



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101945613 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 13

(21) 申请号 200980105514. 0

(22) 申请日 2009. 02. 11

(30) 优先权数据

61/029, 447 2008. 02. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 08. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2009/050553 2009. 02. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/104110 EN 2009. 08. 27

(73) 专利权人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 J·希米朱

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 康正德 刘鹏

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

A61B 5/07(2006. 01)

A61M 31/00(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2005/024687 A1, 2005. 03. 17, 全文.

W0 2006/021932 A1, 2006. 03. 02, 全文.

W0 2006/056944 A1, 2006. 06. 01, 全文.

US 2005/0147559 A1, 2005. 07. 07, 说明书第
0041、0062 段, 附图 3.

审查员 王玮

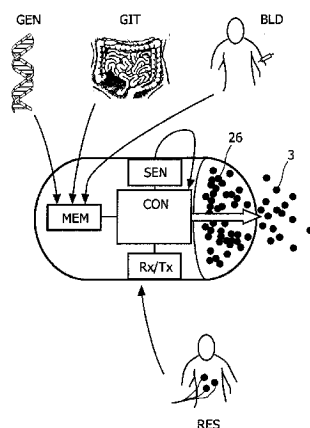
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

为患者用药

(57) 摘要

本发明涉及一种为患者用至少一种药物 (3) 的方法和电子药丸 (20), 其中根据患者的至少一个个体参数确定药物的输运方案。所述个体参数可特别地涉及患者的基因型 (GEN) 或者表型并且例如包括在胃肠道 (GIT) 中蛋白的分布。可选地, 可基于电子药丸或者外部设备在经过胃肠道期间的测量调节所述个体参数。



1. 一种为患者 (1) 用至少一种药物 (3) 的电子药丸, 包括储药器 (26) 和用于对来自所述储药器的药物以根据患者的至少一个个体参数确定的输运方案进行可控输运的控制器 (22, 23, CON),

其中在患者摄取电子药丸之前, 输运方案被编程到电子药丸, 以及

其中患者的所述个体参数包括下面参数中的至少一个:

- 所述患者的基因型的一部分;
- 所述患者的表型的一部分。

2. 根据权利要求 1 的电子药丸, 其中患者 (1) 的基因型的所述部分与细胞色素表达相关。

3. 根据权利要求 2 的电子药丸, 其中所述细胞色素表达与细胞色素 P-450 酶相关。

4. 根据权利要求 1 的电子药丸, 其中患者 (1) 的表型的所述部分与患者胃肠道中的蛋白表达相关。

为患者用药

技术领域

[0001] 本发明涉及一种为患者用至少一种药的方法和电子药丸。而且,本发明涉及一种与所述方法相关的计算机程序产品和这种程序在网络上的传输。

背景技术

[0002] W02005/038049A2 描述了对包括珠子、小球、颗粒、糖衣等等的药物剂型进行调节以适应患者的个体药物相关参数。所公开的方法需要针对每个患者做不同的准备,这非常耗时和昂贵。

发明内容

[0003] 基于上述情形,本发明的目标在于提供一种用于更有效和 / 或安全地为患者用药的装置。特别地,期望形成和维持药物在系统循环中的治疗浓度。

[0004] 通过根据权利要求 1 的方法、根据权利要求 8 的计算机程序产品、根据权利要求 9 的传输过程和根据权利要求 10 的电子药丸实现所述目标。在从属权利要求中公开了优选的实施例。

[0005] 根据本发明的方法用于对患者用至少一种药物,其中术语“药物”和“患者”将以最一般的意义理解,即分别指的是将用于(患病的或者健康的)人体或者动物体的任何类型的纯的物质或者组合的物质。所述方法包括通过电子药丸以根据患者的至少一个个体参数确定的输运方案来输运至少一种药物。通常,术语“电子药丸”应当表示具有一些可被患者咽下以及在其经过胃肠道期间可控地从储药处喷出药物的电子装置的胶囊。例如文献 US 20070213659A1、W02006/025013A1 和 WO 2007/148238A1(这些文献通过引用合并于本申请中)中描述了电子药丸。

