



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105263461 B

(45)授权公告日 2019.09.10

(21)申请号 201480015725.6

(22)申请日 2014.03.12

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105263461 A

(43)申请公布日 2016.01.20

(30)优先权数据  
13/837,025 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.09.15

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/024385 2014.03.12

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/159604 EN 2014.10.02

(73)专利权人 拉尼医疗有限公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 米尔·伊姆兰 彼得·赫尔曼  
贝博·赛义德  
蒂莫西·H·威廉姆斯 昌·金弘  
格雷格·麦瑟德

(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.  
A61J 3/07(2006.01)  
A61K 9/48(2006.01)  
A61K 9/52(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2013003487 A1,2013.01.03,  
WO 2011079302 A2,2011.06.30,  
CN 2860501 Y,2007.01.24,

审查员 尤佳

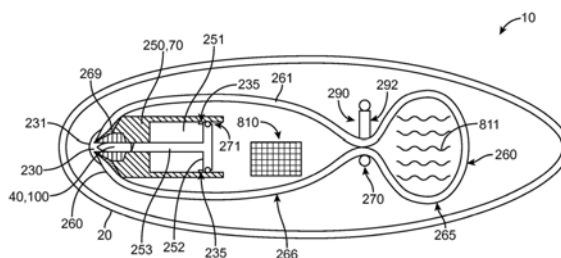
权利要求书3页 说明书29页 附图39页

(54)发明名称

用于治疗化合物的口服递送的装置

(57)摘要

本发明的实施例提供用于在胃肠道内递送药物和其他治疗药剂的可吞服装置、制剂和方法。特定的实施例提供用于将药物递送到肠壁或其他消化道内腔中的可吞服装置,诸如胶囊。实施例还提供各种药物制剂,所述药物制剂被配置成容纳在胶囊内、从胶囊被推进到肠壁中并在所述壁内降解以释放药物来产生治疗效果。所述制剂可耦合至具有一个或多个球囊或者其他可扩张装置的递送机构,所述球囊或可扩张装置可响应于小肠或其他消化道内腔中的条件而扩张,以将制剂从胶囊推出到肠壁中。本发明的实施例对于递送吸收不良、忍受性不良和/或在胃肠道内降解的药物特别有用。



1. 一种用于将治疗药剂制剂递送到患者肠道的肠壁中的可吞服装置,所述可吞服装置包括:

可吞服胶囊,其尺寸设定为穿过所述肠道,所述胶囊具有胶囊壁,所述胶囊壁的至少一部分在暴露于肠中的选定pH时降解,同时保护所述胶囊壁不会在患者的胃中降解;

安设在所述胶囊内的至少一个可扩张构件组装件,其包括在至少部分未扩张状态下的第一隔室和在至少部分未扩张状态下的第二隔室,所述第一隔室和第二隔室通过可降解阀流体隔离,所述可降解阀在暴露于所述肠道中的流体时降解;

容纳在所述隔室之一中的液体;

容纳在另一所述隔室中的反应物,其中当所述可降解阀降解时,所述液体和所述反应物相混合以产生使至少所述第二隔室扩张的气体;

递送机构,其耦合至所述第二隔室的内部,所述递送机构包括至少一个活塞-筒组装件;以及

至少一个组织穿透构件,其包括:

a. 近端部,其可脱离地耦合至所述递送机构;以及

b. 组织穿透远端部;以及

c. 治疗药剂制剂,其被递送至所述肠壁中,所述组织穿透构件被配置成保持在所述肠壁中;并且

其中当所述第二隔室扩张时,所述至少一个组织穿透构件由所述递送机构推进到所述肠壁中,其中所述至少一个组织穿透构件被保持在所述肠壁中,以便将所述治疗药剂递送到所述肠中,

其中所述至少一个活塞-筒组装件包括可滑动地安设在筒内的活塞,所述筒耦合至所述第二隔室的壁,并且所述活塞具有暴露于所述第二隔室的内部近端面,以便使所述活塞被所述第二隔室中产生的所述气体驱动,

其中所述活塞被配置用于随着其在所述筒内滑动,将所述组织穿透构件推进到所述肠壁中,并且

其中所述活塞-筒组装件还包括压敏释放器,所述压敏释放器在所述至少一个可扩张构件内达到指定压强之前阻止所述活塞在所述筒内滑动。

2. 根据权利要求1所述的可吞服装置,其中所述活塞-筒组装件还包括耦合至所述筒的针管腔,其中所述针管腔提供对所述第二隔室的外部的入径,并且

其中所述组织穿透构件安设在所述针管腔内并通过活塞杆耦合至所述活塞,所述活塞杆的尺寸设定为随着所述活塞在所述筒内滑动而被推进穿过所述针管腔。

3. 根据权利要求1所述的可吞服装置,其中所述压敏释放器包括耳片、闩扣或O形环。

4. 根据权利要求1所述的可吞服装置,其中所述压敏释放器被配置用于在8至10psi范围内的压强下释放。

5. 根据权利要求2所述的可吞服装置,还包括活塞-筒组装件对准装置,所述活塞-筒组装件对准装置被配置用于当所述第二隔室扩张时对准所述活塞-筒组装件,以使得所述活塞-筒组装件的长轴垂直于所述肠壁的表面,使得所述组织穿透构件被垂直推进至所述肠壁中。

6. 根据权利要求5所述的可吞服装置,其中所述活塞-筒组装件对准装置包括接合部,

所述接合部被配置用于在所述活塞-筒组装件上施加力以使其偏置成垂直取向。

7. 根据权利要求2所述的可吞服装置,其中所述递送机构包括活塞-筒组装件阵列。

8. 根据权利要求7所述的可吞服装置,其中所述活塞-筒组装件阵列共享公共膨胀歧管,所述公共膨胀歧管被配置用于引导所述气体以驱动所述活塞-筒组装件阵列的每个活塞。

9. 根据权利要求1所述的可吞服装置,其中所述可降解阀包括定位在可溶解夹管阀上的O形环,所述夹管阀被配置成在与小肠中的流体接触时溶解。

10. 根据权利要求1所述的可吞服装置,其中所述活塞-筒组装件还包括安设在所述活塞周围的O形环,所述O形环保持所述活塞与所述筒之间的密封。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中所述胶囊包括第一胶囊部和第二胶囊部,所述第一胶囊部在第一pH下降解,而所述第二胶囊部在第二pH下降解。

12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述第一胶囊部覆盖在所述可降解阀的至少一部分之上,其中当所述第一胶囊部降解时,肠液可进入所述胶囊以与所述可降解阀接触。

13. 根据权利要求11所述的装置,其中所述第一胶囊部在等于或大于5.5的pH下降解。

14. 根据权利要求11所述的装置,其中所述第二胶囊部在等于或大于6.5的pH下降解。

15. 根据权利要求11所述的装置,其中所述第一胶囊部包括主体,并且所述第二胶囊部包括装配到所述主体上的帽。

16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述胶囊壁的pH可降解部包括pH敏感性包衣。

17. 根据权利要求1所述的装置,其中所述可降解阀含糖。

18. 根据权利要求17所述的装置,其中所述糖包括麦芽糖。

19. 根据权利要求1所述的装置,其中所述反应物至少包括第一反应物和第二反应物。

20. 根据权利要求19所述的装置,其中所述第一反应物和所述第二反应物包括酸和碱。

21. 根据权利要求20所述的装置,其中所述第一反应物包括碳酸氢钾,并且所述第二反应物包括柠檬酸。

22. 根据权利要求1所述的装置,其中所述至少一个组织穿透构件含糖。

23. 根据权利要求22所述的装置,其中所述糖包括麦芽糖。

24. 根据权利要求1所述的装置,其中所述治疗药剂制剂包括安设在组织穿透构件内的成形区段。

25. 根据权利要求1所述的装置,其中所述组织穿透构件至少部分地由所述治疗药剂制剂所形成。

26. 根据权利要求1所述的装置,其中所述组织穿透构件包括用于将所述组织穿透构件保持在所述肠壁内的保持特征。

27. 根据权利要求1所述的装置,其中所述保持特征包括倒钩或挂钩。

28. 根据权利要求27所述的装置,其中所述至少一个组织穿透构件包括多个组织穿透构件。

29. 根据权利要求1所述的装置,其中所述肠道为小肠,并且所述胶囊壁被配置成响应于小肠中的选定pH而降解。

30. 根据权利要求1所述的装置,其中所述至少一个可扩张构件组装件包含聚合物。

31. 根据权利要求30所述的装置,其中所述聚合物是基本上非柔顺性的聚合物。

32. 根据权利要求30所述的装置,其中所述聚合物包括聚乙烯、PET或聚酰亚胺。

33. 一种用于将治疗药剂制剂递送到患者肠道的肠壁中的方法,所述方法包括:

提供可吞服胶囊,所述可吞服胶囊的尺寸设定为穿过所述肠道,所述胶囊具有:胶囊壁,其至少一部分在暴露于肠中的选定pH时降解,同时保护所述胶囊壁不会在患者的胃中降解;并且

其中,所述可吞服胶囊还具有:安设在所述胶囊内的至少一个可扩张构件组装件,其包括在至少部分未扩张状态下的第一隔室、在至少部分未扩张状态下的第二隔室,其中所述第一隔室和第二隔室通过可降解阀流体隔离,所述可降解阀在暴露于所述肠道中的流体时降解;以及

用所述肠道中的流体使所述可降解阀降解,从而允许容纳在所述第一隔室和第二隔室中的一个隔室中的液体与容纳在所述第一隔室和第二隔室的另一个隔室中的反应物相混合;以及

通过所述液体与所述反应物的反应产生气体;以及

用通过所述液体与所述反应物的所述反应产生的所述气体使所述可扩张构件组装件的至少所述第二隔室膨胀;以及

定向安设在所述可扩张构件组装件内的筒-活塞组装件,所述筒-活塞组装件包括:可滑动地安设在筒内的活塞,所述活塞与所述筒之间由O形环密封的界面,所述筒耦合至与一针管腔连通的所述第二隔室的壁,所述针管腔提供对所述第二隔室的外部的入径;并且

其中所述筒-活塞组装件被定向成使得所述针管腔垂直于所述肠壁;以及

用来自所述气体的压强,朝向所述第二隔室的外部驱动所述筒中的所述活塞,从而用耦合在所述活塞与组织穿透构件之间的活塞杆来将安设在所述针管腔中的所述组织穿透构件驱动进入所述肠壁中,所述活塞杆的尺寸设定为可在所述针管腔内滑动;并且

其中所述组织穿透构件至少包括所述治疗药剂制剂,

其中所述活塞具有暴露于所述第二隔室的内部的近端面,以便使所述活塞被所述第二隔室中产生的所述气体驱动,并且

其中所述筒-活塞组装件还包括压敏释放器,所述压敏释放器在所述至少一个可扩张构件内达到指定压强之前阻止所述活塞在所述筒内滑动。

## 用于治疗化合物的口服递送的装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2013年3月15日的美国专利申请第13/837,025号(代理人案卷号42197-715.501)的权益,其全部内容通过引用并入于此。

### 背景技术

[0003] 本发明的实施例涉及可吞服药物递送装置。更具体地,本发明的实施例涉及用于将治疗药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,但是包括蛋白质、抗体和肽的许多药物因为不能口服而在应用上受到限制。这是由于许多原因,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药剂的改进方法。

### 发明内容

[0005] 实施例提供用于将药物和其他治疗药剂递送到身体中各个位置的装置、系统、套件和方法。许多实施例提供一种用于在胃肠道内递送药物和其他治疗药剂的可吞服装置。特定的实施例提供一种可吞服装置,例如用于将药物和其他治疗药剂递送到小肠壁、大肠壁或其他胃肠器官壁中的胶囊。本发明的实施例对于在胃肠道内吸收不良、耐受不良和/或降解的药物和其他治疗药剂的递送尤其有用。此外,本发明的实施例可用于递送先前仅能够或者优选地通过静脉内或其他肠胃外给药形式(例如,肌注等)递送的诸如蛋白质、多肽和抗体等药物及其他治疗剂。另外,本发明的实施例对于实现药物通过口服递送向血流中的快速释放是有用的。

[0006] 在一方面,提供一种可吞服装置,用于将药物或其他治疗药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,其用于将治疗药剂递送到肠壁中;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更高pH中降解,并用来防止下面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,此类材料允许治疗药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,例如甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的各种共聚物。

[0007] 在许多实施例中,胶囊由诸如主体和帽的两个部分所形成,其中所述帽例如通过在主体之上或之下滑动的配件装配在主体上。可以将一个部分(诸如,帽)配置成在大于第

一pH(例如,pH 5.5)时降解,并可第二部分配置成在大于第二更高pH(例如,6.5)时降解。这允许胶囊的一个部分中的触发器和/或机构在胶囊的另一部分中的触发器和/或机构之前被致动,这是因为肠液将首先进入较低pH的包衣已经降解的部分,从而致动响应于这样的流体的触发器(例如,可降解阀)。在使用中,这样的实施例为药物递送过程提供诸多益处,包括增强药物递送的区位特异性程度以及提高此类递送的可靠性。这是由于特定子机构(诸如,对准器)的展开可以开始于小肠SI的上部区域中,从而允许胶囊在肠内对准以进行最佳递送,以及允许足够的时间来展开/致动其他机构以在胶囊仍处于小肠中或其他选定位置的同时实现向肠壁中的药物递送。

[0008] 除了具有可降解帽和主体区段之外,可以将胶囊的可选部分配置成允许整个装置可控地降解成较小的片块。此类实施例有助于所述装置经胃肠道的通过和排泄。在特定实施例中,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。接缝可以被预加应力、被穿孔或者被以其他方式处理,以加速降解。所述接缝还可以被处理为允许胶囊通过由球囊或其他可膨胀构件的膨胀所施加的力而分裂成较小的片块。在用于在组织穿透构件的展开之后产生胶囊降解的其他实施例中,胶囊可以包括两个半部或者其他部分区段,所述两个半部或其他部分区段可例如通过扣合而机械地装配在一起,从而容易通过由球囊膨胀所施加的力而分离。

[0009] 对准器通常包含被称为对准球囊的可扩张球囊,所述可扩张球囊可以由医疗装置领域中公知的各种聚合物制成。对准球囊用于使胶囊的长度在对准球囊膨胀时伸长,使得胶囊以与小肠的纵轴线平行的方式对准。此外,对准球囊可具有膨胀的形状和长度,使得当膨胀时,由肠的蠕动收缩在伸长的胶囊上施加的力起到将胶囊以与小肠的纵轴线平行的方式对准的作用。合适的形状可包括像细长热狗那样的形状。合适的长度可包括在介于胶囊长度的约1/2至两倍之间的范围。对于其中展开引擎包括使用展开球囊和化学反应物的那些实施例,对准球囊流体耦合至展开球囊,使得展开球囊的扩张用于使对准球囊扩张。在一些实施例中,对准球囊可含有化学反应物,所述化学反应物在与来自展开球囊的水或其他液体混合时发生反应。除了执行对准功能之外,对准球囊的膨胀还可用于推出包含在胶囊内的装置的各个组件(诸如,递送装置)。在使用中,这样的配置由于不必在可以发生药物递送之前等待覆盖于递送机构之上的胶囊的特定部分降解,因此提高了治疗药剂的递送可靠性。

[0010] 在许多实施例中,展开构件将包含被称为展开球囊的可扩张球囊,所述可扩张球囊借助于连接管和pH可降解阀而流体耦合至对准器,所述pH可降解阀响应于小肠液中存在的更高pH。在本申请中,当术语“流体耦合”应用于两个或更多个元件时,其意指那两个或更多个元件以这样的方式连接:即,使得在所述元件之间例如通过主动泵送或被动流进行流体输送是可能的。在展开状态下,展开球囊可具有与胶囊端部的形状相对应的拱顶形状。在许多实施例中,展开球囊与对准器球囊相结合可构成展开引擎,其中展开球囊含有液态水并且对准器球囊含有至少一种化学反应物,该化学反应物在存在水的情况下起反应以产生气体并进而使对准器球囊扩张。所述反应物将通常包括至少两种反应物,举例而言,诸如柠檬酸等的酸和诸如氢氧化钠或氢氧化钾等的碱,所述两种反应物可具有大约1:2的比率,但也可设想到其他比率。还可设想到包括例如醋酸等其他酸和碱的其他反应物。当阀或其他分离装置打开时,反应物混合在液体中并产生气体,诸如二氧化碳,从而使对准器球囊或其

他可扩张构件扩张。

[0011] 在一个备选实施例中,展开球囊可实际上包含通过具有pH响应性的可降解阀的连接管或其他连接装置连接的两个球囊。所述两个球囊可各自具有半拱顶形状,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(例如,碳酸氢钠、柠檬酸等)并且另一球囊含有液态水,使得当阀降解时,两种组分混合以形成使两个球囊/隔室膨胀并进而使对准球囊膨胀的气体(例如,二氧化碳)。在这些实施例中,展开引擎包含两个展开球囊。在另一备选实施例中,展开球囊可至少包括通过分离阀或其他分离装置分离的第一和第二部分或隔室。可以将水置于第一隔室内,并将化学反应物置于另一隔室内。当阀或其他分离装置打开时,反应物混合在液体中并产生用于使对准球囊和展开球囊扩张的气体。在使用化学反应物的各个实施例中,化学反应物自身与展开球囊相结合可构成用于展开对准球囊(或者其他对准器)或递送机构中之一或全部二者的展开引擎。还设想到展开引擎的其他形式,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。

[0012] 将对准球囊与展开球囊相分离的阀的各个实施例可配置成以多种方式打开并响应于多种条件。通常,阀将被配置成通过具有响应于肠液中存在的更高pH而降解的一个或多个部分而打开,并且可由本领域所公知的各种肠溶材料(诸如,在此所述的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的各种共聚物)制成。在包括展开球囊含有化学反应物的实施例在内的其他实施例中,可将阀配置成响应于选定的压强而打开,以便允许来自展开球囊的气体使对准球囊膨胀。类似地,这种压敏阀的相同或相关实施例可用于提供递送球囊在对准球囊中形成足够压强时的膨胀,以便获得顺次膨胀效果。在一个替代的或附加的实施例中,还可将阀配置成响应于由小肠内的蠕动收缩所施加的压缩力而打开。在另一方法中,阀可以是配置成在由患者启动的激活步骤(诸如敲击按键或者按下按钮)后的特定时间段之后打开的定时释放阀。

[0013] 递送机构的实施例将通常包含流耦合至对准球囊的可扩张构件诸如可扩张球囊,以及耦合至递送球囊的壁的递送组装件。至少一个组织穿透构件(TPM)耦合至递送装置。在各个实施例中,递送球囊可具有细长形状,所述细长形状具有通过铰接手风琴状主体而连接的两个相对平坦面。平坦面可配置成在球囊扩张时压在肠壁上,以便将TPM插入到肠壁中。TPM可定位在一个面或全部两个面上以允许含有药物的TPM插入到肠壁的相对两侧。所述面可具有足够的表面积以允许多个含有药物的组织穿透构件在每个面上的放置。

[0014] TPM含有药物或其他治疗药剂,并配置用于通过递送球囊或其他可扩张递送装置的扩张而插入肠壁。TPM通常包含轴,该轴包括可脱离地耦合至递送装置的近端部、组织穿透远端部以及用于将组织穿透构件保持在肠壁内的保持特征(retaining feature)。然而,在一些实施例中,TPM不需要包括该保持特征,而是可以具有在无保持部件的情况下被保持在肠壁中的形状或者被配置成如此。下文进一步详细描述TPM。

[0015] 在许多实施例中,递送机构装置包含耦合至递送球囊或其他可扩张展开构件的递送结构。在一个实施例中,该递送结构具有开口盒结构,所述开口盒结构包括共同限定空腔的侧壁和底壁。递送球囊或其他递送构件可包括多个运载结构,以便将TPM放置在肠壁的多个位置中。在具有手风琴样形状的递送球囊的实施例中,可将一个或多个承载结构放置在递送球囊的每个面上。承载结构可具有整体构造,并且可使用真空成型制成。底壁例如通过

粘合剂附接至可扩张构件。推进结构定位在空腔中并包括可脱离地耦合至该推进结构的一个或多个组织穿透构件。可穿透式保护膜耦合至侧壁并覆盖空腔。保护膜将组织穿透构件密封在推进结构内,并充当TPM的保护屏障以保护TPM不会暴露于湿气和氧化。在使用中,该膜提供用于防止治疗药剂在被递送到肠壁中之前即在肠道内降解的附加水平的额外保护。所述膜还用于通过保护制剂不会暴露于潮气和氧化而延长治疗药剂制剂的保存限期。

[0016] TPM至少部分地由包括药物或其他治疗药剂的治疗药剂制剂所形成,所述治疗药剂制剂被配置成在肠壁内溶解或以其他方式得到吸收以便将治疗药剂制剂递送到患者的血流。治疗药剂制剂还可包括本领域所公知的一种或多种药用辅料,例如,崩解剂、粘结剂等。TPM期望地配置用于向肠壁中穿透选定的距离,以便将治疗药剂递送到肠壁的特定组织层,例如粘膜层、粘膜下层等。这可以通过使用定位在TPM轴上的挡块和/或将TPM轴配置成一旦在肠壁中穿透选定的距离就弯曲或甚至剪切而实现。

[0017] 通常,由TPM递送的药物或其他治疗药剂将会与诸如PGLA等可生物降解聚合物和/或诸如麦芽糖等糖相混合。在这样的实施例中,TPM可包含药物与可生物降解聚合物的基本上不均匀的混合物。备选地,穿透构件可包括基本上由可生物降解聚合物形成的部分以及单独区段或隔室,该单独区段或隔室由药物或其他治疗药剂形成或含有药物或其他治疗药剂。例如,在一个实施例中,TPM可以包含可生物降解材料制成的外壳,所述外壳具有中空芯体,该中空芯体装有治疗药剂块(例如,圆柱形)。TPM的尖端或组织穿透部可以包括较硬的材料(诸如糖),以便能够容易地穿透组织。一旦被放置在肠壁之中,组织穿透构件即由壁组织内的组织间液所降解,药物溶解在这些流体中并由肠壁组织中或周围的毛细血管吸收到血流中。TPM还通常包括诸如倒钩或挂钩之类的一个或多个组织保持特征,以便在推进之后将穿透构件保持在肠壁的组织内。保持特征可布置成各种图案以增强组织固位,诸如围绕构件轴对称分布的两个或更多个倒钩。然而,TPM还可以通过其他手段(诸如通过倒锥形状或其他形状)保持在肠中。倒锥形状还可以与一个或多个保持特征相结合以进一步增强固位。

[0018] 药物或其他治疗药剂可以为固体形式并继而使用模塑或其他类似的方法形成为组织穿透构件的形状,或者可以为固体或液体形式并继而添加到液体形式的可生物降解聚合物中,并且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形成为TPM。期望地,包含药物和可降解聚合物的组织穿透构件的实施例在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形成(固化)。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。在特定实施例中,组织穿透构件内的热降解的药物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%。对于特定药物的热降解温度是公知的,或者可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、溶剂蒸发等)。

[0019] 对于在其中对准器、展开构件、递送构件中的一个或多个包含可扩张球囊的本发明各个实施例,球囊可以具有允许该球囊被包裹(或者以其他方式安设在胶囊中)以便占据减小/最小的空间的材料特性和尺寸(例如,壁厚)。因此,本发明所使用的可扩张球囊的各个实施例可以是薄壁的,例如,小于约0.001英寸,并且可以包含本领域所公知的各种非柔性聚合物,诸如PET、聚乙烯和聚酰亚胺。

[0020] 可扩张球囊的一个或多个实施例还将通常包括排气阀,该排气阀用于使球囊在膨

胀之后缩小。排气阀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,以便创造出用于使球囊内气体逸出的开口或通道。在特定实施例中,排气阀包含衔接至递送球囊的端部(与耦合至对准器球囊的端部相对)的管阀。该管阀包含中空管,该中空管具有填充了诸如麦芽糖等材料的端部,所述材料在暴露于诸如小肠中的流体等流体时降解。阻塞材料在管阀中的定位被配置成提供足够的时间,使递送球囊在阻塞材料溶解从而打开管阀之前膨胀并将组织穿透构件递送到肠壁中。根据一个或多个实施例,一旦排气阀打开,则其不仅用于使递送球囊缩小,而且还用于使对准器球囊和展开球囊缩小,这是因为,在许多实施例中,所有这三个球囊都是流体连接的。通过将排气阀放置在通过对准器球囊的膨胀而被挤出胶囊的递送球囊的端部以使排气阀良好地暴露于小肠中的液体,可以促进排气阀的打开。类似的排气管阀还可定位在对准器球囊和展开球囊中之一或全部二者上。在后两种情况下,管阀中的阻塞材料可配置成在一段时间内降解以便允许足够的时间让递送球囊膨胀。

[0021] 另外,作为确保球囊缩小的进一步支持,可将一个或多个穿刺元件衔接至胶囊壁的内表面,使得当本发明的实施例中所使用的一个或多个球囊完全膨胀时,所述球囊接触穿刺元件并被穿刺元件刺穿。在用于递送球囊的缩小的装置的另一替代或附加实施例中,组织穿透构件中的一个或多个可直接耦合至递送球囊,并且配置成当它们脱离时被从球囊撕掉,从而在该过程中撕裂球囊壁。在又一替代实施例中,位于递送组装件上和/或以其他方式衔接至递送球囊的一个或多个组织穿透构件可被配置成在递送球囊膨胀时刺穿递送球囊和对准器球囊中之一或全部二者。

[0022] 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例递送到小肠壁(或者肠道中的内腔的其他壁)中的治疗药剂制剂。所述制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗药剂(例如,胰岛素、肠降血糖素、抗癫痫化合物、NSAID、抗生素等)。制剂可包括固体、液体、凝胶及其组合,并且可以包括一种或多种药用辅料。制剂具有要容纳在可吞服胶囊中,从胶囊递送到内腔壁中,以及在内腔壁内降解以释放所述治疗药剂剂量所需的形状和材料一致性。通常,该形状和材料一致性通过将制剂放置或形成至本文所述的一个或多个实施例的组织穿透构件中而实现。制剂还可以具有可选的表面积与体积比率,以便增强或以其他方式控制制剂在小肠或其他体腔的壁中的降解速率。制剂中的药物或其他治疗药剂的剂量可由常规口服递送方法所需的剂量下调滴定,以便能够减小药物引起的潜在副作用。

