊撕掉,从而在该过程中撕裂球囊。

[0143] 现将对组织穿透构件140作出讨论。组织穿透构件140可由各种药物和其他治疗剂101、一种或多种药用赋形剂(例如,崩解剂、稳定剂等)以及一种或多种可生物降解聚合物。选择后面提及的材料来向穿透构件赋予期望的结构和材料特性(例如,用于向肠壁中的插入的断裂强度,或者用于对药物的释放加以控制的孔隙度和亲水性)。现在参照图18a-图18f,在许多实施方案中,如图18a的实施方案中所示,穿透构件140可以形成为具有轴144和针尖145或者其他尖末端145,以便容易地穿透肠壁的组织。在优选实施方案中,末端145具有如图18c的实施方案中所示的套管针形状。末端145可包含(在末端的主体内或者作为包衣的)各种可降解材料,诸如蔗糖或者增加末端的硬度和组织穿透特性的其他的糖。一旦穿透构件140被放置在肠壁中,穿透构件140即由壁组织内的组织间液所降解,使得药物或者其他治疗剂101溶解在这些流体中并被吸收到血流中。可以选择组织穿透构件140的尺寸、形状和化学成分中的一个或多个以允许药物101在数秒、数分钟乃至数小时内溶解和吸收。溶解速率可通过使用制药领域中公知的各种崩解剂来控制。崩解剂的示例包括但不限于诸如羧基乙酸淀粉钠之类的各种淀粉和诸如羧甲基纤维素之类的各种交联聚合物。崩解剂的选择可以针对小肠壁内的环境来具体调整。

[0144] 组织穿透构件140通常还将包括诸如倒钩或挂钩等一个或多个组织保持特征143,用于在推进之后将穿透构件保持在肠壁IW的组织内。保持特征143可布置成各种图案143p以增强组织固位,诸如围绕和沿着构件轴144对称地或以其他方式分布的两个或更多个倒钩,如图18a和图18b的实施方案中所示。另外,在许多实施方案中,穿透构件还将包括凹槽或其他配合特征146,用于向递送机构170上的耦合组件的附接。

[0145] 组织穿透构件140期望地配置成可脱离地耦合至平台175(或递送机构170的其他组件),使得在组织穿透构件140向肠壁中的推进之后,穿透构件从球囊脱离。可脱离性可以通过多种方式实现,包括:i)平台175中的开口174与构件轴144之间的贴合或配合;ii)组织保持特征143在穿透构件140上的配置和放置;以及iii)轴144向肠壁中的穿透深度。利用这些因素中的一个或多个,可将穿透构件140配置成由于球囊收缩(其中在球囊收缩或者以其他方式被向回拉离肠壁时,保持特征143将穿透构件140保持在组织中)和/或小肠的蠕动收缩所施加于胶囊120上的力而脱离。

[0146] 在一个具体实施方案中,可以通过将组织穿透构件轴144配置成具有如图18c的实施方案中所示的倒锥部144t来增强组织穿透构件140在肠壁IW中的可脱离性和固位。轴144上的锥形部144t被配置成使得来自肠壁的蠕动收缩力在所述轴上的施加会导致轴被向内推动(例如,向内挤压)。这是由于轴的锥形部144t将横向施加的蠕动力PF转换成作用于迫使所述轴向内进入肠壁中的正交力OF。在使用中,这样的倒锥形轴配置用于将组织穿透构件140保持在肠壁内,以便在球囊172收缩时从平台175(或递送机构170的其他组件)脱离。

在附加的实施方案中,具有倒锥形轴的组织穿透构件140还可包括一个或多个保持特征143,以在组织穿透构件插入后增强其在肠壁IW内的固位。

[0147] 如上所述,在各个实施方案中,组织穿透构件140可由许多药物和其他治疗剂101制成。另外,根据一个或多个实施方案,组织穿透构件可完全由药物101(例如,诸如AI-抗体)制成,或者还可具有其他组成组分,例如,各种药用赋形剂(例如,粘结剂、防腐剂、崩解剂等)、赋予期望的机械特性的聚合物等。此外,在各个实施方案中,一个或多个组织穿透构件140可承载与其他组织穿透构件相同或不同的药物101(或其他治疗剂)。前一种配置允许递送更大量的特定药物101,而后一种配置允许在大约同时将两种或更多种不同药物递送到肠壁中以帮助需要基本上同时递送多种药物的药物治疗方案。在具有多个递送组装件178(例如,两个递送组装件,在球囊172的每个面上各一个)的装置110的实施方案中,第一组装件178'可承载具有第一药物101的组织穿透构件,并且第二组装件178''可承载具有第二药物101的组织穿透构件。

[0148] 通常,由组织穿透构件140所承载的药物或其他治疗剂101将会与可生物降解材料105相混合以形成组织穿透构件140。材料105可包括一种或多种可生物降解聚合物,例如PGLA、纤维素,以及诸如麦芽糖等糖或者本文所述或本领域所公知的其他可生物降解材料。在此类实施方案中,穿透构件140可包含药物101与可生物降解材料105的基本上不均匀的混合物。备选地,如图18d的实施方案中所示,组织穿透构件140可包括基本上由可生物降解材料105形成的部分141和由药物101形成或含有药物101的单独区段142。在一个或多个实施方案中,区段142可对应于药物101的丸状、块状、圆柱形或其他成形区段142s。如图18e和图18f的实施方案中所示,成形区段142s可以预先形成成为单独区段,继而插入到组织穿透构件140中的空腔142c内。备选地,区段142s可通过将药物制剂100添加到空腔142c而形成。在实施方案中,在将药物制剂100添加到空腔142c的情况下,制剂可作为浇注或注射到空腔142c中的粉末、液体或凝胶来添加。成形区段142s可由药物101本身所形成,或者由含有药物101和一种或多种粘结剂、防腐剂、崩解剂及其他赋形剂的药物制剂所形成。合适的粘结剂包括聚乙二醇(PEG)和本领域所公知的其他粘结剂。在各个实施方案中,PEG或其他粘结剂可构成区段142s的范围在约10%-90%的重量百分比,并且在用于胰岛素制剂的优选实施方案中为大约25-90%的重量百分比。其他可用于粘结剂的赋形剂可以包括PLA、PLGA、环糊精、纤维素、甲基纤维素、麦芽糖、糊精、蔗糖和PGA。关于区段142中的赋形剂的重量百分比的更多信息可参见表2。为便于讨论,在该表中将区段142称为丸粒,但表中的数据还适用于本文所述的区段142的其他实施方案。

[0149] 在各个实施方案中,组织穿透构件140的重量可介于约10至15mg,但还考虑更大和更小的重量。对于由麦芽糖制成的组织穿透构件140的实施方案,所述重量可介于约11至14mg。在各个实施方案中,根据药物101和期望的递送剂量,构件140中的药物的重量百分比可介于约0.1至约15%。在示例性实施方案中,这些重量百分比对应于由麦芽糖或PGLA制成的构件140的实施方案,然而,它们还适用于在构件140的制造中所使用的任何可生物降解材料105。可以根据期望的剂量,以及为了提供药物的结构和化学计量稳定性,并且还为了实现药物在血液或身体其他组织中的期望的浓度曲线,来调整构件140中的药物或其他治疗剂101的重量百分比。可以使用本领域所公知的各种稳定性试验和模型(例如,使用阿伦尼乌斯方程)和/或已知的药物化学降解速率来在重量百分比范围内作出具体调整。表2列

出可通过组织穿透构件140递送的胰岛素和多种其他药物的剂量和重量百分比范围。在一些情况下,该表列出剂量的范围和单一值。应当理解,这些值是示例性的,并且还考虑到在包括权利要求书在内的本文中所记载的其他值。此外,本发明的实施方案还考虑到在这些值周围的变动,例如包括 ± 1 、 ± 5 、 ± 10 、 ± 25 以及甚至更大的变动。这样的变动被认为是落入宣称特定的值或值的范围的实施方案的范围之内。该表还列出针对各种药物和其他治疗剂的、在区段142中药物的重量百分比,其中再一次地为了便于讨论,将区段142称为丸粒。再一次地,本发明的实施方案考虑到上述变动。

表2

药物	经胶囊剂量**	针内药物的重量%	丸粒中药物的重量%
胰岛素	4-9 单元, 5 -30 单元, 1-50 单元	2 - 15%	10 - 75%
艾塞那肽	1-10 ug, 1-20 ug, 10 ug	<1%, 0.1 - 1 %	0.2 - 1%
利拉鲁肽	0.1-1 mg, 0.5-2 mg, 0.6 mg	3 - 6%	25 - 40%
普兰林肽	15 - 120 ug	0.1 - 1 %	0.5 - 6%
生长激素	0.2 - 1 mg, 0.1-4 mg	2 - 10%	10 - 50%
生长抑素和类似物	50 - 600 ug, 10-100 ug	0.3 - 8%	2 - 35%
促性腺激素释放激素和类似物	0.3 - 1.5 mg, 0.1 -2 mg	2 - 15%	15 - 75 %
加压素	2 - 10 单元	<1%, 0.1 - 1 %	0.2 - 1%
PTH/和类似物	0.1 to 10 ug, 10-30 ug, 20 ug	1 - 2%	0.5 - 2%
<u>干扰素和类似物</u>			
1.用于多发性硬化	0.03 - 0.25 mg	0.1 - 3%	1.5 - 15%
2.用于乙型肝炎	6 -20 ug	0.05 - 0.2 %	0.2 - 1%

炎和丙型肝炎			
阿达木单抗	1-5 mg, 2-4 mg	8 – 12%	70 – 90%
英夫利昔单抗	1-10, 5 mg	8 – 12 %	70 – 90%
依那西普	1-5 mg, 3 mg	8- 12 %	70 – 90%
那他珠单抗	1-5 mg, 3 mg	8 – 12 %	70 -90 %

[0150] 组织穿透构件140可使用本领域所公知的一种或多种聚合物和医药制造技术来制造。例如,药物101 (具有或不具有可生物降解材料105) 可为固体形式,并且继而使用模塑、压实或其他类似的方法,连同添加一种或多种粘结剂而形成组织穿透构件140的形状。备选地,药物101和/或药物制剂100可为固体或液体形式,并继而被添加到液体形式的可生物降解材料105中,该混合物继而使用模塑或聚合物领域中公知的其他成型方法而形成穿透构件140。

[0151] 期望地,包含药物或其他治疗剂101和可降解材料105的组织穿透构件140的实施方案形成于不产生包括诸如各种肽和蛋白质等药物在内的药物的任何显著热降解的温度下。这可以通过使用本领域所公知的室温固化聚合物、室温模塑和溶剂蒸发技术而实现。在特定的实施方案中,组织穿透构件内的热降解的药物或其他治疗剂的量期望地按重量计小于约10%,更优选地小于5%,且更进一步优选地小于1%。对于特定药物的一个或多个热降解温度是公知的,或者可以使用本领域所公知的方法来确定,并且继而可使用该温度来选择和调整特定的聚合物加工方法(例如,模塑、固化、溶剂蒸发方法等)以使温度和关联的药物热降解程度最小化。

[0152] 将要提供对递送机构170的描述。通常,该机构将会包含如图16a和图16b的实施方案中所示,附接至递送球囊172的递送组装件178(含有组织穿透构件140)。递送球囊的膨胀提供机械力,用于使递送组装件172从胶囊向外移动并进入肠壁IW中,以便将组织穿透构件140插入到所述壁中。在各个实施方案中,递送球囊172可具有细长形状,所述细长形状具有通过铰接式手风琴状主体172b连接的两个相对平坦的面172f。平坦面172f可配置成在球囊172扩张时压在肠壁(IW)上,以便将组织穿透构件(TPM) 140插入肠壁中。TPM140(自身或者如下所述作为递送组装件178的一部分)可定位在球囊172的一个或全部两个面172f上,以允许含有药物的TPM 140在肠壁的相对侧上的插入。球囊172的面172f可具有足够的表面积以允许多个含有药物的TPM 140在每个面上的放置。

[0153] 现在参照图19,将要提供对递送组装件178的组装的描述。在第一步骤300中,可将一个或多个组织穿透构件140可脱离地耦合至可生物降解的推进结构175,所述推进结构175可对应于支撑平台175(又称为平台175)。在优选实施方案中,平台175包括用于如步骤300中所示的构件140的插入的一个或多个开口174。开口174的尺寸设定为允许构件140在球囊172扩张之前插入并保持在平台175中,同时允许所述构件在穿透到肠壁中时与平台脱离。支撑平台175可继而如步骤301中所示定位在承载结构176内。承载结构176可对应于井槽结构176,该井槽结构176具有限定空腔或开口176c的侧壁176s和底壁176b。平台175期望地使用本领域所公知的粘合剂或其他连结方法附接至底壁176b的内表面。井槽结构176可包含各种聚合物材料,并且可使用聚合物加工领域中公知的真空成型技术而形成。如步骤

302中所示,在许多实施方案中,可使用保护膜177来覆盖开口176o。保护膜177具有被选定用以发挥屏障作用的特性,以便如下所述保护组织穿透构件140不会遭受湿气和氧化,同时仍然允许组织穿透构件140穿透所述膜。膜177可包含各种不透水和/或不透氧的聚合物,所述聚合物期望地被配置成可在小肠中生物降解并且/或者惰性地通过消化道。所述膜还可具有多层构造,所述多层构造具有为了对于例如氧、水蒸气等给定物质的不透性而选择的特定层。在使用中,采用保护膜177的实施方案有助于增加组织穿透构件140中的治疗剂101的保存期限,并进而增加装置110的保存期限。支撑平台175附接的组织穿透构件140、井槽结构176和膜177可共同地构成递送组装件178。具有容纳在组织穿透构件40或其他药物递送装置内的一种或多种药物或治疗剂101的递送组装件178可以预先制造、储存并继而在以后的时间用于装置110的制造。组装件178的保存期限可通过用诸如氮气等惰性气体填充经密封组装件178的空腔176c而进一步提高。

[0154] 回顾参照图16a和图16b,组装件178可定位在球囊172的一个或全部两个面172f上。在优选实施方案中,组件178定位在全部两个面172f上(如图16a中所示),以便在球囊172扩张时提供对肠壁IW的相对侧的基本上相等的力分布。组装件178可使用聚合物领域中公知的粘合剂或其他连结方法附接至面172f。当球囊172扩张时,TPM 140贯穿膜177,进入肠壁IW并由TPM 140的保持元件143和/或其他保持特征(例如,倒锥形轴144t)保持在该处,从而TPM 140在球囊172收缩时从平台175上脱离。

[0155] 在各个实施方案中,可将球囊130、160和172中的一个或多个以折叠、收拢或其他期望的配置装在胶囊120中,以节省胶囊的内部容积124v内的空间。可以使用预制褶皱或者医用球囊领域中公知的其他折叠特征或方法来完成折叠。在特定的实施方案中,可在选定的取向上折叠球囊130、160和172,以实现以下各项中的一个或多个:i)节省空间;ii)产生特定的膨胀球囊的期望取向;和iii)有助于期望顺序的球囊膨胀。图15a-图15f中所示的实施方案图示了折叠方法和各种折叠布置的实施方案。然而应当认识到,这种折叠布置和由此产生的球囊取向是示例性的,并且还可以使用其他的布置和球囊取向。在该实施方案和相关的实施方案中,可以手动、通过自动化机器或者两者相结合来实现折叠。另外,在许多实施方案中,如图13a和图13b的实施方案中所示,通过使用包含球囊130、160、170;阀室158和各种连接管162的单个多球囊组装件7(在此称为组装件7)可以使折叠变得容易。图13a示出具有球囊130的单一拱顶构造的组装件7的实施方案,而图13b示出具有球囊130的双球囊/拱顶配置的组装件7的实施方案。组装件7可使用聚合物薄膜制成,所述聚合物薄膜使用聚合物加工领域中公知的各种真空成型和其他相关方法而真空成型为期望的形状。合适的聚合物膜包括聚乙烯膜,所述聚乙烯膜具有约0.003”至约0.010”范围内的厚度,该厚度在一个具体实施方案中为0.005”。在优选实施方案中,将组装件制造成具有整体构造,以便消除对连结组装件的一个或多个组件(例如,球囊130、160等)的需要。然而,还考虑由继而使用聚合物/医疗装置领域中公知的各种连结方法连结的多个部分(例如,多个半部)或组件(例如,球囊)来制成组装件7。

[0156] 现在参照图15a-图15f、图16a-图16b和图17a-图17b,在第一折叠步骤210中,将球囊160折叠到阀配件158上,并且在此过程中球囊172被翻折到阀配件158的相对侧(参见图15a)。继而,在步骤211中,将球囊172折叠成与球囊160和阀158的折叠组合呈直角(参见图15b)。继而,在针对球囊130的双拱顶实施方案的步骤212中,将球囊130的两个半部130'和

130”彼此折叠到一起,使阀150保持露出(参见图15c,对于球囊130的单拱顶实施方案,折叠到其自身之上,参见图15e)。最终的折叠步骤213可以通过将折叠的球囊130折叠180°至阀配件158和球囊160的相对侧来完成,以产生图15e中所示的双拱顶配置的最终折叠组装件8以及图15e和图15f中所示的单拱顶配置的最终折叠组装件8’。继而在步骤214中将一个或多个递送组装件178附接至组装件8(通常附接至球囊72的两个面72f),以形成最终组装件9(图16a和图16b的实施方案中所示),所述最终组装件9继而插入到胶囊120中。在插入步骤215之后,具有插入的组装件9的装置110的最终组装版本在图17a和图17b中示出。

[0157] 现在参照图20a-图20i,将会提供使用装置110将药物101递送到胃肠道中的部位(诸如小肠或大肠的壁)的方法。应该认识到,步骤及其顺序是示例性的,并且还考虑其他步骤和顺序。如图20b中的步骤400中所示,在装置110进入小肠SI之后,帽包衣120c’由上部小肠中的碱性pH所降解,从而造成帽120p’的降解。如图20c中的步骤401中所示,阀150继而暴露于小肠中的流体,从而造成阀开始降解。继而,如图20d中所示,在步骤402中,球囊130(由于气体169的生成)扩张。继而,如图20e中所示,在步骤403中,球囊160的区段160’开始扩张,从而开始将组装件178从胶囊主体中推出。继而,如图20f中所示,在步骤404中,球囊160的区段160’和160”变得完全膨胀,以将组装件178完全从胶囊主体中推出,从而使胶囊长度1201伸长,以便起到将胶囊横轴线120AL与小肠的横轴线LAI对准的作用。在此期间,阀155开始由于球囊160中增大的压强而停止作用(由于球囊已经完全膨胀,并且没有其他让气体169离开之处)。继而,如图20g中所示,在步骤405中,阀155已经完全打开,从而使球囊172膨胀,球囊172继而将现已完全暴露的组装件178(已经被完全推出主体120p)径向向外推入肠壁IW中。继而,如图20h中所示,在步骤406中,球囊172继续扩张以将组织穿透构件推进到肠壁IW中。继而,在步骤407中,球囊172(连同球囊160和130)已经收缩从而拉回,并将组织穿透构件保留在肠壁IW中。另外,胶囊的主体部分120p”连同装置110的其他可生物降解部分一起已经完全降解(由于包衣120c”的降解)。任何未降解的部分都通过消化引起的蠕动收缩而被经过小肠向远端运送并最终被排泄。

附录/实施例

[0158] 参考以下附录/实施例进一步阐明本发明的各个实施方案。应该理解,这些实施例仅仅是为了说明的目的,并且本发明不限于其中的信息或细节。

附录1苏金单抗和Brodalumab血浆浓度的药代动力学模型

[0159] 苏金单抗模型中使用的假设

[0160] 给药方案为每周300mg, SC(皮下), 为期4周, 随后每4周300mg。

[0161] 初始每周300mg的剂量可以被认为是负荷剂量, 意味着弥补将会使药物浓度达到稳定状态的时间(图22a中 $t=0$ 天至~150天)

[0162] 如果仅对每4周300mg的部分给药方案进行建模, 仍然可以看到达到该稳态浓度。参见图22a。

[0163] 从通过诺华公司(Novartis)于2014年9月12日发布的题为“Secukinumab (AIN457), ADVISORY COMMITTEE BRIEFING MATERIAL: AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE”的文献中获得药代动力学参数, 并且在<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM419023.pdf>中也可获得该药代

动力学参数。使用具有一级吸收和消除的一室模型。

[0164] 没有给出吸收速率常数 (k_a) 的值, 因此使用 0.6天^{-1} , 以便产生 5.7 天的 $T_{\max}$, 其在所观察到的 5-6 天的 $T_{\max}$ 内。

[0165] 在稳定状态下, 药物浓度峰值为 47.9mg/L , 且药物浓度波谷为 26.9mg/L 。稳态药物浓度、 C_{ss} 两者的平均值为 37.4mg/L 。假定这是药理学活性的靶药物浓度。

[0166] 对于使用本发明的实施方案的每日给药, 可以以每天较小的量给药并且得到图 22b 中所示的药代动力学曲线。

[0167] 使用该给药方案, 对于 $C_{ss} = 37.95 \text{mg/L}$, 稳态下的药物浓度最高为 38.0mg/L , 而最低为 37.9mg/L 。此外, 在日常变化要低得多的情况下可达到相同的靶药物浓度。峰值浓度较低, 预防潜在的不良事件和抗药物抗体形成, 而波谷浓度较高, 降低低生物活性的可能。

Brodalumab 的药代动力学模型中使用的假设

[0168] II 期研究, 其结果在 2014 年 6 月报道, 在第 1、2、4、6、8 和 10 周时使用 140mg 或 280mg 的给药方案, 然后所有患者转变成每 2 周 280mg 。本研究使用了每两周 280mg 的给药方案, 并且假设前两次每周一次注射包括负荷剂量。参见图 23a。

[0169] 药代动力学参数从以下论文中获得并用于二室模型: Endres, C.J., Salinger, D.H., Kock, K. 等人 "Population Pharmacokinetics of Brodalumab in Healthy Adults and Adults with Psoriasis From Single and Multiple Dose Studies." J Clin Pharmacol, 2014, 54 (11): 1230-1238。