[0006] 所描述的方法提供了根据为患者需求单独定制的方案进行用药。这一点可大大改进药物的效力并且也提高了治疗的安全性,这是因为可避免过量服药。所述方法允许形成和维持药物在系统循环中的治疗浓度,而不管治疗窗可能是狭窄的以及生物利用率在不同的患者之间变化很大这样的事实。为实现这些积极的效果,所述方法仅仅需要对所述电子药丸进行相应的编程,该编程不比标准方案编程更为复杂。而且,与例如特定药物剂型(小球、涂层等等)相比,所述电子药丸以更高的精确度实现个体输运方案。

[0007] 据其设置药物输运方案的个体参数可包括任何与所述药物及其效果有些相关以及可随患者不同而不同或者(对同一个患者)随时间不同而不同的量或者值。所述个体参数可特别地包括患者的一部分基因型,例如与细胞色素表达相关的基因类型,这是因为细胞色素 P-450 酶是消除常用药物时的重要因素。所述个体参数还可包括患者的一部分表型,例如与胃肠道中已知影响药物吸收 / 排斥的特定生物分子的表达相关的表型。所述个体参数还可与患者体内与所用药物有关的特定物质(例如患者血液、尿液或者呼吸中的代谢产物)相关;该物质的出现和 / 或数量可提供关于药物的期望或者不期望效果的宝贵信息。个体参数的另一个实例为药动学数据和 / 或患者对用药的反应,例如患者的血压。另

外,所述个体参数可包括附加信息,例如可能与待通过电子药丸服用的药物相互作用的同时用药的特征。

[0008] 一组特别重要的个体参数(可与上述参数重叠)涉及患者对用药的预期反应,其中所述反应可以例如涉及所用药物的新陈代谢和/或其吸收或者流出。可从初步生理测量估计患者的预期反应。把这一点考虑在内有助于从治疗开始起就使所述药物输运方案很好地适合个体患者。

[0009] 在本发明的另一个重要方面中,所述个体参数涉及患者的胃肠道中特定蛋白(例如受体)的(空间或者局部)分布、特别是 ATP- 结合盒家族成员例如 P- 糖蛋白或者多药耐药蛋白的分布。因此输运方案可适合于患者胃肠道中局部变化的环境并且可被特别调节至最佳吸收环境的目标区域。

[0010] 所应用的输运方案通常由在于一个或多个可调参数来表征,例如由将用药总量、所应用药物-鸡尾酒(包括例如一起服用的生物增强剂)的组成或者药物(粉末、液体等等)的稠度(consistency)表征。药物方案可特别地由释药速度(例如以电子药丸每分钟排出的以 μg 为单位的药物测量)随时间和/或随胃肠道中的位置的变化来表征。作为时间函数给出的释药速度通常基于电子药丸平均通过患者胃肠道。如果释药速度取决于胃肠道中的位置则可获得向特定目标区域输运药物的最佳方向。例如在文献(例如 D. F. Evans 等人, Gut 1988, 29, 1035-1041; UB Kompella 和 VHL Lee, "Delivery systems for penetration enhancement of peptide and protein drugs: design considerations", Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 46, PP. 211-245, 2001) 中描述了用于使得释药速度取决于胃肠道中位置的合适装置。

[0011] 在用药期间,可对药动学数据和/或患者反应采样。例如可通过外部装置如心电图记录仪实现采样,或者采样可基于从血液、尿或者呼吸中重复地进行采样。特别是,如果电子药丸配备有合适的传感器则可由该电子药丸本身进行采样。采样数据例如可用于评估用药的效果。

[0012] 可以针对患者一次确定个体输运方案并在一次或者多次服用电子药丸期间连续应用该方案。但是在优选实施例中,在用药期间和/或用药之后调节药物的输运方案,从而允许以反馈回路连续改进用药。在用药期间,可根据电子药丸测量的一个或多个值、例如根据胃肠道中的 pH 值或者根据所检测的细胞色素活性来特别地调节输运方案。