[0023] 本发明的一个实施例涉及一种用于将治疗药剂递送到患者肠道的肠壁中的可吞服装置。所述可吞服装置包括可吞服胶囊,该可吞服胶囊的尺寸设定为穿过所述肠道,所述胶囊具有胶囊壁,所述胶囊壁的至少一部分在暴露于肠中的选定pH时降解,同时保护所述胶囊壁不会在患者的胃中降解。所述可吞服装置还包括安设在所述胶囊内的至少一个可扩张构件组装件,所述可扩张构件组装件包括通过可降解阀分离的第一隔室和第二隔室。所述可降解阀通常包括定位在可溶解夹管阀上的O形环。所述可溶解夹管阀通常包括一片或一块可降解阀材料。所述可降解阀材料通常被配置成在肠中的选定pH下溶解。与所述可降解阀材料的存在相耦合的O形环的力夹住所述可扩张构件组装件,以分离所述第一隔室和所述第二隔室。在肠中溶解或降解所述可降解阀材料使得所述阀停止夹住所述可扩张构件组装件。所述第一隔室最初可以在至少部分未扩张状态下。所述第二隔室最初可以在至少

部分未扩张状态下。所述可扩张构件组装件可以是球囊。所述可扩张构件组装件的隔室可以是球囊的各个部。为了本申请的目的，术语“球囊”和“可扩张构件”可以互换使用。通常将液体安设在所述可扩张构件组装件的所述隔室之一中，而将反应物安设在所述可扩张构件组装件的另一隔室中。当所述阀降解时，允许所述液体和所述反应物混合。所述液体本身可以是反应物。如其他实施例中所述，所述液体和反应物可以包括酸和碱，所述酸例如柠檬酸，所述碱例如碳酸氢钾。当所述液体和所述反应物混合时，发生产生气体的化学反应。所述气体可以是CO<sub>2</sub>或另一惰性气体或除此之外的生物相容性气体。所述气体至少使所述可扩张构件组装件的所述第二隔室膨胀。所述气体还可以使所述可扩张构件组装件的其他一个或多个隔室膨胀。所述可吞服装置还包括递送机构，所述递送机构通常耦合至所述第二隔室的壁。所述可吞服装置还包括至少一个组织穿透构件。所述组织穿透构件包括至少一个可脱离地耦合至所述递送机构的近端部、组织穿透远端部和用于递送到患者的肠壁中的治疗制剂。所述组织穿透构件可被配置成保持在所述肠壁中。所述组织穿透构件通常还被配置成在肠壁中降解，从而释放治疗药剂成分。当所述第二隔室扩张时，所述至少一个组织穿透构件由所述递送机构推进到所述肠壁中，其中所述至少一个组织穿透构件被保持在所述肠壁中，以便将所述治疗药剂递送到所述肠中。所述递送机构可以包括至少一个活塞-筒组装件。所述至少一个活塞-筒组装件通常安设在所述可扩张构件组装件的所述第二隔室内。

[0024] 活塞-筒组装件通常包括可滑动地安设在筒中的活塞。所述筒可以耦合至所述可扩张构件组装件的隔室的壁。通常，所述筒耦合至所述可扩张构件组装件的所述第二隔室的壁。可以使用粘接接头来将所述筒耦合至所述可扩张构件组装件的壁。所述活塞与筒之间的界面通常用活塞O形环密封。所述活塞通常具有暴露于所述第二隔室的内部的近端面。通常，所述筒具有耦合至所述第二隔室的壁的远端部，以使得所述筒的内腔与所述第二隔室的外部相通，并且使得所述筒的内腔通过所述活塞O形环与所述第二隔室的内部密封隔绝。所述筒的内腔可以经由针管腔而与所述第二隔室的外部相通，所述针管腔的尺寸通常设定为直径小于所述筒的直径。所述针管腔提供对所述第二隔室的外部的入径。所述活塞适于在所述筒内朝向所述第二隔室的壁滑动。所述活塞被配置用于随着其在所述筒内滑动，将所述组织穿透构件推进到所述肠壁中。在一些实施例中，所述组织穿透构件安设在所述针管腔内并经由活塞杆耦合至所述活塞，所述活塞杆的尺寸设定为在所述针管腔内滑动。所述活塞的滑动运动将所述组织穿透构件推出所述针管腔并推入所述可扩张构件组装件的外部以及推入所述肠壁中。通常，通过所述液体和所述反应物的所述混合而产生的所述气体驱动所述活塞穿过所述筒。

[0025] 所述活塞-筒组装件还可以包括压敏释放器或闩扣。所述压敏释放器(或闩扣)被配置用于在所述第二隔室内达到指定压强(例如，通过生成所述气体或其他压强生成手段)之前阻止所述活塞在所述筒内滑动。

[0026] 所述可吞服装置还可以包括对准装置，所述对准装置被配置用于将所述球囊的长轴与肠的长轴对准。这样的对准装置可以包括诸如本申请中其他各处所描述的可展开对准器。所述对准装置还可以是所述可吞服装置的形状。所述形状可以是细长丸剂的形状或热狗形状，所述形状具有足以当所述可吞服装置穿过所述患者的肠道行进时使所述可吞服装置的长轴与所述肠的长轴自然地对准的纵横比和尺寸。

[0027] 所述可吞服装置还可以包括活塞-筒组装件对准装置,所述活塞-筒组装件对准装置被配置用于对准所述活塞-筒组装件,以使得所述筒的长轴垂直于所述肠壁的表面定向,使得所述组织穿透构件垂直地推进至所述肠壁中。在一些实施例中,由所述筒的长轴限定的所述活塞-筒组装件的长轴最初与所述可吞服装置的长轴对准。当所述可扩张构件组装件的所述第二隔室膨胀时,重新对准所述活塞-筒组装件以使得所述活塞筒组装件的长轴垂直于所述可吞服装置的长轴。在这样的对准中,所述活塞-筒组装件的长轴还垂直于所述肠壁。这样的活塞-筒组装件对准装置可以包括本申请中其他各处所描述的对准器球囊。在一些实施例中,这样的活塞-筒组装件对准装置包括所述可扩张构件组装件的所述第二隔室的壁的预加应力部,所述活塞-筒组装件经由粘接接头耦合至所述预加应力部。当形成所述粘接接头时,所述第二隔室可以膨胀,并且所述活塞-筒组装件长轴的对准可以垂直于所述第二隔室的壁。在形成所述接头之后,迫使所述活塞筒组装件与所述可吞服装置的长轴对准,并且所述可扩张构件的所述第二隔室缩小。在所述缩小条件下,所述活塞-筒组装件缺少将自身垂直于所述可吞服装置的长轴对准的移动自由度。因此,创建预加应力条件,以使得当所述第二隔室在后来使用期间膨胀时,所述活塞-筒组装件将会以垂直方式自然将其自身重新对准于所述可吞服装置和所述肠壁的长轴。

[0028] 在一些实施例中,提供对所述可扩张构件组装件的所述第二隔室的外部的入径的所述针管腔可以具有覆盖物或膜。该覆盖物或膜在所述可扩张构件的所述第二隔室内达到足够的压强以使得所述活塞供应足够的力以推进所述组织穿透构件穿过所述膜或覆盖物之前,阻止安设在其中的所述组织穿透构件从所述递送机构推出。

[0029] 在一些实施例中,所述递送机构包括活塞-筒组装件阵列,每个活塞-筒组装件被配置用于推进组织穿透构件进入所述肠壁。所述活塞-筒组装件阵列可以共享公共膨胀歧管,该公共膨胀歧管被配置用于将气体引导至所述活塞-筒组装件阵列的每个活塞。所述公共歧管可以具有与所述阵列的每个活塞相连通的中央内腔。所述公共膨胀歧管的所述中央内腔可以耦合至专用膨胀球囊,其中化学反应产生气体以将所述公共膨胀歧管加压,从而驱动所述阵列的每个筒,以便推进多个组织穿透构件。所述阵列的每个活塞-筒组装件可以具有独立的压强释放闩扣,每一压强释放闩扣被配置用于在所述公共膨胀歧管中达到指定压强之前阻止所述活塞在所述筒中的移动。所述压强释放闩扣可以允许所述活塞在不同的指定压强下移动,以便控制所述组织穿透构件的推进的时序。

[0030] 所述可吞服装置的实施例还可以包括排气阀组装件,所述排气阀组装件被配置用于在所述治疗药剂的递送之后使所述可扩张构件缩小。所述排气阀组装件可以包括围绕可溶解夹管阀的O形环。所述夹管阀隔离所述可扩张构件组装件中的开口,所述开口将会允许捕获于其中的气体逸出。所述可溶解夹管阀被配置成在所述治疗药剂的递送之后的一个时间点溶解在所述肠道中。当所述夹管阀溶解时,不再隔离所述可扩张构件组装件中的所述开口,并且捕获在所述可扩张构件组装件内的所述气体自由逸出,从而使所述可扩张构件组装件缩小。

[0031] 在一些实施例中,所述递送机构包括耦合至递送球囊或可扩张构件组装件的递送隔室。在以上实施例中,所述递送球囊等同于所述可扩张构件组装件的所述第二隔室。应当明白,递送机构的该实施例可以与本文介绍的可吞服装置的任何实施例相结合。应当明白,“递送球囊”可与“可扩张构件组装件”或其任意部分(诸如“可扩张构件组装件的第二隔

室”) 互换。所述递送球囊通过在其内产生气体的化学反应而膨胀。所述递送隔室包括上部, 所述上部面向下部。所述上部通常处于与所述肠壁毗邻的条件下。所述下部耦合至所述递送球囊并且具有安设于其上指向所述递送隔室的所述上部的一个或多个组织穿透构件。所述递送隔室的所述上部具有安设于其上指向所述递送隔室的所述下部的一个或多个穿刺针。当所述递送球囊膨胀时, 所述递送球囊内的压强迫使所述递送隔室的所述上部和所述下部向着彼此靠近。驱动所述一个或多个组织穿透构件穿过所述上部进入所述肠壁。所述穿透构件可以具有容纳所述治疗药剂制剂的远端部, 所述远端部被配置成破碎并保留在所述肠壁中。所述递送隔室的所述上部可以具有一个或多个孔径, 所述孔径布置用于允许所述组织穿透构件的通过。所述穿刺针穿透所述递送隔室的所述下部和所述递送球囊, 从而促进所述递送球囊的缩小。通常, 所述一个或多个组织穿透构件的长度比所述穿刺构件的长度更长。优选地, 所述一个或多个组织穿透构件相对于所述一个或多个穿刺构件足够长, 以使得在所述递送球囊膨胀之前驱动所述一个或多个组织穿透构件进入所述肠壁。所述递送隔室的所述下部可以制造成仅允许在所述递送球囊中达到期望压强之后被所述一个或多个穿刺构件刺穿。这可以通过使用适当刺穿阻力的材料来制造所述递送隔室的所述下部或者通过调节所述下部的厚度来实现。

[0032] 本发明的一个方面涉及一种用于将治疗药剂制剂递送到患者肠道的肠壁中的方法。所述方法包括提供尺寸被设定为穿过所述肠道的可吞服胶囊。所述胶囊具有胶囊壁, 所述胶囊壁的至少一部分在暴露于肠中的选定pH时降解, 同时保护所述胶囊壁不会在患者的胃中降解。所述可吞服胶囊还可以具有安设于所述胶囊内的至少一个可扩张构件组装件。所述可扩张构件组装件包括在至少部分未扩张状态下的第一隔室、在至少部分未扩张状态下的第二隔室, 其中所述第一隔室和第二隔室通过可降解阀流体隔离, 所述可降解阀在暴露于所述肠道中的流体时降解。所述方法还包括用所述肠道中的流体使所述可降解阀降解, 从而允许容纳在所述隔室之一中的液体与容纳在另一隔室中的反应物混合。通过所述液体和所述反应物的反应产生气体。一个示例反应涉及将柠檬酸(液体)与碳酸氢钾(反应物)相结合以产生CO<sub>2</sub>气体。所述气体至少使所述可扩张构件组装件的所述第二隔室膨胀。所述方法继而还包括定向安设在所述可扩张构件组装件内的筒活塞组装件, 所述筒-活塞组装件包括: 可滑动地安设在筒内的活塞, 所述活塞与所述筒之间用O形环密封的界面。所述筒可以耦合至所述第二隔室的壁, 并且可以与针管腔连通。所述针管腔提供对所述第二隔室的外部的入径。定向所述筒-活塞组装件, 以使得所述针管腔垂直于所述肠壁。与所述筒相连通的所述针管腔通常与所述筒对准。通过来自所述气体的压强, 在所述筒内驱动所述活塞朝向所述第二隔室的外部。这驱动安设在所述针管腔中的组织穿透构件进入所述肠壁。通过用活塞杆将所述活塞耦合至所述组织穿透构件来完成所述驱动, 所述活塞杆的尺寸设定为可在所述针管腔内滑动。所述组织穿透构件至少包括所述治疗药剂制剂。

[0033] 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例将药物和治疗药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药剂。这些药物和治疗药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, 生长激素、甲状旁腺素、胰岛素、干扰素(用于治疗MS和其他状况)和其他类似的化合物。可以通过本发明的实施例递送的合适的药物和其他治疗药剂包括各种抗体(例如, HER 2抗体)、化疗剂(例如, 干扰素)、胰岛素和用于治疗糖尿病的相关化合物、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)、免疫抑制剂(例如, 环孢菌素、可的松等)、疫苗和抗寄生虫剂, 诸如各种抗疟疾剂。在具体实施例中, 可吞服胶囊的实施例可用于递送治疗有效量的单克隆抗体阿达木单抗, 以便用于治疗各种自身免疫相关疾病, 诸如类风湿性关节炎。这种治疗药剂或特定治疗药剂的剂量可针对患者的体重、年龄、状况或其他参数来滴定。

[0034] 在本发明的各个方法实施例中, 可吞服药物递送装置的实施例可用于递送多种药物以用于治疗多种状况或者用于治疗特定状况(例如, 用于治疗HIV AIDS的蛋白酶抑制剂的混合物)。在使用中, 此类实施例允许患者不必针对一种或多种特定状况而必须服用多种药物。另外, 此类实施例提供一种用于帮助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, 药物能够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。本发明的实施例通过大约同时注射期望的药物混合物来解决该问题。这进而改善了药代动力学, 并因此提高了选定的药物混合物的功效。

[0035] 下面参考附图, 更全面地描述本发明的这些和其他实施例以及各个方面。

## 附图说明

[0036] 图1A是示出可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图。

[0037] 图1B是示出包括可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图。

[0038] 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例的侧视图。

[0039] 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例的侧视图。

[0040] 图1E是图示对可吞服药物递送装置的一个实施例的使用的侧视图, 包括该装置在胃肠道中的通行和该装置递送药物的操作。

[0041] 图2A和图2B是图示用于可吞服药物递送装置的胶囊的一个实施例的侧视图, 该胶囊包括帽和涂有pH敏感性可生物降解包衣的主体, 图2A示出处于未组装状态的胶囊, 而图2B示出处于已组装状态的胶囊。

[0042] 图3A和图3B图示未折叠的多球囊组装件的实施例, 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3A示出单拱顶配置的展开球囊的组装件的一个实施例; 并且图3B示出双拱顶配置的展开球囊的组装件的一个实施例;

[0043] 图3C是图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例的嵌套球囊配置的实施例的透视图。

[0044] 图4A-图4C是图示多隔室展开球囊的实施例的侧视图; 图4A示出在分离阀关闭情况下处于未膨胀状态的球囊; 图4B示出在阀打开情况下的球囊和化学反应物的混合; 并且图4C示出处于膨胀状态的球囊。

[0045] 图5A-图5G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5C涉及为双拱顶配置所特有的折叠步骤; 而图5D涉及为双拱顶配置所特有的最终折叠步骤; 图5E涉及为单拱顶配置所特有的折叠步骤; 而图5F和图5G是涉及为单拱顶配置所特有的最终折叠步骤的正交视图。

[0046] 图6A和图6B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例的正交视图。

[0047] 图7A和图7B是图示插入胶囊中的最终折叠的多球囊组装件的实施例的正交透明视图。

[0048] 图8A是组织穿透构件的一个实施例的侧视图。

[0049] 图8B是图示组织保持特征的放置的组织穿透构件的一个实施例的底视图。

[0050] 图8C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例的侧视图。

[0051] 图8D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例的侧视图。

[0052] 图8E和图8F是示出具有成形的含有药物的区段的组织穿透构件的一个实施例的组装的侧视图。图8E示出组装之前的组织穿透构件和成形药物区段；而图8F示出组装之后的组织穿透构件和成形药物区段。

[0053] 图9提供用于组装递送组装件的一个实施例的组件和步骤的各种视图。

[0054] 图10A-图10I提供了图示用于将药物递送到肠壁的可吞服装置的操作方法的各种视图。

[0055] 图11A示出可吞服药物递送装置的一个实施例，所述可吞服药物递送装置包括胶囊，该胶囊具有定位成在胃肠道中产生胶囊的可控降解的可生物降解接缝。

[0056] 图11B示出已经在胃肠道中降解成较小片块之后的图11A的实施例。

[0057] 图12A-图12B示出具有活塞-筒组装件的胶囊的实施例。

[0058] 图12C示出具有活塞-筒组装件阵列的递送机构的实施例。

[0059] 图12D示出具有活塞-筒组装件和排气阀的胶囊的实施例。

[0060] 图13A示出具有递送球囊和递送隔室的递送机构的实施例。

[0061] 图13B描绘包括当穿刺针刺穿球囊时的穿刺压强的球囊膨胀压强曲线。

[0062] 图14示出具有可生物降解接缝的胶囊的一个实施例，所述可生物降解接缝包括孔隙和/或孔眼以加速胶囊的生物降解。

[0063] 图15A-图15B示出具有可撕裂接缝的胶囊的一个实施例，所述可撕裂接缝布置成径向或横向图案以通过可扩张球囊的膨胀而撕裂胶囊；图15A示出在膨胀之前的胶囊，而图15B示出通过球囊的膨胀而裂为碎片的胶囊。

[0064] 图16示出由通过接缝连结的分离部分制成的球囊可撕裂式胶囊的一个实施例，所述接缝可通过可扩张球囊的膨胀而被撕裂。

## 具体实施方式

[0065] 本发明的实施例提供用于将药物递送到体内各个位置的装置、系统和方法。在此使用的术语“药物”是指任何形式的药用制剂，其可包括药物或其他治疗药剂以及一种或多种药用辅料。许多实施例提供用于在胃肠道内递送药物的可吞服装置。特定的实施例提供诸如胶囊等可吞服装置，用于将药物递送到小肠或其他胃肠器官的壁。

[0066] 现在参照图1-图9，用于将药物100递送到胃肠(GI)道中的递送部位DS的装置10的一个实施例包含尺寸设定为被吞服并经过肠道的胶囊20、展开构件30、含有药物100的一个或多个组织穿透构件40、可展开对准器60和递送机构70。可展开对准器60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,还可设想到其他对准。递送机构70被配置用于将药物100递送到肠壁中,并通常包括递送构件72,诸如可扩张构件。展开构件30被配置用于展开对准器60和递送机构70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GI道中的液体相接触而降解,以便允许这些液体触发由装置10对药物100的递送。本文使用的“GI道”是指食管、胃、小肠、大肠和肛门,而“肠道”是指小肠和大肠。本发明的各个实施例可配置和布置用于药物100向肠道及整个GI道中的递送。

[0067] 包括组织穿透构件40的装置10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,从而允许将药物推出装置10,推入肠壁(小肠或大肠)或GI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药剂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)使用其他药用辅料;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。

[0068] 用于药物100向小肠的壁中或者肠道或GI道内的其他位置的递送的系统11可包含含有用于治疗一种或多种选定状况的一个或多个药物100的装置10。在一些实施例中,所述系统可包括手持装置13,所述手持装置在本文中描述为用于如图1B的实施例中所示与装置10通信。在许多实施例中,系统11还可配置成如图1C的实施例中所示封装在包装中的、包括系统11和一组使用说明15的套件14。所述说明可指示患者相对于一个或多个事件(诸如摄食,或者诸如血糖、胆固醇等的生理测量)于何时采用装置10。在此类实施例中,套件14可包括多个装置10,所述多个装置10含有用于根据所要治疗的状况(例如,通过一个疗程的干扰素治疗来治疗癌症,通过免疫抑制剂来治疗诸如银屑病、多发性硬化症或关节炎等自身免疫性疾病)的选定的投药周期(例如,一天、一周或多周)的药物100的方案。

[0069] 胶囊20的尺寸设定为被吞服并通过肠道。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。在这些实施例和相关实施例中,胶囊长度20L可在0.5-2英寸的范围内,直径20D可在0.1-0.5英寸的范围内,并且设想到其他尺寸。胶囊20包括胶囊壁21w,所述胶囊壁21w具有外表面25和限定内部空间或容积24v的内表面24。在一些实施例中,胶囊壁21w可包括尺寸设定为用于组织穿透构件40的向外推进的一个或多个孔径26。除了装置10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27。

[0070] 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20c,所述肠溶包衣20c被配置用于保护帽不会在胃中(由于酸等)降解并继而在见于小肠或肠道的其他区域中的较高pH中降解。在各个实施例中,胶囊20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。在许多实施例中,胶囊20可由两个部分20p形成——诸如,主体部分20p”(在此为主体20p”)和帽部分20p’(在此为帽20p’),其中帽例如通过在主体之上或之下滑动(还设想到其他布置)而装配到主体上。一个部分(诸如帽20p’)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20c’,而第二部分(诸如主体20p”)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20c”。胶囊20的

内表面24和外表面25都涂有包衣20c'和20c",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20p"的情况而言,这允许维持主体20p"的结构完整性,以便保持球囊72处于主体部分内并且不展开,直到球囊30已经扩张。包衣20c'和20c"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20的这些和其他双包衣配置允许处于胶囊20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到致动。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,并从而致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20的此类双包衣实施例提供了向小肠中的特定位置(或者GI道中的其他位置)的靶向药物递送,以及在递送过程中的提高的可靠性。这是因为诸如对准器60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/致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。

[0071] 如以上所论述,胶囊20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,包括在优选实施例中可包括纤维素、明胶材料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(para-dioxanone)、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯、及其掺合物和共聚物。

[0072] 对包括可生物降解肠溶材料在内的、胶囊20的可生物降解材料的使用允许胶囊整个地或部分地降解,以便促进在药物递送之前、期间或之后通过GI系统。如本文更详细描述,在各个实施例中,胶囊20可以包括可生物降解材料制成的接缝22,以便可控地降解成更容易通过肠道的较小片块23。

[0073] 在各个实施例中,胶囊的壁20w可通过与GI道中的液体(例如,小肠中的液体)相接触而降解。在优选实施例中,胶囊壁被配置成在通过胃的期间保持完好,但继而在小肠中降解。在一个或多个实施例中,这可以通过在胶囊壁20w上使用外包衣或外层20c来实现,所述外包衣或外层20c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药剂在诸如小肠等肠道选定部分中的靶向递送。

[0074] 在各个实施例中,胶囊20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。在特定实施例中,整个胶囊或其一部分可包括如图1A和图1B的实施例所示的不透射线/回声标记20m。用于不透射线标记20m的合适材料包括硫酸钡、化合物、二氧化钛及其化合物。在使用中,此类材料允许装置10在GI道中及其展开状态的定位(例如,可在帽20p'上放置区别标记并在主体20p"上放置另一独特标记,从而允许确定是否展开球囊30(在下文中讨论)已经膨胀但递送球囊72尚未膨胀)。还可使用这些材料以允许确定装置通过GI道的通行时间。这样的信息可用于针对特定患者滴定药物剂量,以及提供关于患者在服用胰岛素来治疗糖尿病的情况下在诸如摄食等事件之后应于何时服用特定药物的信息。还可将标记20m放置在胶囊20上以允许医生确定胶囊是完好的还是已经破碎。

[0075] 如本文进一步论述,在许多实施例中,展开构件30、递送构件72或可展开对准器60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20内的可扩张球囊。因此,

为了便于论述,现在将把展开构件30、递送构件72和可展开对准器60称为球囊30、60和72;然而应该认识到的是,还可设想到用于这些元件的、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20的内部容积24v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。

[0076] 球囊30、60和72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。在优选实施例中,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例中,可使用本领域所公知的聚合物辐照方法对材料进行交联。在特定实施例中,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。在各个实施例中,球囊30、60和72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30、60和72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20的内部容积24v相对应的形状和尺寸。在各个实施例中,球囊30、60和72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例由于在装置10的一个或多个组件之间所必须制出的接合部较少而提供提高的可制造性和可靠性的益处。

[0077] 球囊30、60和72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)。在一些实施例中,球囊30、60和72中的一个或多个的膨胀尺寸(例如,直径)可大于胶囊20,以便致使胶囊因膨胀力(例如,由于环向应力)而裂开。在其他相关的实施例中,球囊30、60和72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20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;和/或ii)允许消除小肠的褶皱。这些结果都允许改善的胶囊/球囊表面与肠壁之间的接触,以便将在胶囊和/或递送球囊72的选定区域上递送组织穿透构件40。期望地,球囊30、60和72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的特定实施例。另外,在各个实施例中,球囊30、60或72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的实施例中所示具有膨胀室60IC和伸长的指状物60EF。连接膨胀室60IC的连接管63可以是狭窄的,以便仅允许气体68通过;而将球囊30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。

[0078] 如上所述,对准器60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60或球囊60。球囊60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60延长胶囊20的长度,使得由小肠SI的蠕动收缩在胶囊20上施加的力起到将胶囊20的纵轴线20LA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40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40向肠壁IW中的穿透。除了用于