[0170] 实际上可能低估了 brodalumab 的消除, 因为该模型已经通过没有并入出版物中使用的复杂的米氏 (Michaelis-Menton) 消除而得以简化。

[0171] 峰值药物水平为 55.4mg/L , 而波谷药物水平为 45.1mg/L 。这给出了 C_{ss} 为 50.3mg/L 。假定这是靶药物浓度。

[0172] 在使用本发明的实施方案每日给药的情况下, 可以每天给予 20mg 以达到靶浓度。参见图 23b。

[0173] 对于 $C_{ss} = 51.46 \text{mg/L}$, 峰值药物水平为 51.49mg/L , 而波谷水平为 51.43mg/L 。类似于苏金单抗, 日常药物水平的较小变化可能有助于避免不良事件并且有助于保持恒定的药理学活性。

附录 2: 用于计算苏金单抗、Brodalumab 和 Alirocumab 血清药物浓度的稳态波动的模型和计算。

[0174] % 稳态波动是一个指标, 其提供了随着时间推移患者的血浆/血清药物浓度有何变化的指示。由于多种原因, 期望最小化的稳态波动。首先, 高于药理学活性所需的药物浓度更可能导致不良事件。除了诸如针对 IL-17 抑制剂的机会性感染和针对 PCSK9 抑制剂的心血管事件的特定作用之外, 抗体疗法可能引起抗药物抗体产生。这些抗药物抗体靶向药物, 并且可以通过阻断结合位点或标记用于破坏的药物来中和它们。对药物产生抗药物抗体的患者将不再对该药物产生反应, 并且必须采用不同的方案。另一方面, 也不希望低于药理学活性所需的药物浓度。在这些时期内没有更大可能性的药理学活性, 因此药物疗效较低。理想的是保持恒定的、稳定水平的药理学活性, 以便有效地治疗目标病症。

表 1. 使用常规皮下给药 (例如, 每两周一次、每月一次) 和使用本发明的实施方案递送的每日给药, 计算苏金单抗、Brodalumab 和 Alirocumab 的血浆浓度的 % 稳态波动

	苏金单抗	Brodalumab	Alirocumab
通用的 SC 给药	56.15%	20.48%	66.33%
使用本发明的实施方案的每日给药	0.26%	0.12%	0.39%

[0175] 计算是针对表1中所示的三种抗体的%稳态波动进行的。使用附录1中描述的现有药代动力学模拟来确定数值。用于计算%稳态波动的具体公式如下所示：

$$\frac{C_{ss, \text{峰值}} - C_{ss, \text{波谷}}}{C_{ss, \text{avg}}} * 100 = \% \text{ 稳态波动}$$

[0176] 计算峰值稳态浓度 ($C_{ss, \text{峰值}}$) 与波谷稳态浓度 ($C_{ss, \text{波谷}}$) 之间的差值, 并除以平均稳态浓度 ($C_{ss, \text{avg}}$) 以产生血清药物浓度相对于平均稳态药物浓度的百分比变化。稳态波动作为一种定量测量, 可以预计在单一给药期间内血清药物浓度有何变化。

[0177] 从以上数据可以明显看出, 与常规皮下给药相比, 使用本发明的实施方案的每日给药允许相同药物的血浆浓度的较低的稳态波动。除了频次低、不良事件不强和维持药理学活性的预期益处之外, 使用本发明的实施方案通过注射至小肠中的给药避免了可能在皮下给药中发生的注射部位反应。

结论

[0178] 为了说明和描述的目的已经介绍了本发明的各个实施方案的前文描述。这并不旨在将本发明限于所公开的确切形式。许多修改、改变和改进对本领域中技术人员将是显而易见的。例如, 装置的实施方案可将尺寸设定为以及另外适用于各种儿科和新生儿应用以及各种兽医应用, 包括但不限于牛、犬、马、猫科、绵羊和猪。另外, 本领域中技术人员将会认识到或者能够仅使用常规实验而探知本文所述具体装置和方法的许多等同物。此类等同物被视为落入本发明的保护范围内并由以下所附权利要求覆盖。

[0179] 来自一个实施方案的元件、特性或行动可以很容易地与来自其他实施方案的一个或多个元件、特性或行动重新组合或由来自其他实施方案的一个或多个元件、特性或行动所取代, 以在本发明的保护范围内形成许多附加的实施方案。此外, 所示或所述的与其他元件组合的元件亦可在各个实施方案中作为独立的元件而存在。因此, 本发明的保护范围并不限于所述实施方案的具体细节, 而是仅由所附权利要求所限制。