[0013] 典型地将借助计算装置(例如工作站)实现所描述的方法,所述计算装置收集数据并确定期望的输运方案。用于所述方案的数据参数然后被下载到所述电子药丸,所述电子药丸是可编程的并且可包括作为计算装置的微处理器或者 EPGA。因此,本发明还包括计算机程序产品,当其在计算装置上执行时提供根据本发明的任何方法的功能。

[0014] 另外,本发明包括数据载体例如软盘、硬盘、EPROM、或者光盘(CD-ROM),该数据载体存储可机读形式的计算机产品并且当存储在所述数据载体上的程序在计算装置上执行时执行本发明的至少一种方法。所述数据载体可能特别适合于存储上一段提到的计算装置(例如工作站、微处理器)的程序。药丸程序典型地将存在于电子药丸的微处理器中并且可能在制造时被加载。

[0015] 现在,常常在因特网或者公司内联网上提供这样的软件供下载,因此本发明还包括经局域网或者广域网传输根据本发明的计算机产品。所述计算装置可包括工作站、微处

理器和 EPGA 的其中一个。

[0016] 本发明还涉及一种为患者用至少一种药物的电子药丸,所述电子药丸包括储药器和用于对来自所述储药器的药物以根据患者的至少一个个体参数确定的输运方案进行可控输运的控制器。

[0017] 前述电子药丸提供可执行上述类型方法的硬件。因此参考上面对本发明的描述以获得关于电子药丸的更多信息、其优点和更改。应当注意所述电子药丸可特别包括用于存储上述类型的计算机程序的存储器。

附图说明

[0018] 本发明的这些和其他方面将根据下文所描述的实施例而清楚,并且参考这些实施例而被阐明。将借助附图通过实例描述这些实施例,其中

[0019] 图 1 示意性示出了电子药丸系统的部件;

[0020] 图 2 示出了示例性电子药丸的截面;

[0021] 图 3 示出了根据本发明的用药方法。

[0022] 附图中相同的附图标记指的是相同或者相似的元件。

具体实施方式

[0023] 许多种药物都存在口服生物利用率有限的问题。一般地,在可行时总是优选口服。但是如果药物在口服(生物利用率差)后不能进入系统循环则必须经替代路线传送。通常通过注射完成这一点。注射传送可带来重大的额外负担,包括需要专业的用药、疼痛和不适、消毒需要和注射反应。

[0024] 由于各种原因许多口服化合物在肠内较局部的区域吸收良好。有许多特定部位吸收的药物实例。造成差别的因素包括内脏组成、粘液稠度、pH、表面积和酶活性。已知的表现出区域选择吸收的无肽药物为环丙沙星、吡咯他尼、美托洛尔、和巴氯芬(参见 Siccardi D., Adv. Drug Deliv. Rev., 57(2):219-35(2005))。当前的药物靶向方法通常依赖肠糖衣来保护药物基质。在糖衣溶解后药物基质溶解从而释放药物以通过内壁吸收。所述溶解过程可变并且结果常常不完美。

[0025] 而且,患者的药物反应常常存在差异。发展了多种疗法以对“普通”患者带来益处同时尽量减小不良反应。一个已知的变量为细胞色素 P-450 酶的患者特征,其为氧化代谢的重要促进剂。这些酶消除了通常使用的药物总量的几乎 50%。在按照氨基酸相似性划分的 P-450 族中存在许多种酶。饮食、同时服用的药物、或者遗传变异都可影响酶。活性的宽范围可明显影响药物反应以及不良反应的风险。例如,活性低的个体将缓慢新陈代谢药物并且其可在治疗过程中累积为有毒浓缩物。