将胶囊20在小肠中对准之外,对准器60还配置用于在递送球囊72膨胀之前将递送机构70推出胶囊20,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60的这种推出功能提高了递送治疗药剂的可靠性。

[0079] 球囊60可借助于聚合物管或其他流体耦合件62而流体耦合至包括球囊30和72在内的装置10的一个或多个组件,所述聚合物管或其他流体耦合件62可包括用于耦合球囊60和30的管63以及用于耦合球囊60和球囊72的管64。管63被配置用于允许球囊60由来自球囊30的压力(例如,球囊30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30与60之间通过以便引发用于使球囊30和60中之一或全部二者膨胀的生成气体的化学反应。管64将球囊60连接到球囊72,以便允许球囊72通过球囊60而膨胀。在许多实施例中,管64包括或者耦合至控制阀55,所述控制阀55被配置用于在选定的压强下打开,以便控制球囊72通过球囊60而得到的膨胀。管64因此可包含连接至阀的近端部64p和从阀引出的远端部64d。通常,近端部64p和远端部64d将如下所述连接到阀罩58。

[0080] 阀55可包含放置在阀罩58的腔室58c内(备选地,其可直接放置在管64内)的材料57的三角形或其他形状的区段56。区段56被配置成在选定压强下机械降解(例如,撕裂、剪断、分层等),以便允许气体通过管64和/或阀室58c。用于阀55的合适材料57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58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57的区段56(如图3B的实施例中所示),以便共同密封腔室58c的壁或者以其他方式阻碍流体通过腔室。阀55的释放压强可通过对区段56的尺寸和形状中的一个或多个的选择以及对材料57(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55允许球囊60和72的顺序膨胀,使得球囊60在球囊72膨胀之前被完全膨胀或者基本上膨胀。这进而允许球囊60在球囊72膨胀之前将球囊72连同递送机构70的其余部分一起推出胶囊20(通常从主体部分20p'推出),使得组织穿透构件40的展开不受胶囊20的阻碍。在使用中,由于组织穿透构件40向肠壁IW中的推进不受胶囊壁20w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20中所包含的更多数量的穿透构件40的方面均提高了组织穿透构件40向肠壁IW中的穿透的可靠性。

[0081] 如上所述,对准器球囊60的膨胀长度601足以使胶囊20由于肠的蠕动收缩而变得与小肠的横轴线对准。对准器60的合适的膨胀长度601可以包括介于胶囊20在对准器60膨胀之前的长度201的大约1/2至两倍之间的范围。对准球囊60的合适的形状可以包括各种细长形状,诸如热狗状的形状。在特定实施例中,球囊60可包括第一区段60'和第二区段60'',其中第一区段60'的扩张被配置用于将递送机构70从胶囊20中推出(通常从推出),而第二区段60''用于使递送球囊72膨胀。在这些实施例和相关实施例中,第一区段60'和第二区段60''可被配置成具有伸缩套筒样式的膨胀,其中第一区段60'首先膨胀以将机构70推出胶囊(通常从主体部分20p'推出),而第二区段60''膨胀以使递送构件72膨胀。这可以通过将第一区段60'配置成具有比第二区段60''更小的直径和体积以使得第一区段60'首先膨胀(由于其较小的体积)、而第二区段60''不膨胀直到第一区段60'已基本膨胀来实现。在一个实施例中,这可以通过使用连接区段60'和60''的控制阀55(如上所述)而得到促进,所述控制阀55不允许气体通入区段60'',直至区段60'中已达到最小压强。在一些实施例中,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。

[0082] 在许多实施例中,展开构件30将会包含被称为展开球囊30的可扩张球囊。在各个实施例中,展开球囊30被配置用于通过使用气体(例如由化学物生成气体69)来帮助对准器球囊60的展开/扩张。气体可通过继而与水或其他水性液体68相混合的诸如酸66(例如,柠檬酸)和碱66(例如,碳酸氢钾、碳酸氢钠等)之类的固态化学反应物65的反应而生成。反应物的量使用化学计量法来选择,以在球囊30、60和72中的一个或多个中产生选定的压强。反应物65和液体可以分开储存在球囊30和60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65和液体68可储存在任一球囊中,然而在优选实施例中,液体68储存在球囊30中,而反应物65储存在球囊60中。为了允许液体68的通过以开始反应和/或产生气体69,球囊30可借助于连接管63耦合至对准器球囊60,所述连接管63通常还包括单独的装置50,诸如下文所述的可降解阀50。对于球囊30含有液体的实施例,管63具有足够的直径来允许足够的水从球囊30流通到球囊60,以产生期望的气体量来使球囊60膨胀以及使球囊72膨胀。另外,当球囊30含有液体时,球囊30和管63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60:i)由小肠在暴露的球囊30上的蠕动收缩所施加到球囊30的压缩力;以及ii)通过毛细管作用经由管63对液体的芯吸。

[0083] 管63通常将会包括可降解的分离阀或其他分离装置50,该可降解的分离阀或其他分离装置50将球囊30的内容物(例如,水58)与球囊60的内容物(例如,反应物65)相分离直到阀降解为止。阀50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63上的突出至球囊30上方和/或以其他方式充分暴露的位置处,以使得在帽20p'降解时阀50暴露于进入胶囊的肠液。在各个实施例中,阀50可定位成位于球囊30的表面上或者甚至突出至球囊30的上方(如图6A和图6B的实施例中所示),使得一旦帽20'降解,阀50就具有对肠液的清楚的暴露。本发明的各个实施例提供分离阀50的多种结构,例如,梁状结构(其中阀包含压在管63和/或连接区段36上的梁)或者套环式结构(其中阀包含位于管63和/或连接区段36之上的套环)。还可设想到其他的阀结构。

[0084] 球囊30具有展开状态和未展开状态。在展开状态下,展开球囊30可以具有与胶囊的端部形状相对应的拱顶形状30d。还可设想到展开球囊30的其他形状30s,诸如球状、管状等。反应物65通常将会包括至少两种反应物66和67,举例而言,诸如柠檬酸等酸和诸如碳酸氢钠等碱,它们可具有大约1:2的比率。还可设想到包括其他的酸(例如,醋酸)和其他的碱(例如,氢氧化钠)的其他反应物65。当阀或其他分离装置50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60或其他可扩张构件扩张。

[0085] 在图3B中所示的一个替代实施例中,展开球囊30可实际上包含通过管36或其他连接装置36(例如,连接区段)连接的第一和第二球囊30'和30"。连接管36通常将包括分离阀50,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30'和30"可各自具有半拱顶形状30hs,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65(例如,碳酸氢钠、柠檬酸等),而另一球囊含有液态水68,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30'和30"中之一或全部两者膨胀并进而使对准器球囊60膨胀。

[0086] 在另一替代实施例中,球囊30可包含多隔室球囊30mc,该多隔室球囊30mc形成为或以其他方式构造为具有多个隔室30c。通常,隔室30c将至少包括第一隔室34和第二隔室35,所述第一隔室34和第二隔室35如图4A的实施例中所示由分离阀50或其他分离装置50所分离。在许多实施例中,隔室34和35将于其间至少具有较小连接区段36,该较小连接区段36是通常将会放置分离阀50之处。如图4A的实施例中所示,可以在第一隔室34内放置液体68(通常为水),并在第二隔室35中放置一种或多种反应物65(通常为固体,但亦可使用液体)。当阀50打开(例如,由于小肠内的流体所造成的降解)时,液体68进入隔室35(或者反之亦然,或二者同时发生),一种或多种反应物65与所述液体混合并产生诸如二氧化碳等气体69,所述气体使球囊30扩张,进而可用于使球囊60和72中的一个或多个扩张。

[0087] 反应物65通常将至少包括第一反应物66和第二反应物67,举例而言,诸如柠檬酸之类的酸和诸如碳酸氢钠或碳酸氢钾之类的碱。如本文所讨论,在各个实施例中,可将所述第一和第二反应物放置在球囊30(包括隔室34和35或者半部30'和30'')和球囊60中的一个或多个内。还可设想到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的实施例,两种反应物(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65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30内之前被预先干燥(例如,通过真空干燥)。还设想到包括其他的酸(例如,醋酸)和碱的其他反应物65。包括反应物的组合在内的特定反应物65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。在特定的实施例中,可以选择反应物的量来产生选定的压强,使球囊30、60和72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30、60和72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。在特定的实施例中,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30、60和72中的一个或多个中实现处于10-15psi的范围内的压强,并且还设想到更小或更大的压强。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。

[0088] 在使用化学反应物65产生气体69的本发明各个实施例中,化学反应物独自或与展开球囊30相结合可以构成展开引擎80,用于展开对准器球囊60和包括递送球囊72的递送机构70中之一或全部二者。展开引擎80还可包括使用两个展开球囊30和30''(如图3B中所示的双拱顶配置)或如图4A中所示的多隔室球囊30mc的实施例。通过本发明的各个实施例还设想到展开引擎80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。

[0089] 可扩张球囊30、60和72中的一个或多个还将通常包括排气阀59,所述排气阀59用于在球囊膨胀之后使球囊缩小。排气阀59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59被配置成以与阀50相比更缓慢的速率降解,以允许足够的时间用于球囊30、60和72在排气阀降解之前的膨胀。如图4A的实施例中所示,在划出隔室的球囊30的各个实施例中,排气阀59可对应于定位在球囊的端部31上的可降解区段39。在该实施例和相关的实施例中,当可降解区段39因暴露于所述液体而降解时,球囊壁32撕裂或裂开,从而提供高可靠性的快速缩小。可以将多个可降解区段39放

置在球囊壁32内的各个位置。

[0090] 如图3B的实施例中所示,在球囊72的各个实施例中,排气阀59可对应于附接至递送球囊72的端部72e(与耦合至对准器球囊的一端相对)的管阀73。管阀73包含具有内腔的中空管73t,所述内腔在选定的位置731处被诸如麦芽糖等材料73m所阻塞,所述材料73m在暴露于诸如小肠中的流体之类的流体时降解。阻塞材料73m在管73t中的位置731被选择用于为递送球囊72提供足够的时间以在堵塞材料溶解从而打开阀73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73t的端部73e,但并不完全处于端部73e,以便允许时间让液体在到达材料73m之前必须芯吸到管内腔中。根据一个或多个实施例,一旦排气阀73打开,其不仅用于使递送球囊72缩小,而且还用于使对准器球囊60和展开球囊30缩小,这是因为在许多实施例中,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72,并且展开球囊30流体连接到对准器球囊60)。通过将排气阀73放置在因对准器球囊60的膨胀而被挤出胶囊20的递送球囊72的端部72e上以使得排气阀具有对小肠中的液体的良好暴露,可以促进排气阀73的打开。类似的排气管阀73还可定位在对准器球囊62和展开球囊30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72的膨胀和组织穿透构件40向肠壁中的推进。

[0091] 另外,作为确保收缩的进一步支持,可将一个或多个穿刺元件82(图2A中所示)附接至胶囊的内表面24,使得当球囊(例如,球囊30、60、72)完全膨胀时,所述球囊接触穿刺元件82并被穿刺元件82刺穿。穿刺元件82可包含来自表面24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例中,组织穿透构件40中的一个或多个可直接耦合至球囊72的壁72w,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。

[0092] 现在对组织穿透构件40作出讨论。组织穿透构件40可由各种药物和其他治疗药剂101、一种或多种药用辅料(例如,崩解剂、稳定剂等)以及一种或多种可生物降解材料制造,所述可生物降解材料可用于形成组织穿透构件40的主要结构组件,包括下文所讨论的轴44和末端45。可以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裂断强度,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8A-图8F,在许多实施例中,如图8A的实施例中所示,穿透构件40可以形成为具有轴44和针尖45或者其他尖末端45,以便容易地穿透肠壁的组织。在优选实施例中,末端45具有如图8C的实施例中所示的套管针形状。末端45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、麦芽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40被放置在肠壁中,穿透构件40即由壁组织内的组织间液所降解,使得药物或者其他治疗药剂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40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(例如,血流量、蠕动收缩的平均数等)来具体调整。

[0093] 组织穿透构件40通常还将包括诸如倒钩(barb)或挂钩(hook)等一个或多个组织保持特征43,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43可布置成各种图案43p以增强组织固位,诸如围绕和沿着构件轴44对称地或以其他方式分布的两个或

更多个倒钩,如图8A和图8B的实施例中所示。另外,在许多实施例中,穿透构件还将包括凹槽或其他配合特征46,用于向递送机构70上的耦合组件的附接。

[0094] 组织穿透构件40期望地配置成可脱离地耦合至平台75(或递送机构70的其他组件),使得在组织穿透构件40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75中的开口74与构件轴44之间的贴合或配合;ii)组织保持特征43在穿透构件40上的配置和放置;以及iii)轴44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40配置成由于球囊收缩(其中在球囊缩小或者以其他方式被向回拉离肠壁时,保持特征43将穿透构件40保持在组织中)和/或小肠的蠕动收缩所施加于胶囊20上的力而脱离。

[0095] 在一个具体实施例中,可以通过将组织穿透构件轴44配置成具有如图8C的实施例中所示的倒锥形部44t来增强组织穿透构件40在肠壁IW中的可脱离性和固位。轴44上的锥形部44t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9(例如,向内挤压)。这是由于轴的锥形部44t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40保持在肠壁内,以便在球囊72收缩时从平台75(或递送机构70的其他组件)脱离。倒锥形部还可用于除了套管针尖端之外还具有任何数目的末端形状45的组织穿透构件40的实施例。在附加的实施例中,具有倒锥形轴的组织穿透构件40还可包括一个或多个保持特征43,以在组织穿透构件插入后增强其在肠壁IW内的固位。

[0096] 如上所述,在各个实施例中,组织穿透构件40可由许多药物和其他治疗药剂101制成。另外,根据一个或多个实施例,组织穿透构件可完全由药物101制成,或者还可具有其他组成组分,例如,各种药用辅料(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,在各个实施例中,一个或多个组织穿透构件40可承载与其他组织穿透构件相同或不同的药物101(或其他治疗药剂)。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78(例如,两个递送组装件,在球囊72的每个面上各一个)的装置10的实施例中,第一组装件78'可承载具有第一药物101的组织穿透构件,并且第二组装件78"可承载具有第二药物101的组织穿透构件。

[0097] 通常,由组织穿透构件40所承载的药物或其他治疗药剂101将会与可生物降解材料105相混合以形成组织穿透构件40。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。在此类实施例中,穿透构件40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8D的实施例中所示,组织穿透构件40可包括基本上由可生物降解材料105形成的部分41和由药物101形成或含有药物101的单独区段42。在一个或多个实施例中,区段42可对应于药物101的丸状、块状、圆柱形或其他成形部分42s。如图8E和图8F的实施例中所示,成形区段42s可以预先形成为单独区段,继而插入到组织穿透构件40中的空腔42c内。备选地,区段42s可通过将药物制剂100添加到空腔42c而形成。在实施例中,在将药物制剂100添加到空腔42c的情况下,制剂可作为浇注或注射到空腔42c中的粉末、液体或凝胶来添加。成形区段42s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、崩解剂及其他辅料的药物制剂所形成。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。在各个实施例中,PEG或其他粘结剂可构成区段42s的范围在约10%-50%的重量百分比,并且在优选实施例中为大约30%的重量百分比。其他粘结剂可包括PLGA、环糊精、纤维素、甲基纤维素、麦芽糖、糊精、蔗糖、PGA。

[0098] 在各个实施例中,组织穿透构件40的重量可介于约10至15mg,但还设想到更大和更小的重量。对于由麦芽糖制造的组织穿透构件40的实施例,所述重量可介于约11至14mg。在各个实施例中,根据药物101和期望的递送剂量,构件40中的药物的重量百分比可介于约0.1-约15%。可以根据期望的剂量,以及为了向药物提供结构和化学计量稳定性,并且还为了实现药物的期望的洗脱曲线,来调整构件40中的药物101的重量百分比。表1列出可通过组织穿透构件40递送的多种药物的剂量和重量百分比范围。

[0099] 表1

[0100]

药物	经胶囊剂量	针内药物重量百分比%
胰岛素	5 -30 单位	2 - 15%
艾塞那肽	10 ug	<1%
利拉鲁肽	0.6 mg	3 - 6%
普兰林肽	15 - 120 ug	0.1 - 1 %
生长激素	0.2 - 1 mg	2 - 10%
生长抑素	50 - 600 ug	0.3 - 8%
促性腺激素释放激素和类似物	0.3 - 1.5 mg	2 - 15%
加压素	2 - 10 单位	<1%
PTH/特立帕肽	20 ug	1 - 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%
2. 用于乙型肝炎和丙型肝炎	6 -20 ug	0.05 - 0.2 %
阿达木单抗	2-4 mg/天	8 - 12%
英夫利昔单抗	5 mg/天	8 - 12 %
依那西普	3 mg/天	8 - 12 %
那他珠单抗	3 mg/天	8 - 12 %

[0101] 组织穿透构件40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40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40。

[0102] 期望地,包含药物或其他治疗药剂101和可降解材料105的组织穿透构件40的实施例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(或其他治疗药剂)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。在特定的实施例中,组织穿透构件内的热降解的药物或其他治疗药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。

[0103] 将要提供对递送机构70的描述。通常,该机构将会包含如图6A和图6B的实施例中所示,附接至递送球囊72的递送组装件78(含有组织穿透构件40)。递送球囊的膨胀提供机械力,用于使递送组装件从胶囊向外移动并进入肠壁IW中,以便将组织穿透构件40插入到所述壁中。在各个实施例中,递送球囊72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72b连接的两个相对平坦的面72f。平坦面72f可配置成在球囊72扩张时压在肠壁(IW)上,以便将组织穿透构件(TPM)40插入肠壁中。TPM 40(自身或者如下所述作为递送组装件78的一部分)可定位在球囊70的一个或全部两个面72f上,以允许含有药物的TPM 40在肠壁的相对侧上的插入。球囊72的面72f可具有足够的表面积以允许多个含有药物的TPM 40在每个面上的放置。

[0104] 现在参照图9,将要提供对递送组装件78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40可脱离地耦合至可生物降解的推进结构75,所述推进结构75可对应于支撑平台75(又称为平台75)。在优选实施例中,平台75包括用于如步骤300中所示的构件40的插入的一个或多个开口74。开口74的尺寸设定为允许构件40在球囊72扩张之前插入并保持在平台75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75可继而如步骤301中所示定位在承载结构76内。承载结构76可对应于井槽结构76,该井槽结构76具有有限空腔或开口76c的侧壁76s和底壁76b。平台75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76b的内表面。井槽结构76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,在许多实施例中,可使用保护膜77来覆盖开口76o。保护膜77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40不会遭受湿气和氧化,同时仍然允许组织穿透构件40穿透所述膜。膜77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和/或惰性地通过消化道。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77的实施例有助于增加组织穿透构件40中的治疗药剂101的保存期限,并进而增加装置10的保存期限。支撑平台75附接的组织穿透构件40、井槽结构76和膜77可共同地构成递送组装件78。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药剂101的递送组装件78

可以预先制造、储存并继而在以后的时间用于装置10的制造。组装件78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78的空腔76c而进一步提高。

[0105] 回顾参照图6A和图6B,组装件78可定位在球囊72的一个或全部两个面72f上。在优选实施例中,组件78定位在全部两个面72f上(如图6A中所示),以便在球囊72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78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72f。当球囊72扩张时,TPM 40贯穿膜77,进入肠壁IW并由保持元件43和/或组织穿透的其他保持特征(例如,倒锥形轴44t)保持在该处,使得TPM 40在球囊72收缩时从平台75脱离。

[0106] 在各个实施例中,可将球囊30、60和72中的一个或多个以折叠、收拢或其他期望的配置装在胶囊20中,以节省胶囊的内部容积24v内的空间。可以使用预制褶皱或者其他折叠领域中公知的其他折叠特征或方法来完成折叠。在特定的实施例中,可在选定的取向上折叠球囊30、60和72,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5A-图5F中所示的实施例图示了折叠方法和各种折叠布置的实施例。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。在该实施例和相关的实施例中,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,在许多实施例中,如图3A和图3B的实施例中所示,通过使用包含球囊30、60、70;阀室58和各种连接管62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3A示出具有球囊30的单一拱顶构造的组装件7的实施例,而图3B示出具有球囊30的双球囊/拱顶配置的组装件7的实施例。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例中为0.005”。在优选实施例中,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30、60等)的需要。然而,还设想由继而使用聚合物/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。

[0107] 现在参照图5A-图5F、图6A-图6B和图7A-图7B,在第一折叠步骤210中,将球囊60折叠到阀配件上,并且在此过程中球囊72被翻折到阀配件58的相对侧(参见图5A)。继而,在步骤211中,将球囊72折叠成与球囊60和阀58的折叠组合呈直角(参见图5B)。继而,在针对球囊30的双拱顶实施例的步骤212中,将球囊30的两个半部30'和30''折叠到彼此之上,使阀50保持露出(参见图5C,对于球囊30的单拱顶实施例,折叠到其自身之上,参见图5E)。最终的折叠步骤213可以通过将折叠的球囊30折叠180°至阀配件58和球囊60的相对侧来完成,以产生图5E中所示的双拱顶配置的最终折叠组装件8以及图5E和图5F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78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6A和图6B的实施例中所示),所述最终组装件9继而插入到胶囊20中。在插入步骤215之后,具有插入的组装件9的装置10的最终组装版本在图7A和图7B中示出。

[0108] 现在参照图10A-图10I,将会提供使用装置10将药物101递送到GI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,并且还设想到其他步骤和顺序。如图10B中的步骤400中所示,在装置10进入小肠SI之后,帽包衣20c'由上部小肠

中的碱性pH所降解,从而造成帽20p'的降解。如图10C中的步骤401中所示,阀50继而暴露于小肠中的流体,从而造成阀开始降解。继而,如图10D中所示,在步骤402中,球囊30(由于气体69的生成)扩张。继而,如图10E中所示,在步骤403中,球囊60的区段60'开始扩张,从而开始将组装件78从胶囊主体中推出。继而,如图10F中所示,在步骤404中,球囊60的区段60'和60''变得完全膨胀,以将组装件78完全从胶囊主体中推出,从而使胶囊长度201伸长,以便起到将胶囊横轴线20AL与小肠的横轴线LAI对准的作用。在此期间,阀55开始由于球囊60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69离开之处)。继而,如图10G中所示,在步骤405中,阀55已经完全打开,从而使球囊72膨胀,球囊72继而将现已完全暴露的组装件78(已经被完全推出主体20p'')径向向外推入肠壁IW中。继而,如图10H中所示,在步骤406中,球囊72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72(连同球囊60和30)已经缩小从而拉回,并将组织穿透构件保留在肠壁IW中。另外,胶囊的主体部分20p''连同装置10的其他可生物降解部分一起已经完全降解(由于包衣20c''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。

[0109] 回顾参照图1B,作为对使用pH敏感性可降解包衣以及用于使球囊30、60和72中的一个或多个膨胀(以及使药物100展开)的阀的替代或补充,在各个实施例中,球囊可以响应于传感器97而扩张,所述传感器97例如为pH传感器98或者检测胶囊在小肠中的存在的其他化学传感器。传感器97可继而向隔离阀50的可控实施例或耦合至可控隔离阀50的电子控制器29c发送信号以使可控隔离阀50打开,并从而如本文所述使球囊30扩张。pH传感器98的实施例可以包括基于电极的传感器,或者其可以是基于机械的传感器,注入在暴露于小肠中的选定pH或其他化学条件时收缩或扩张的聚合物。在相关实施例中,通过将可扩张/可收缩的传感器98配置成关于连接器63和/或36扩张或收缩以便打开球囊30与60和/或隔室34与35之间的通道,该传感器本身还可包括隔离阀50。

[0110] 根据用于检测装置10于何时处在小肠中(或者GI道中的其他位置)的另一个实施例,传感器97可以包括压强/力传感器,诸如用于检测胶囊20在肠道中的特定位置处所经受的蠕动收缩的数目的应变计(在此类实施例中,期望地将胶囊20的尺寸设定为在蠕动收缩期间被小肠紧握)。GI道内的不同位置具有不同数目的蠕动收缩。例如,小肠具有每分钟12至9次之间的收缩,并且该频率沿着肠的长度向下逐渐降低。因此,根据一个或多个实施例,对蠕动收缩的数目的检测不仅可以用于确定胶囊20是否处于小肠中,而且还可以确定胶囊20在肠内的相对位置。在使用中,这些实施例和相关实施例允许药物100在小肠中特定位置的释放。

[0111] 仍然参照图1B,作为对通过装置10(例如,使用pH敏感性包衣和/或传感器)内部激活药物递送的替代或补充,在一些实施例中,使用者可以从外部发送信号来使球囊30、60和72中的一个或多个扩张,以将药物100递送到肠壁。所述信号可借助于本领域所公知的RF、磁或其他无线信号发送装置来发送。在各个实施例中,外部激活可以通过使用可控隔离阀50(例如,RF控制的微型电磁阀或其他机电控制阀(未示出))来实现。在其他实施例中,可控隔离阀50可以对应于微型磁阀,诸如磁控微型簧片开关(未示出)。此类基于机电阀或基于磁性的阀可以使用微机电系统和其他微制造方法来制成。在这些实施例和相关实施例中,使用者可以如图1B的实施例中所示使用手持式通信装置13(例如,诸如蜂窝电话等手持式