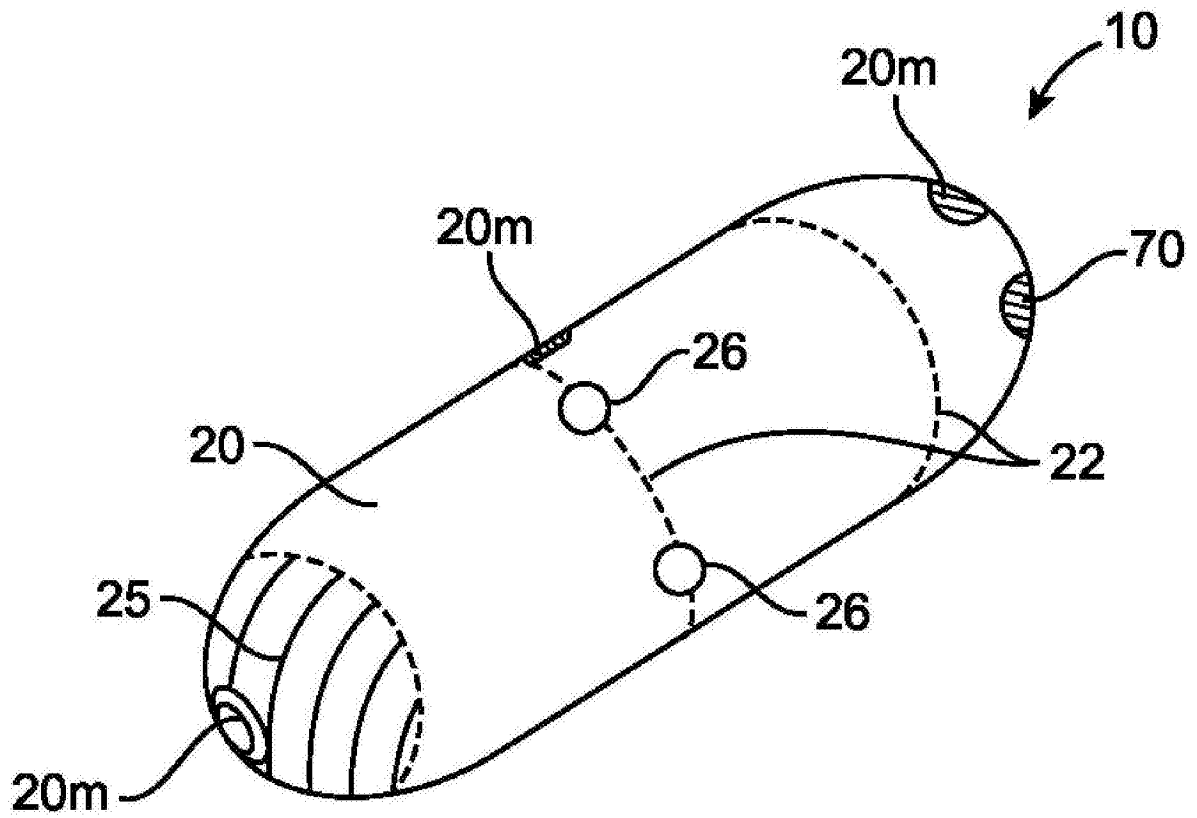


图1a

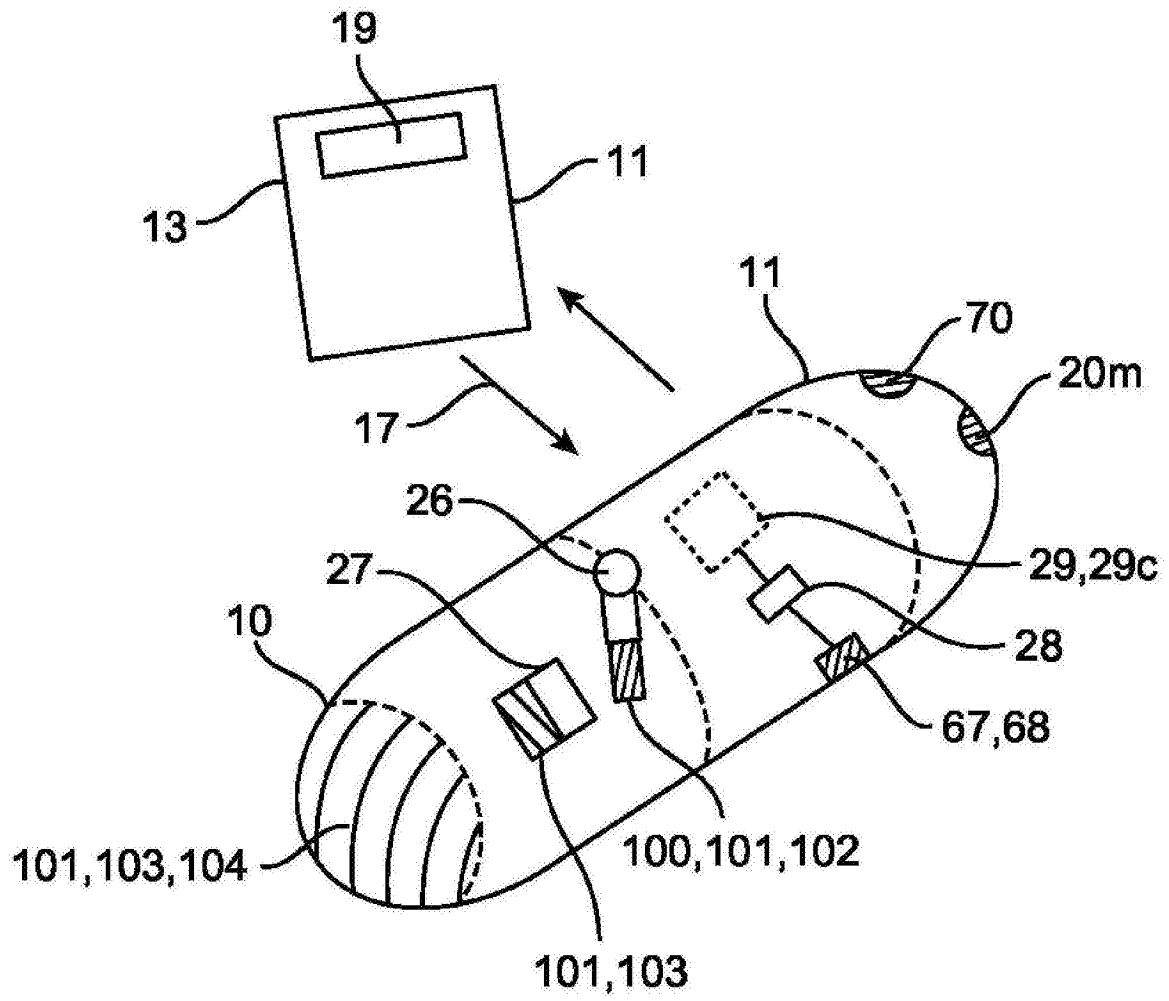


图1b

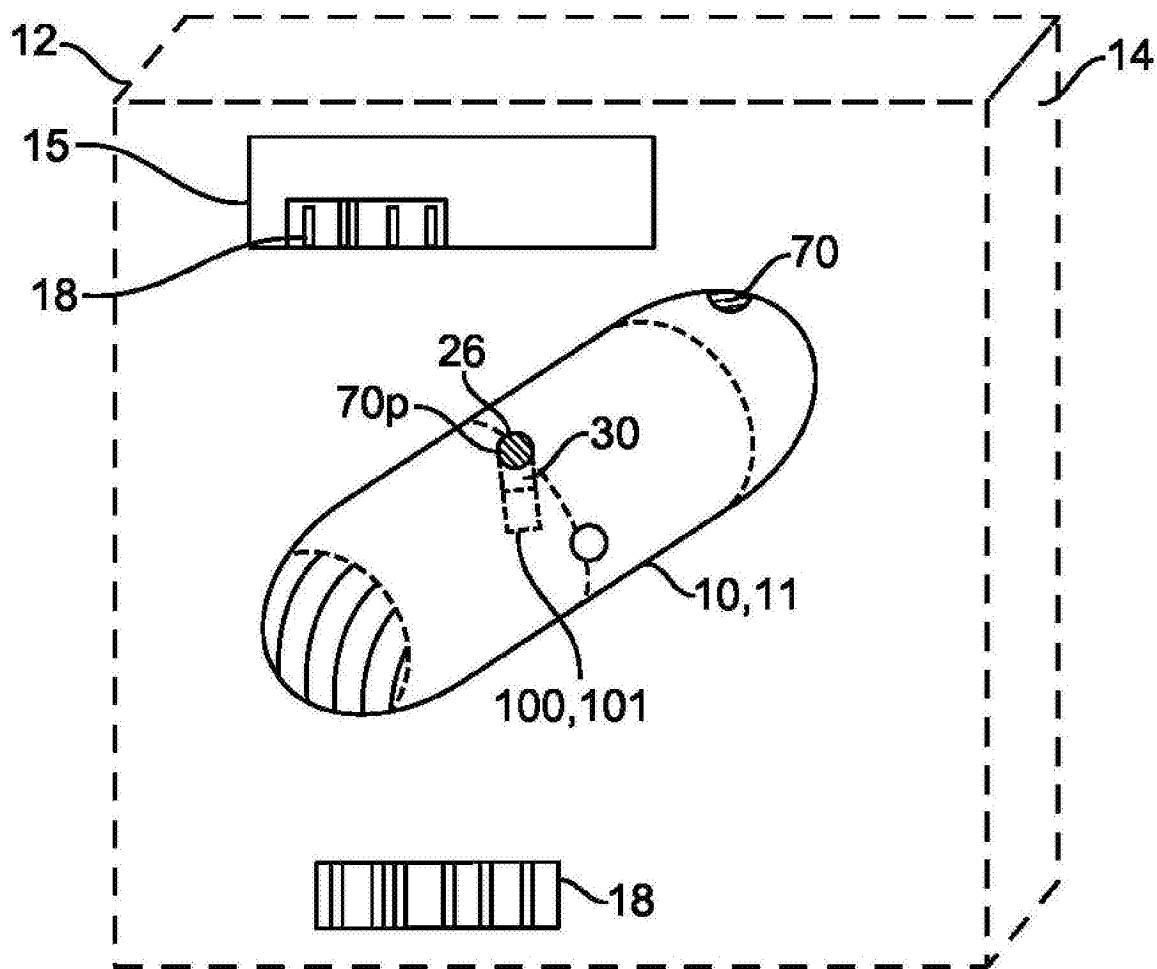


图1c

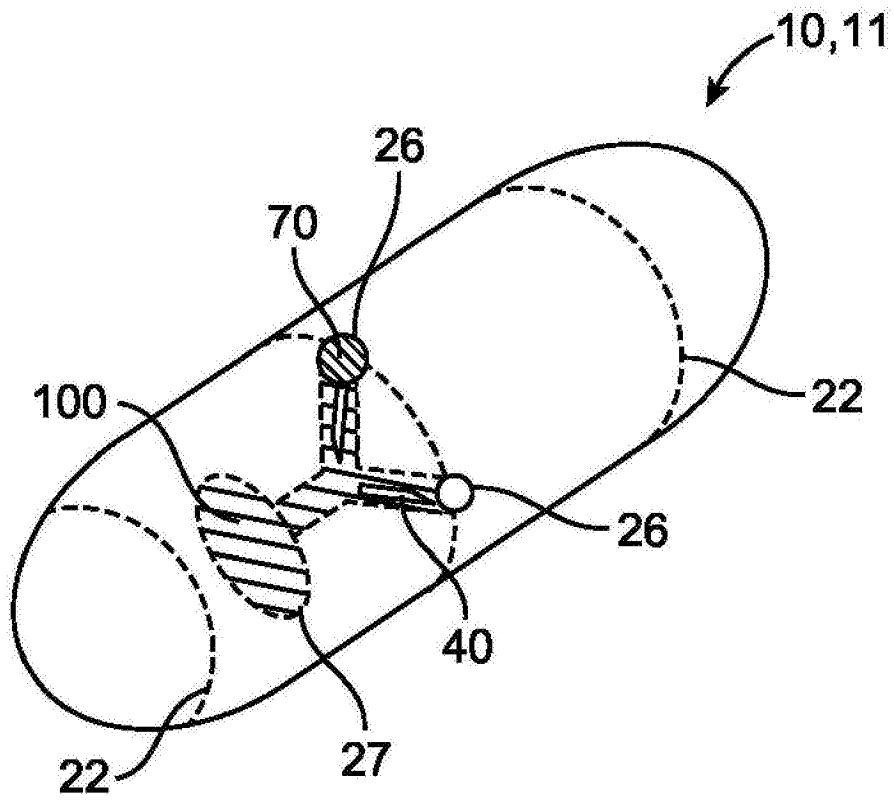


图1d

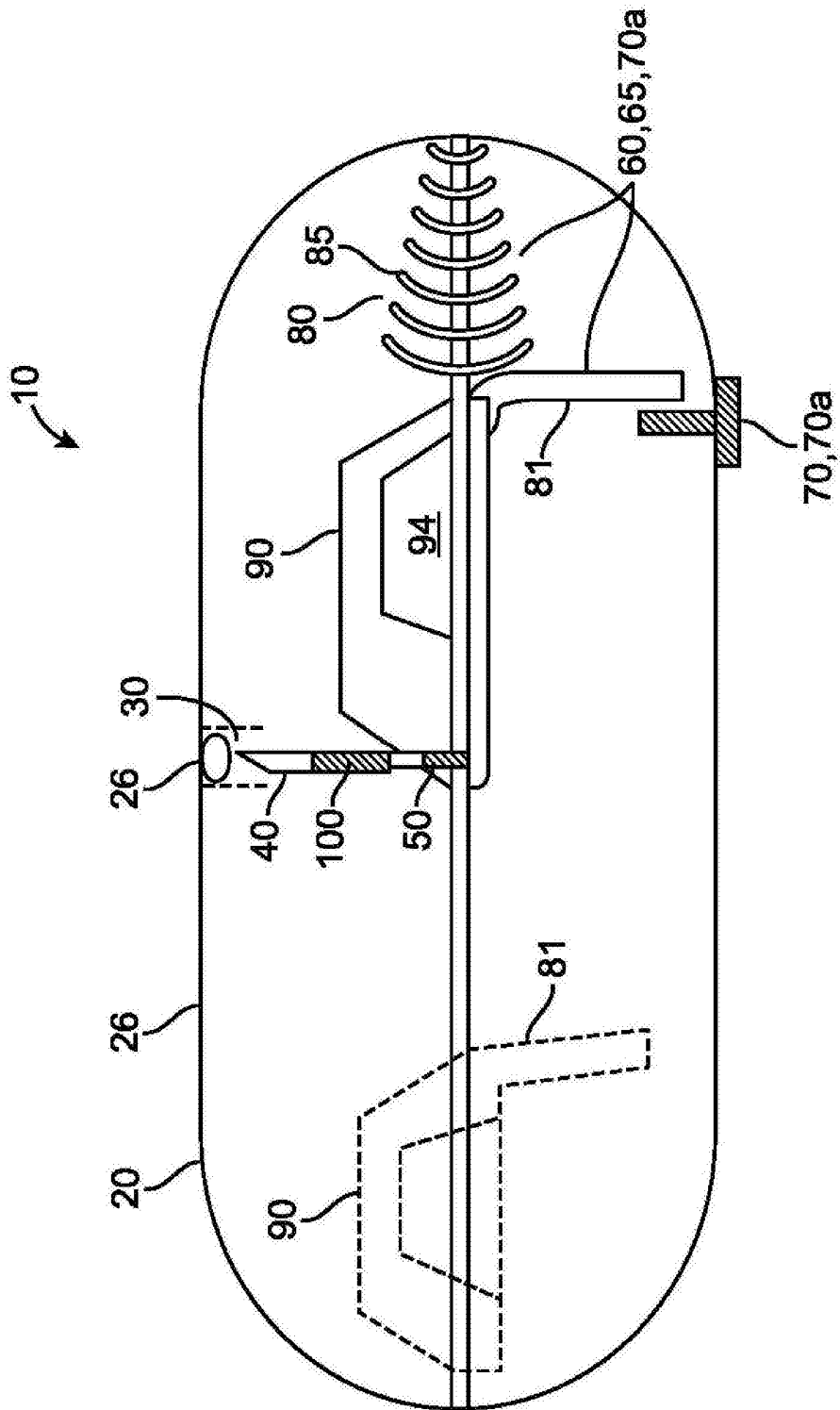


图2

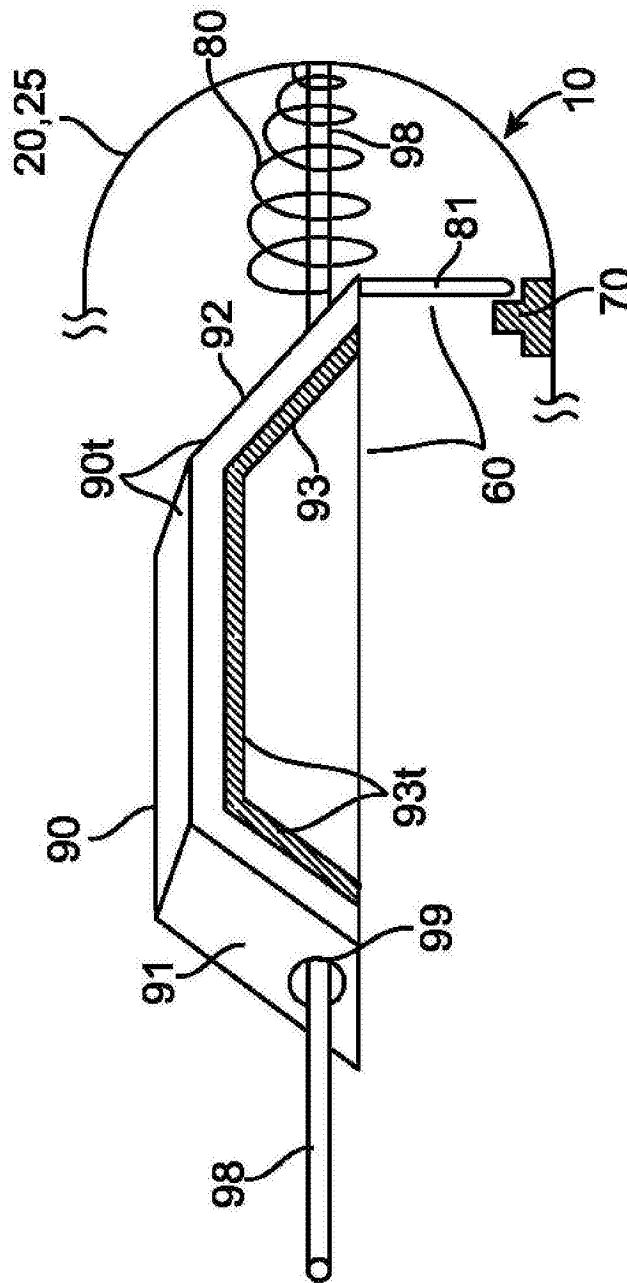


图3

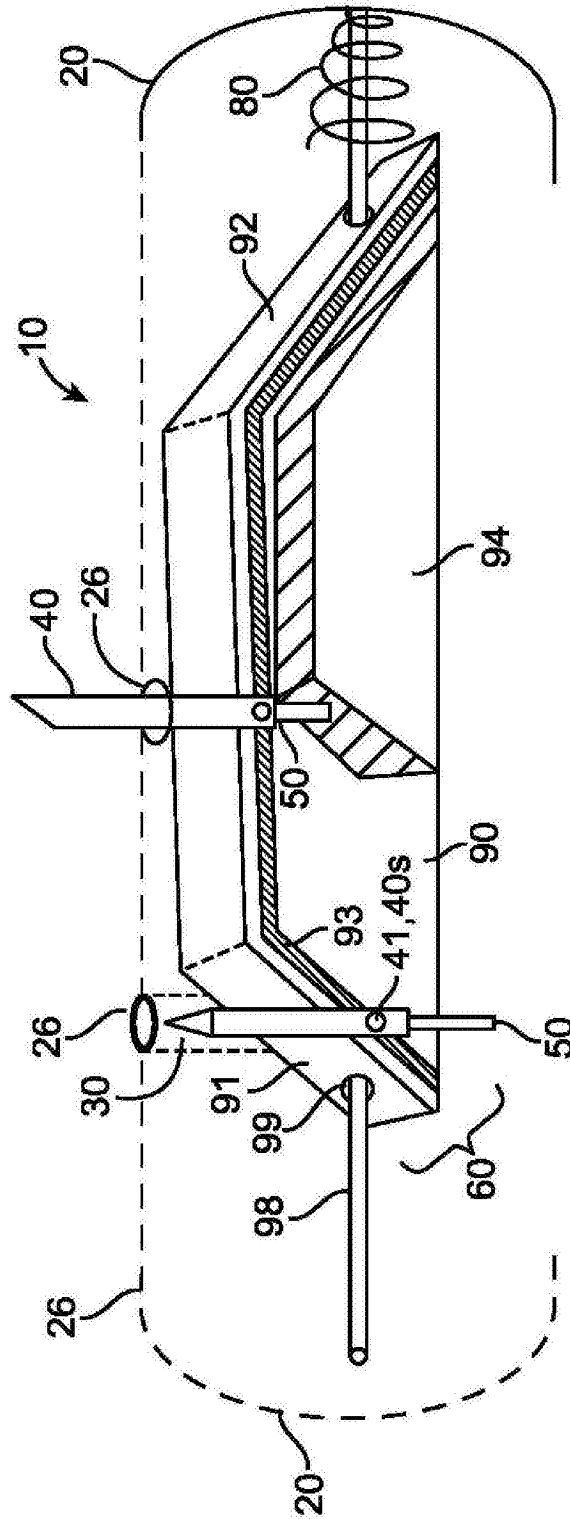


图4

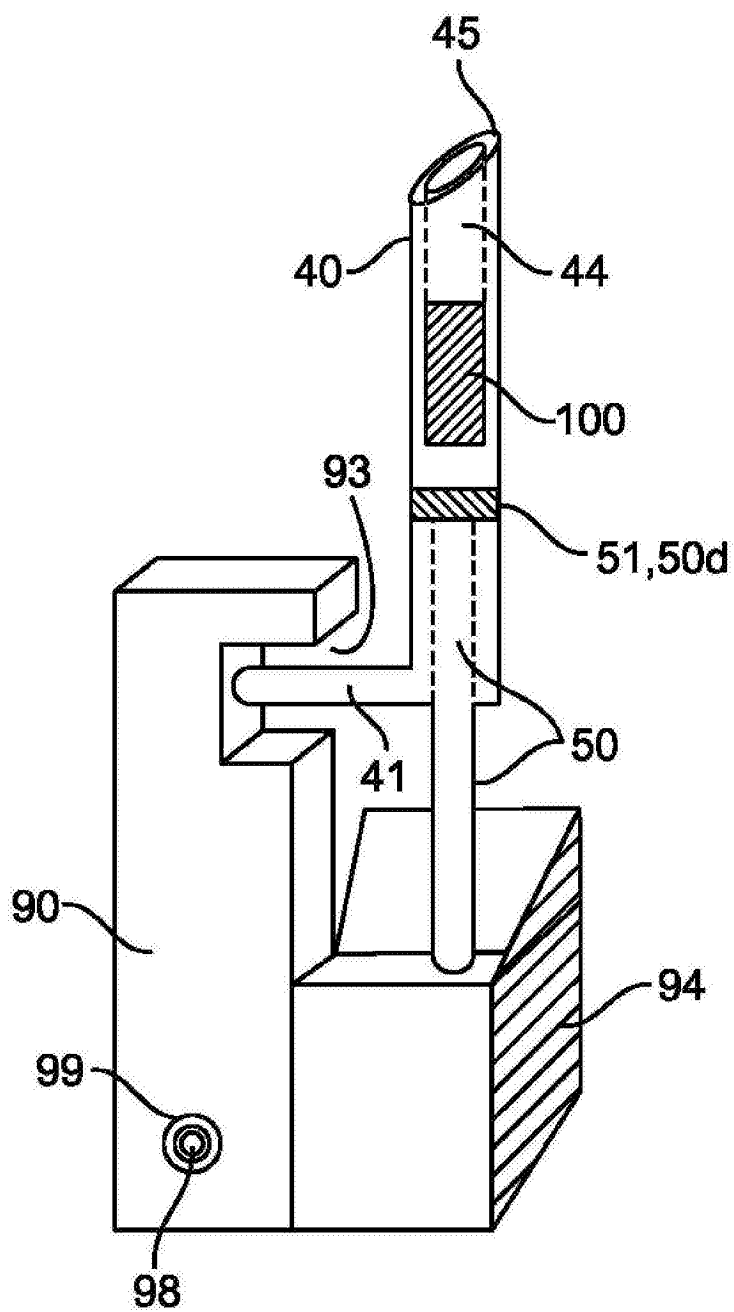


图5

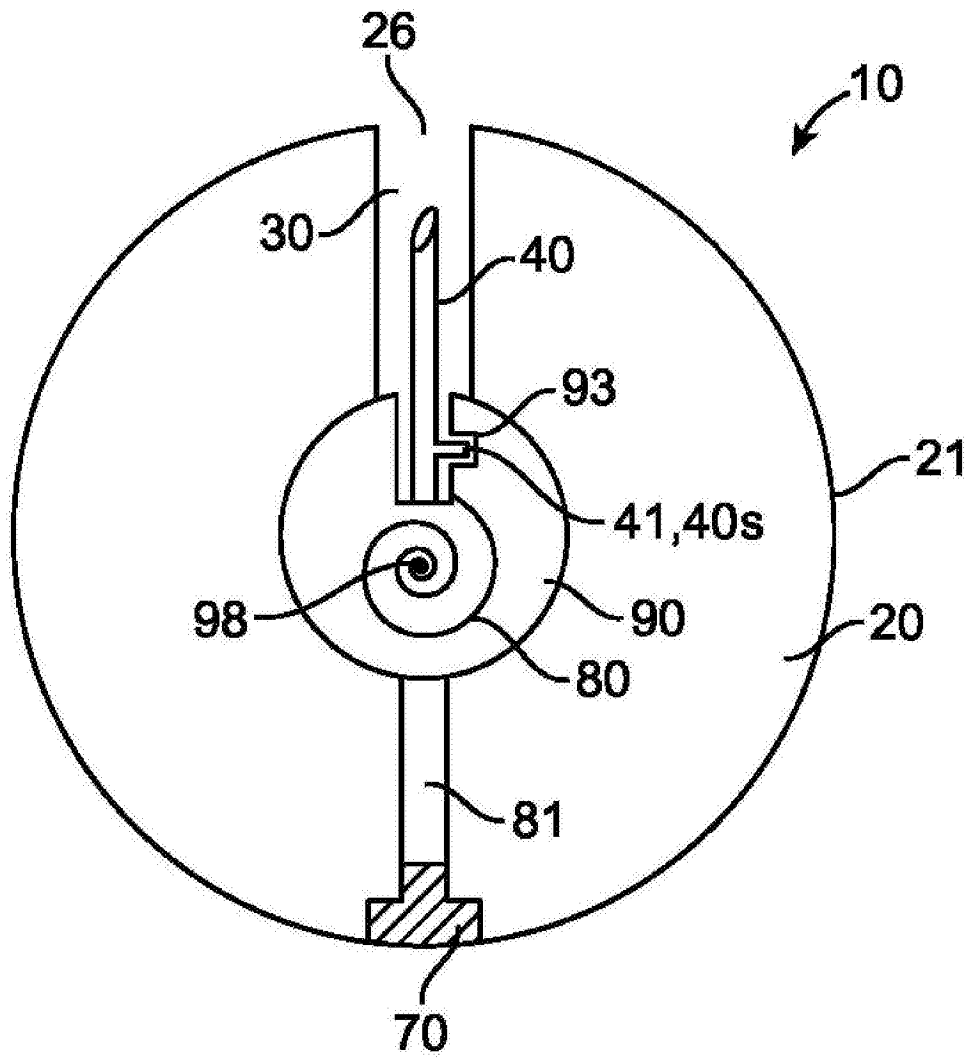


图6

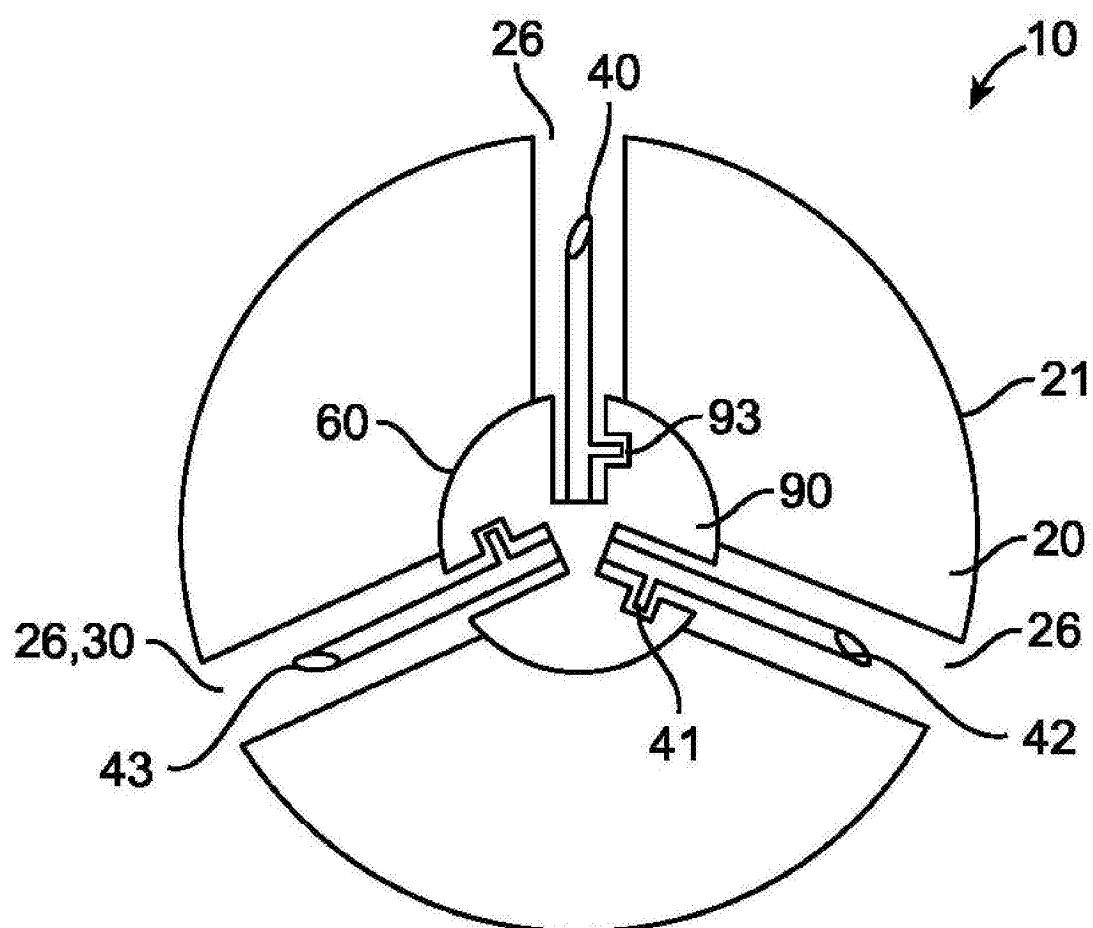


图7a