[0026] 肝脏为细胞色素 P-450 新陈代谢的主要部位。但是肠也是重要部位,特别是对 CYP3A 而言更是如此。CYP3A 新陈代谢大量的临床重要药物并且是肠内最丰富的形式。在二十个人类供体的研究中, CYP3A 分别代表十二指肠、空肠和回肠中总的小肠细胞色素的 63%、49%和 88%(Paine M.F. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 283(3):1552-62(1997))。从十二指肠到空肠再到回肠 CYP3A 含量逐渐下降。因此上小肠代表肠 CYP- 媒介首过新陈代谢的主要部位。结果还示出明显的个体间可变性并且这一点可解释在一些 CYP3A 药物中

观测到的口服生物利用率的巨大差异。十二指肠和空肠 CYP3A 含量在所研究的二十个供体间变化大于 30 倍。

[0027] 许多细胞毒素抗癌药物的口服生物利用率低和 / 或非常可变。典型地这些药物每几周通过静脉注射给药一次。除了口服制剂将产生的成本优势、便利优势和依从优势以外,证明了通过口服容易实现的更频繁的定量给药方案将改进结果。在体外,增加高于阈值的紫杉烷曝光的持续时间比获得高峰值浓度更重要 (Engels F. K. 等人, Br. J. Cancer, 93(2) : 173-7 (2005))。紫杉烷包括在卵巢癌、乳腺癌和一些肺癌中广泛使用的紫杉醇和多西紫杉醇。

[0028] 造成细胞毒素药物的生物利用率低或者可变的因素包括药物转运体的高亲和力和新陈代谢酶的活性。形成保护屏障 (包括肠上皮膜) 的许多组织包括用于将物质从细胞转运出来的排泄功能。这些药物转运体包括 P- 糖蛋白 (P-gp) 和多药耐药蛋白 (MRP) 并且为 ATP 结合盒家族 (ABC) 的成员。这些转运体还可对癌细胞赋予多药耐药性。存在着 CYP3A 对紫杉烷和其它抗癌药的大量首过新陈代谢。另外 CYP3A 和 P-gp 在选择性和局域化的重叠表明这两种蛋白协作并组成吸收屏障。

[0029] 认识到这些外排泵和 CYP 新陈代谢可限制许多候选药物的生物利用率,已经提出策略抑制这些机制 (例如 US 5 567 592, US 6 803373, US 7 030 132)。在胃肠道的靶向区域,可能通过采用肠糖衣、可降解基质、珠子等的化学手段对药物进行制剂。但是输运工具的性能然后基于平均数并且可明显变化。另外可获得的方案范围和靶向窄区域的能力有限。

[0030] 一般地对于给定疗法存在单个药物剂型。该剂型将以指定的目标释放速度靶向指定位置。因此,这是基于平均最佳配合同时尽量减小不良反应的一物多用的方案。如上所述,但是吸收特征可在个体之间明显变化。输运生物利用率有限和可变的药物的能力因此取决于向个体定制输运方案的能力。

[0031] 为解决上述问题,本发明提出在向胃肠道的合适区域输运药物的策略中以及在向所述个体定制药物浓度中采用电子药丸系统。通过这种方式改进生物利用率并减小个体之间的变化。这一点可使得当前由于生物利用率问题必须注射的药物能够口服。

[0032] 图 2 中描述了示例性电子药丸 20 (“ePill”)。如图 1 所示,所述药丸本身为较大“电子药丸系统”的一个部件。该系统包括下面的部件:

- [0033] - 用于将指定药物输运方案编程到 ePills 20 的编程站 10、11;
- [0034] - 一组可吸收 ePills 20;
- [0035] - 在通过患者 1 的胃肠道 2 期间从药丸 20 无线地收集数据的便携单元 30;
- [0036] - 从便携单元 30 收集数据的家庭基站 40;
- [0037] - 用于将药丸数据转移至感兴趣一方 (例如医生) 的计算机 60 的网络 50。

[0038] 在图 2 的实施例中,用于输运药物的 ePill 20 包括如下元件:电池 21、微处理器和接收器的 PICS (电源集成电路) 22、具有凸状电子元件的弯曲箔 23、微型电机 24、活塞 25、储药器 26 和传感器。