RF装置),以从装置10发送接收信号17。在此类实施例中,可吞服装置可以包括发射器28,诸如RF收发器芯片或其他类似的通信装置/电路。手持式装置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GI道中的其他位置时告知使用者的装置。后一个实施例可以通过使用耦合至发射器28以在装置处于小肠中或其他位置时发信号检测和发信号给使用者(例如,通过从传感器发送输入信号)的逻辑资源29(例如,处理器29)来实现。逻辑资源29可包括控制器29c(硬件或软件形式)以控制所述过程的一个或多个方面。相同的手持式装置还可配置用于在球囊30(以及球囊52和60)已经扩张且已经递送选定的药物100时向使用者报警(例如,使用处理器29和发射器28)。以这种方式,使用者被提供已经药物100已经递送的确认。这允许使用者服用其他适当的药物/治疗药剂以及做出其他相关决定(例如,对于糖尿病患者而言,进食与否,以及应食用哪些食物)。手持式装置还可配置用于向可吞服装置10发送信号以超控隔离阀50,并从而阻止、延迟或加速药物100的递送。在使用中,此类实施例允许使用者基于其他症状和/或患者行动(例如,进食、决定去睡觉、锻炼等)而做出干预,以阻止、延迟或加速药物的递送。使用者还可外部地在吞服胶囊之后的选定时间段使球囊30或可扩张构件30扩张。所述时间段可相关于食物经过使用者的GI道移动至诸如小肠等肠道中的特定位置的典型通行时间或通行时间的范围。

[0112] 现在参照图11A-图11B和图16,在各个实施例中,胶囊20可包括接缝22,所述接缝22包含可生物降解材料,该材料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GI道,如图11A和图11B的实施例中所示。如图16的实施例中所示,接缝22还可包括孔隙或其他开口22p,用于使流体进入接缝中以加速生物降解。如图16的实施例中所示,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。

[0113] 现在参照图12A-图12C,在可吞服药物递送装置10的其他实施例中,所述装置10可以包括一个或多个活塞筒组装件(PCA)250,其用于将一个或多个针或其他组织穿透构件(TPM)40递送至肠壁中。因此,在这些实施例和相关实施例中,活塞筒组装件(PCA)包括递送机构70。通常,活塞筒组装件(PCA)250将会基本上定位在诸如球囊260的球囊内。然而,它们可以部分地或者甚至完全地定位在球囊260或本文所述其他球囊外。在一些实施例中,球囊260包括多个部。如图12A中所示,球囊260包括两个部分,第一部分包括第一隔室265,而第二部分包括通过释放阀组装件290隔开的第二隔室266。一个部分含有诸如碳酸氢钾等固体反应物810,而其他部分含有诸如柠檬酸等液体反应物811,该液体反应物与所述固体反应物相反应以产生诸如CO<sub>2</sub>等气体299。阀组装件290包括定位在可溶解夹管阀292上的O形环270,所述可溶解夹管阀292夹住并保持球囊260的两个部分265与266之间的密封。所述可溶解阀由麦芽糖或在与小肠中的流体接触时溶解的其他材料制成。当发生溶解时,来自所述球囊的一个部分的流体与另一部分中的反应物相混合以生成气体299以使球囊260膨胀。

[0114] 通常,PCA 250定位在球囊260的含有固体反应物的部分/隔室(第二隔室266)中并且相应地设定尺寸。在一个或多个尺寸的实施例中,所述球囊可以具有约12至16mm之间的垂直高度,在优选实施例中为14mm,而球囊260的内径可以在18至22mm的范围内,在优选实施例中为20mm。还设想其他尺寸。在各个实施例中,整个PCA 250或其部分由诸如麦芽糖或甲基纤维素等可溶解材料制成。其还可以由ABS或其他在GI道内是惰性的聚合物制成。在特定实施例中,活塞的外侧顶部由硅酮制成,所述硅酮安装在诸如可以由ABS制成的基座结构等内部结构上。

[0115] 如图12A中所示,当未膨胀时,PCA 250(水平地)定位在球囊260内的侧面(相对于球囊的纵轴)上,但当球囊260膨胀时,PCA 250自身重新定向至如图12B中所示的垂直位置。所述重新定向可以在球囊260一旦膨胀时凭借构造/形状改变、以及借助于将PCA 250附接至球囊壁261的粘接或其他接合部269来实现,所述球囊壁261可被配置用于对PCA 250施加力以使其偏置成垂直取向(即,当PCA 250处于垂直位置时形成所述接合部,并且继而将所述PCA放置成水平位置)。接合部269可以包括本领域已知的各种弹性材料,包括硅酮。所述PCA包括定位在筒251(又称活塞筒)内的活塞252和活塞杆253。针或TPM 40位于针管腔230内的活塞杆253上,所述针管腔230与活塞筒是连续的。所述针管腔还可以包括覆盖物231(本文中是针管腔覆盖物),覆盖物231可包括箔或聚合物膜。可以选择活塞与活塞杆之间的直径比,以产生来自表面积减小的期望的压强集中效应(例如,2:1、3:1等)。O形环271定位在活塞252与活塞筒251之间,以保持活塞252与活塞筒251的壁之间的密封。另外,压敏释放器235定位在筒251内,以在球囊260内积累到期望压强(亦称为压强阈值)(例如,5psi至20psi,更优选地为8至10psi)之前使活塞252保持原位。释放器235可以对应于耳片、闩扣或O形环。在使用中,该释放器用于保证在球囊内有足够的压强来将针40驱动到小肠壁(IW)中的期望深度。

[0116] 如上文所述,当隔开球囊260的两个部分(265和266)的阀溶解并且球囊开始膨胀时,PCA 250自身从水平取向重新定向至垂直取向。继而,当球囊260中的压强超过释放耳片的释放压强时,活塞杆抵着针(或其他TPM)推进,以迫使针40从针管腔230挤出并进入小肠壁中。一旦所述针穿过所述针管腔进入肠壁,球囊260继而经由现在敞开的针管腔缩小。在针展开之后,PCA 250要么溶解,要么无害地通过GI道。

[0117] 在一个或多个实施例中,如图12C中所示,递送机构70可以包括可被配置用于递送多个针40(或其他TPM)的PCA阵列350(多针PCA)。在这些实施例和相关实施例中,PCA可以包括公共膨胀歧管357,该公共膨胀歧管357在一端经由中央内腔358耦合至多个针管腔330,并且在另一端耦合至球囊359。多针PCA 350的各个实施例可被配置用于递送2至6个或者更多个针。每个针可以容纳相同或不同的药物或其他治疗药剂。

[0118] 如上文所述,一旦已经将针递送至组织中,则递送球囊260的缩小通过管腔发生,而无需用于球囊缩小的附加装置。现在参照图12D,在替代实施例中,递送球囊260还可以包括单独的排气阀组装件280,所述排气阀组装件280充当除了针管腔230之外的用于排气的备份或第二装置。如图12D中所示,所述排气阀组装件包括定位在可溶解夹管阀281上的O形环272,所述可溶解夹管阀281夹住递送球囊260的开放端。所述阀包括由如同释放阀的麦芽糖或其他类似材料所制成的可溶解主体部以及诸如甲基纤维素等外包衣。与释放阀组装件中的可溶解阀相比,外包衣283被配置成花费显著更长的时间来溶解,以使得所述排气阀在所述释放阀被致动之后在10分钟或更长(优选地为20分钟)的时段内不会被致动。这是为了保证排气阀在针已经被推进到肠壁中很久之后才被致动。

[0119] 现在参照图13A-图13B,在可吞服装置的一个或多个实施例中,递送球囊460可以包括被配置用于控制借以将针推出球囊和推入肠壁的压强并且保证球囊借助于穿刺而缩小的组装件。所述组装件可以包括下部463和上部464,一个或多个TPM(本文亦称为药物针)40附接至下部463,一个或多个穿刺针(穿刺构件)450附接至上部464。所述上部可以包括用于将药物针推出所述组装件并推入肠壁中的孔径430或开口。上部464和下部463可以通过

侧壁465连结。侧壁465可以是可收缩的,以允许部464和463靠近在一起。侧壁465可以具有足够的刚度,以在球囊460未膨胀时保持上部464和下部463分开。然而,侧壁465在球囊压强下会收缩。所述侧壁可以用弱粘合剂470弱联结至球囊460,以使得所述侧壁适配所述球囊直到球囊460膨胀为止。当球囊460膨胀时,侧壁465从球囊460分离。下部463也可以联结至所述球囊,但用更强的粘合剂469联结。如图13A中所示,整个组装件定位在球囊与肠壁IW之间。

[0120] 当递送球囊460膨胀时,穿刺针450被配置用于穿透和刺穿递送组装件的下部463和递送球囊460,以便使所述递送球囊破裂。优选地,药物针40具有充分长于穿刺针4501的长度的长度401,以使得在穿刺针450与下部463和球囊460相接触之前,一个或多个药物针40已经在其从组装件出去并且甚至进入肠壁的途中。根据一个或多个实施例,药物针比穿刺针长25%至300%之间,在特定实施例中为50%、75%、100%、150%、200%和250%。

[0121] 根据一个或多个实施例,所述下部463由在达到期望压强(例如4至20psi,更优选地为8至12psi)之前不允许穿刺针穿透的材料制成。这进而保持药物针在达到该期望压强之前不被完全推出进入肠壁中。一旦穿刺针450穿透下部463,所述穿刺针450即允许药物针40被完全推出,同时刺穿已膨胀的球囊460以确保缩小。这些实施例和相关实施例提供了控制压强的益处,即在该压强下,药物针40保证球囊被缩小。

[0122] 图13B示出了球囊膨胀压强(BIP)702和穿刺针压强(PNP)701,所述压强用于随着时间推移而推进穿刺针穿透球囊460和下部463。当穿刺针开始穿透下部463时,PNP升高并达到峰值。一旦下部463和球囊460的穿透完成,PNP即下降至零。在药物针40完全插入到肠壁中之后,球囊460内的气体能够从孔径430逸出,而随着球囊460缩小,BIP下降至零。在各个实施例中,整个组装件可以由本领域已知的各种可生物降解或惰性的聚合物制成。穿透下部463时的压强可以由下部463的厚度和材料中的一个或多个所控制。在各个实施例中,下部463可以由聚合物膜制成,所述聚合物膜包括本领域已知的各种惰性(ABS)和/或可生物降解的聚合物膜(例如,甲基纤维素)。

[0123] 根据一个或多个实施例,药物针或其他组织穿透构件40可以由甲基纤维素聚合物制成。此类甲基纤维素聚合物可以包括羟甲基纤维素、羧甲基纤维素及其各种聚合物。与基于麦芽糖的药物针相比,使用此类甲基纤维素聚合物制造药物针(或其他组织穿透构件)的优点包括在存储期间对湿度的敏感度很低或不敏感、壁厚减小、在相同药物负载时针尺寸更小、以及在制造之后能够处理所述针,所述处理包括诸如研磨、削尖、砂磨等处理和其他相关处理。在一个或多个实施例中,基于甲基纤维素的药物针的壁厚可以在0.05至0.15mm范围内,并且在特定实施例中壁厚为0.1mm。另外在一个或多个实施例中,与相同大小的基于麦芽糖的药物针相比,基于甲基纤维素的药物针可以多携带25%至150%的药物。在外径为1.5mm的药物针的具体实施例中,甲基纤维素针比基于麦芽糖的针可以多携带100%的药物。

[0124] 现在参照图15A-图15B和图16,在许多实施例中,还可配置和布置接缝22以便允许胶囊20由于球囊30或其他可扩张构件30的膨胀而破碎成较小的片块。在特定的实施例中,接缝22可相对于胶囊的径向周边21定向,包括具有径向图案22rp以便使胶囊沿其周边破碎成两半或其他零碎片块。接缝22还可相对于胶囊横向入径201a纵向地定向,以使胶囊破碎成纵向片块。

[0125] 作为对通过球囊膨胀(或其他可扩张构件30的扩张)而使胶囊20破碎的替代或附加方法,胶囊20可如图16的实施例中所示,由在接缝22所形成的接合部22j(发挥粘接接头的作用)连结的两个或更多个单独的可连结片23j(例如,径向半部)制造而成。备选地,可连结片23j可以仅通过诸如扣合或压合等机械配合而连结起来。

[0126] 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、羟基乙酸等。接缝22可以使用诸如模塑、热熔接合等聚合物领域中公知的各种连结方法附接至胶囊20。另外,对于也由可生物降解材料制成的胶囊20的实施例,接缝22的更快生物降解可以通过以下方式中的一个或多个来实现:i)由更快生物降解的材料制造接缝;ii)对接缝预加应力;或者iii)将接缝穿孔。使用可生物降解接缝22在GI道中产生可吞服装置的可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(或其他可吞服成像装置),以帮助穿过GI道并减小此类装置卡在GI道中的可能性。因此,可生物降解接缝22的实施例可适合于可吞服成像和其他可吞服装置。

[0127] 在其他实施例中,接缝22可由易于通过吸收超声能量(例如,高频超声(HIFU))而降解的材料构造而成和/或具有易于通过吸收超声能量而降解的结构,从而允许使用外部施用的或通过内窥镜(或其他微创方法)施用的超声波将胶囊降解成较小的片块。

[0128] 本发明的另一方面提供用于使用可吞服药物递送装置10的一个或多个实施例将药物和其他治疗药剂(形式为药物100)递送到GI道的壁中的方法。现在将讨论这样的方法的示例性实施例。所述药物递送的实施例发生在小肠SI中。然而应该认识到,这是示例性的,而本发明的实施例还可用于在包括胃和大肠在内的GI道中的多个位置处递送药物。为了便于论述,本文有时会将可吞服药物递送装置10称为胶囊。如上所述,在各个实施例中,装置10可作为套件14封装在密封包装12内,所述密封包装包括装置10和一组使用说明15。如果患者使用手持式装置13,则可指示患者手动地或者通过位于说明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,则患者将使用装置13上的条形码读取器19来扫描条形码。在打开包装12、阅读说明15和输入任何所需数据之后,患者吞服可吞服药物递送装置10的实施例。根据药物,患者可以协同进食(在进食之前、期间或之后)或者诸如血糖测量等生理测量一起服用装置10。胶囊20的尺寸设定为如图1E的实施例中所示,穿过患者的GI道,并且经过患者的胃S并通过蠕动动作而进入小肠SI中。根据本发明的一个或多个实施例,一旦胶囊10处于小肠中,包衣20c'和20c''即由小肠中的碱性pH(或者为小肠所特有的其他化学或物理条件)所降解,从而导致球囊30、60和72的扩张或者将药物100递送到小肠SI的壁中。

[0129] 在药物递送之后,装置10继而通过包括大肠LI的肠道,并最终被排泄。对于具有可撕裂胶囊的实施例,胶囊可立即通过球囊30的膨胀而破碎成较小的片块。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的实施例,胶囊在肠道中降解成较小的片块,以帮助通过肠道并从肠道排泄。在具有可生物降解的组织穿透针/构件40的特定实施例中,如果针卡在肠壁中,则针会生物降解,从而将胶囊20从所述壁释放出来。

[0130] 对于包括传感器97的装置10的实施例,球囊30或其他可扩张构件30的扩张可以通过由传感器向隔离阀50的可控实施例和/或耦合至隔离阀50的处理器29/控制器29c发送信号来实现。对于包括外部致动能力的装置10的实施例,使用者可在吞服胶囊之后的选定时间段外部地使球囊30(以及球囊52和60)扩张。所述时间段可相关于食物经过使用者的GI道

移动至诸如小肠等GI道中的特定位置的典型通行时间(例如,30分钟)或通行时间的范围(例如,10分钟至2小时)。

[0131] 上述方法的一个或多个实施例可以用于递送含有治疗有效量的多种药物和其他治疗药剂101的制剂100以治疗多种疾病和状况。这些制剂包括许多原本因在胃里的化学分解而需要注射的大分子肽和蛋白质,例如,生长激素、甲状旁腺素、胰岛素、干扰素和其他类似的化合物。可通过本发明的实施例递送的合适的药物和其他治疗药剂包括各种化疗剂(例如,干扰素)、抗生素、抗病毒药物、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及其他生长因子)、抗癫痫剂(例如,咪塞米)、抗偏头痛药(舒马曲坦)、免疫抑制剂(例如,环孢菌素)以及抗寄生虫剂,诸如各种抗疟疾剂。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,用以实现期望效果或治疗效果的药物101(例如,用于血糖调节的胰岛素、用于抗癫痫的咪塞米)可以少于当药物在通过常规口服递送(例如,在胃中消化并通过小肠的壁得到吸收的可吞服丸剂)来递送的情况下所需的量。这是因为不存在由胃中的酸和其他消化液所造成的药物降解,并且因为所有的而非仅一部分的药物都被递送到小肠(或者胃肠道中的其他内腔,例如,大肠、胃等)的壁中。根据药物101,在制剂100中递送的剂量102可以在通过常规口服递送手段递送的剂量的100%至5%的范围内来获得期望的治疗效果(例如,血糖调节、癫痫调节等),并且还设想甚至更低的量。具体的剂量减少可以基于特定的药物、要治疗的状况以及患者的体重、年龄和状况来滴定。对于一些药物(具有公知的肠道中降解水平),可以采用标准剂量减少(例如,10-20%)。更大量的剂量减少可以用于更容易发生降解和吸收不良的药物。以这种方式,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、肠易激、出血等)可因摄入剂量降低而减小。这由于患者在副作用的严重性和发生率方面均有下降,转而提高了患者依从性。采用剂量减少的药物101的实施例的附加益处包括减少患者对药物产生耐受性(需要更高剂量)的可能性,以及在抗生素的情况中减少患者产生耐药细菌菌株的可能性。另外,针对经受胃旁路术和在其中移除小肠的区段或有效地缩短其工作(例如,消化)长度的其他手术的患者,可以实现其他程度的剂量减少。

[0132] 除了单一药物的递送之外,还可以使用可吞服药物递送装置10及其使用方法的实施例来递送用于治疗多种状况或者用于治疗特定状况的多种药物(例如,用于治疗HIV AIDS的蛋白酶抑制剂)。在使用中,此类实施例允许患者不必针对一种或多种特定状况而必须服用多种药物。另外,此类实施例提供一种用于帮助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,药物能够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。本发明的实施例通过基本上在同时注射期望的药物混合物来解决该问题。这进而改善了药代动力学,并因此提高了选定的药物混合物的功效。另外,消除对服用多种药物的需要对于患有一种或多种长期慢性状况的患者(包括认知能力或身体能力受损的患者)来说特别有益。

[0133] 在各种应用中,上述方法的实施例可用于递送包括药物和治疗药剂101的制剂100以提供对多种医学状况和疾病的治疗。可利用本发明的实施例治疗的医学状况和疾病可以包括但不限于:癌症、激素状况(例如,甲状腺功能减退/甲状腺功能亢进、生长激素状况)、骨质疏松症、高血压、胆固醇和甘油三酸酯升高、糖尿病和其他葡萄糖调节紊乱、感染(局部或者败血症)、羊癫风和其他癫痫症、骨质疏松症、冠状心律不齐(房性和室性)、冠状动脉缺

血性贫血或者其他类似状况。还设想到其他状况和疾病。

[0134] 在许多实施例中,特定疾病或状况的治疗可以在不需要注射药物或其他治疗药剂(或者诸如栓剂等其他非口服形式),而是仅仅依靠递送到小肠壁或者GI道的其他部分中的一种或多种治疗药剂的情况下执行。例如,糖尿病或另一血糖调节紊乱可以在无需患者注射胰岛素的情况下仅仅通过使用递送到小肠壁中的胰岛素而得到治疗(例如,通过控制血糖水平)。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药剂,而是再次仅仅依靠使用可吞服胶囊的实施例向小肠壁中的递送。在其他实施例中,递送到小肠壁中的一种或多种治疗药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例来服用每日剂量的用于血糖调节的胰岛素或化合物,但仅需每隔几天或者当患者的状况需要时(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药剂同样也是如此(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)。此类实施例中递送的剂量(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药剂的实施例,可将使用可吞服胶囊的实施例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)。

[0135] 现在将关于剂量来描述包含用于治疗各种疾病和状况的一种或多种药物或其他治疗药剂101的制剂100的各实施例。应当认识到,这些实施例——包括特定的治疗药剂和相应剂量——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的各个实施例向肠道中的内腔壁(例如,小肠壁)中递送的多种其他治疗药剂。剂量可以大于或小于所描述的剂量,并且可以使用本文所述或者本领域所公知的一种或多种方法来调整。在一组实施例中,治疗药剂制剂100可包含治疗有效剂量的胰岛素用于治疗糖尿病和其他血糖调节紊乱。如本领域所公知,胰岛素可以是人源性的或合成得到的。在一个实施例中,制剂100可含有范围在约1-10单位的治疗有效量的胰岛素(一个单位是约45.5 $\mu$ g纯结晶胰岛素的生物等效),并且特定范围为2-4、3-9、4-9、5-8或6-7。制剂中胰岛素的量可基于以下因素(在此接着称为“血糖控制滴定因素”)中的一个或多个来滴定:i) 患者的状况(例如,I型和II型糖尿病);ii) 患者先前的总体血糖控制水平;iii) 患者的体重;iv) 患者的年龄;v) 剂量频率(例如,每天一次和多次);vi) 当日时间(例如,早晨和晚上);vii) 特定的进餐(早餐和晚餐);viii) 特定一餐的内容/血糖指数(例如,具有高脂肪/脂质及糖含量的一餐(倾向于造成血糖快速上升并因此具有较高的血糖指数)与具有低脂肪/脂质及糖含量的一餐(不倾向于造成血糖快速上升,并因此具有较低的血糖指数);和ix) 患者的总体饮食内容(例如,每天消耗的糖和其他碳水化合物、脂肪和蛋白质的量)。

[0136] 在另一组实施例中,治疗药剂制剂100可包含治疗有效剂量的一种或多种肠降血糖素用于治疗糖尿病和其他血糖调节紊乱。此类肠降血糖素可包括胰高血糖素样肽1(GLP-1)及其类似物、以及抑胃肽(GIP)。合适的GLP-1类似物包括艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽和他司鲁泰及其类似物、衍生物和其他功能等同物。在一个实施例中,制剂100可含有范围在约1-10 $\mu$ g的治疗有效量的艾塞那肽,并且特定范围分别为2-4 $\mu$ g、4-6 $\mu$ g、4-8 $\mu$ g和8-10 $\mu$ g。在另一实施例中,制剂100可含有范围在约1-2mg(毫克)的治疗有效量的利拉鲁肽,并且特

定范围分别为1.0至1.4mg、1.2至1.6mg和1.2至1.8mg。血糖控制滴定因素中的一个或多个可应用于滴定艾塞那肽、利拉鲁肽或者其他GLP-1类似物或肠降血糖素的剂量范围。

[0137] 在又一组实施例中，治疗药剂制剂100可包含用于治疗糖尿病和其他血糖调节紊乱的治疗药剂的组合。这样的组合的实施例可以包括治疗有效剂量的肠降血糖素和双胍类化合物。肠降血糖素可包括本文所述的一种或多种GLP-1类似物，诸如艾塞那肽；并且双胍可包括二甲双胍（例如，可在由Merck Santé S.A.S.生产的GLUCOPHAGE商标下购得）及其类似物、衍生物和其他功能等同物。在一个实施例中，制剂100可以包含范围在约1-10 $\mu$ g的治疗有效量的艾塞那肽和范围在约1-3克的治疗有效量的二甲双胍的组合。还设想到更小和更大的范围，其中使用血糖控制滴定因素中的一个或多个来滴定艾塞那肽（或其他肠降血糖素）和二甲双胍或其他双胍的相应剂量。另外，可以匹配艾塞那肽或其他肠降血糖素以及二甲双胍或其他双胍的剂量，以在范围从数小时（例如，12小时）至一天到多天（还设想到更长的时间段）的很长一段时间中改善患者的血糖控制水平（例如，将血糖保持在正常生理水平内和/或降低高血糖症和/或低血糖症的情况的发生率和严重性）。剂量的匹配还可通过对血糖控制调节因子的使用以及使用糖化血红蛋白（被称为血红蛋白A1c、HbA1c、A1C或Hb1c）和关联于长期平均血糖水平的其他分析物及测量对患者血糖水平的长期监控来实现。

[0138] 在另一组实施例中，治疗药剂制剂100可包含用于治疗一种或多种生长障碍以及伤口愈合的治疗有效剂量的生长激素。在一个实施例中，制剂100可含有范围在约0.1-4mg的治疗有效量的生长激素，并且特定范围为0.1-1、1-4、1-2和2-4，并且还设想到更大的范围。特定剂量可基于以下各项中的一个或多个来滴定：i) 要治疗的特定状况及其严重性（例如，生长迟缓与伤口愈合）；ii) 患者的体重；iii) 患者的年龄；和iv) 剂量频率（例如，每天一次与每天两次）。

[0139] 在又一组实施例中，治疗药剂制剂100可包含用于治疗骨质疏松或甲状腺疾病的治疗有效剂量的甲状旁腺素。在一个实施例中，制剂100可包含范围在约1-40 $\mu$ g的治疗有效量的甲状旁腺素，并且特定范围为10-20 $\mu$ g、20-30 $\mu$ g、30-40 $\mu$ g和10-40 $\mu$ g，并且还设想到更大的范围。特定剂量可基于以下各项中的一个或多个来滴定：i) 要治疗的特定状况及其严重性（例如，通过骨密度测量确定的骨质疏松程度）；ii) 患者的体重；iii) 患者的年龄；和iv) 剂量频率（例如，每天一次与每天两次）。

[0140] 为了说明和描述的目的已经介绍了本发明的各个实施例的前文描述。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，装置的实施例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。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。

[0141] 来自一个实施例的元件、特性或行动可以很容易地与来自其他实施例的一个或多个元件、特性或行动重新组合或由来自其他实施例的一个或多个元件、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例。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例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例的具体细节，而是仅由所附权利要求所限制。