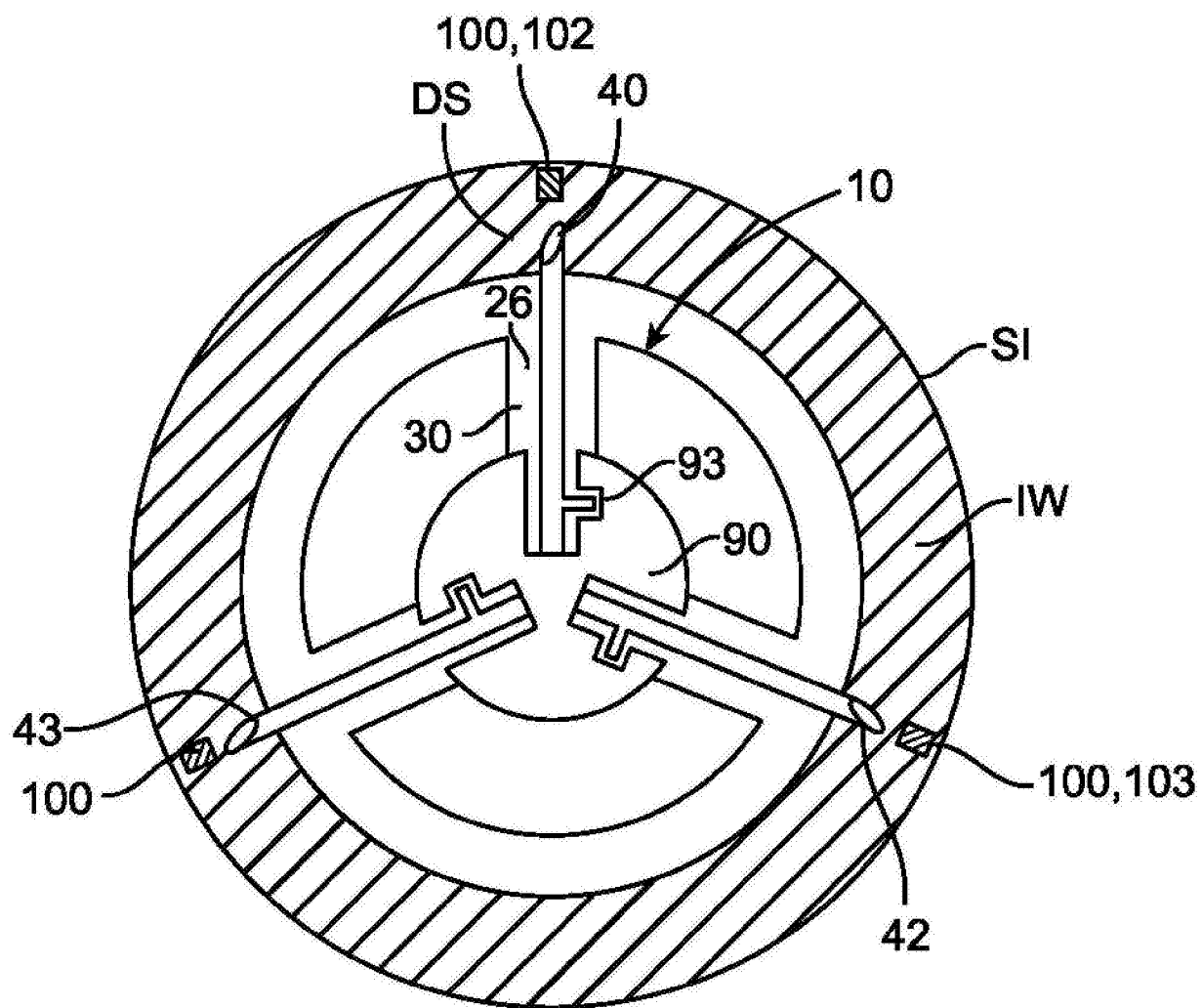


图7b

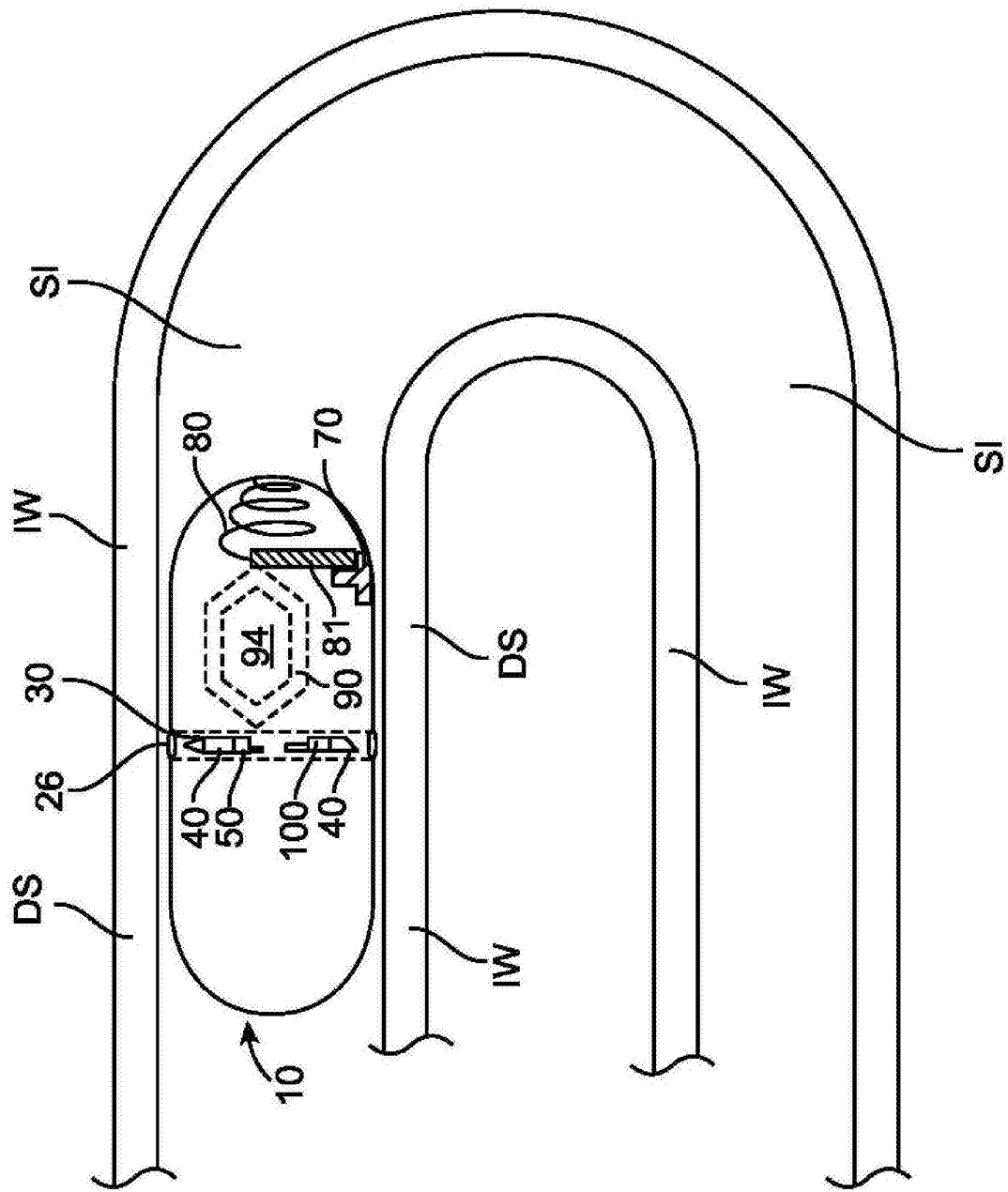


图8a

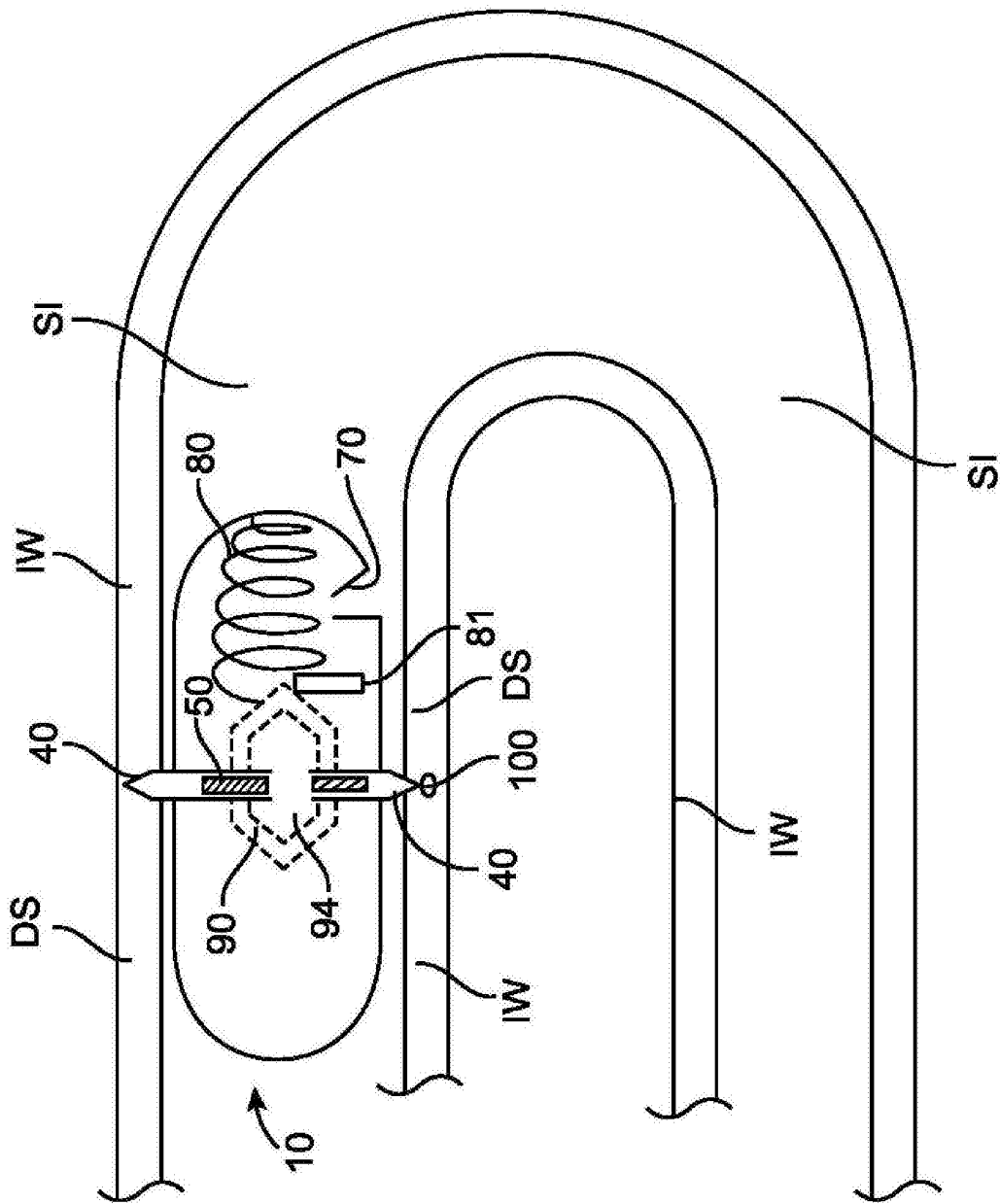


图8b

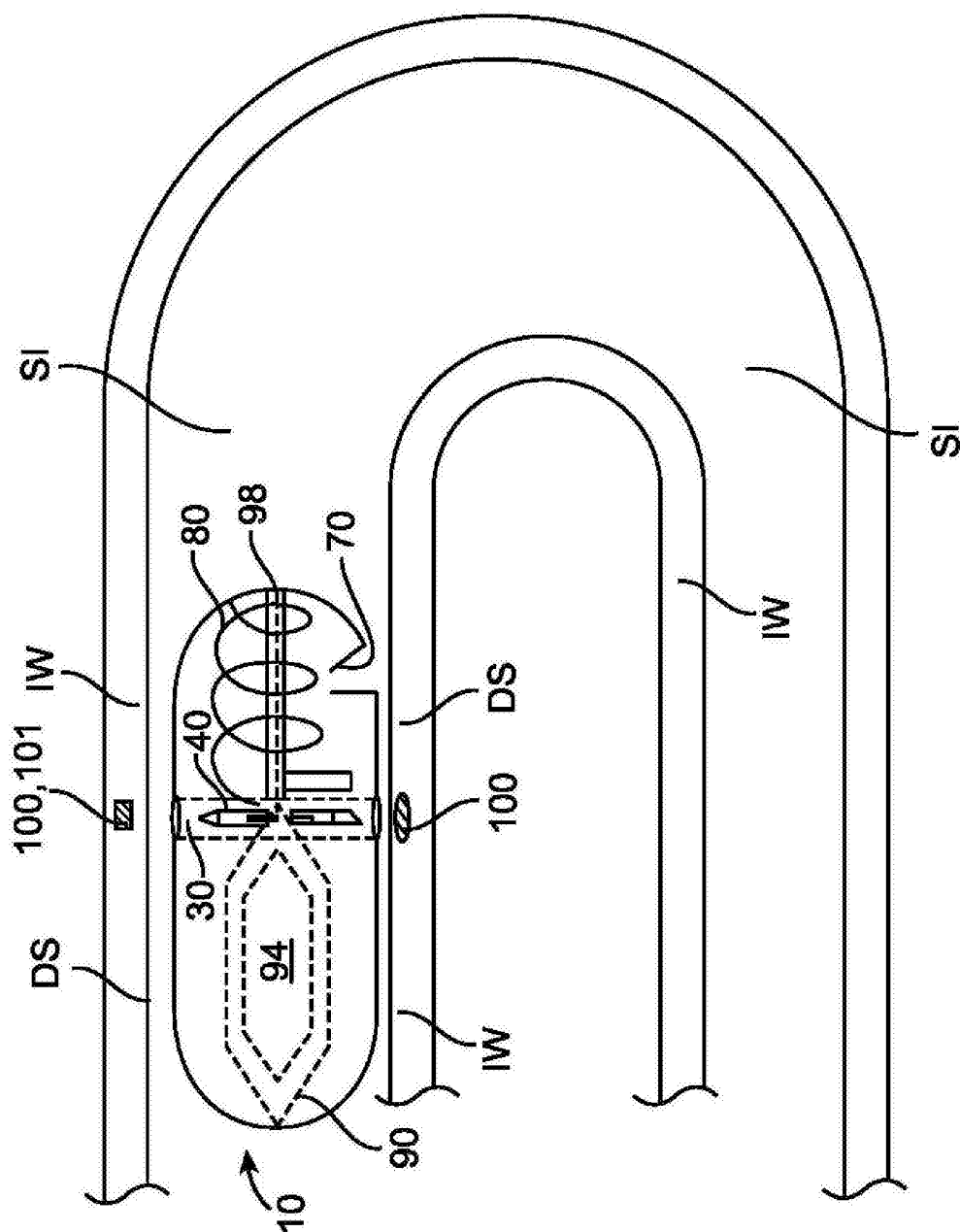


图8c

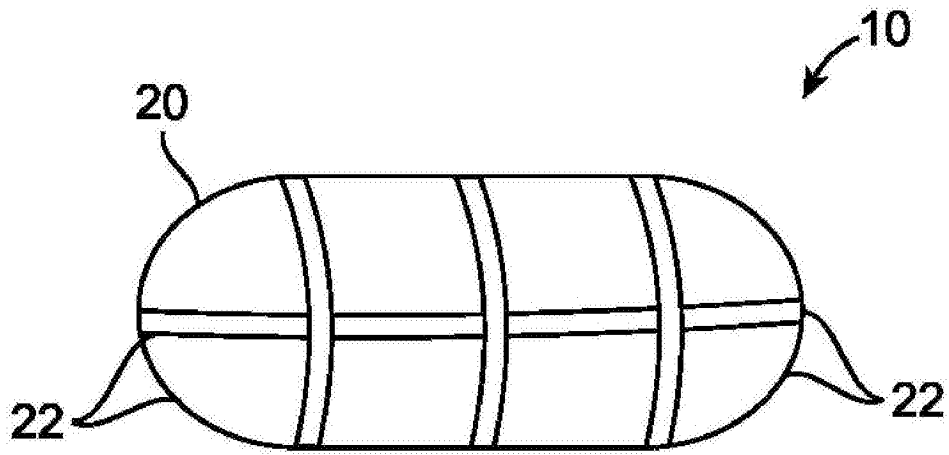


图9a

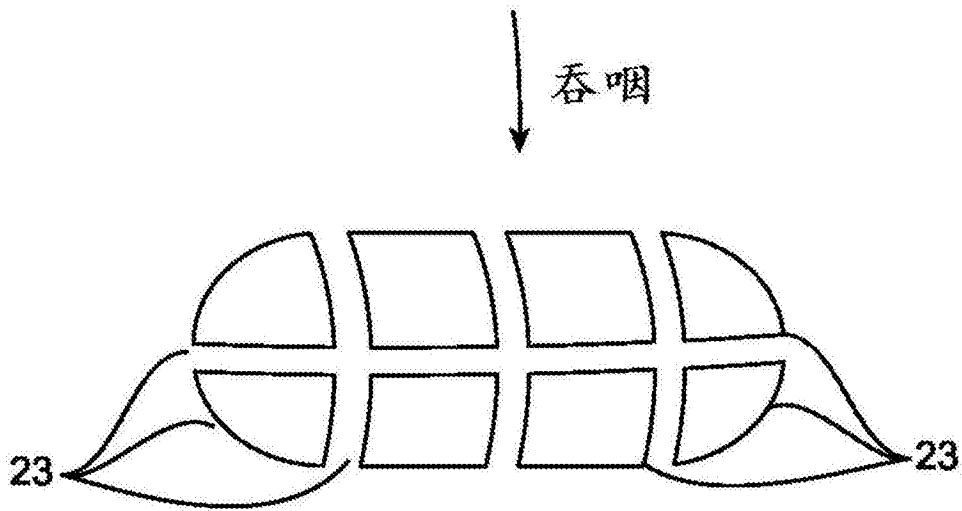


图9b

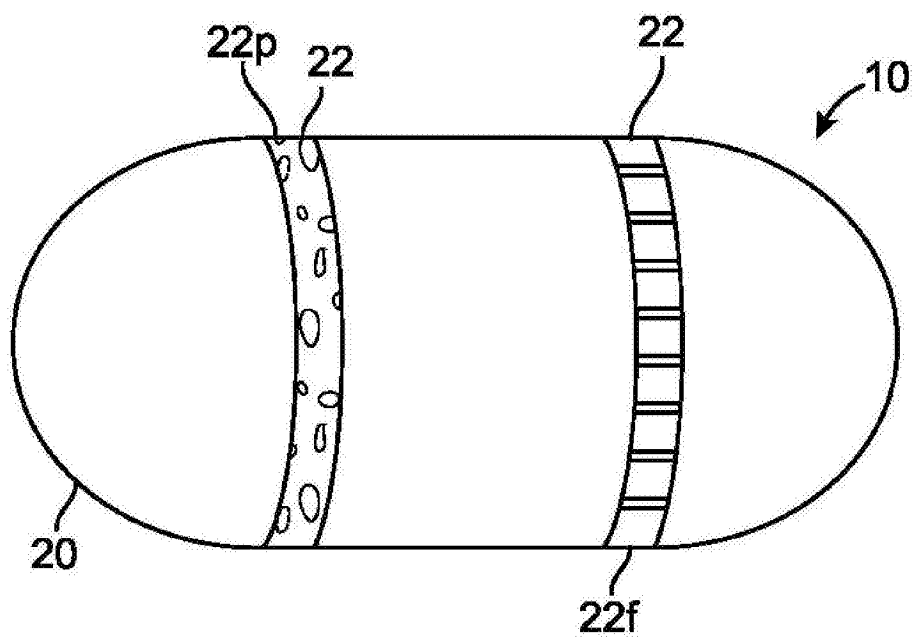


图10

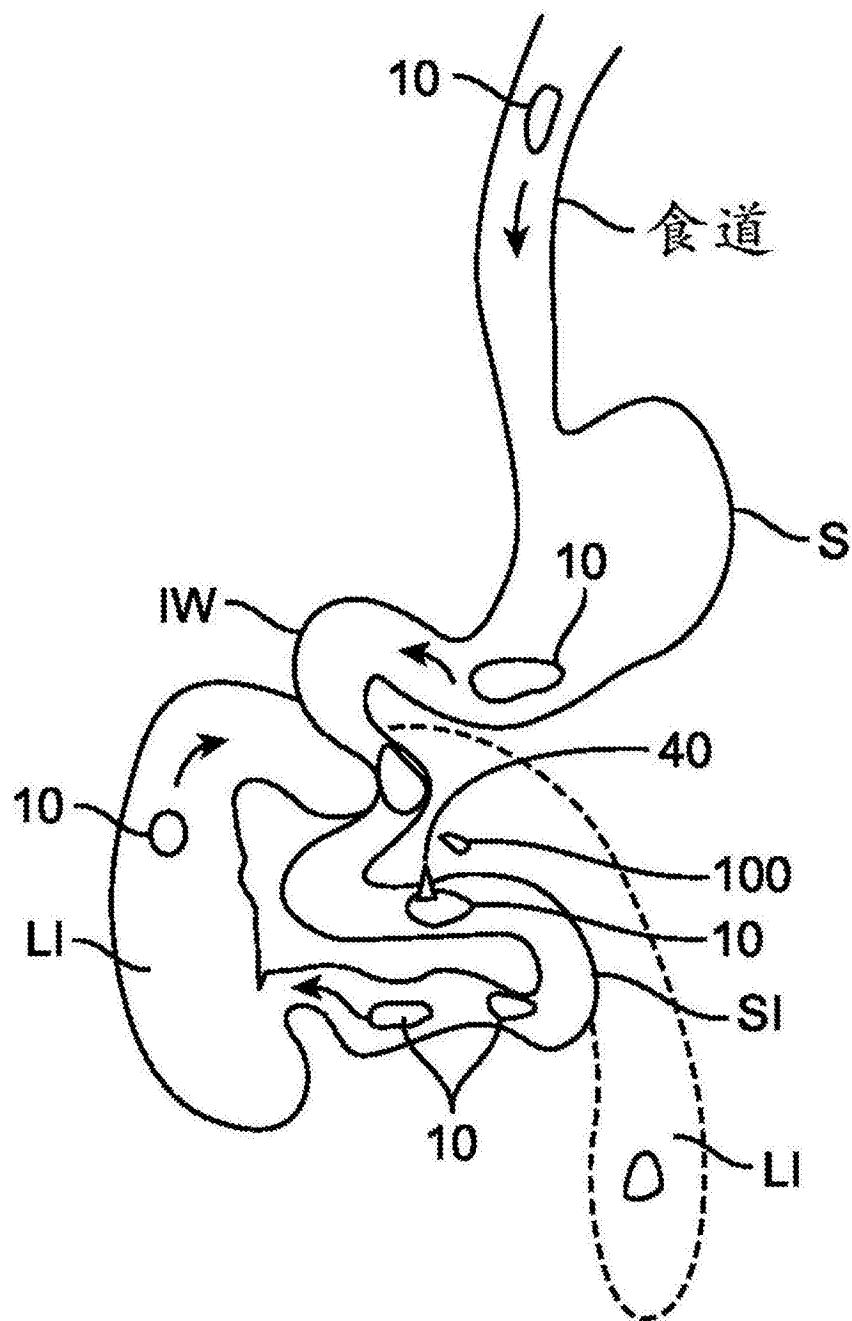


图11

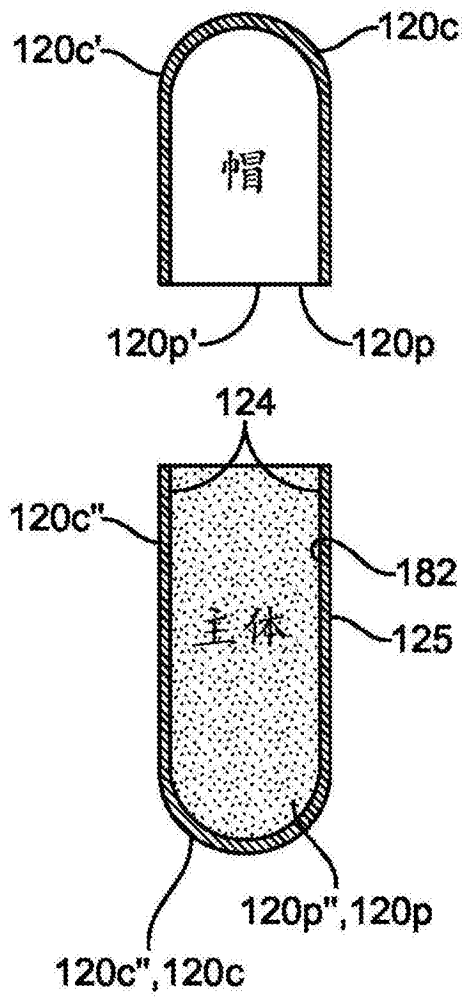


图 12a

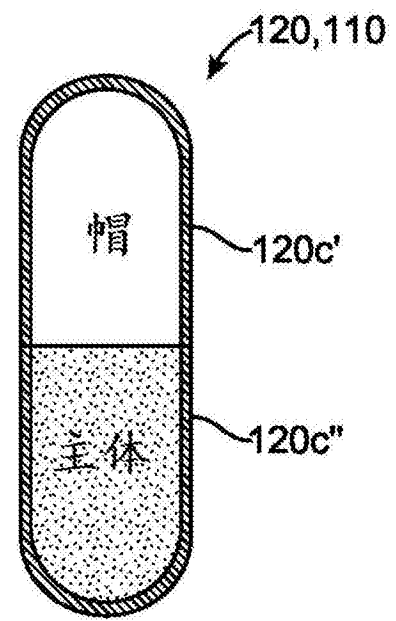
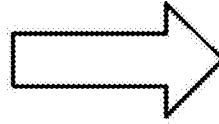