[0039] 本发明采用上述类型的电子药丸。药丸的输运方案可在患者吸收药丸之前容易地被编程。另外输运方案可对个体定制。储药器可装入通常具有有限的且可变的生物利用率的目标化合物。所述输运方案可由一个或多个数据源的输入决定。数据源可为个体的 (例

如由 RocheDiagnostics 的 AmpliChip CYP1450 微阵列决定的) 基因特征、表达运输受体的测量或者内脏中酶的存在测量、输运至个体循环中的药物量的测量或者对治疗的个体反应。所述电子药丸可被控制以指定的速度和时间释放药物。这导致了以目标浓度水平向胃肠道 (GI) 中的目标位置输运药物。

[0040] 储药器 26 中所含的药物典型地为具有差的和 / 或非常可变的口服生物利用率的药物。造成生物利用率特征差的原因可有许多。最少地可通过向 GI 道的较小区域输运药物而改变药物的生物利用率。因此输运方法的第一步为确定输运的目标位置。这一点可通过先前的试验对指定的药物已知。接下来对药丸和系统编程以精确靶向该区域。药丸然后被患者吸收而受程序控制的药丸的动作将向改进吸收的区域输运药物, 从而提高生物利用率。

[0041] 有许多仅仅在有限区域表现出良好或者改进的吸收的药物。例如考虑鲑鱼降血钙素。对老鼠的区域吸收的研究确定了最大吸收位置处于回肠内。药丸的储药器可装载鲑鱼降血钙素制剂并且然后可对药丸进行编程以仅仅在回肠内释放药物。可通过若干策略实现位置靶向。例如, 所述药丸可包括 pH 传感器。pH 传感器通过 pH 升高警报能可靠地确定药丸何时离开胃。药丸在人体小肠内的运输可合理地重复。因此药丸可等待预定量的时间并在第二时间间隔开始释放容纳物。对于该实例, 延迟时间和释放时间与 GI 运输标准一致以对回肠中的释放进行靶向。

[0042] 所提出方法可改进生物利用率的区域的另一个实例在于输运大分子, 例如蛋白或者肽。口服蛋白和肽为广泛研究和开发的主题。化合物被胃的恶劣环境、上 GI 道的酶降解并通过上皮细胞微弱吸收。这一点引起了对保护化合物和促进吸收的大量策略的研究。所述许多方法包括粘膜粘着剂系统、受体中间传输、位置靶向、脂质体、聚合物壳、具有载体的复合体结构和紧密接头的临时开启。在这种情况下 ePill 的属性可对药物输运策略非常有益。首先化合物在储药器中得到良好的保护而不受 GI 环境的影响直到其在目标位置被释放。接下来, ePill 可精确地对化合物吸收最佳的输运位置进行靶向。释放方案的位置靶向和精确控制保证了在位置和浓度方面的可重复输运。可能的是 ePill 策略还可利用旨在改进化合物跨过内脏壁的吸收的药物传送发展。即, 利用载体或者促进剂化合物的剂型可被制造并且如果需要可稳定地装载至储药器或者多个储药器。

[0043] 在典型实施例中, 药物不仅显示出输运的区域优先而且示出个体之间潜在的大的生物利用率变化。因此所述方法还应包括表征个体的预期响应的早先步骤。该表征用于以对那个人定制的释放方案来对药丸和系统编程。在对药丸编程和服用药丸之后, 所述方法还可包括评估个人响应的步骤。该响应然后用于定制随后服用药丸的释放方案。

[0044] 例如, 所述药物可为细胞色素 P-450 新陈代谢的基质和 / 或受到流回肠腔的流出物的影响。可通过 P- 糖蛋白、BCRP、或者其它造成从肠上皮细胞去除药物并形成吸收障碍的药物系统识别所述药物。在这种情况下通过同时服用用于抑制 CYP 新陈代谢和 / 或药物流出的生物增强剂提高生物利用率。引用了若干生物增强剂改进生物利用率从而使得可能口服的实例。作为典型实例, 可考虑输运紫杉烷化合物以进行化学疗法。可能利用同时服用环孢霉素和第二代增强剂 (例如依克立达) 进行有效生物强化。