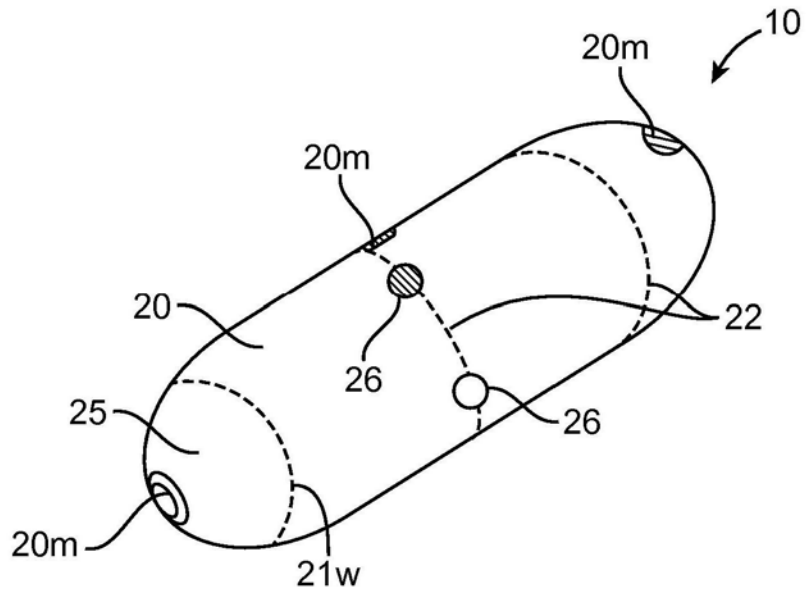


图1A

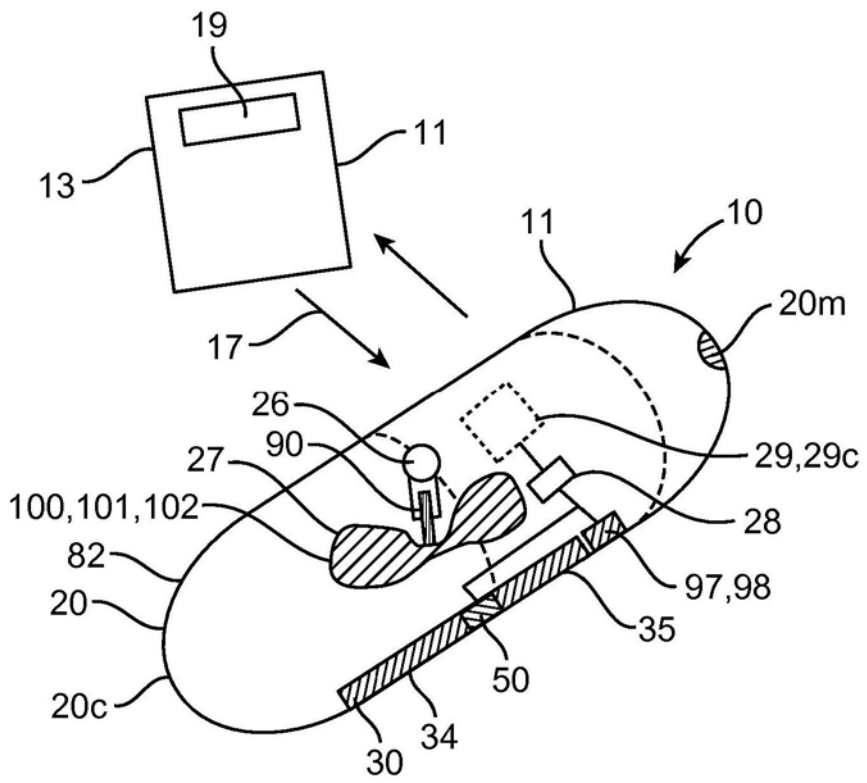


图1B

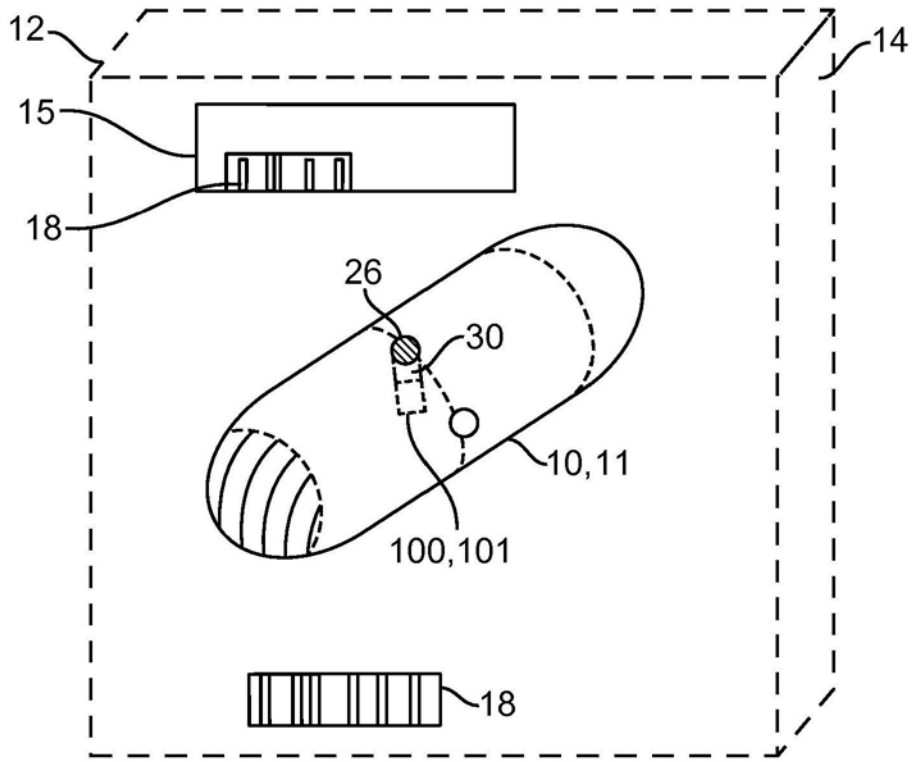


图1C

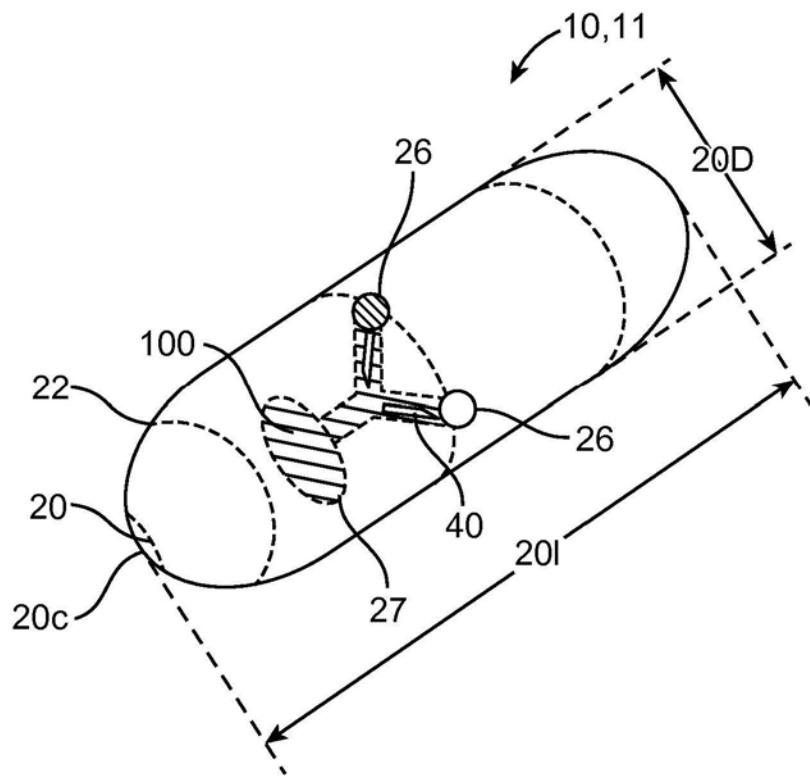


图1D

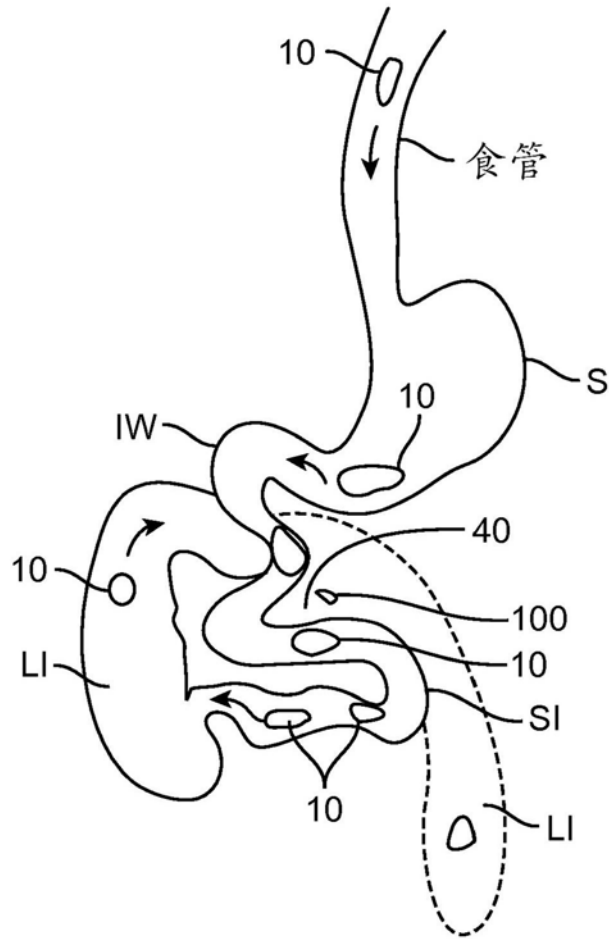


图1E

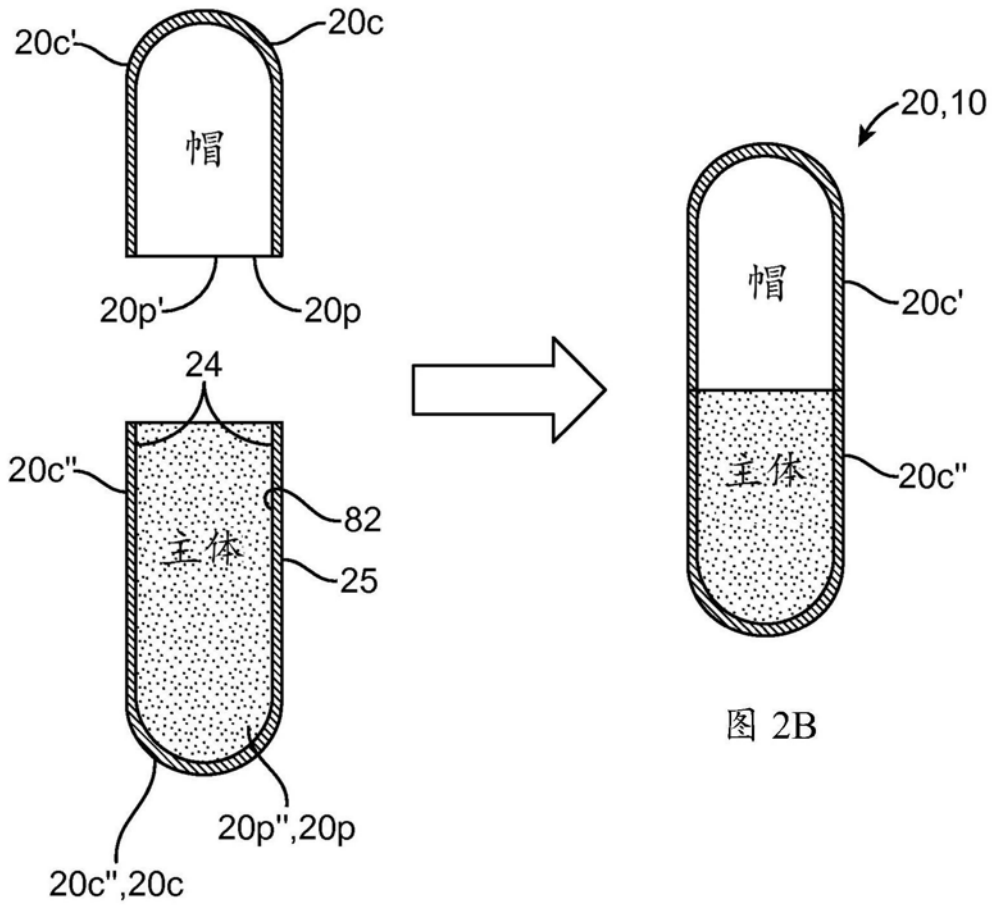


图 2A

图 2B

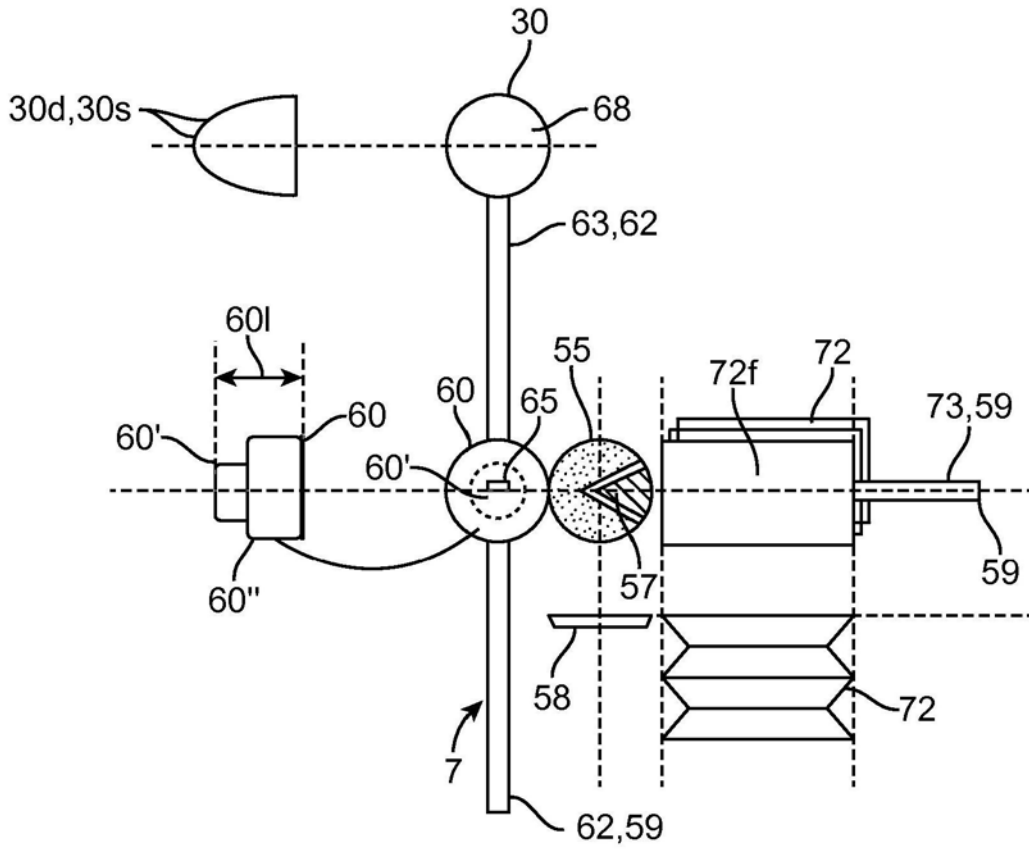


图3A

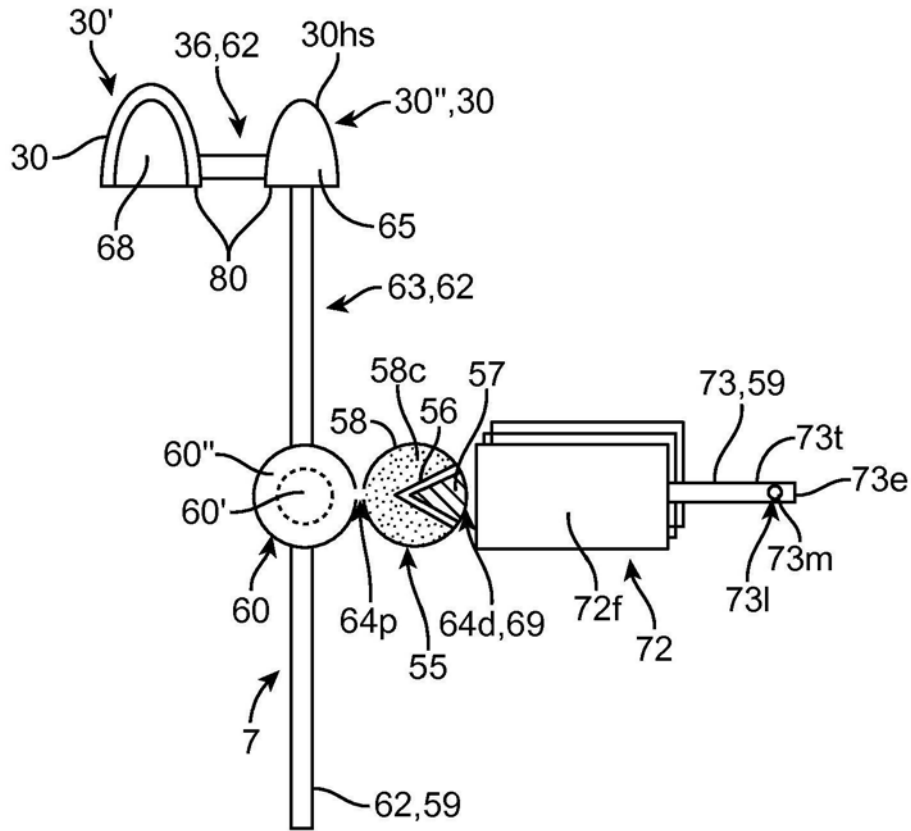


图3B

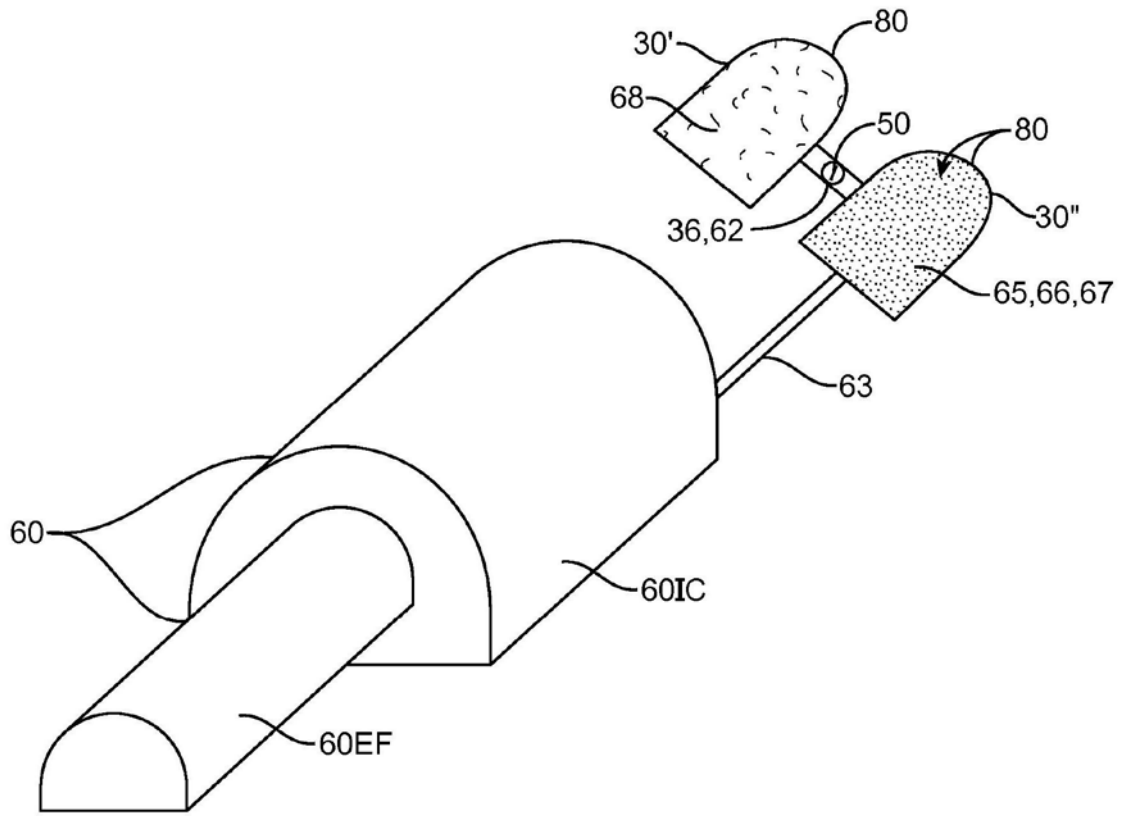


图3C

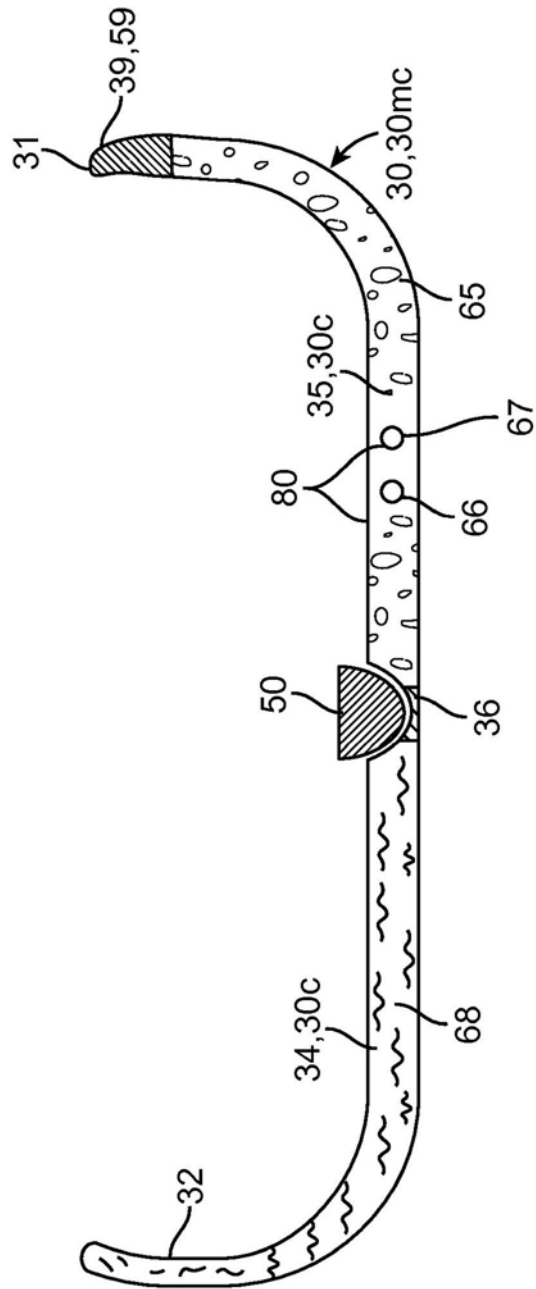


图4A

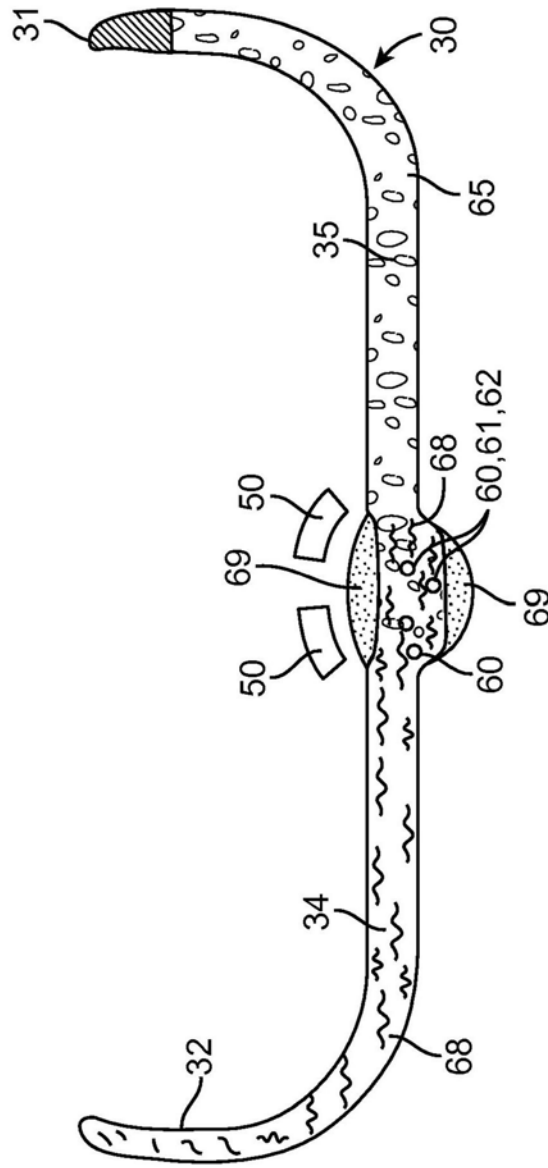


图4B

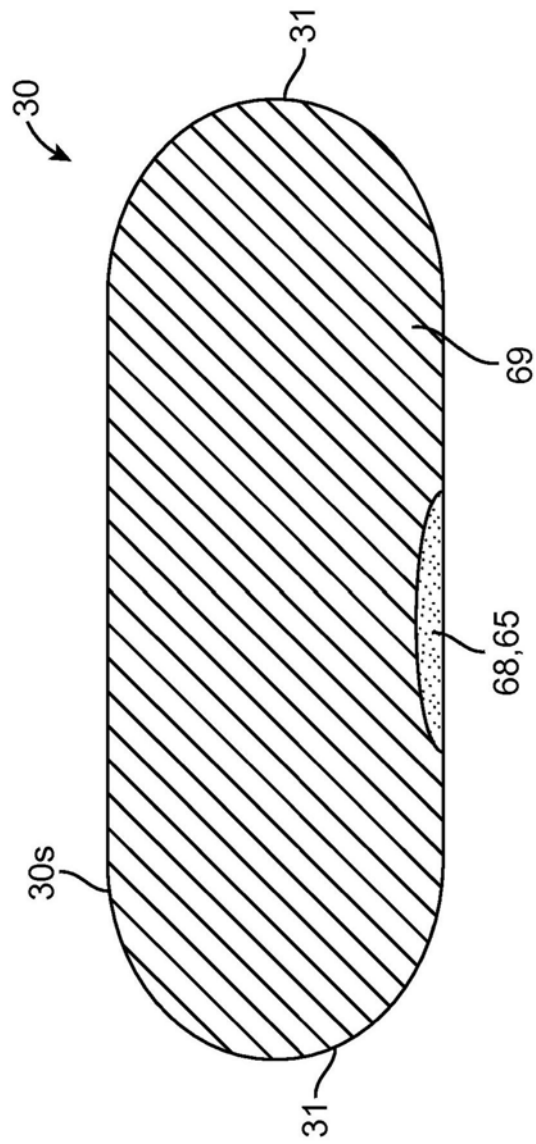


图4C

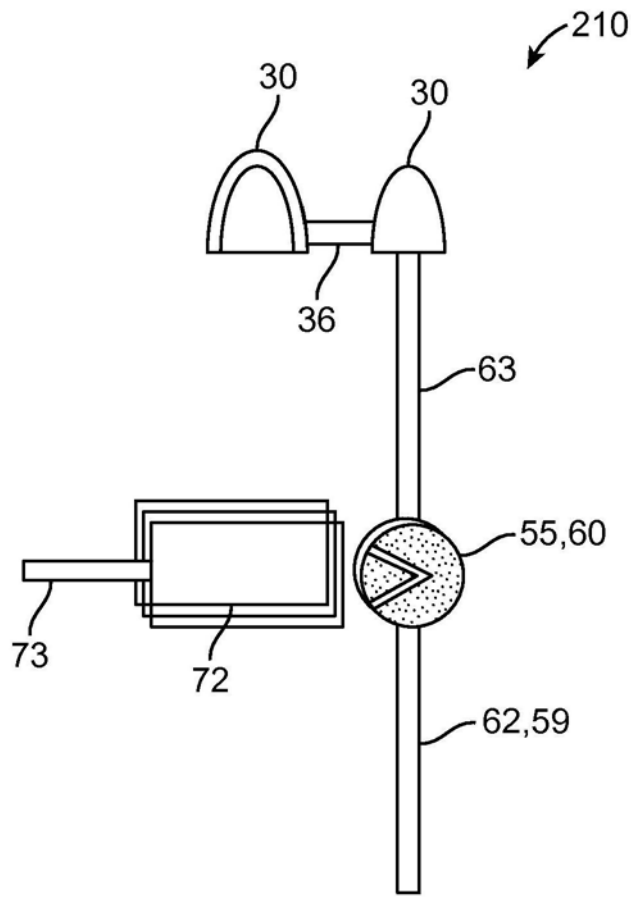