图 12b

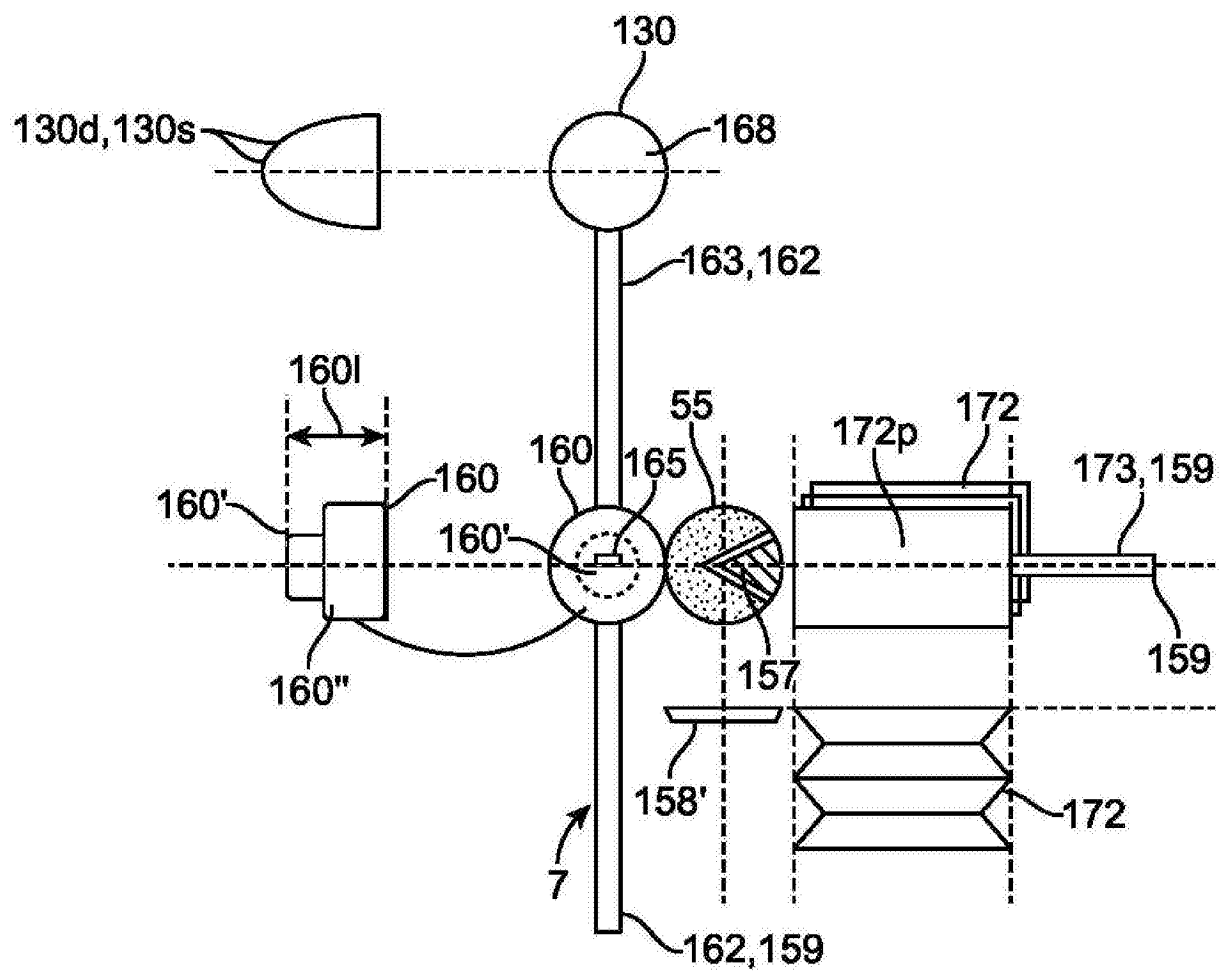


图13a

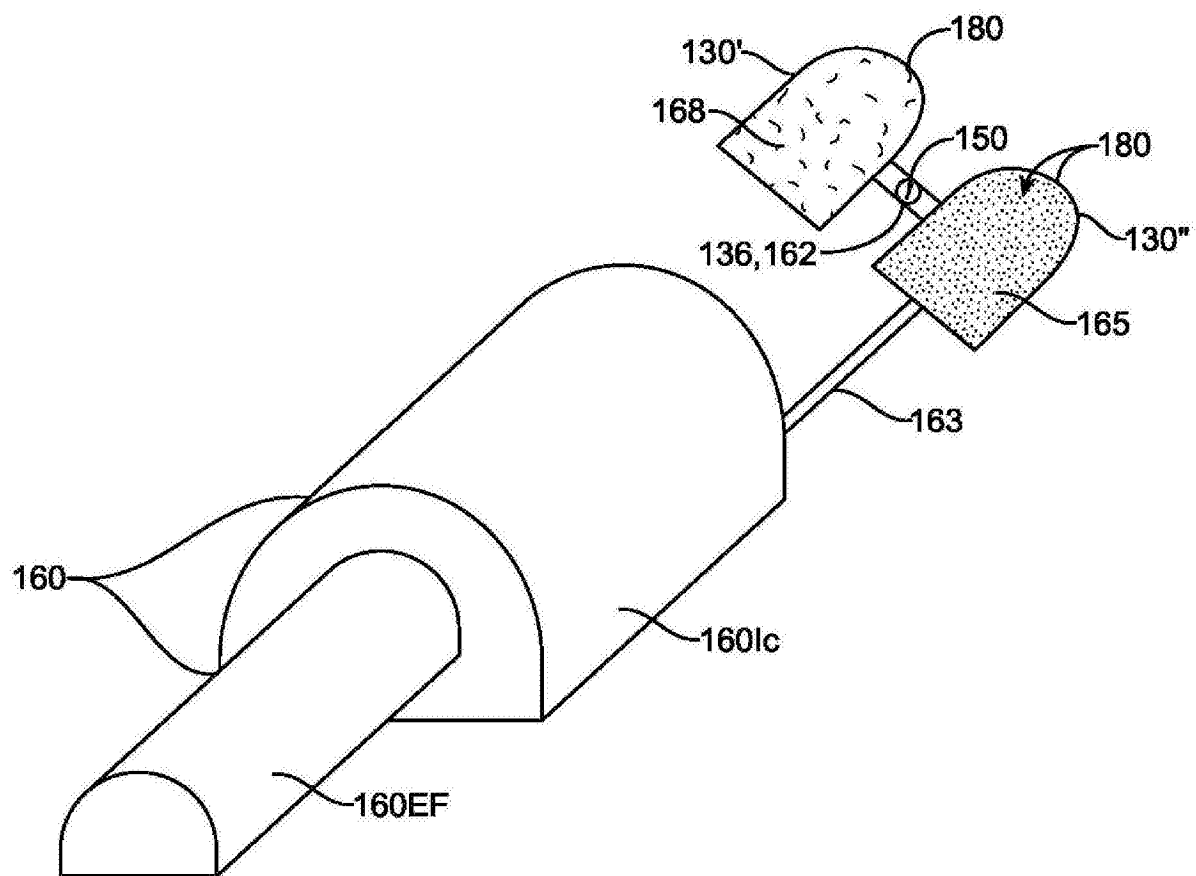


图13c

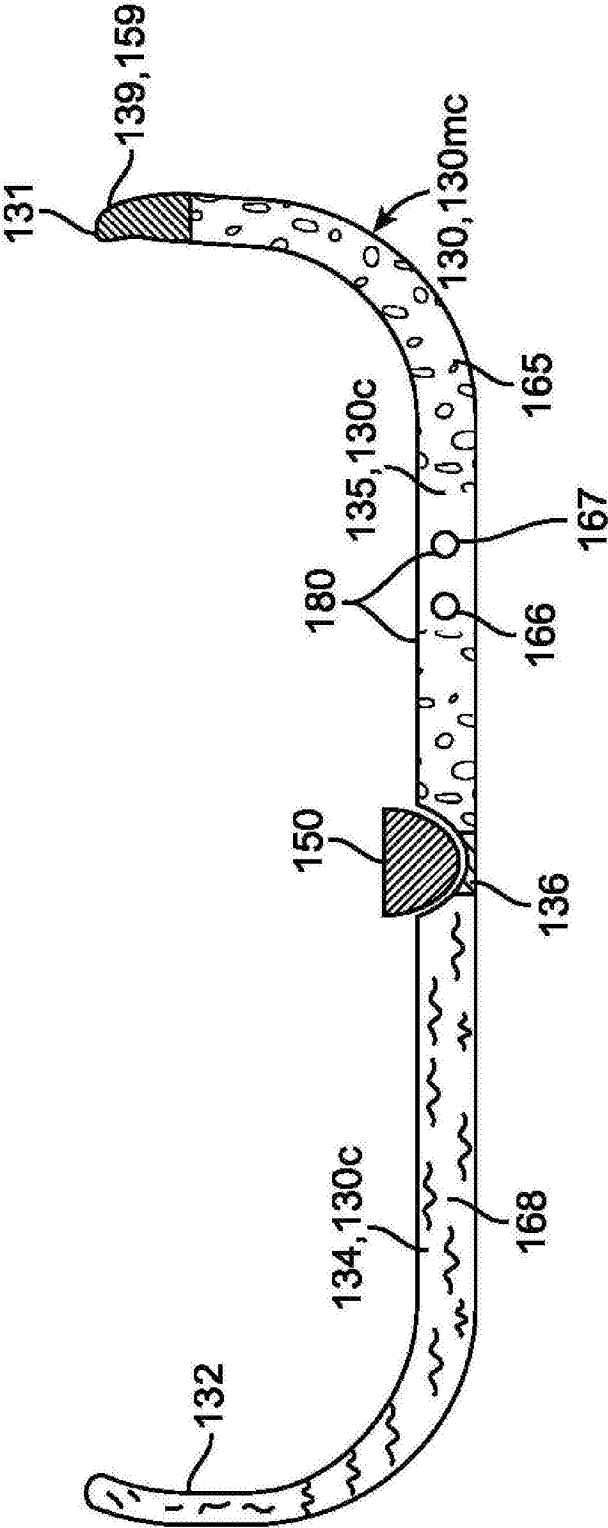


图14a

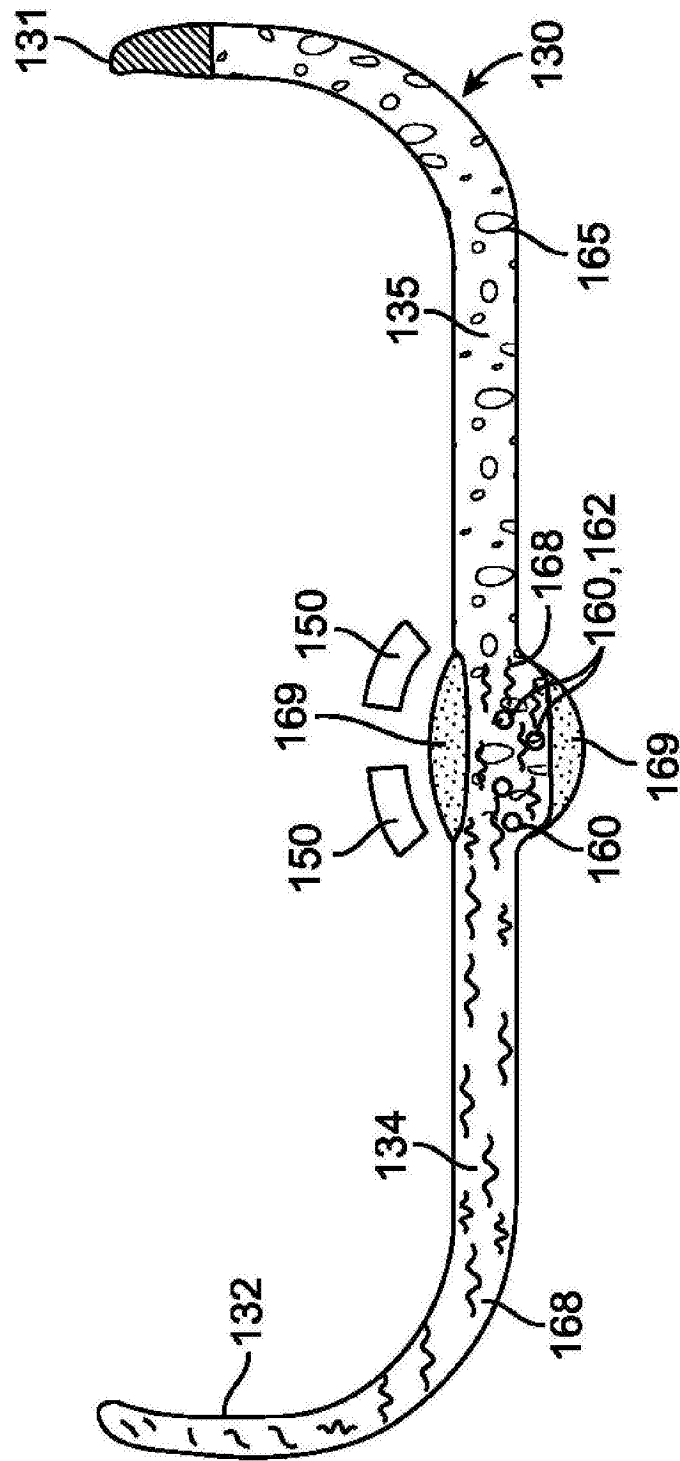


图14b

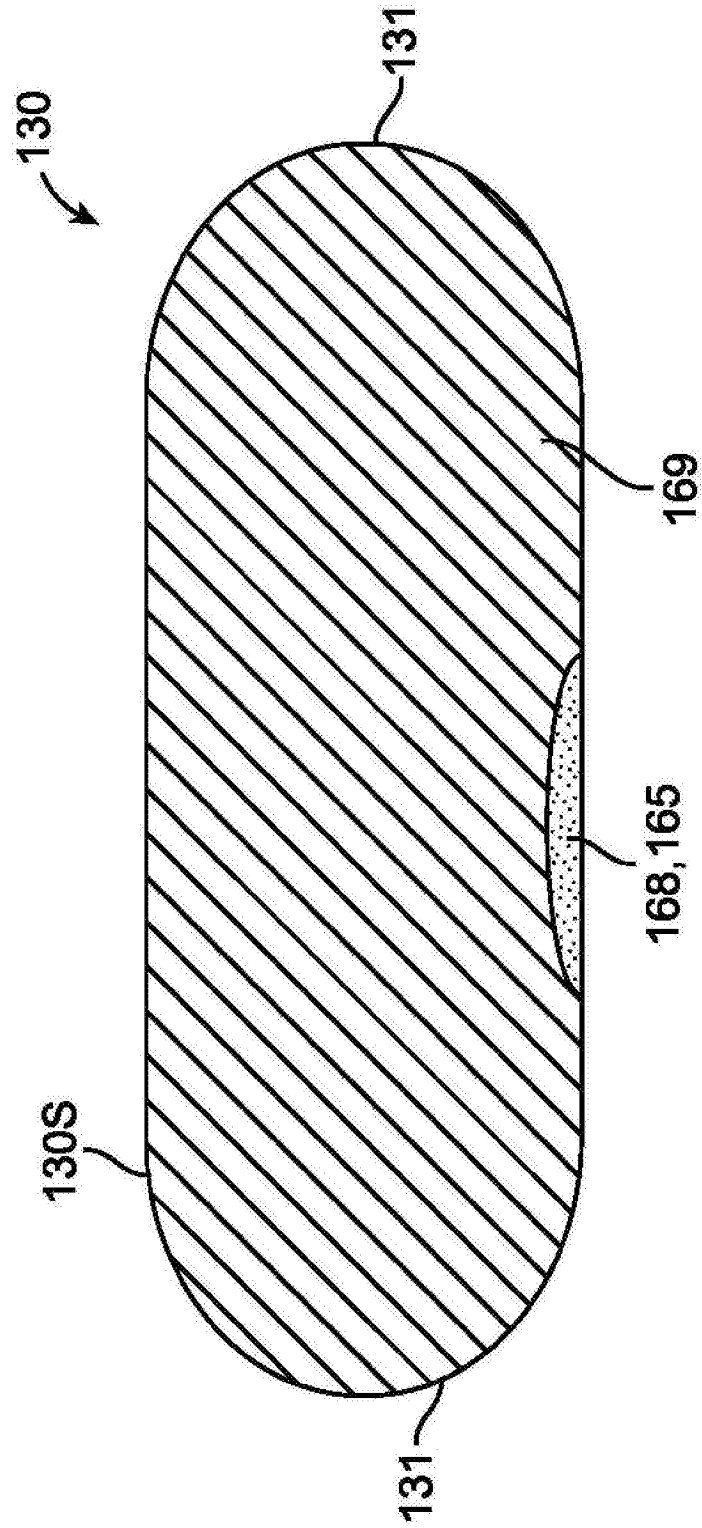


图14c

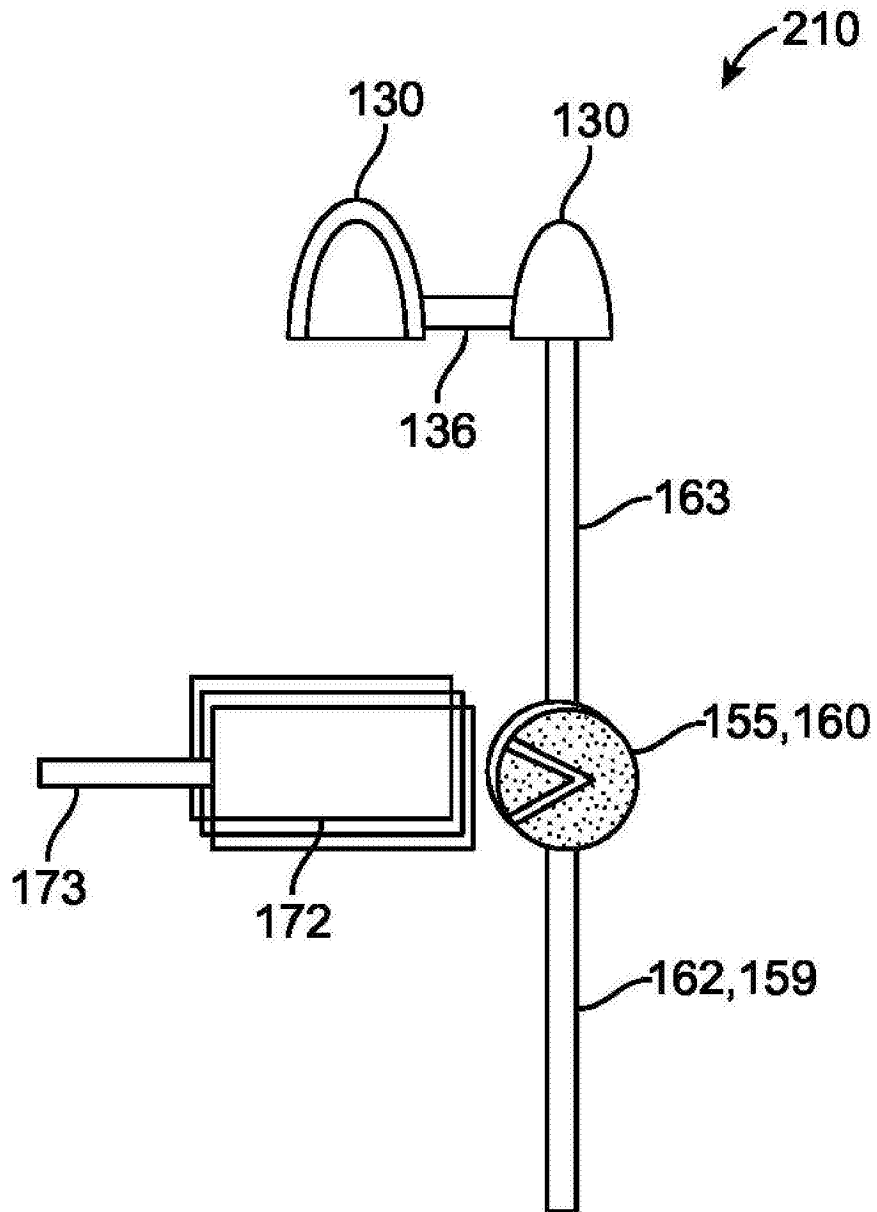


图15a

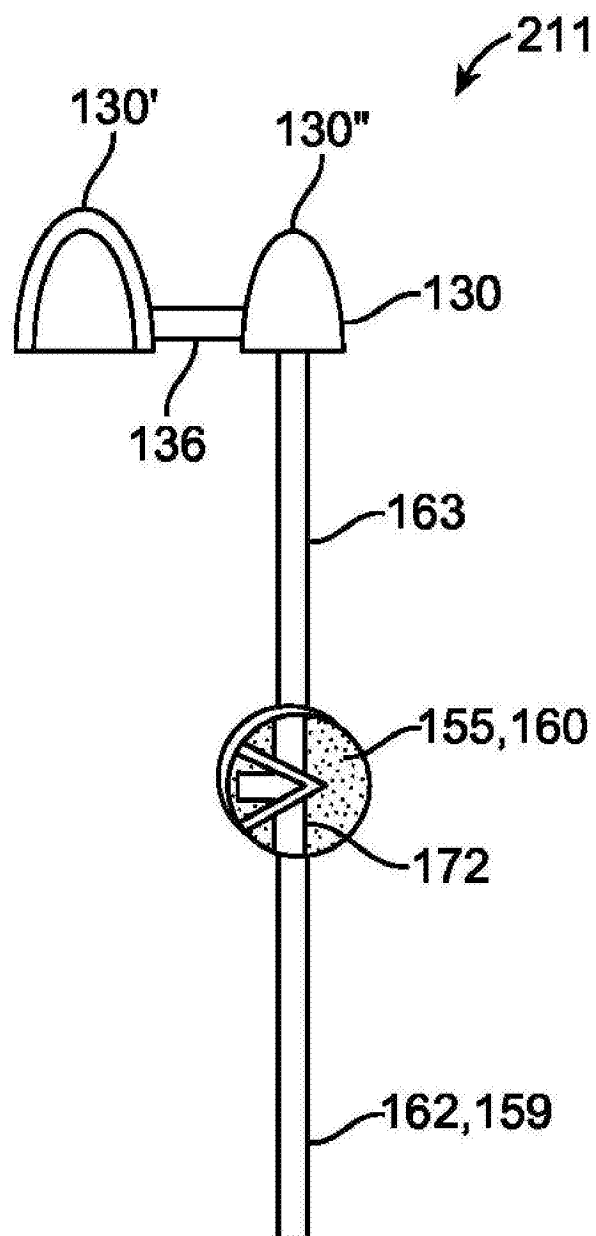


图15b

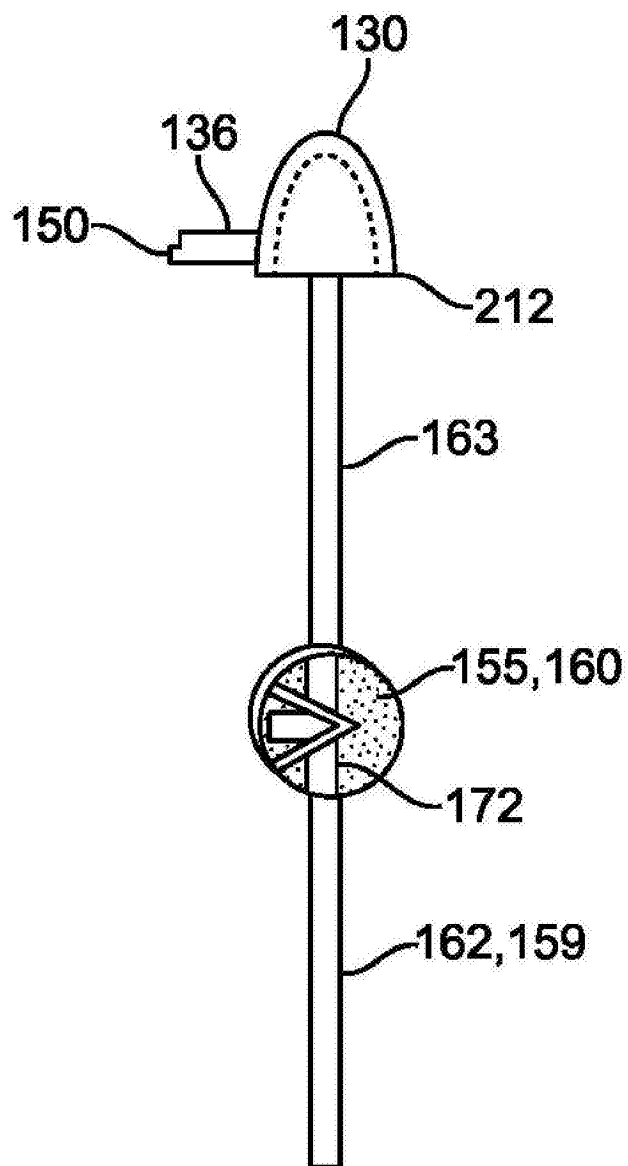


图15c

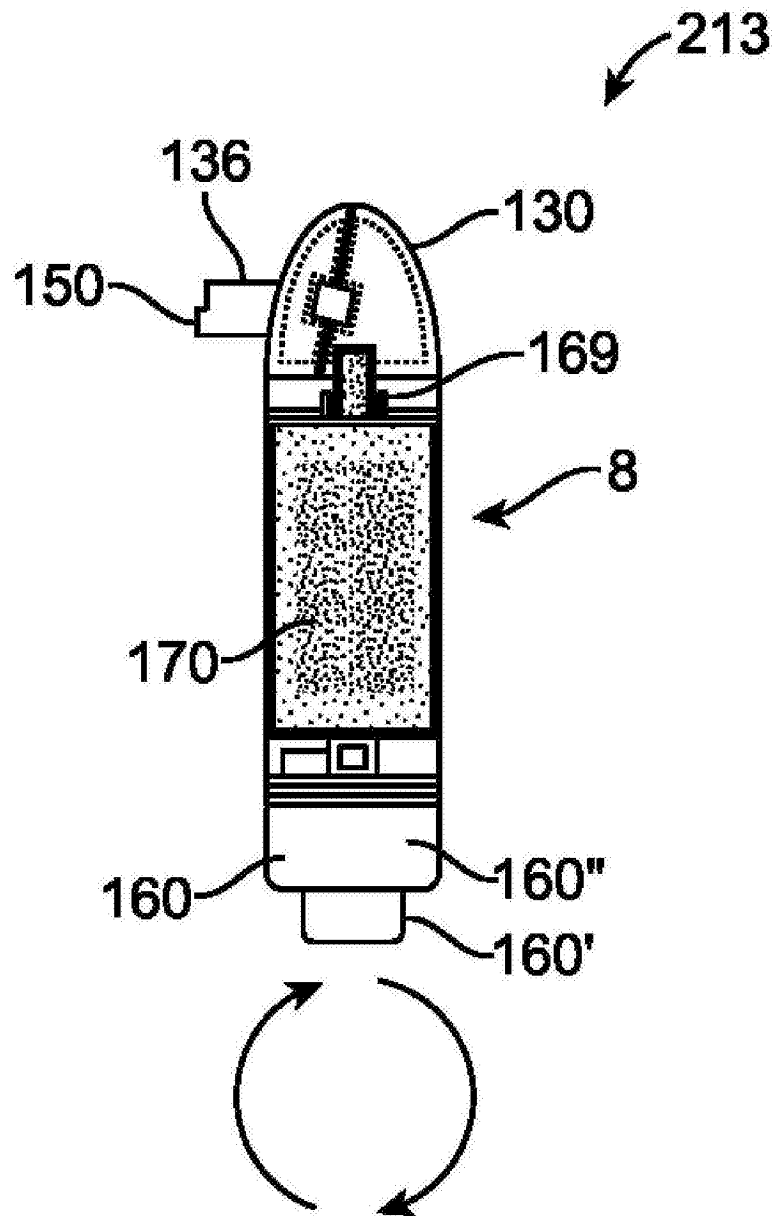


图15d

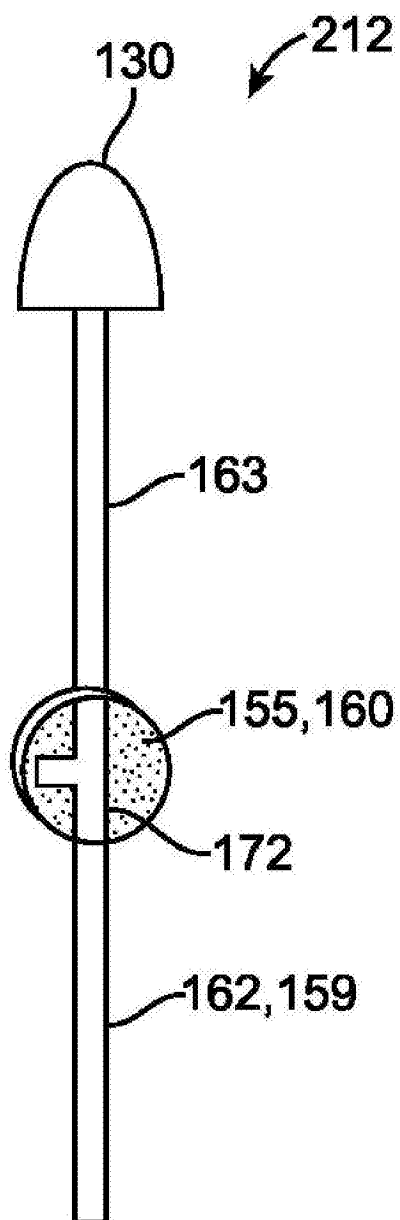


图15e

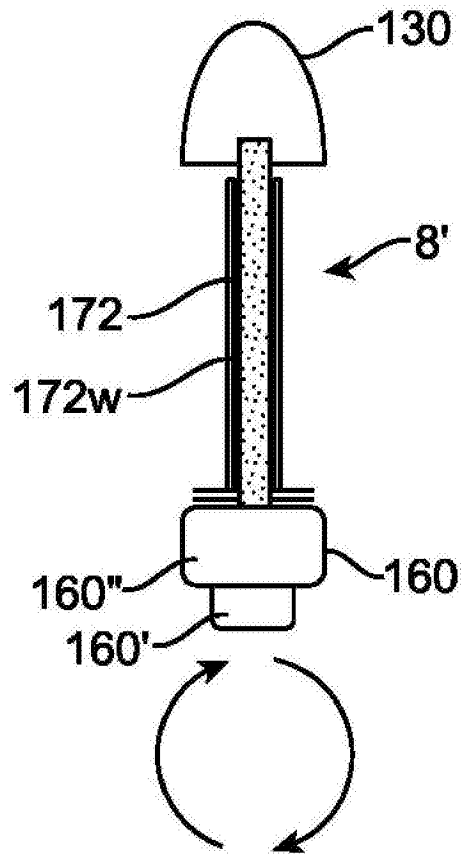


图15f

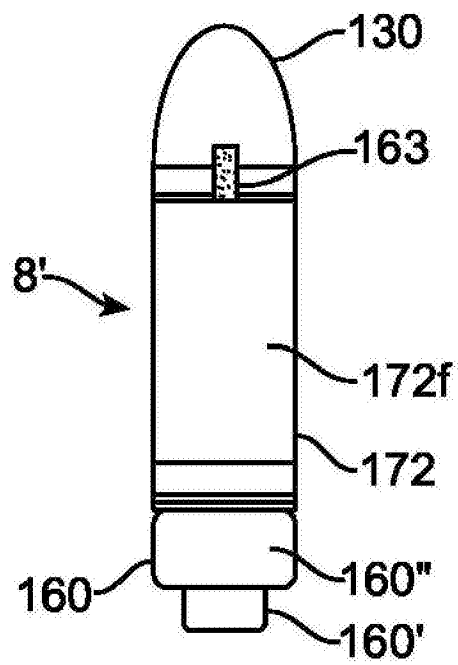


图15g

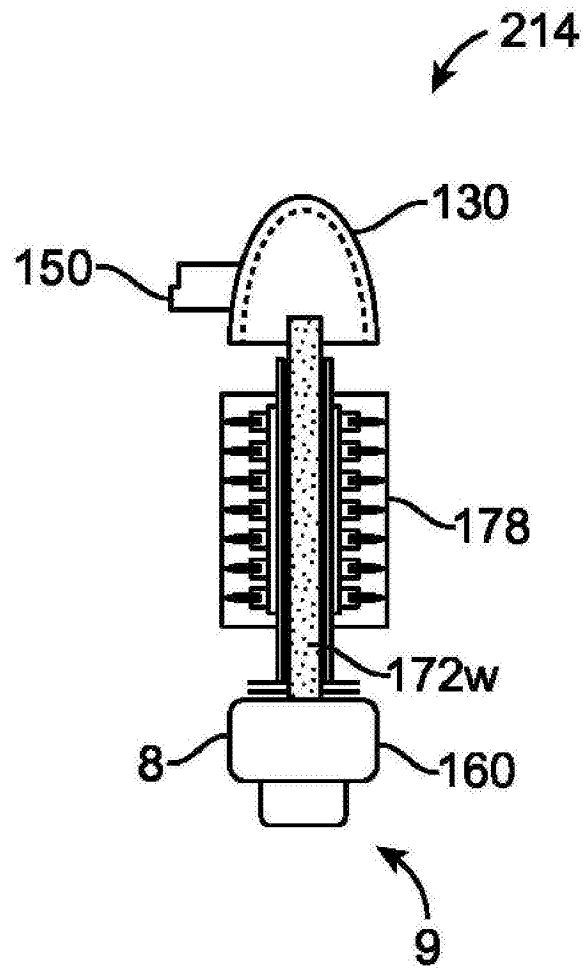


图16a

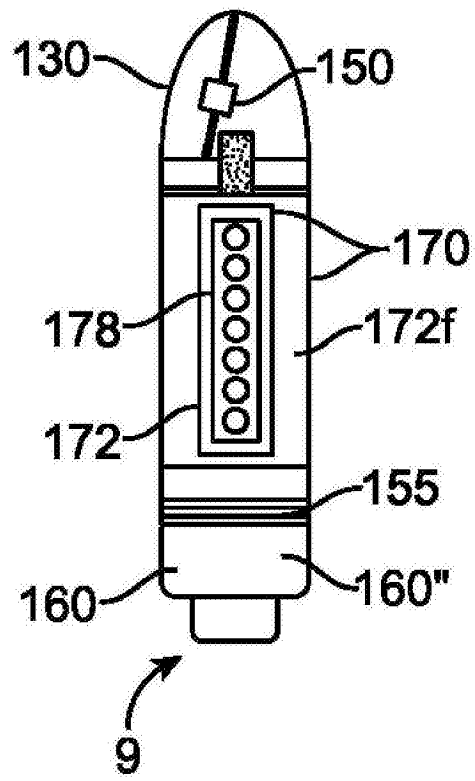