[0045] 在优选实施例中, 首先评估患者特征。这一点可包括基因测试以表征关于细胞色素表达的个体基因型。例如来自 Roche Diagnostics 的 AmpliChip CYP450 可用于这种

情形。CYP 表达的差异可大大影响药物的生物利用率以及影响期望用于 CYP 抑制的生物增强剂的效力。结果将引导与药物和生物增强剂的定量给药水平相关的 ePill 系统的编程和服用方法。优选地但是非必要地,还存在用于表征 CYP、P-gp 或者 BCRP 沿肠道浓度的步骤。可借助包括对例如 P-gp 施加颜料标记抗体的诊断测试实现这一点。然后可通过内视镜步骤(优选通过包括荧光成像能力的胶囊内视镜步骤)实现对荧光强度的测量。可替代地,可通过采用探药(例如地高辛和咪达唑仑)和测量血液和尿液样品的诊断测试实现这一点(Kirby B. 等人, J. Clin. Pharmacol., 46(11):1313-9(2006))。可通过标记红霉素呼吸和验尿实现较不侵入的表征(Lemahieu W. P. 等人, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 285(3):G470-82(2003))。

[0046] 患者的 CYP 基因型和 P-gp 活性的局部浓度的数据然后可用于对 ePill 的输运方案编程。ePill 被装载有目标剂型而输运方案(浓度相对位置)被编程至药丸。目标剂型例如是紫杉醇。该剂型还可包括生物增强剂的存在,例如依克立达。可替代地,所述生物增强剂可在 ePill 之前以单独的药丸口服或者与 ePill 同时口服。

[0047] 药丸吸收之后可测量对治疗的个体响应。例如验血可确定进入系统循环的目标药物例如紫杉醇的实际量。当药物具有明显的副作用、难以预测的生物利用率或者窄治疗窗时,这一点特别重要。在测量该人员的目标药物的实际生物利用率后,可定制用于 ePill 将来使用的释放方案以获得理想浓度。在治疗过程中可测量患者对某疾病的反应或者其它标记水平并且相应地再次调节将来的药丸剂量方案。

[0048] 在可替代实施例中, ePill 本身可包括 CYP 活性传感器。在这种情况下在药丸传输过程中确定实时活性水平并且可在途中调节药物输运速度。传感器例如可采用对细胞色素酶或者一些替代化合物敏感的可降解聚合物。

[0049] 总之,所提出的方法优选采用下面的步骤:

[0050] - 表征患者对药物治疗的预期反应(新陈代谢,流出物),

[0051] - 例如通过酶活性浓度或者相关受体的表达对患者肠道中的预期吸收特征绘制地图,

[0052] - 形成释药速度相对于位置的药物输运方案,

[0053] - 服用 ePill,

[0054] - 收集药物动力学数据或者监视响应,

[0055] - 调节输运方案并且如果必要从服用 ePill 开始重复。

[0056] 所述系统和方法可用于口服治疗药物,特别是具有差的或者可变的生物利用率的药物。其允许通过测量一些参数和调节针对剂量和目标位置的释药方案来形成和维持系统循环中药物的治疗浓度。通过借助可编程电子药丸系统对药物输运的位置靶向来改进生物利用率。还可包括采用生物强化剂。这使得能够口服那些否则将通过注射输运的药物。

[0057] 图 3 在视图中描述了上述用药方法的不同方面。示意性绘制的电子药丸 20 的胶囊尤其包括下面的元件(例如硬件和/或软件模块):

[0058] - 例如通过嵌入微处理器中的闪存或者 RAM 实现的可编程存储器 MEM。

[0059] - 例如通过微控制器实现的、控制(尤其)从储药器 26 输运药物 3 的控制器 CON。

[0060] - 至少一个传感器 SEN,例如 CYP 或 pH 传感器。

[0061] - 用于和外部装置无线通信的接收器/发射器 Rx/Tx。

[0062] 控制器 CON 执行的药物输运程序基于存储在存储器 MEM 中的数据、内部传感器 SEN 的反馈、和 / 或关于患者反应 RES 的外部测量的反馈。提前存储在存储器 MEM 中的数据可基于各种数据资源例如：