图5A

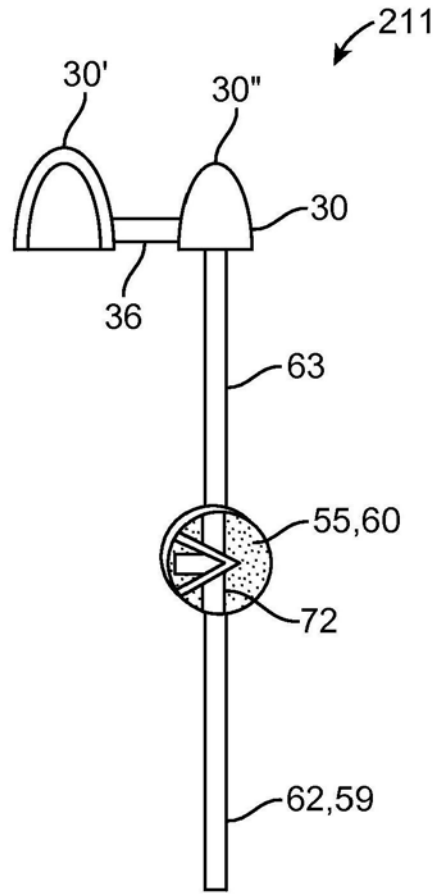


图5B

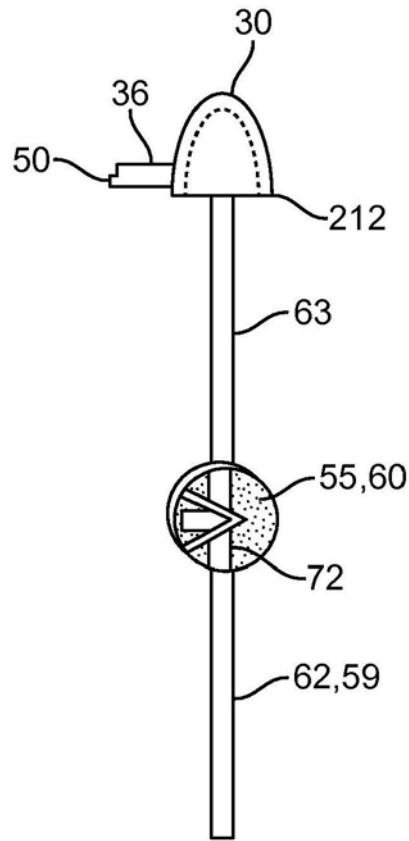


图5C

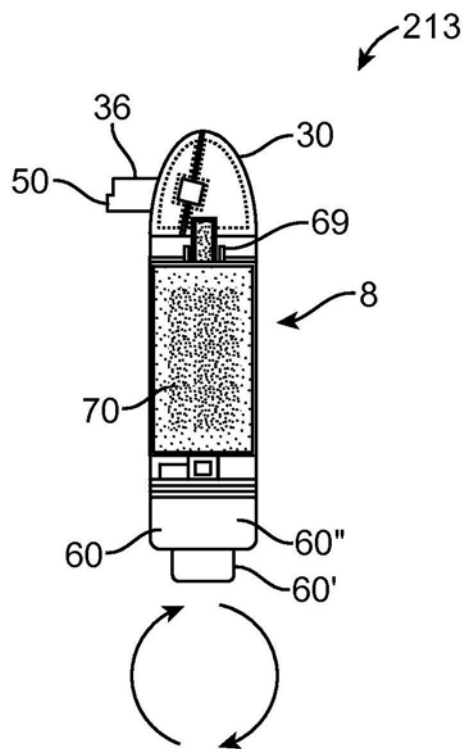


图5D

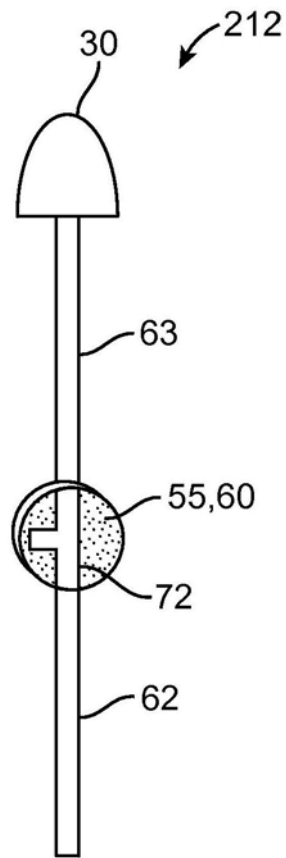


图5E

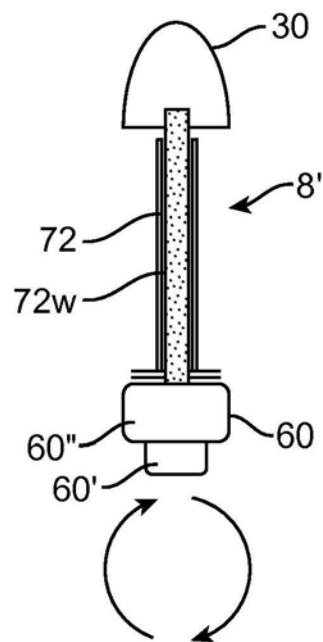


图5F

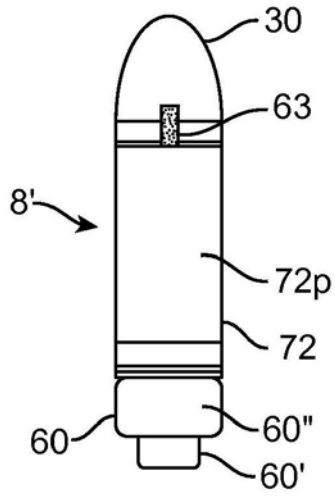


图5G

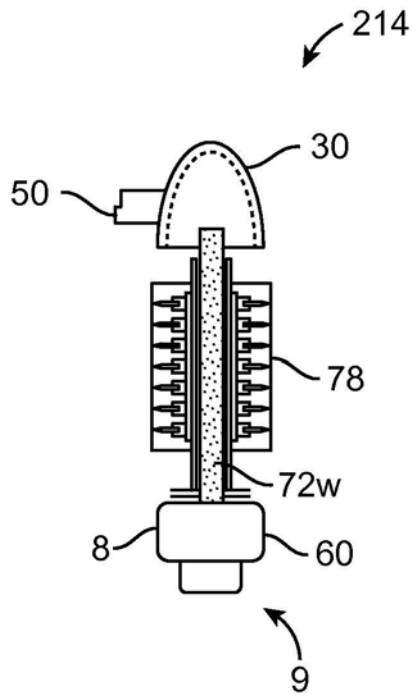


图6A

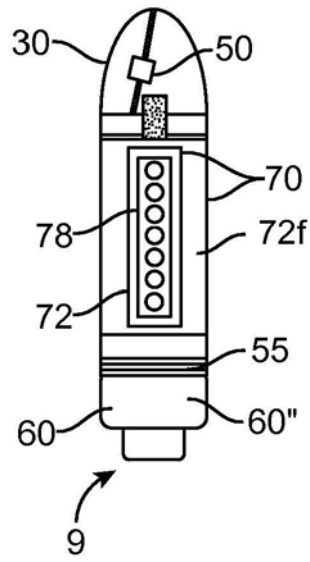


图6B

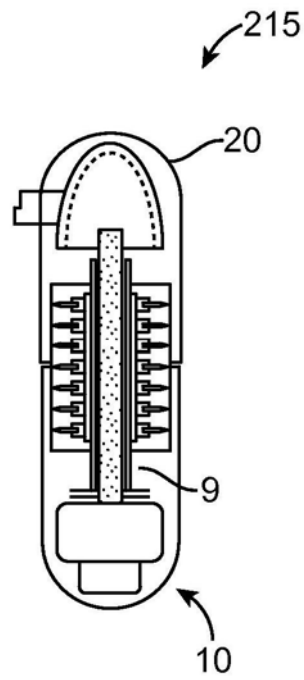


图7A

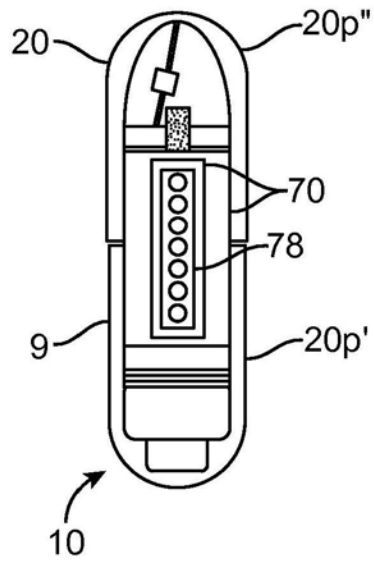


图7B

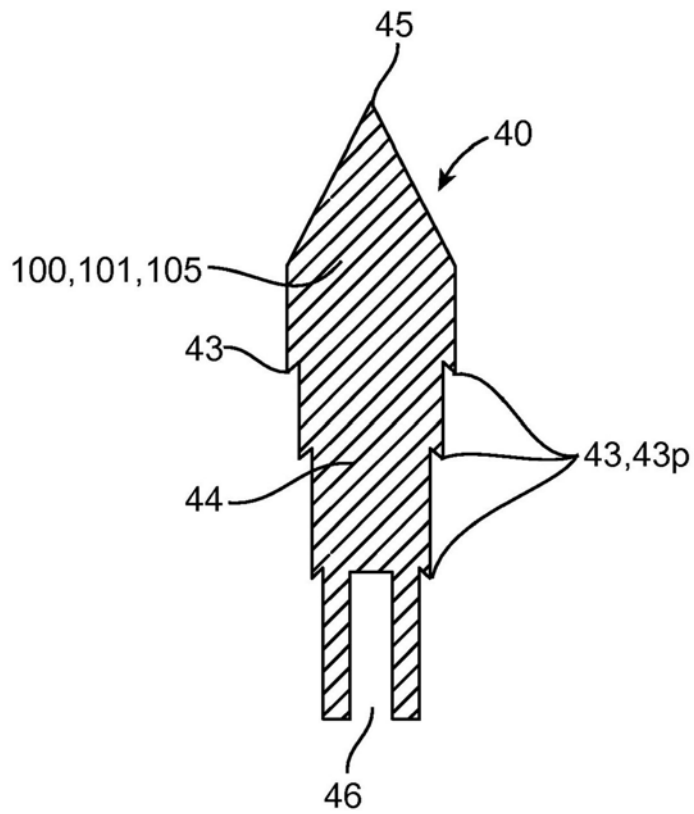


图8A

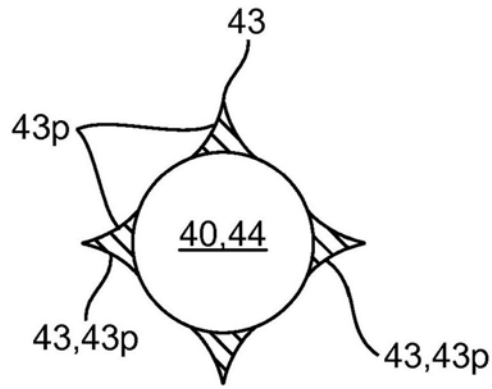


图8B