图16b

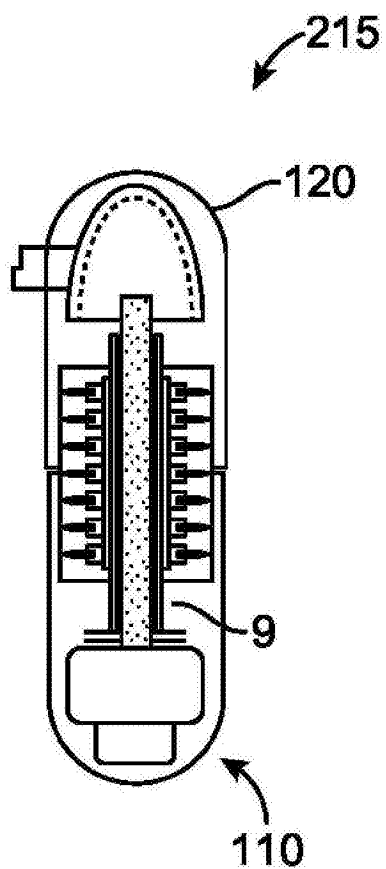


图17a

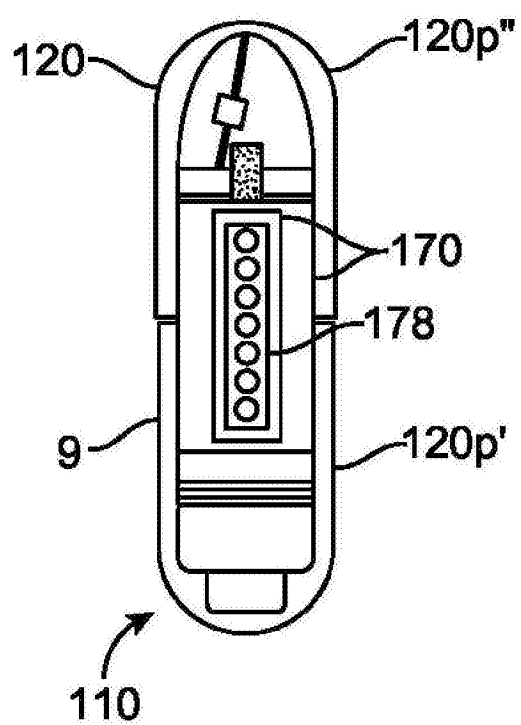


图17b

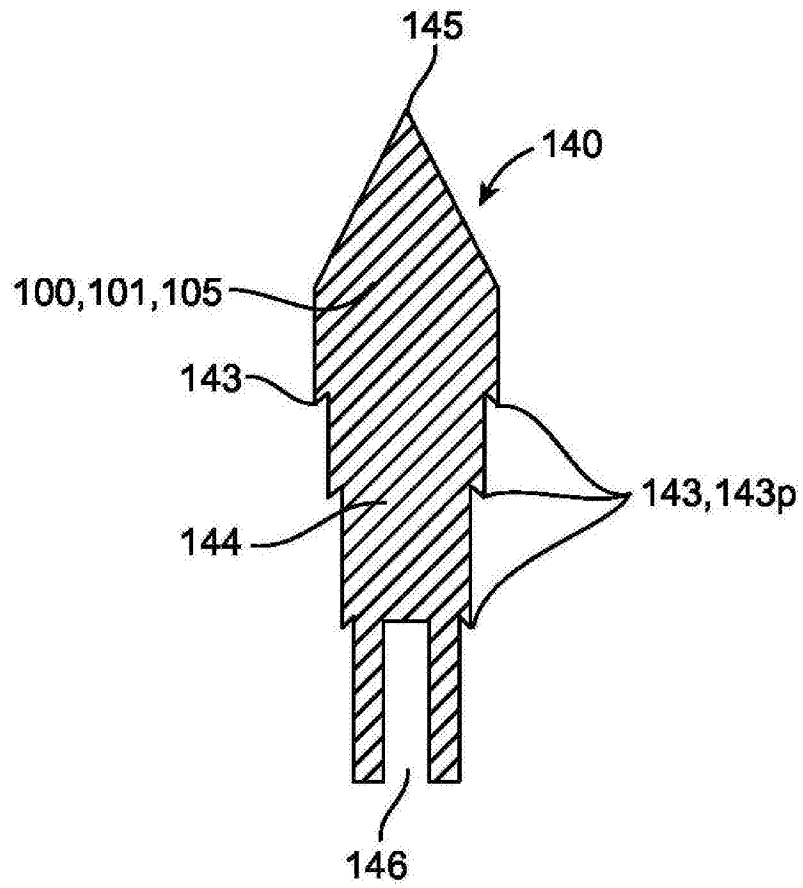


图18a

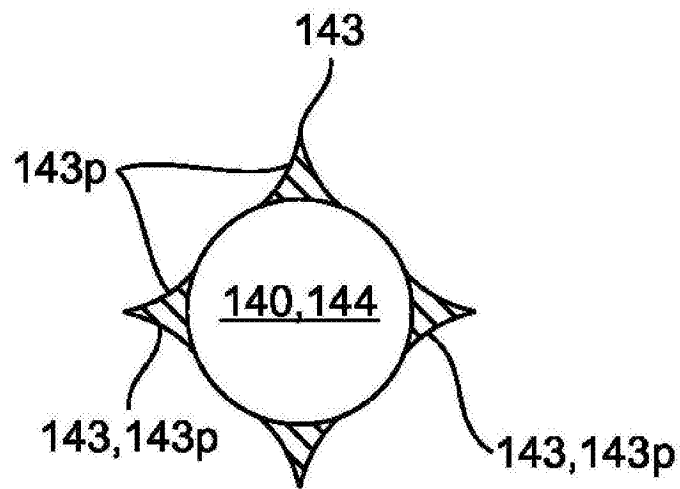


图18b

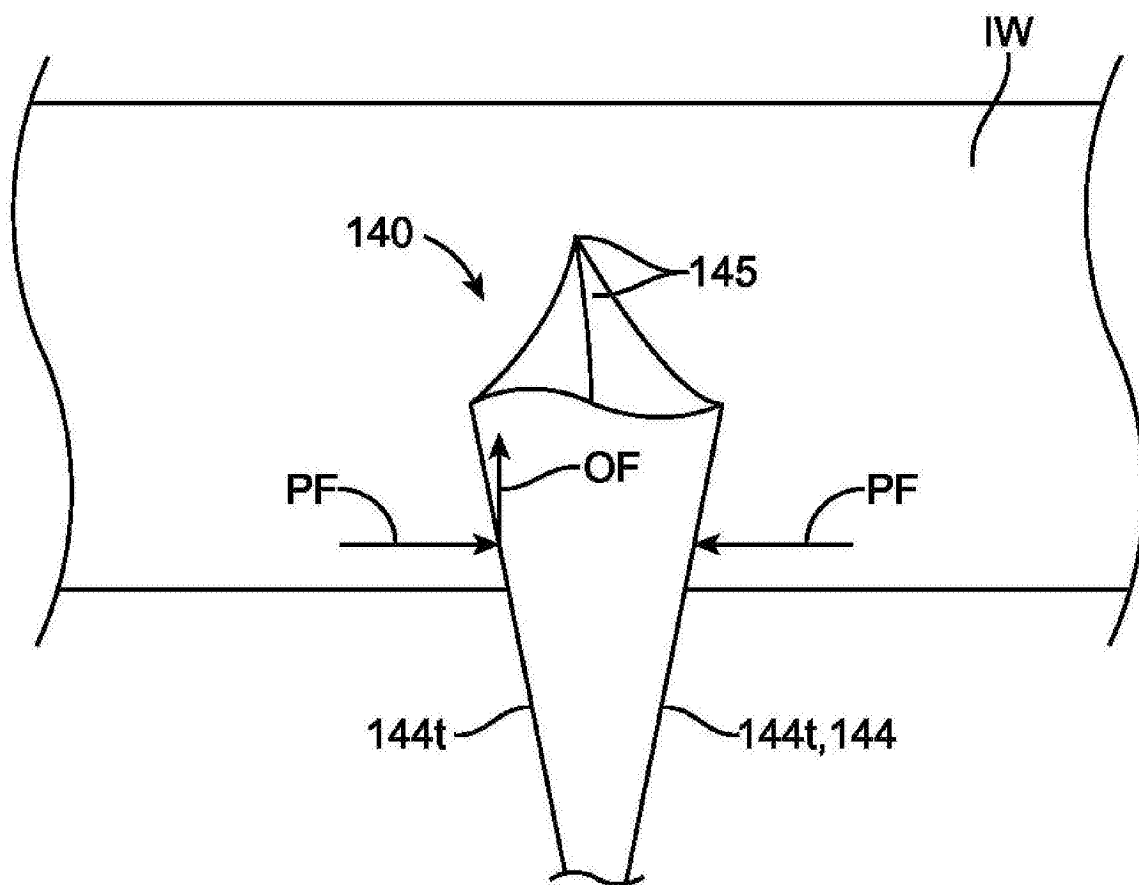


图18c

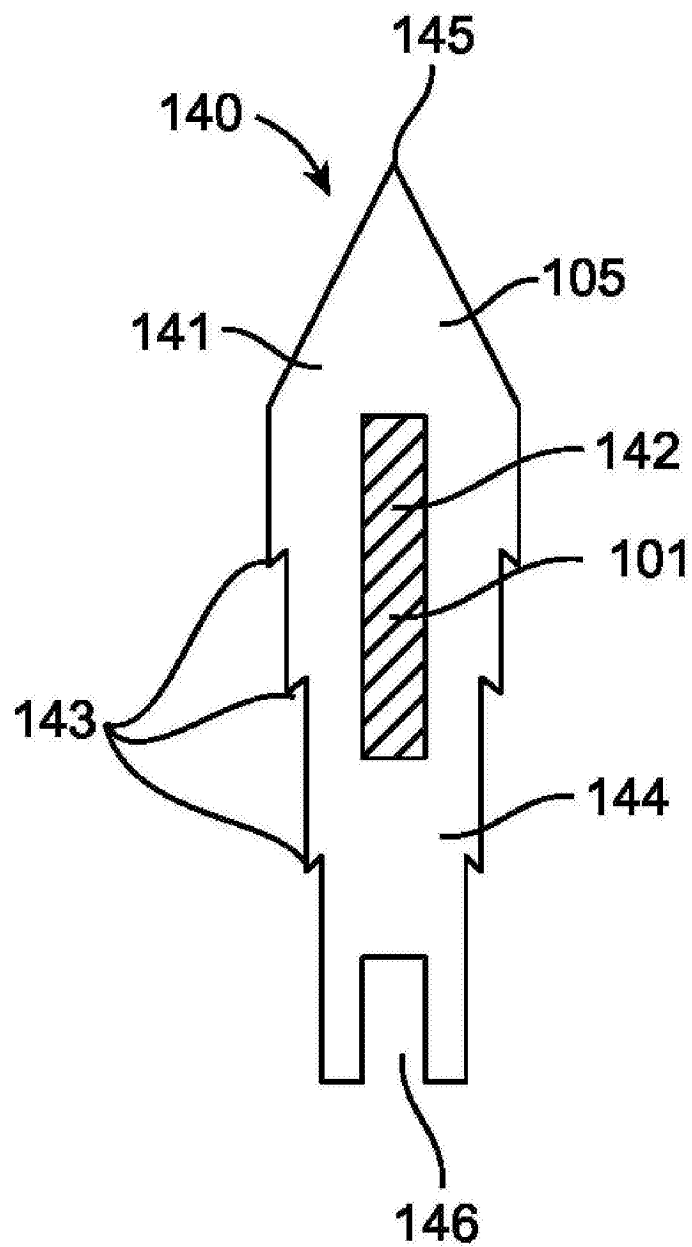


图18d

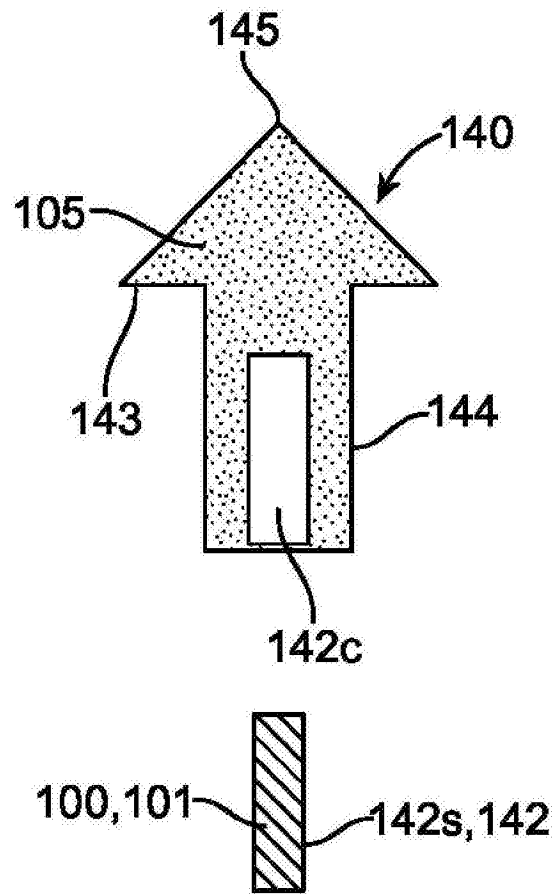


图18e

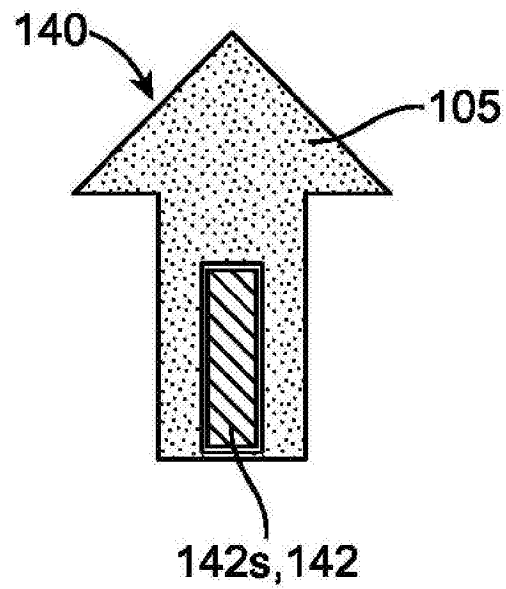


图18f

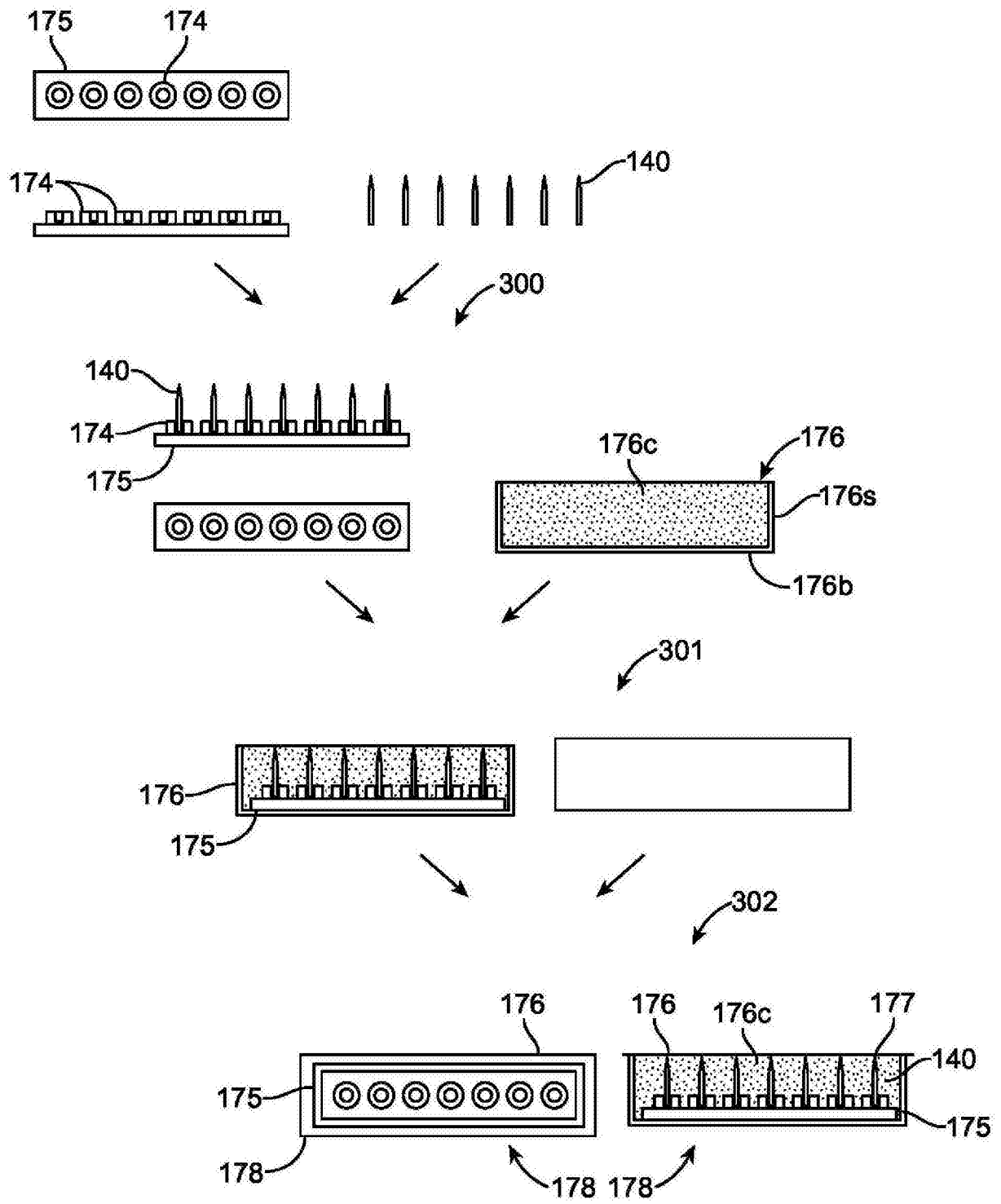


图19

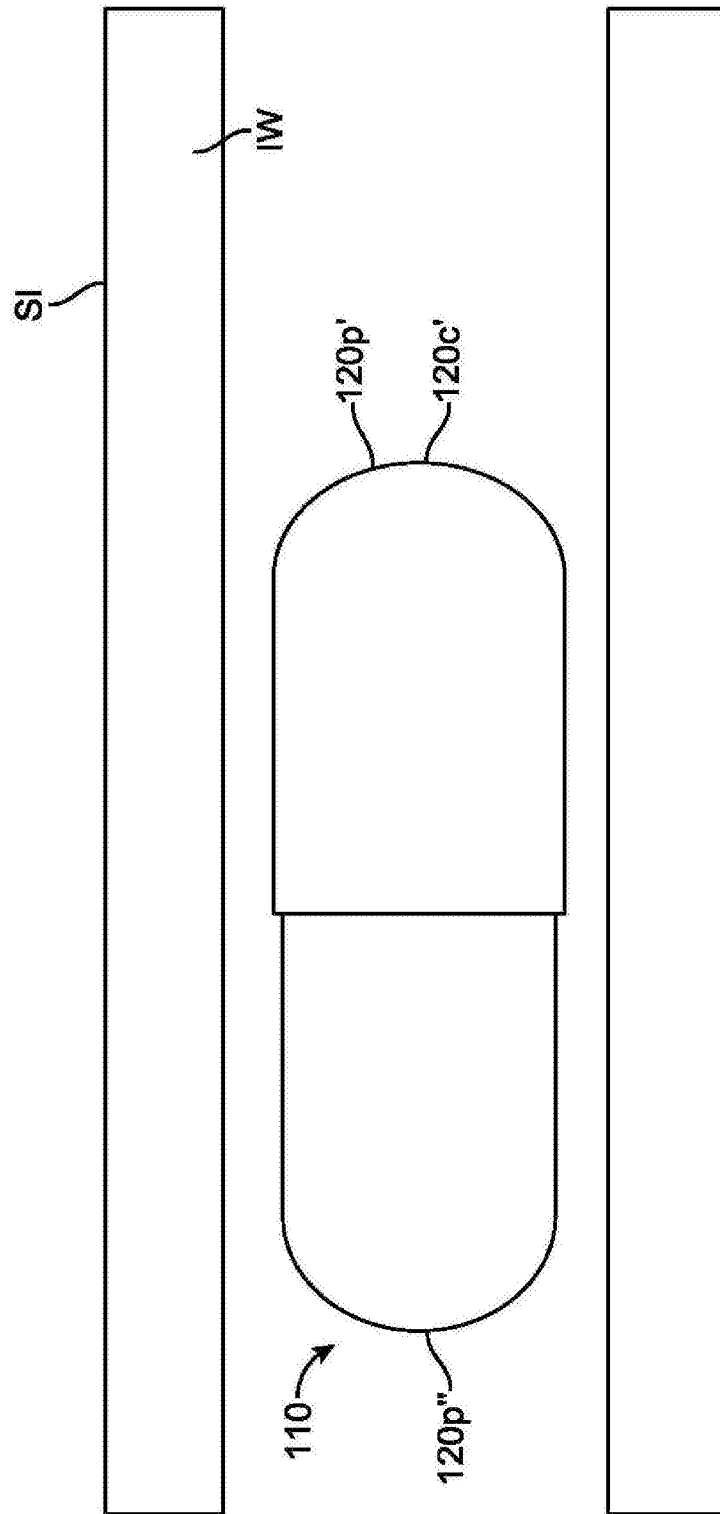


图20a

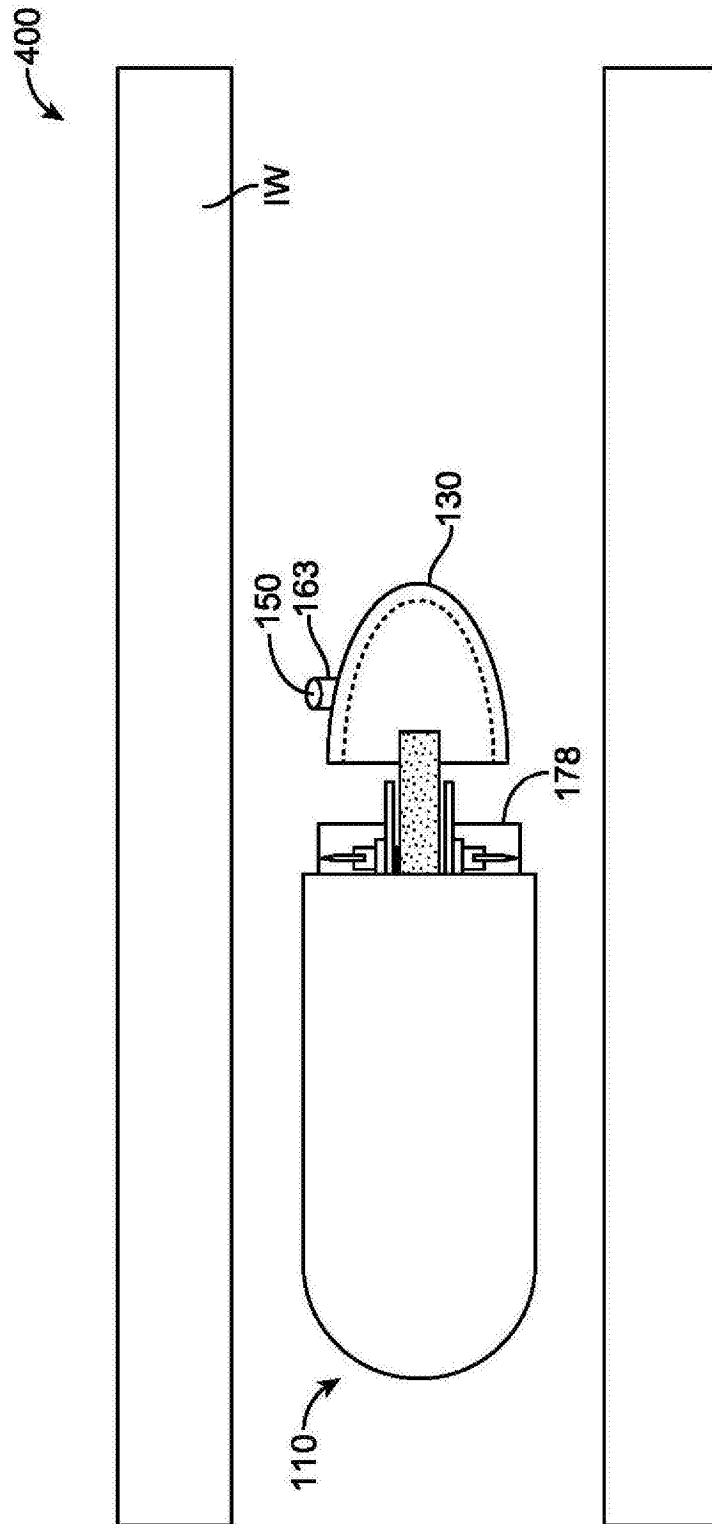


图20b

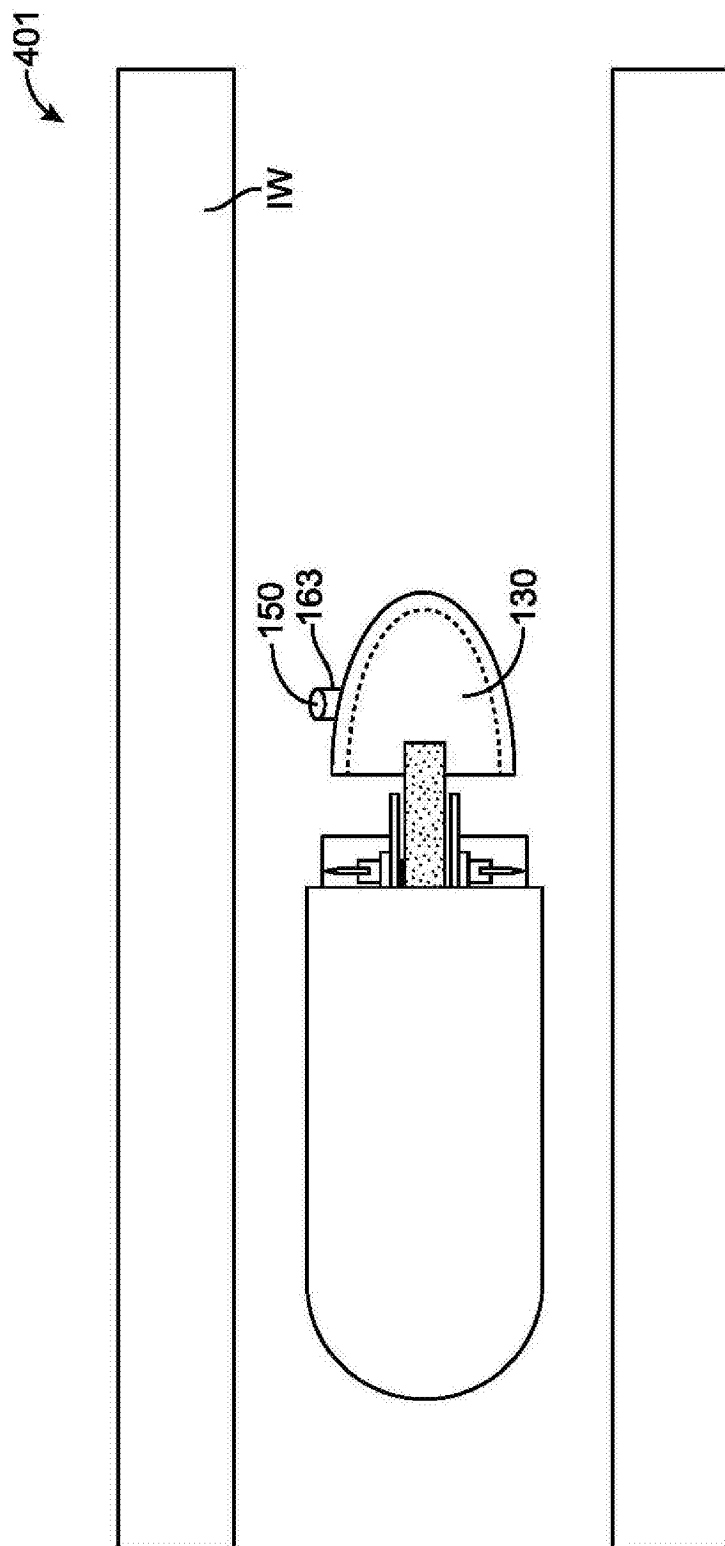


图20c

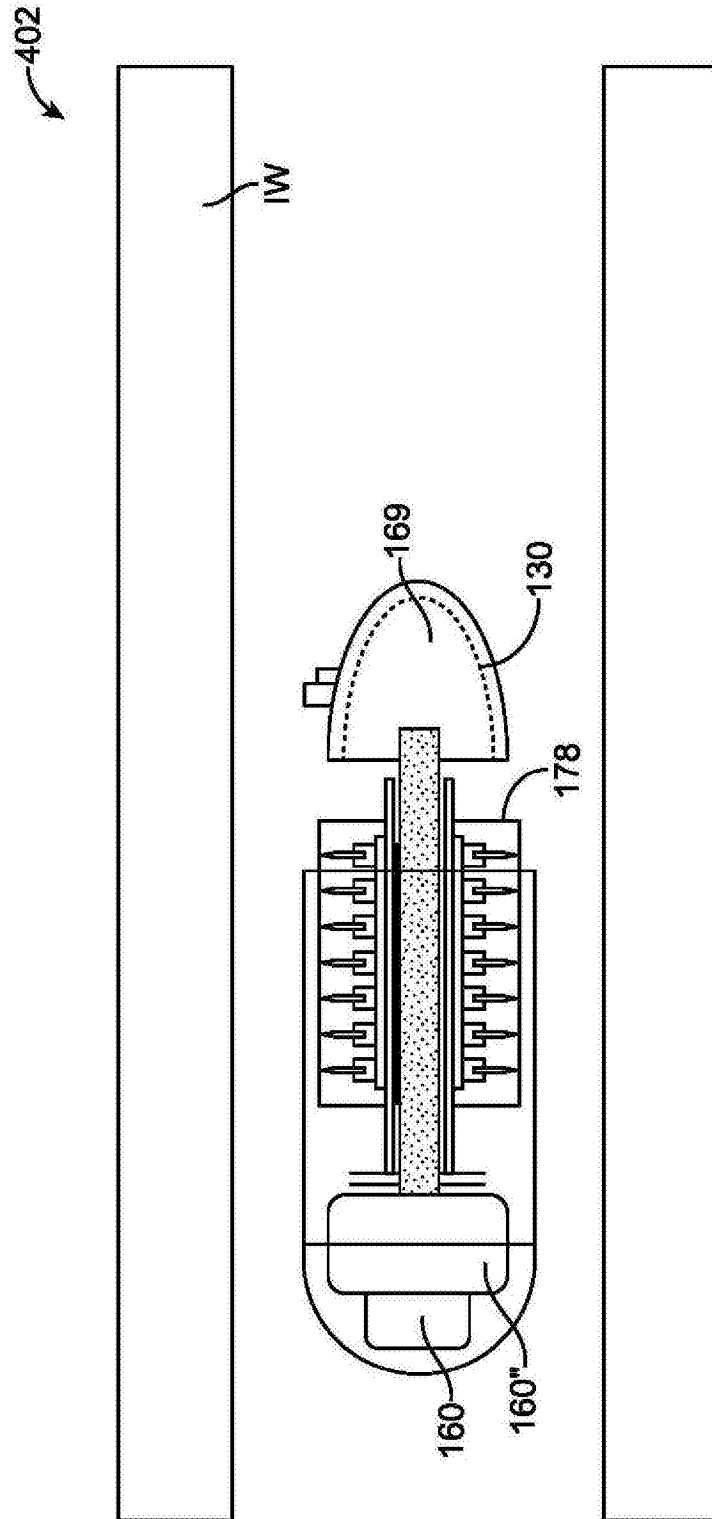


图20d

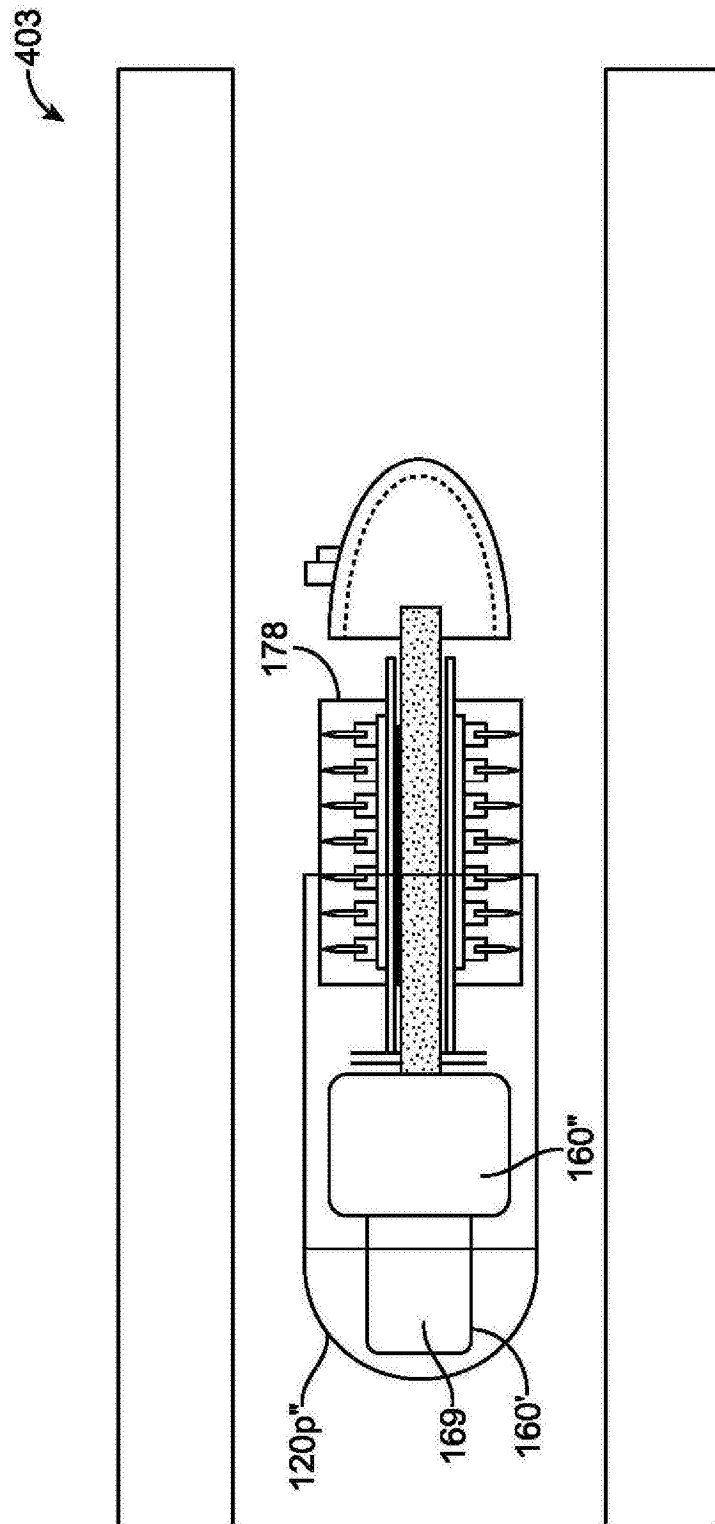


图20e