[0063] - 患者的基因型 GEN。

[0064] - 患者的胃肠道 GIT 中目标区域的说明，从而允许肠靶向。

[0065] - 包括先前用药期间患者反应的药物动力学数据 BLD。

[0066] 最后指出在本申请中术语“包括”不排除其它元件或者步骤，“一”不排除复数，以及单个处理器或者其它单元可能实现若干部件的功能。本发明在于每个新颖特性特征以及特性特征的每个组合。而且权利要求中的附图标记不应理解为限制其范围。

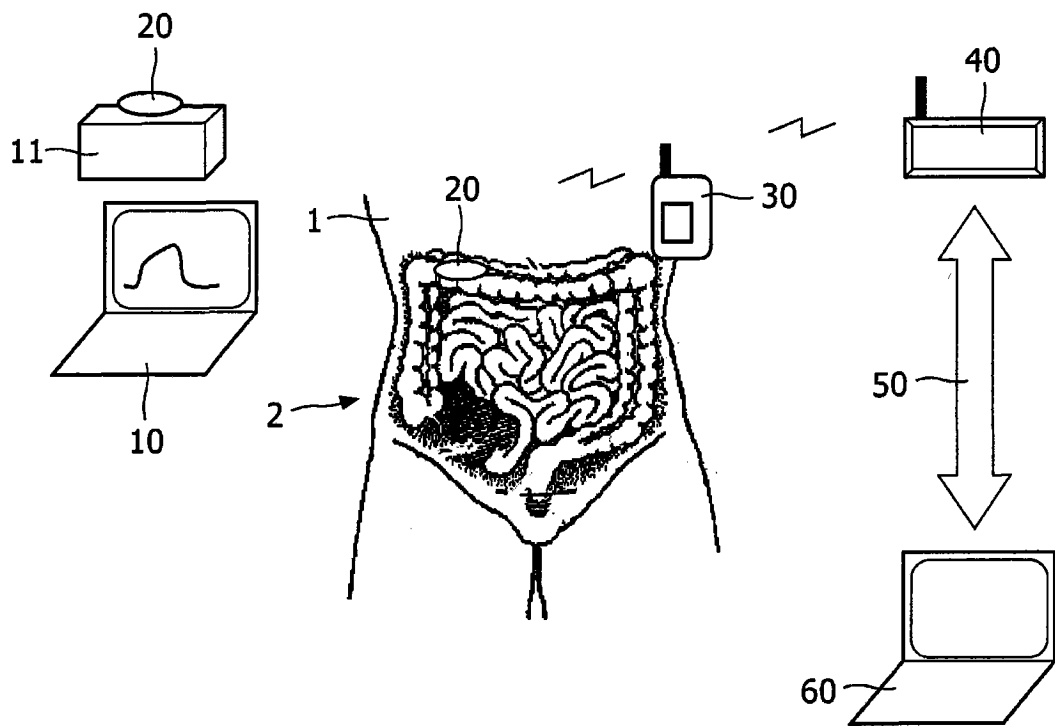


图 1

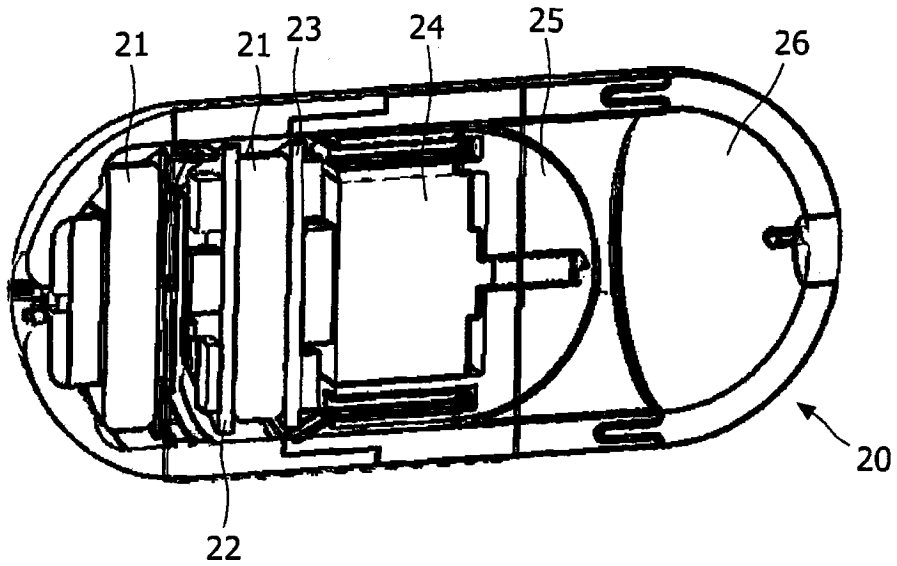


图 2

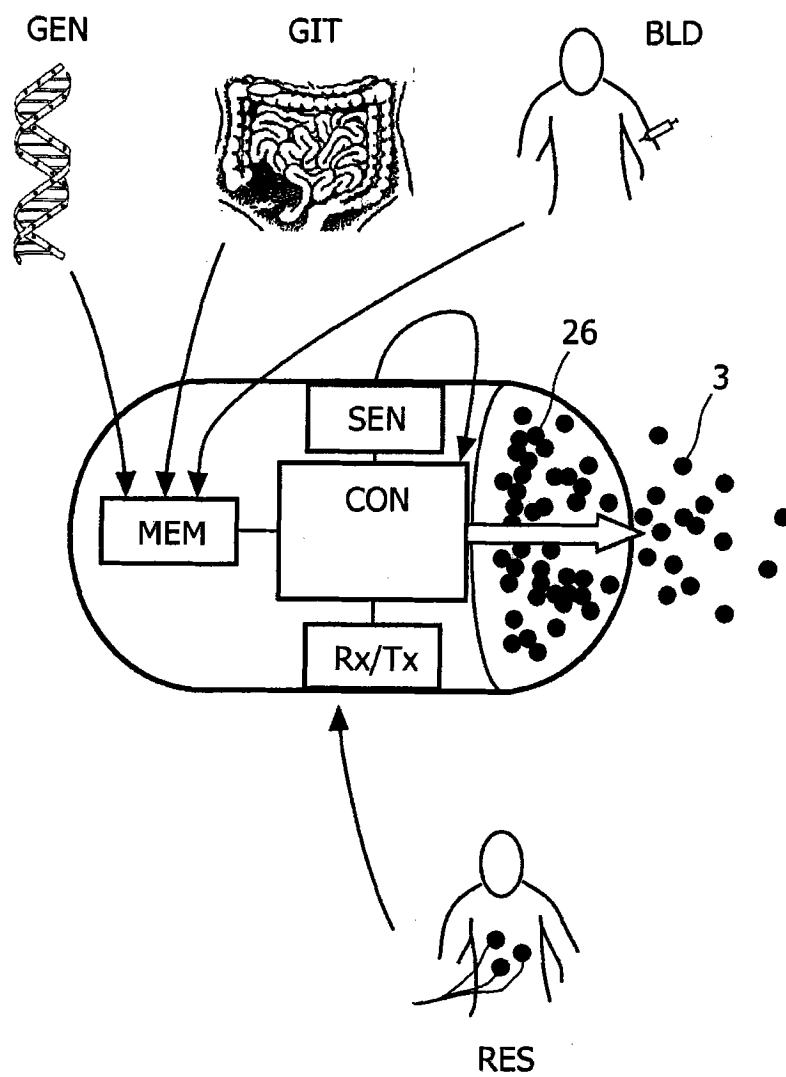


图 3