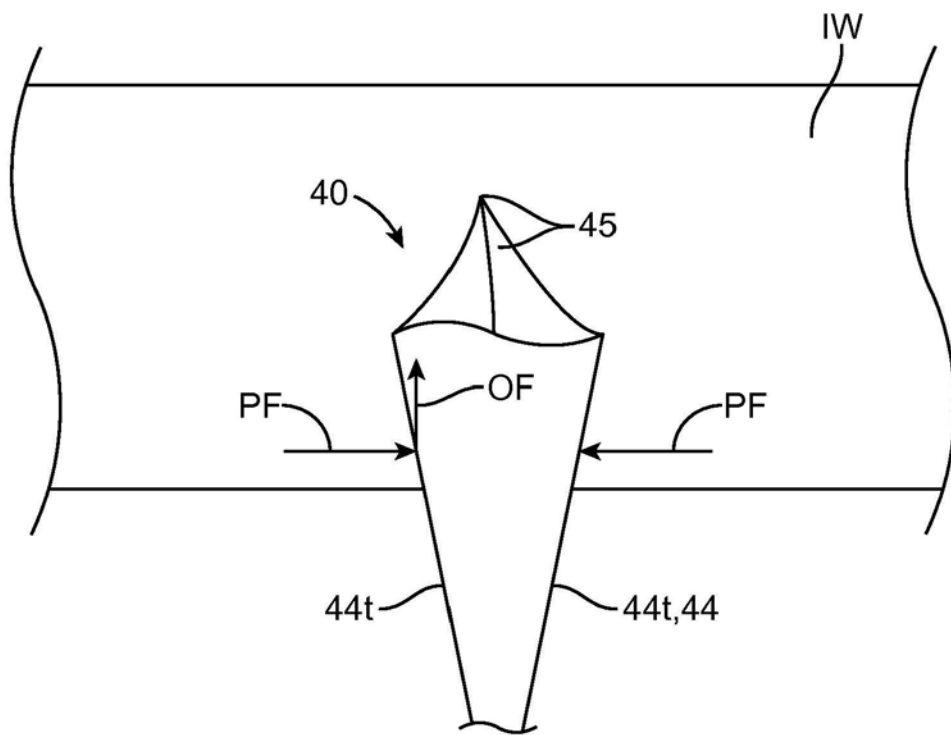


图8C

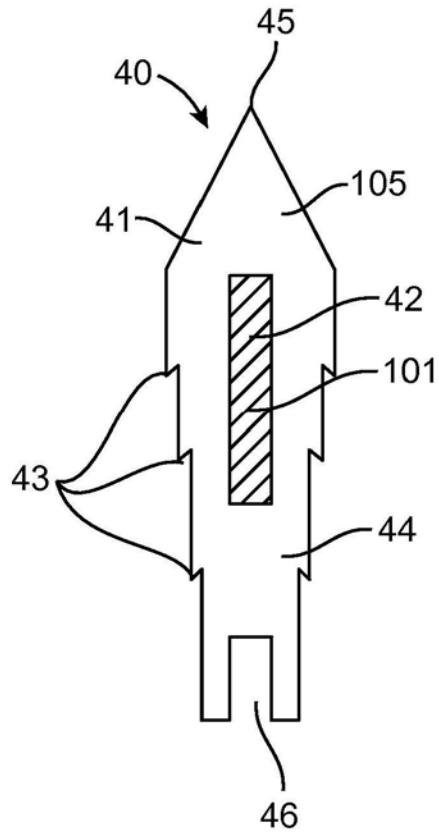


图8D

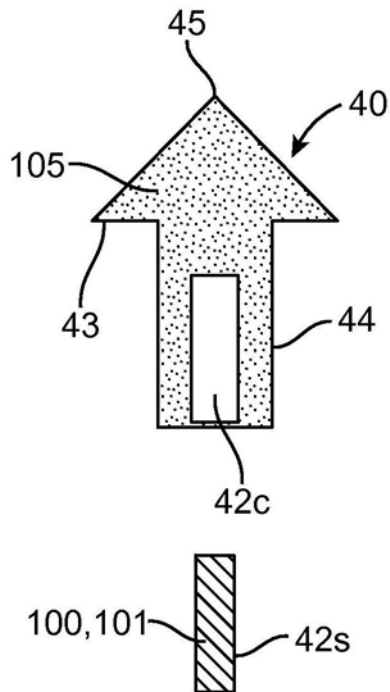


图8E

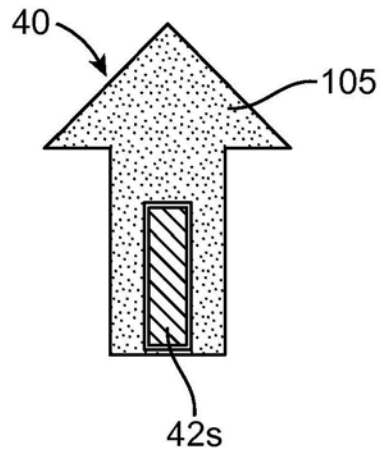


图8F

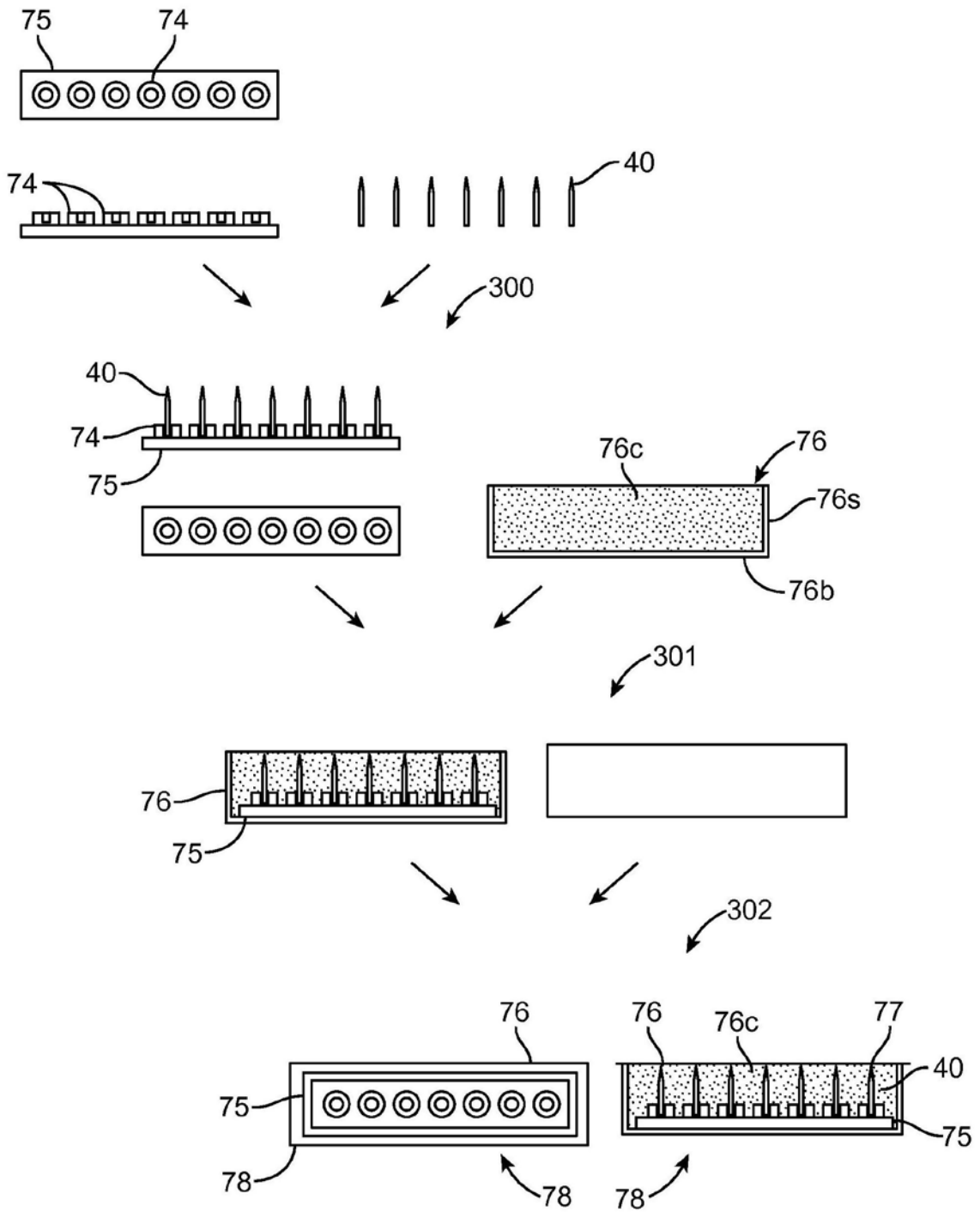


图9

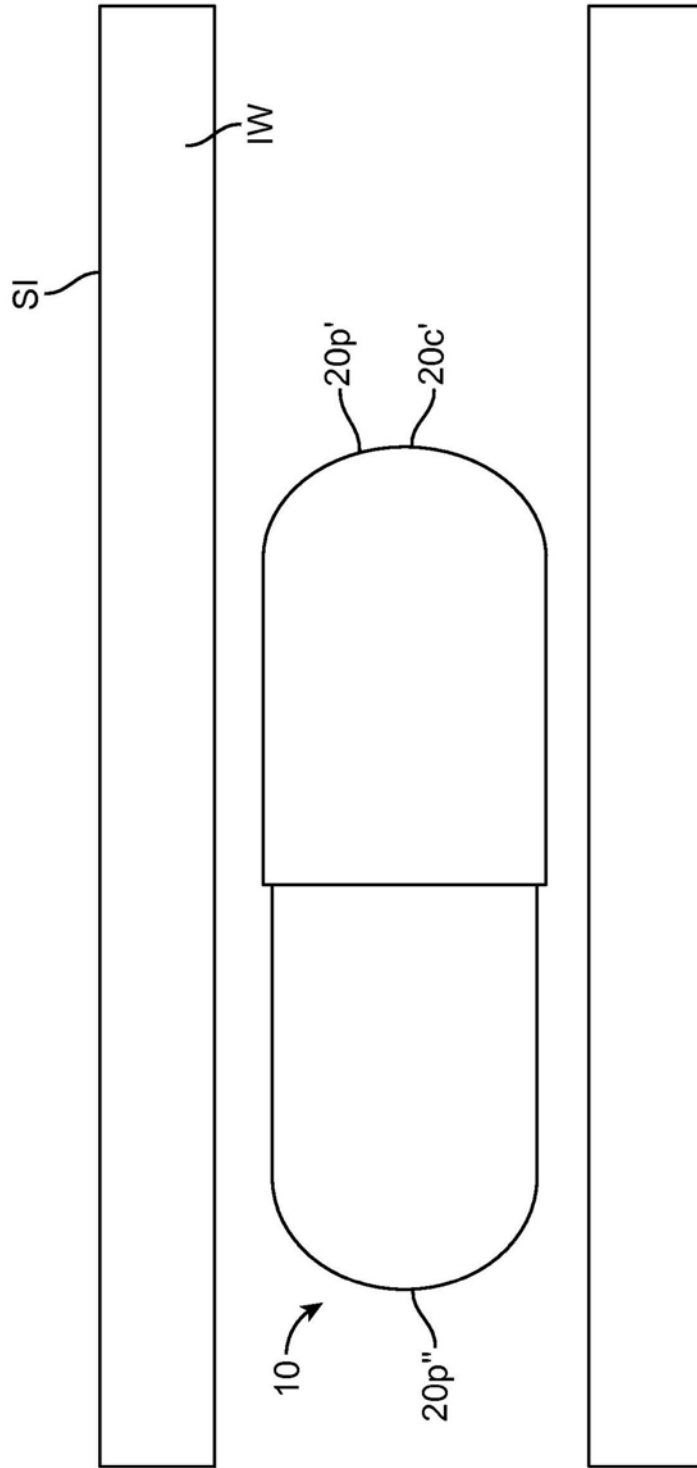


图10A

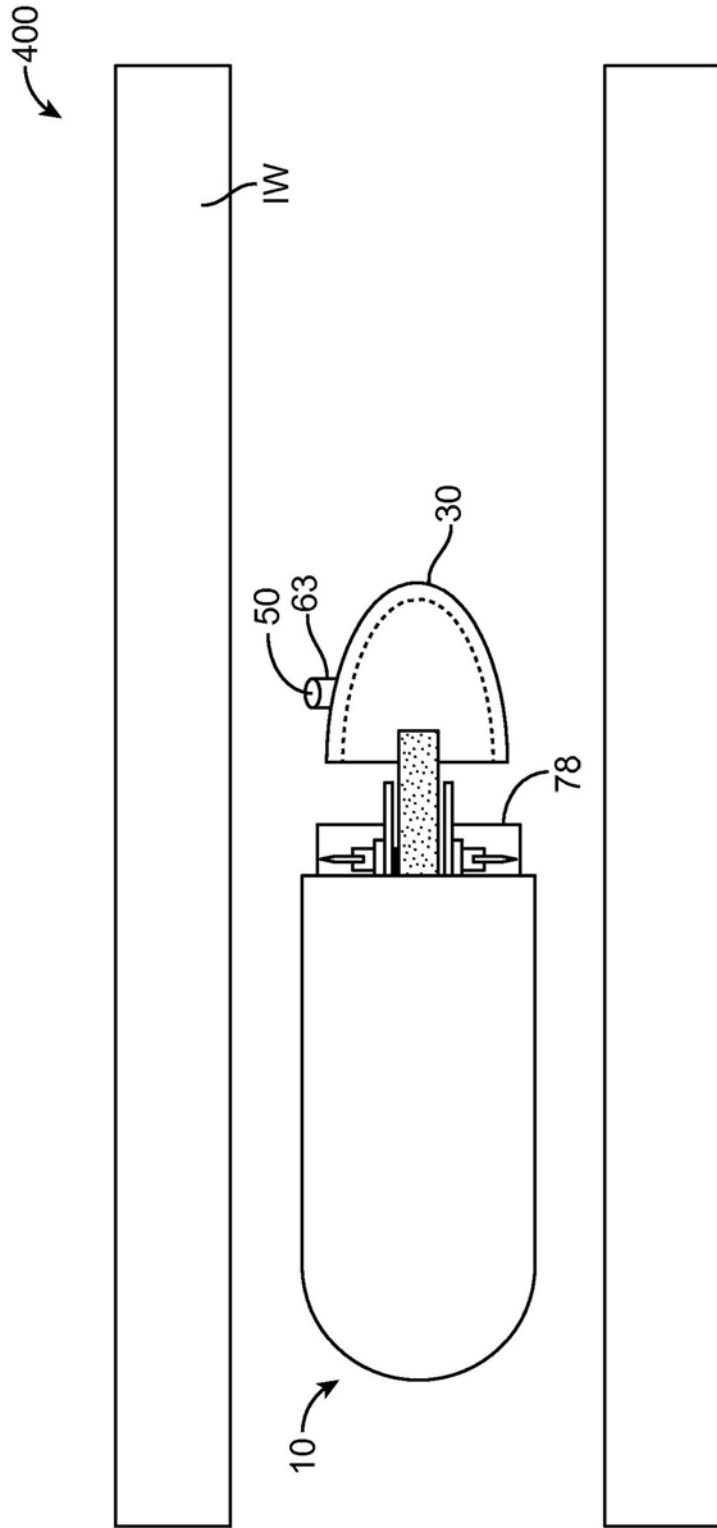


图10B

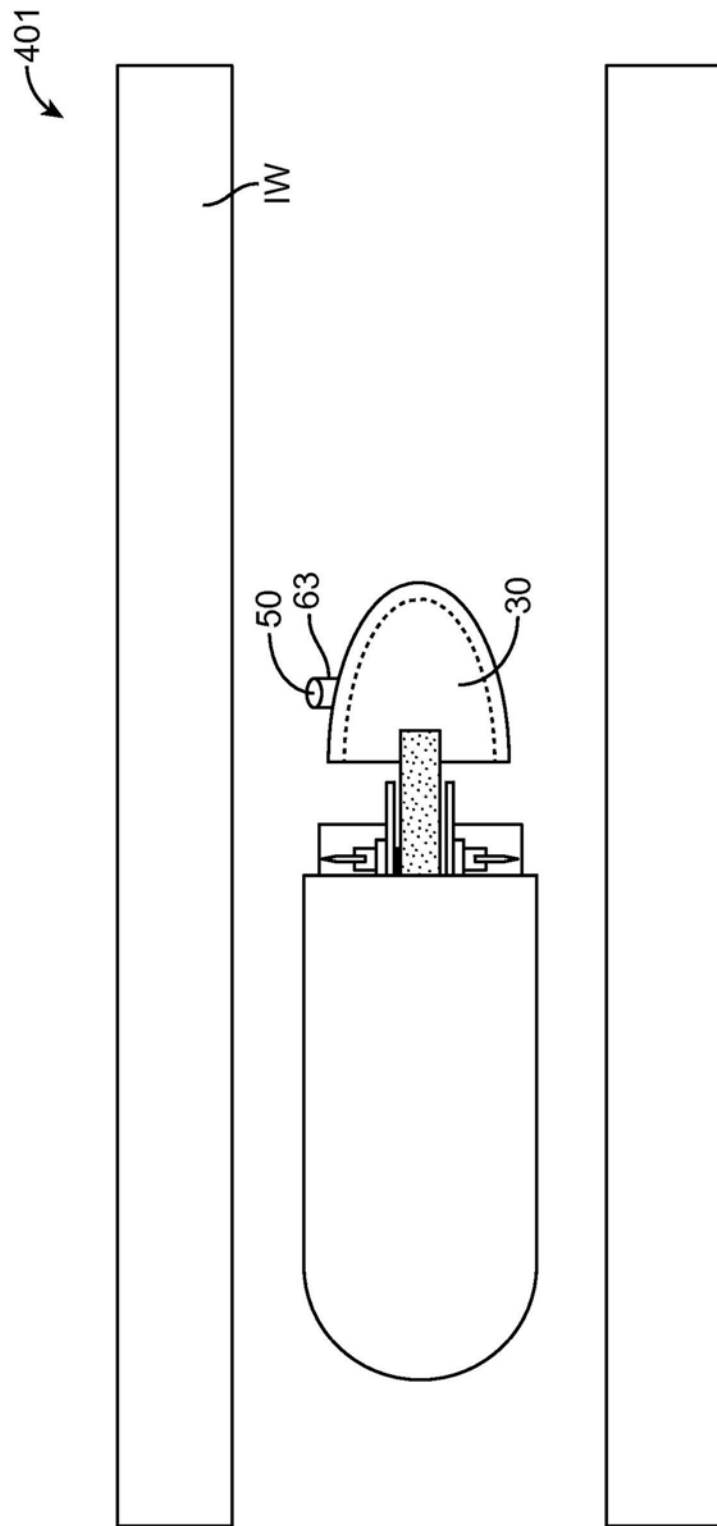


图10C

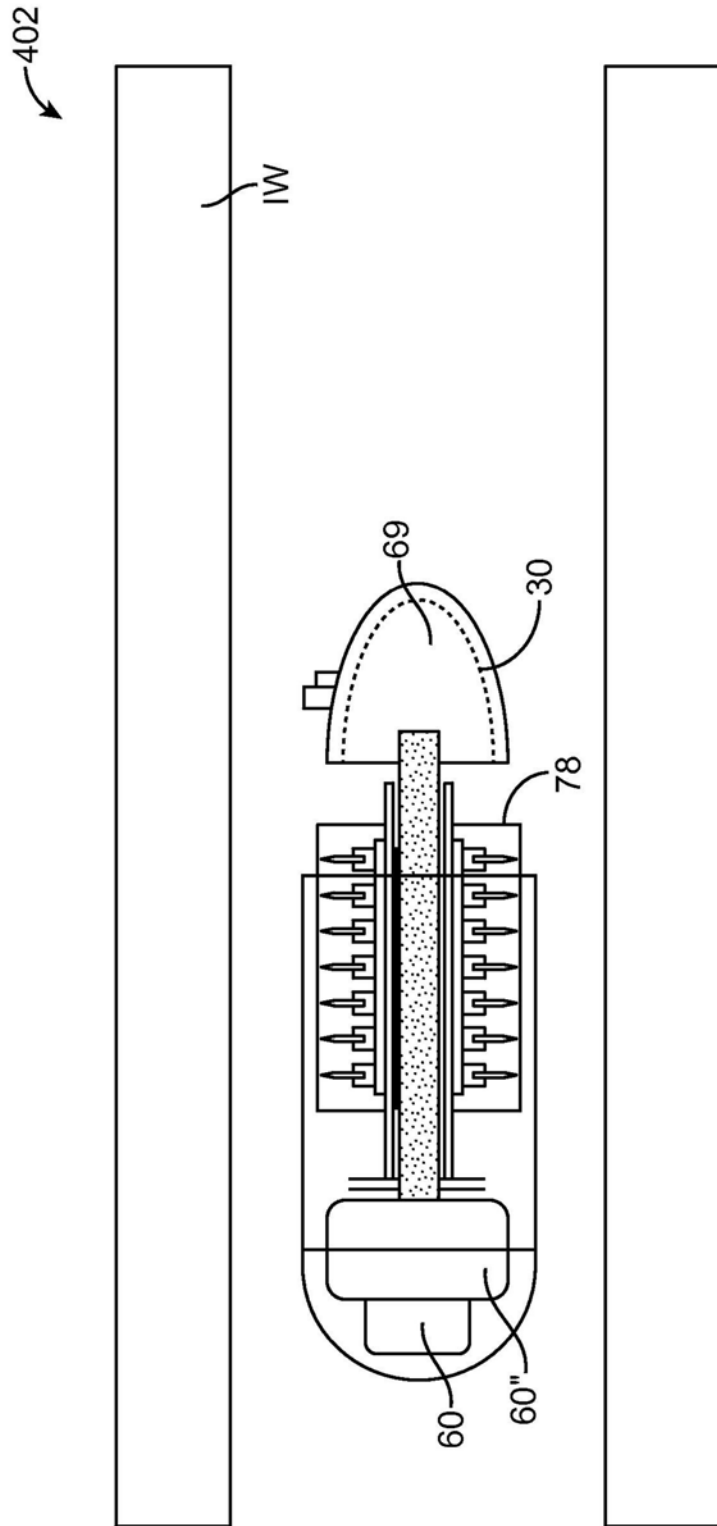


图10D

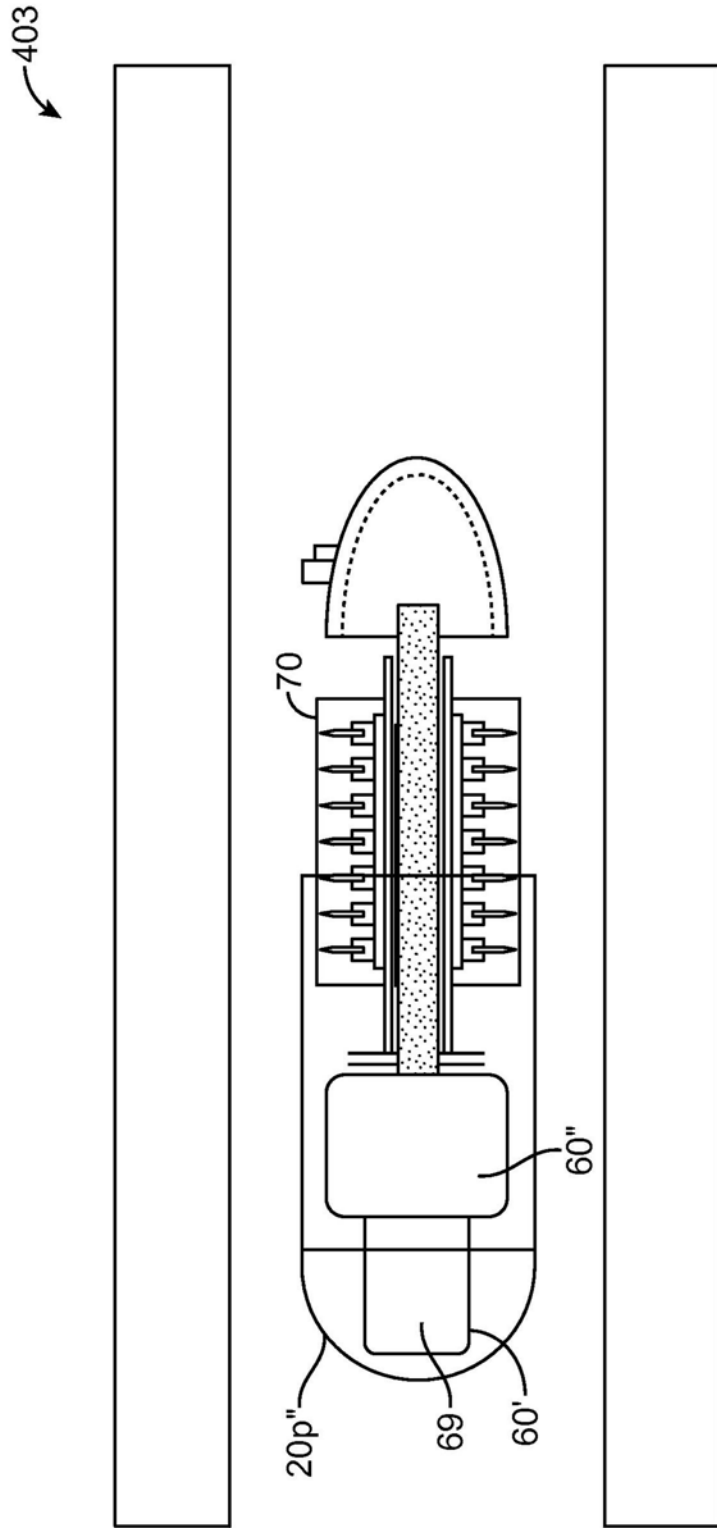


图10E

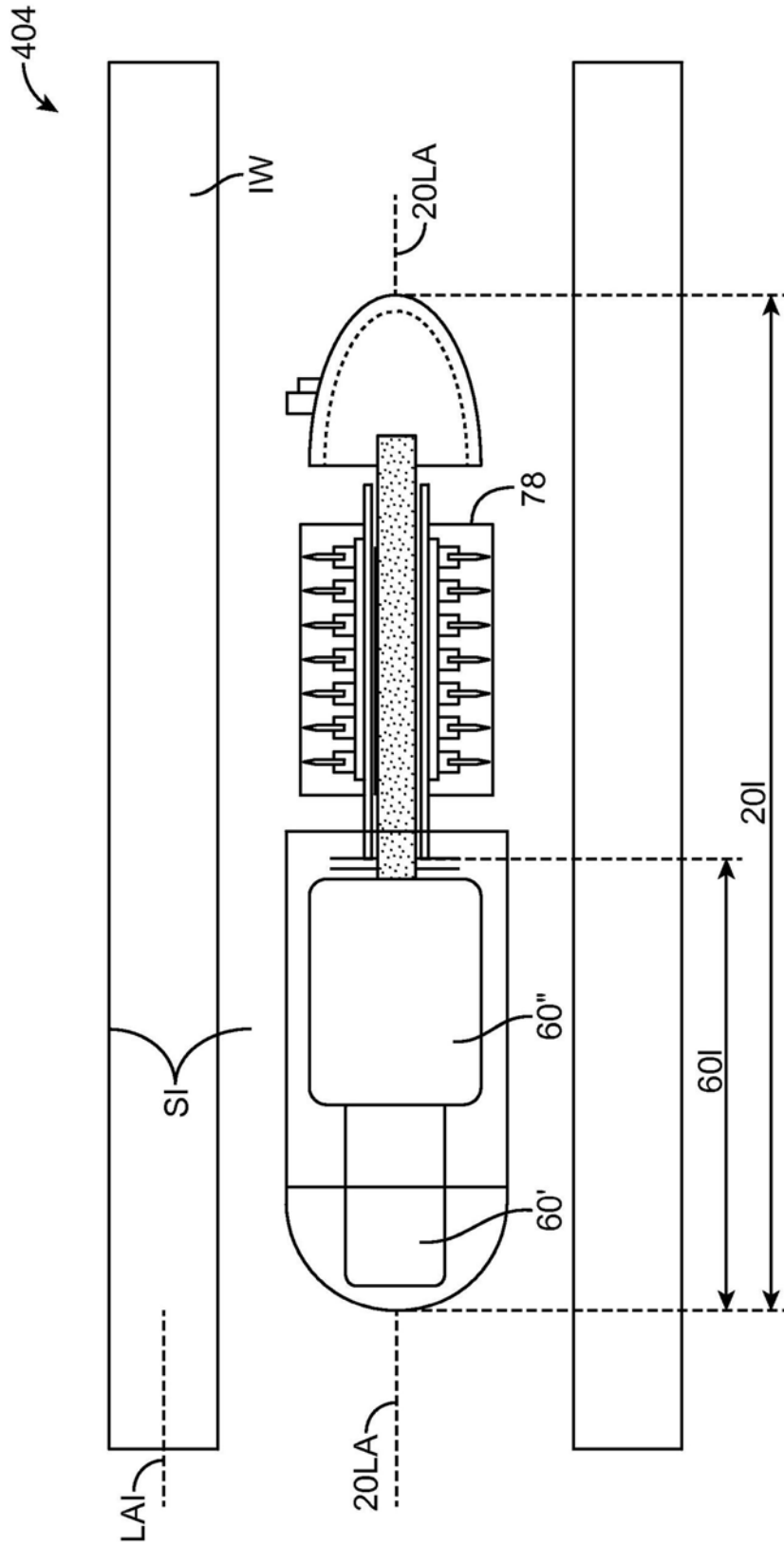


图10F

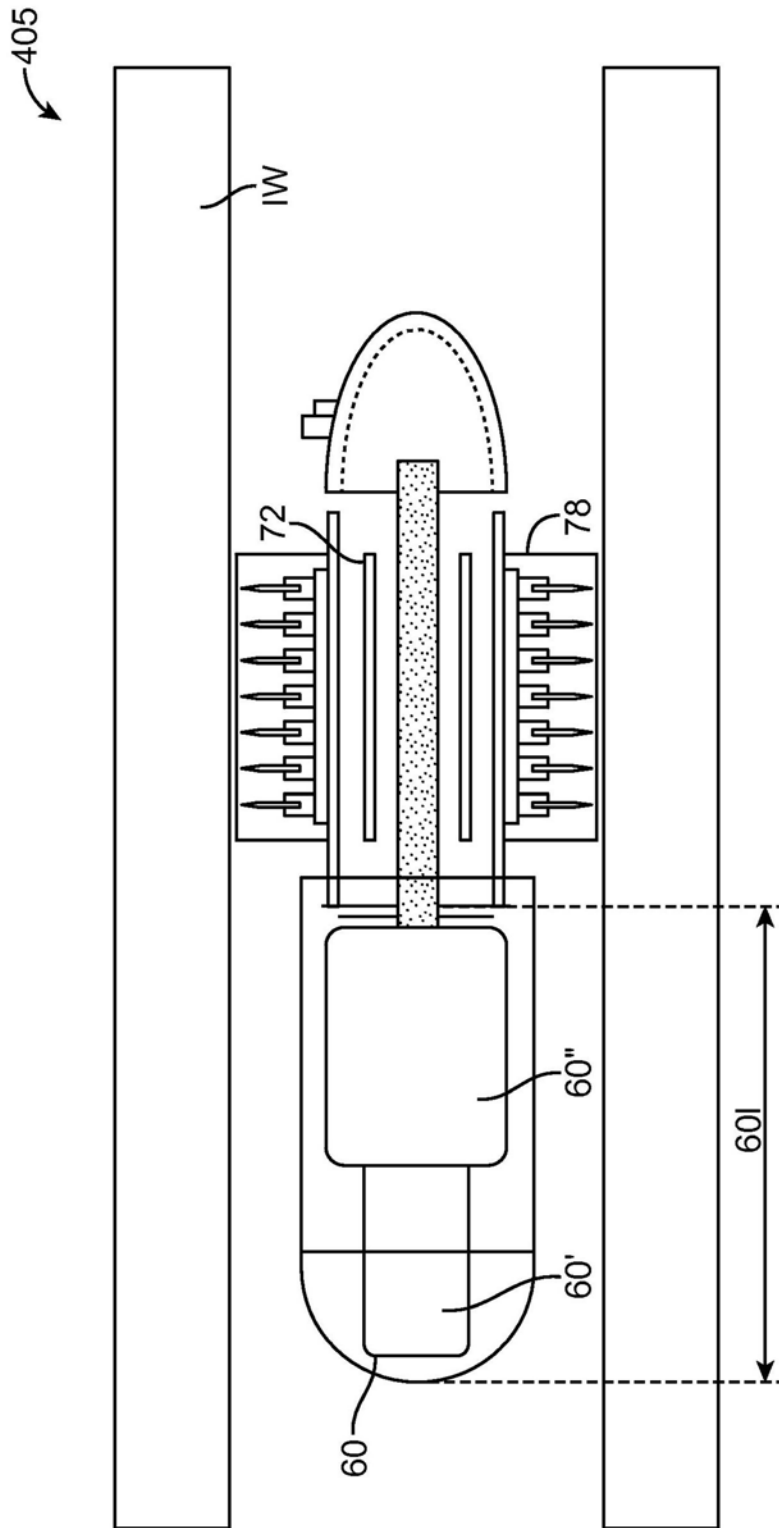


图10G

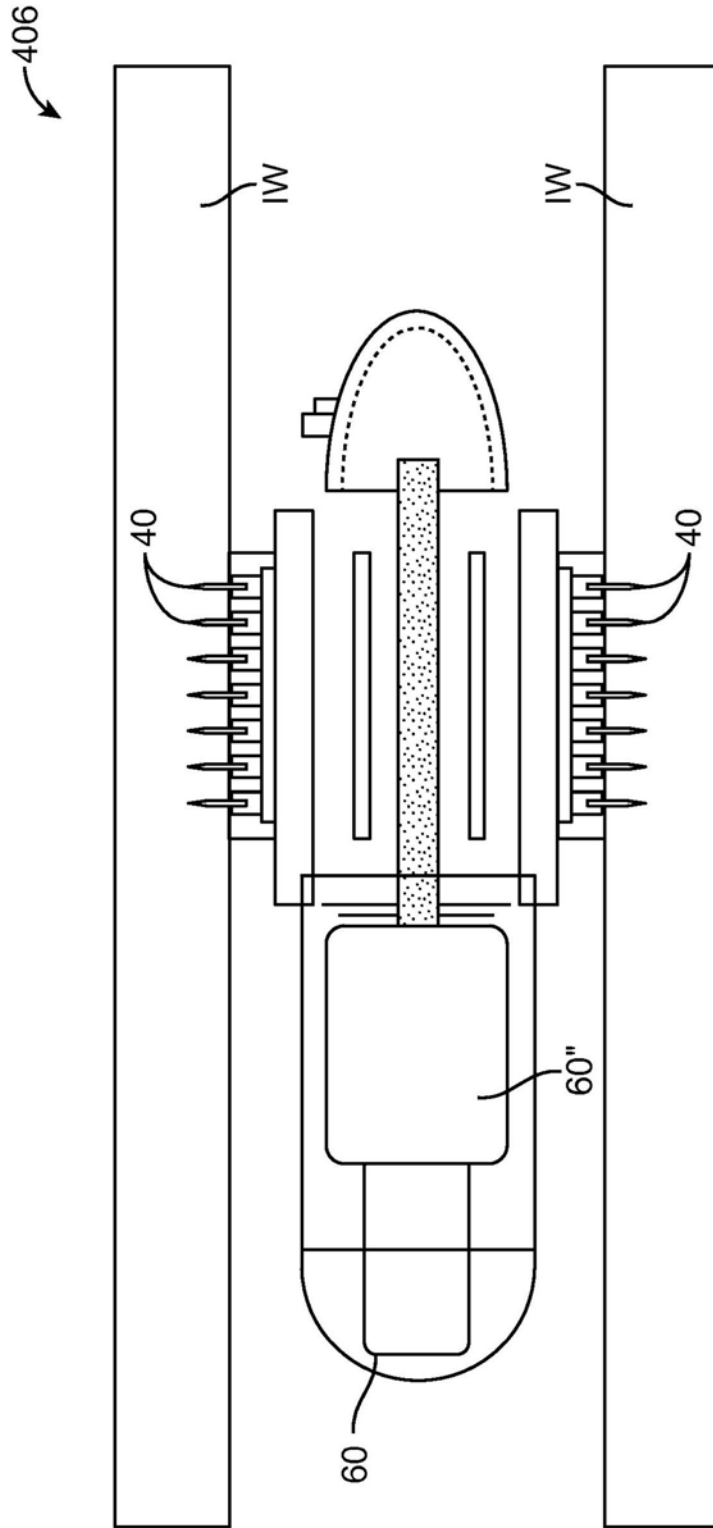