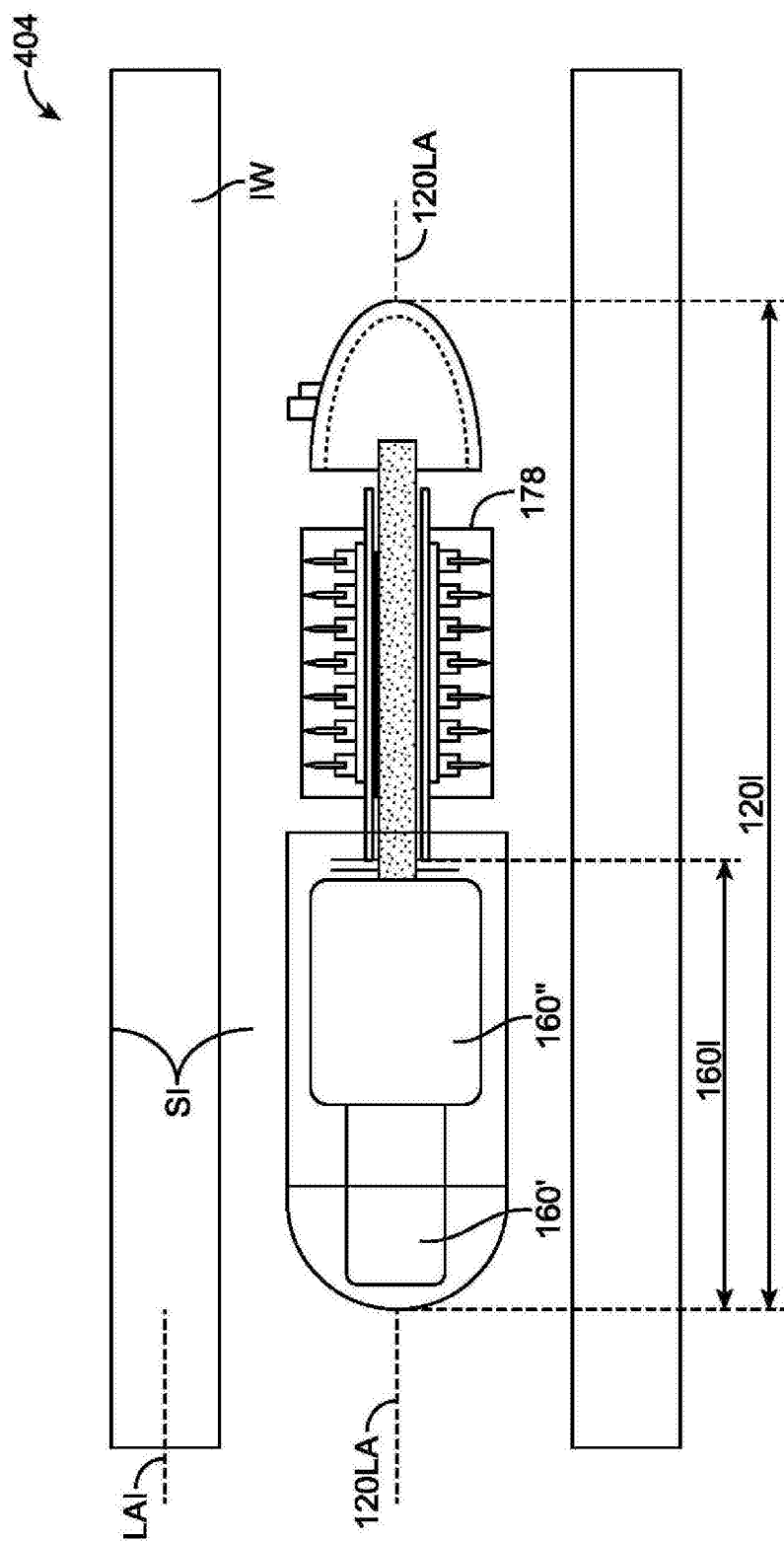


图 20f

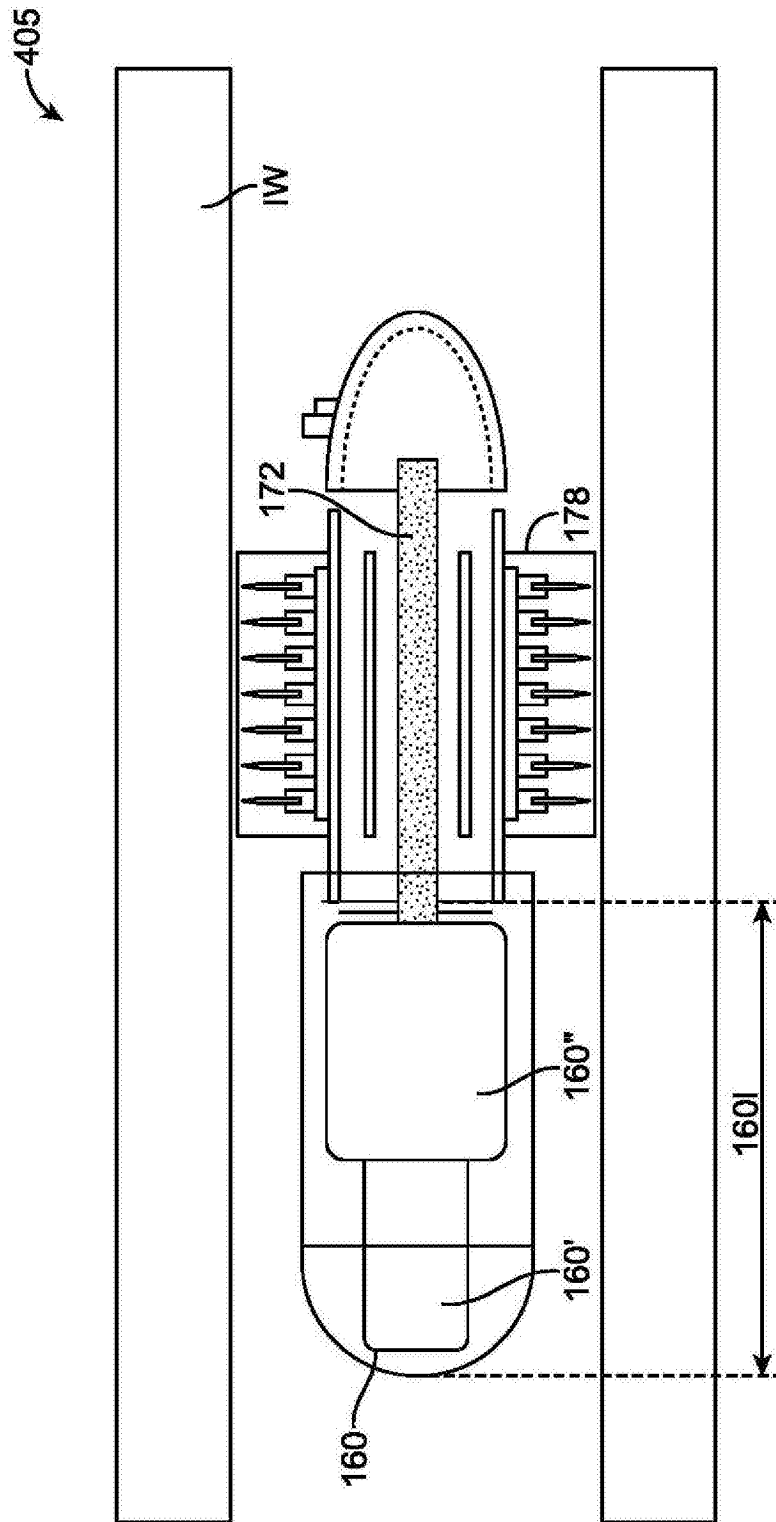


图20g

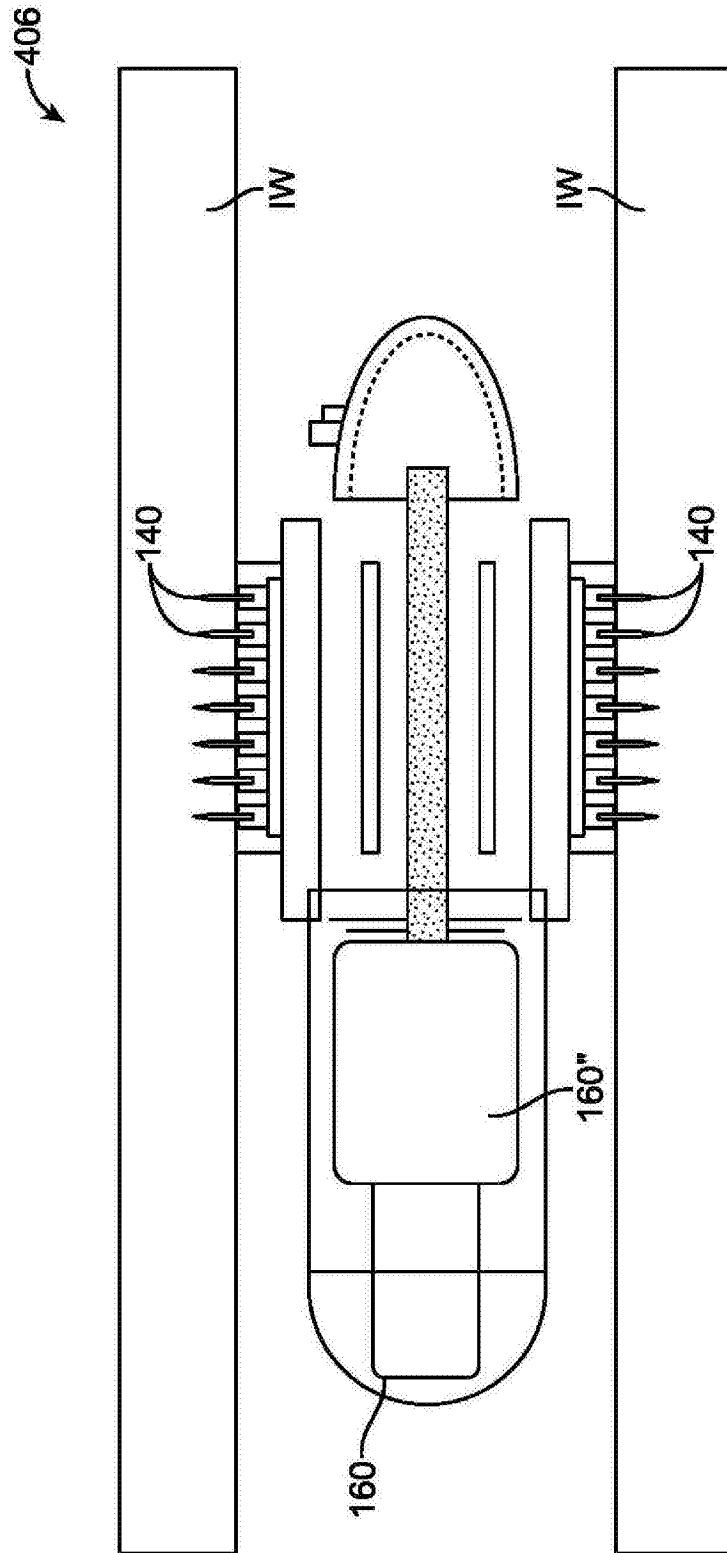


图20h

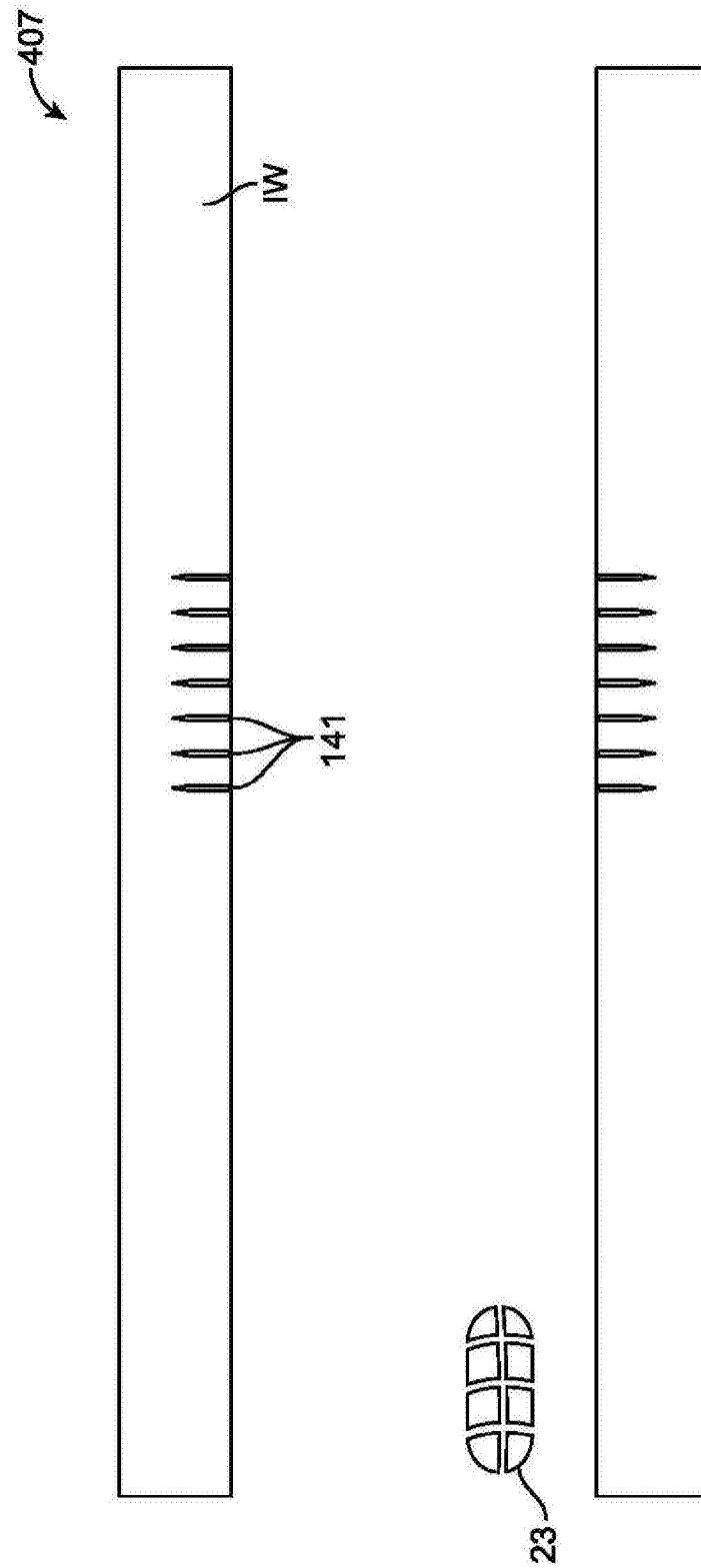


图20i

白细胞的来源		受体	靶细胞	功能
IL-18	-	IL20R	-	-
IL-20	活化的角质形成细胞和单核细胞	IL20R	-	调节角质形成细胞的增殖和分化
IL-21	活化的T辅助细胞、NK1细胞	IL21R	所有的淋巴细胞、树突细胞	类同刺激CD8 ⁺ T细胞的活化和增殖, 增强NK细胞毒性, 增强CD40 ⁺ 激活的B细胞增殖、分化和同种型转换, 促进Th17细胞的分化
IL-22	T辅助17细胞 (Th17)	IL22R	-	从上皮细胞产生防御反应, 激活STAT1和STAT3以及增加(从而暴露被激活, 有区别)
IL-23	巨噬细胞、树突细胞	IL23R	-	维持IL-17产生细胞群, 增加血管生成但减少CD8 ⁺ T-细胞存活
IL-24	发育细胞、角质形成细胞、单核细胞、T细胞	IL20R	-	通过影响细胞存活、炎症细胞因子表达在肿瘤抑制、伤口愈合和银屑病中起重要作用
IL-25	T细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、树突细胞、嗜碱性粒细胞、黏膜上皮细胞	LY6E	-	诱导产生刺激嗜酸性粒细胞增殖的IL-4、IL-5和IL-13