图10H

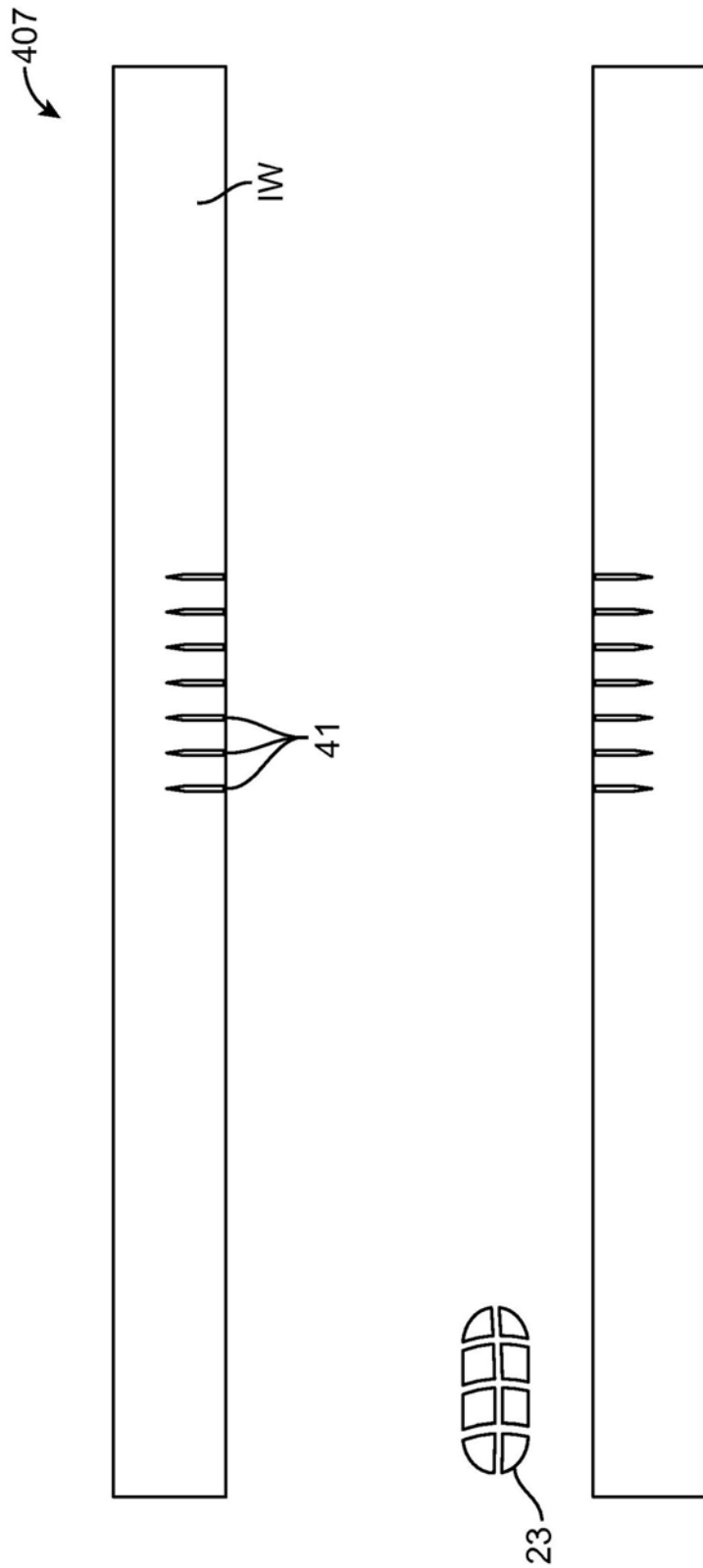


图10I

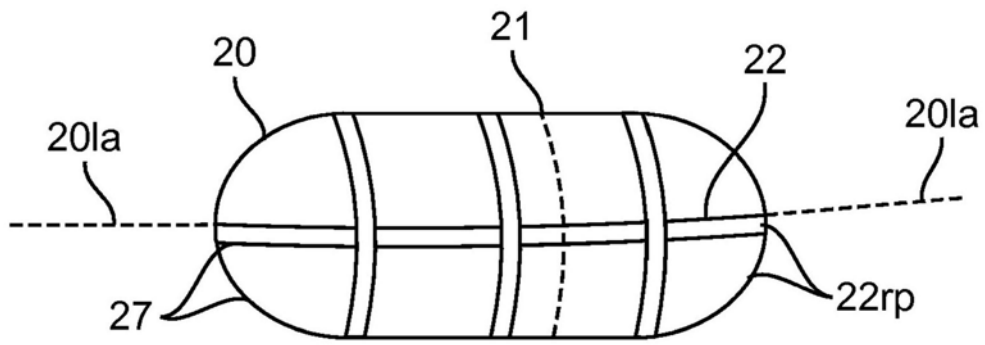


图11A

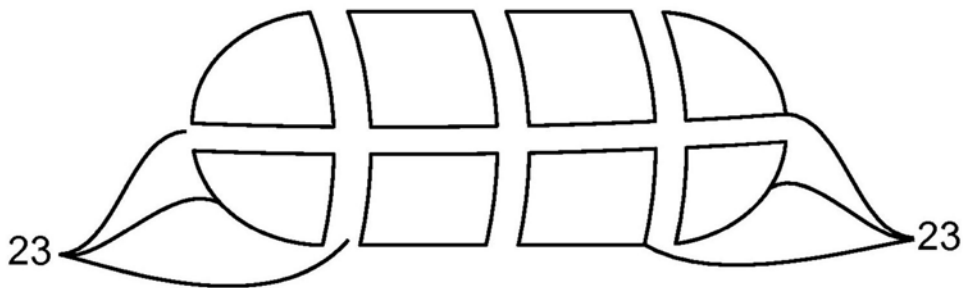
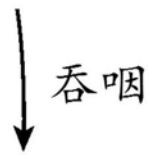


图11B



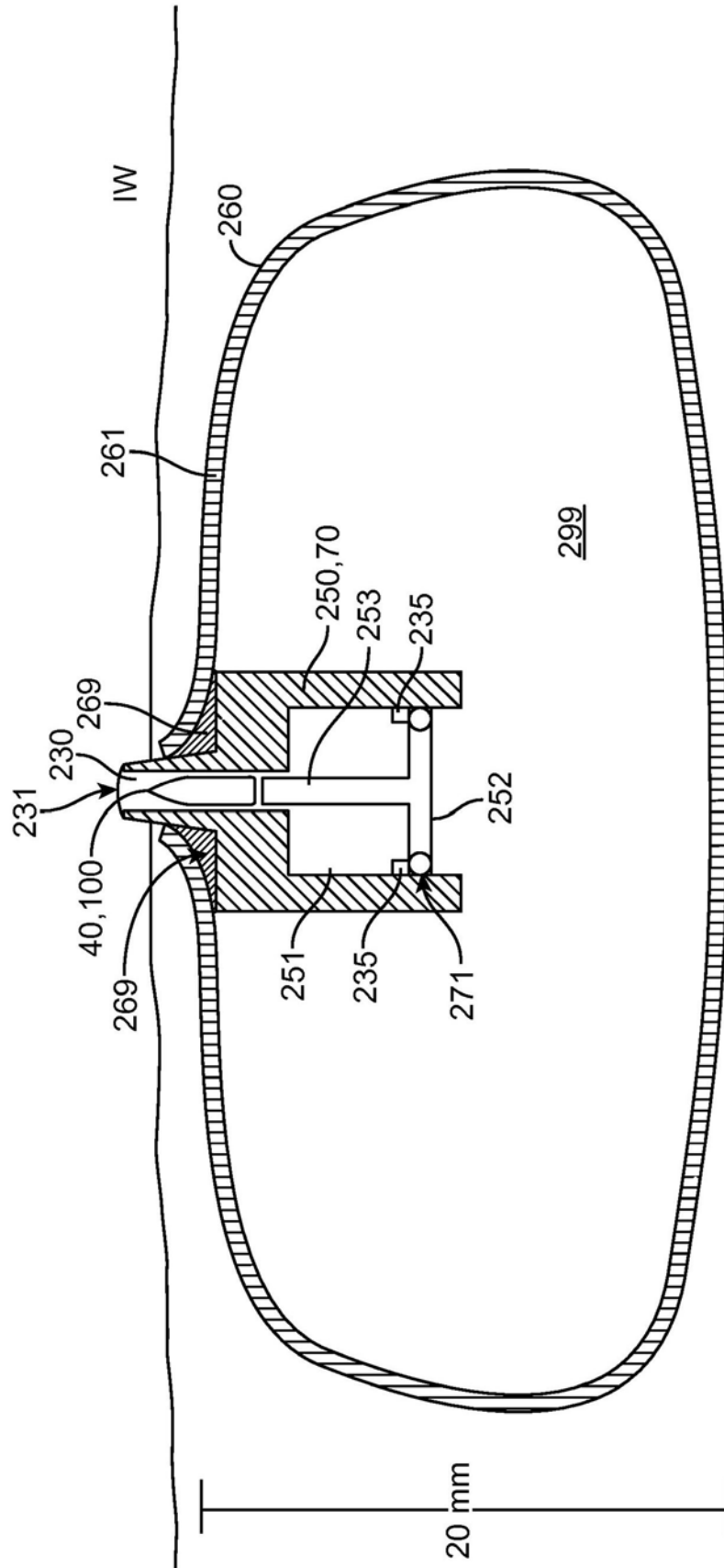


图12B

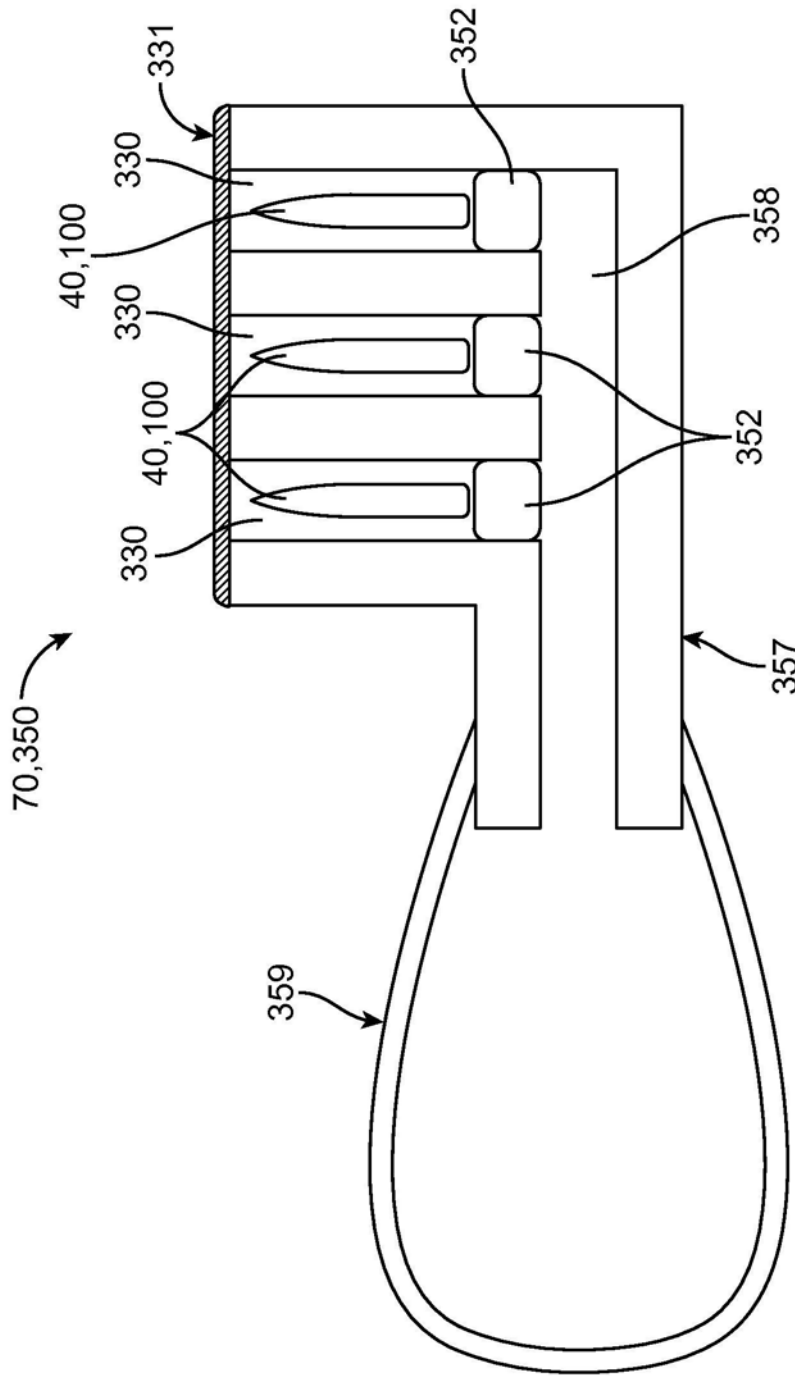


图12C

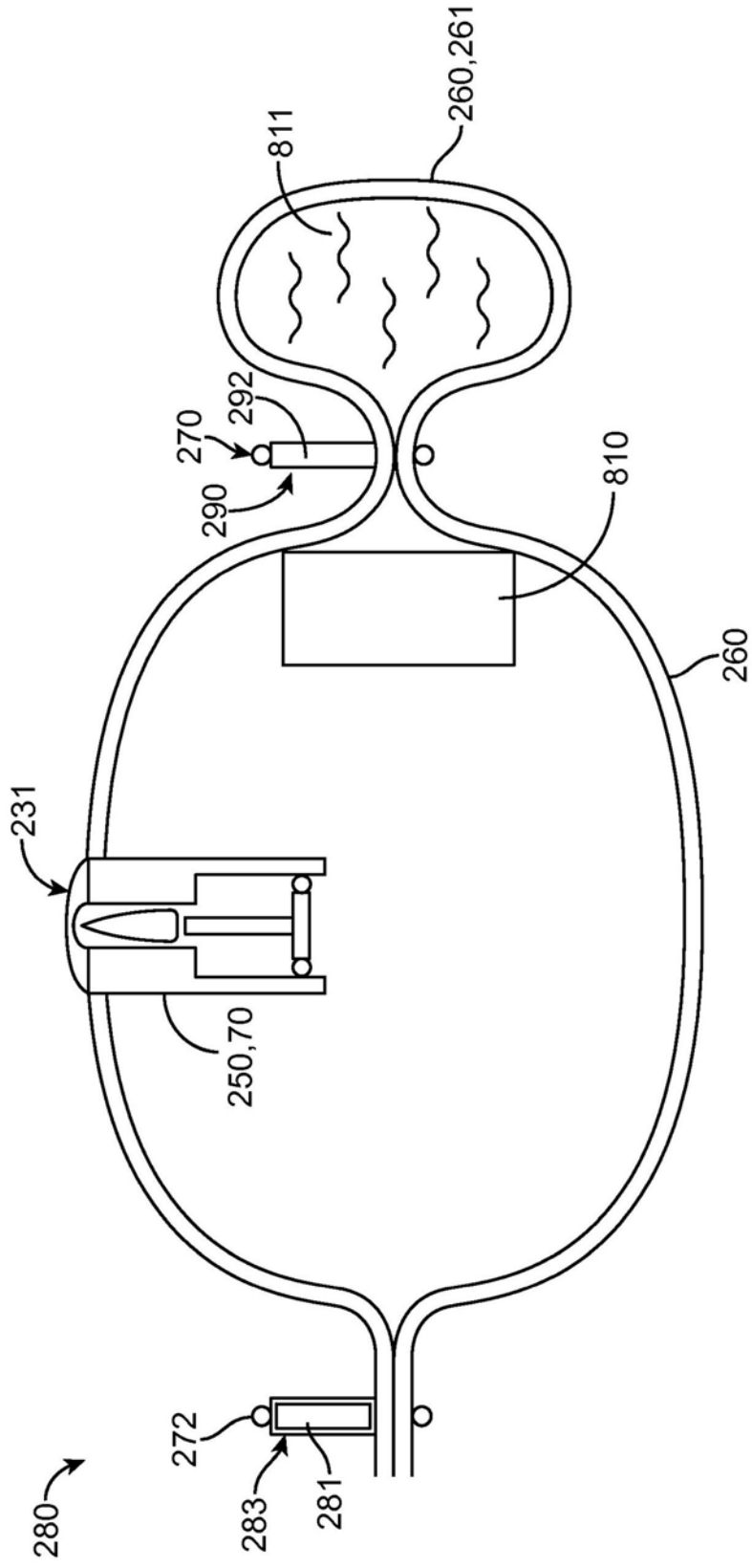


图12D

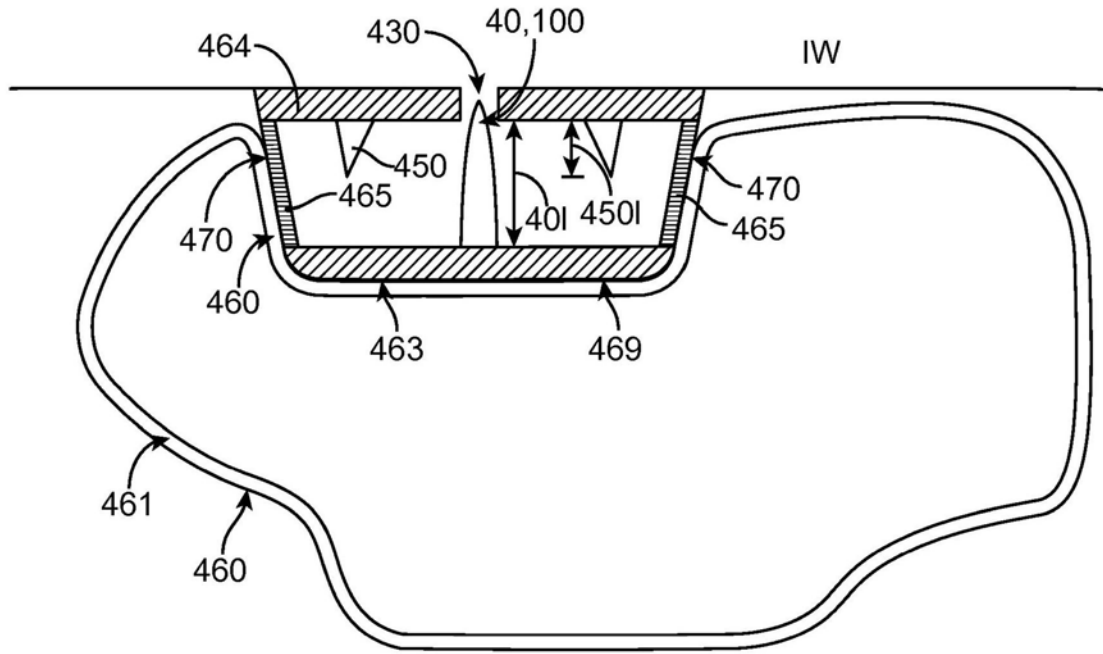


图13A

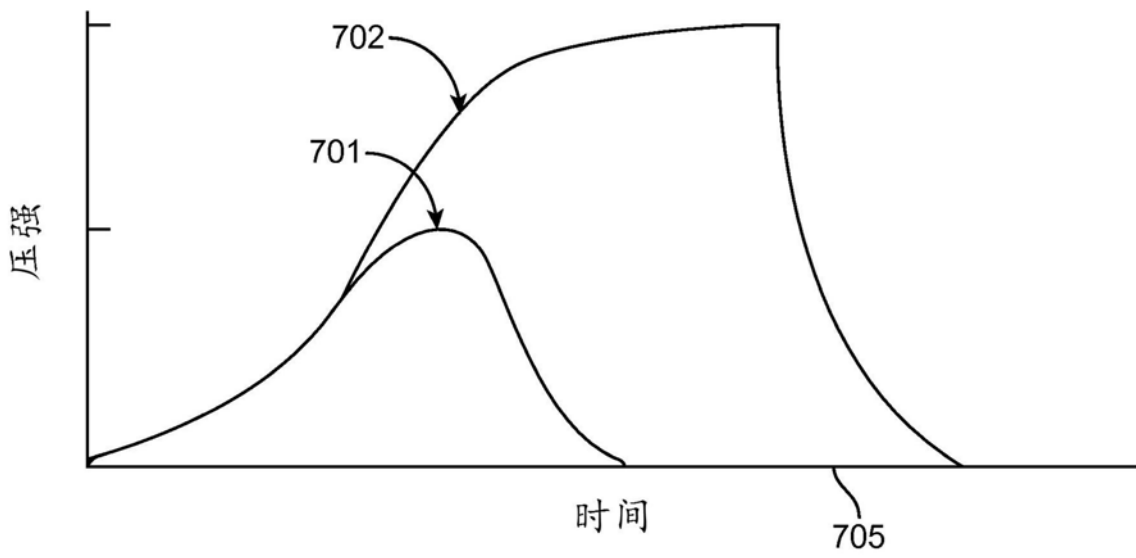


图13B

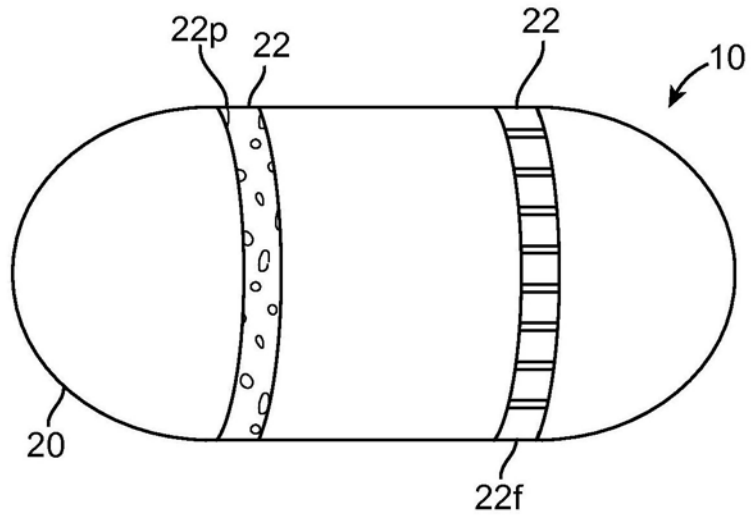


图14

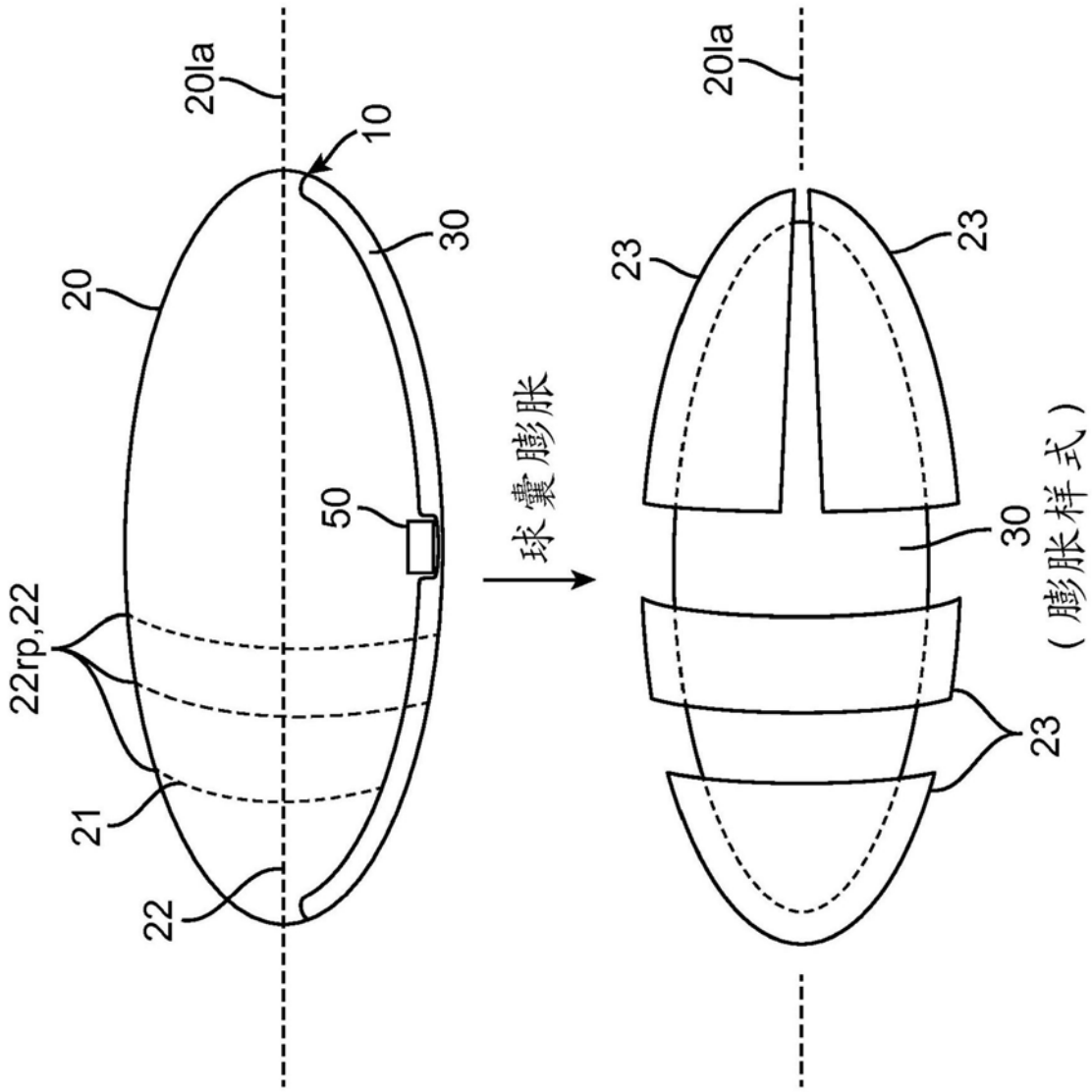


图 15A

图 15B

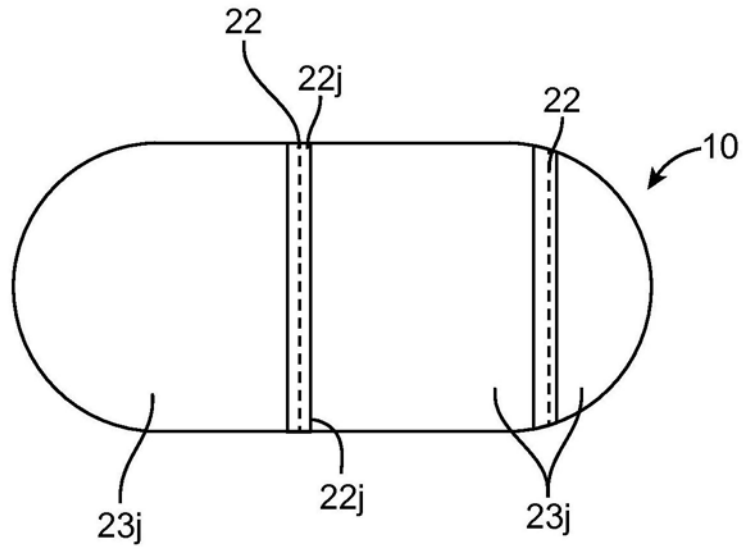


图16