IL-26	T细胞、单核细胞	IL26R1	-	增强上皮细胞上的IL-10和IL-8的分泌和CD44的细胞表面表达
IL-27	巨噬细胞、树突细胞	IL27RA	-	调节B淋巴细胞和T淋巴细胞活性
IL-28	-	IL28R	-	在免疫防御病毒方面起作用
IL-29	-	-	-	在免疫防御病毒方面起作用
IL-30	-	-	-	打破一个IL-27样
IL-31	Th2细胞	IL31RA	-	可能在皮肤炎症中起作用
IL-32	-	-	-	诱导单核细胞和巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-8和CXCL2
IL-33	-	-	-	诱导辅助T细胞产生2型细胞因子
IL-35	调节T细胞	-	-	抑制T辅助细胞存活
IL-36	-	-	-	调节DC和T细胞反应

图22a: 每30天以300 mg剂量递送的苏金单抗的模拟人类血浆浓度曲线

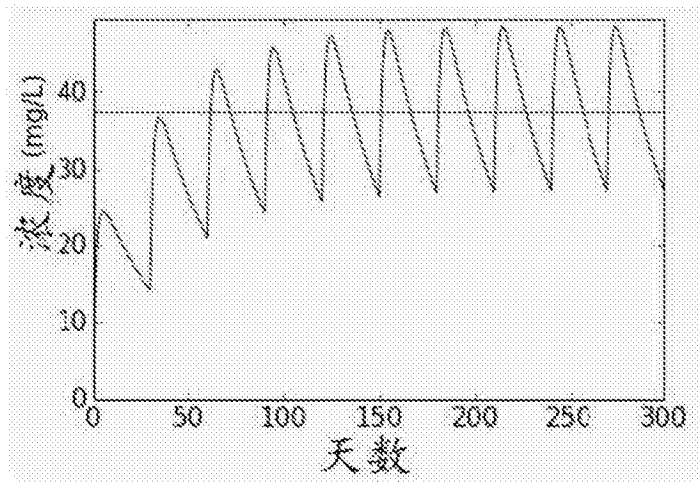


图22b: 每天以10 mg剂量递送的苏金单抗的模拟人类血浆浓度曲线

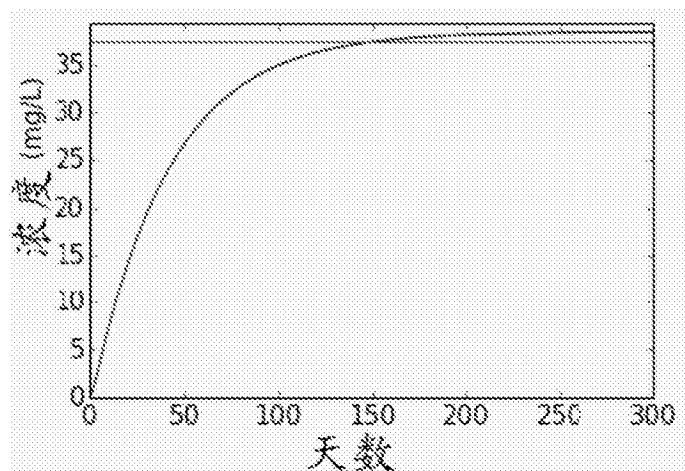


图23a: 每两周以280 mg剂量递送的Brodalumab的模拟人类血浆浓度曲线

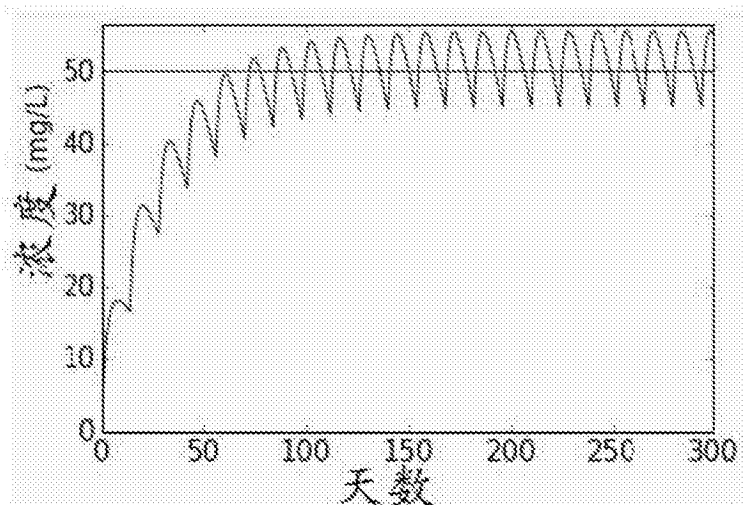


图23b: 每天以20 mg剂量递送的Brodalumab的模拟人类血浆浓度曲线

