



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105168174 B

(45)授权公告日 2019.01.08

(21)申请号 201510345861.8

(51)Int.CI.

(22)申请日 2010.12.23

A61K 9/48(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 38/28(2006.01)

申请公布号 CN 105168174 A

A61K 38/27(2006.01)

(43)申请公布日 2015.12.23

A61K 38/29(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 45/00(2006.01)

61/339,941 2010.03.10 US

A61P 3/10(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 19/10(2006.01)

201080066694.9 2010.12.23

A61P 43/00(2006.01)

(73)专利权人 拉尼医疗有限公司

A61P 35/00(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 31/12(2006.01)

(72)发明人 米尔·A·伊姆兰

(56)对比文件

CN 102905753 B, 2016.06.29, 全文.

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限公司

CN 1774239 A, 2006.05.17, 全文.

责任公司 11219

CN 101384275 A, 2009.03.11, 全文.

代理人 杨青 穆德骏

EP 1980290 A1, 2008.10.15, 全文.

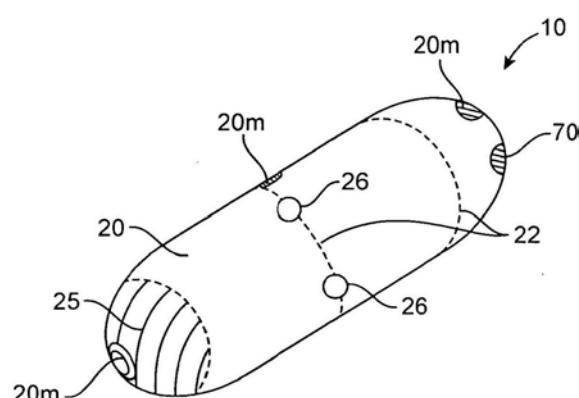
审查员 蒋嘉瑜

(54)发明名称

用于利用可吞咽式药剂递送装置递送到肠道内腔中的治疗剂制剂

(57)摘要

本发明涉及用于利用可吞咽式药剂递送装置递送到肠道内腔中的治疗剂制剂。具体而言，本发明的实施方式提供了用于在胃肠道内递送药剂和其他治疗剂的可吞咽式装置、制剂和方法。许多实施方式提供了用于递送治疗剂的可吞咽式装置。特定实施方式提供了诸如用于将药剂递送到肠壁中或其他胃肠道内腔中的胶囊之类的可吞咽式装置。实施方式还提供了被配置成包含在胶囊内，从胶囊推送到肠壁并在肠壁内降解以释放药剂从而产生治疗效果的各种药剂制剂。制剂可以耦合到致动器，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进入肠壁中。本发明的实施方式对于递送胃肠道内难以吸收的、耐受性差的和/或降解的药剂尤其有用。



1. 一种用于递送到肠道内腔中的治疗剂制剂,所述内腔具有腔壁,所述制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗剂,其中所述制剂的至少一部分被成分为具有组织穿透末端的组织穿透构件,所述组织穿透构件被配置成包含在可吞咽式胶囊内、通过在所述组织穿透构件上施加力而从所述胶囊递送以穿透并推送到且滞留在所述腔壁中,其中所述组织穿透构件降解以释放所述剂量的治疗剂,并且其中所述制剂中产生期望的治疗效果的所述治疗剂的量低于所述治疗剂经口服递送而未封闭在所述可吞咽式胶囊内的情况下产生相应效果所需的量。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述内腔为小肠,并且所述制剂被配置成在小肠壁内降解。

3. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂包含至少一种药用辅料。

4. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂的全部是固体。

5. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂的部分是液体或半液体。

6. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件被配置成耦合到具有第一配置和第二配置的致动器,所述组织穿透构件在所述第一配置中被包含在所述胶囊内,并且在所述第二配置中被推出所述胶囊并进入所述腔壁。

7. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件具有镖状结构。

8. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述治疗剂包含治疗有效剂量的胰岛素,用于治疗糖尿病或血糖调节障碍。

9. 根据权利要求8所述的制剂,其中所述胰岛素的剂量范围为4至9单位的胰岛素。

10. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述治疗剂包含治疗有效剂量的肠降血糖素,用于治疗糖尿病或血糖调节障碍。

11. 根据权利要求10所述的制剂,其中所述肠降血糖素包含艾塞那肽,并且剂量范围为1至10 μ g。

12. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述治疗剂包含治疗有效剂量的生长激素。

13. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述治疗剂包含治疗有效剂量的甲状旁腺激素,用于治疗骨质疏松症或甲状腺疾病。

14. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述治疗剂包含治疗有效剂量的化疗剂,用于治疗癌症。

15. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述治疗剂包含治疗有效剂量的抗病毒化合物。

用于利用可吞咽式药剂递送装置递送到肠道内腔中的治疗剂制剂

[0001] 本申请为国际申请日2010年12月23日、国际申请号 PCT/US2010/062073于2012年11月9日进入中国国家阶段、申请号 201080066694.9、发明名称“用于利用可吞咽式药剂递送装置递送到肠道内腔中的治疗剂制剂”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求对以下美国申请的优先权利益,这些申请为:美国申请序列号61/339,941,提交于2010年3月10日(代理人案件记录号028205-000300US),名称为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Delivery”;61/284,766,提交于2009年12月24日(代理人案件记录号028205-000200US),名称为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”;61/340,331,提交于2010年3月15日(代理人案件记录号028205-000400US),名称为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Delivery”;以及61/395,304,提交于2010年5月10日(代理人案件记录号028205-000500US),名称为“Swallowable Drug Delivery Device and Method of Delivery”,所有这些申请为了所有目的而通过引用全文并入于此。

[0004] 本申请还涉及到美国申请序列号:_____,提交于2010年12月23日(代理人案件记录号028205-000510US),名称为“Swallowable Drug Delivery Device and Method of Delivery”;以及_____,提交于2010年12月23日(代理人案件记录号028205-000210US),名称为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”;所有这些申请为了所有目的而通过引用全文并入于此。

技术领域

[0005] 本发明的实施方式涉及可吞咽式药剂递送装置。更具体地,本发明的实施方式涉及用于将药剂递送到小肠的可吞咽式药剂递送装置。

背景技术

[0006] 虽然近年来用于治疗各种疾病的新药日益发展,但是许多药剂由于它们不能口服而具有受限的应用。这归因于很多原因,包括:伴有包括胃刺激和出血在内的并发症的不良口服耐受性;药剂组合物在胃部的分解/降解;以及不良的、缓慢的或不稳定的药剂吸收。诸如静脉内递送和肌肉内递送之类常规的替代药剂递送方法具有很多缺点,包括:疼痛及来自针具的感染风险;对使用无菌技术的需求;以及对长时间在患者身上维持静脉注射管的需求和相关风险。虽然已采用了诸如可植入式药剂输送泵之类其他药剂递送途径,但是这些途径需要装置的半永久性植入,并且可能仍然具有静脉注射递送的许多限制。因此,需要改进的方法来递送药剂和其他治疗剂。

发明内容

[0007] 本发明的实施方式提供了用于将药剂和其他治疗剂递送到体内各部位的装置、系

统、套件 (kit) 和方法。许多实施方式提供了一种可吞咽式装置, 用于在胃肠 (GI) 道内递送药剂和其他治疗剂。特定实施方式提供了诸如可吞咽式胶囊之类的可吞咽式装置, 用于将药剂和其他治疗剂递送到小肠壁或其他胃肠器官壁中。本发明的实施方式对于递送在胃肠道内难以吸收的、耐受性差的和/或降解的药剂和其他治疗剂尤其有用。此外, 本发明的实施方式可用于递送那些以前只能够或者优选地通过静脉内或其他形式的肠胃外施用(例如, 肌肉内施用等) 而递送的药剂。

[0008] 在一个实施方式中, 一种治疗剂制剂用于递送到肠道的内腔壁中, 该制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗剂。制剂具有形状和材料一致性, 以便被包含在可吞咽式胶囊内以及从胶囊递送到腔壁中, 以从腔壁内释放治疗剂剂量。

[0009] 在另一实施方式中, 一种治疗剂制剂用于递送到肠道的内腔壁中, 该制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗剂。制剂被配置成包含在可吞咽式胶囊中, 并可操作地耦合到具有第一配置和第二配置的致动器上。在第一配置中制剂被包含在胶囊内, 并且在第二配置中被推出胶囊并进入内腔壁中从而将治疗剂递送到内腔壁内。

[0010] 在又一实施方式中, 一种用于将治疗剂递送到小肠壁中的方法包括吞咽药剂递送装置, 该装置包括胶囊、致动器和治疗剂制剂的实施方式。致动器响应小肠内的条件而被促动, 以便将治疗剂制剂递送到小肠壁内。

[0011] 另一方面, 本发明提供了用于将药剂或其他治疗剂递送到小肠壁内或大肠壁内的可吞咽式装置。该装置包含尺寸适于吞咽和穿过肠道的胶囊。该胶囊包括内部容积, 并且可由包括各种可生物降解聚合物在内的本领域已知的各种生物相容性聚合物制成。胶囊包括至少一个导管、位于该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结构, 并将具有内腔和用于穿刺到肠壁内可选择深度的组织穿透末端。在各实施方式中, 该装置可包括第二组织穿透构件和第三组织穿透构件, 且还可以包括额外数目的组织穿透构件。每个组织穿透构件可以包括相同的或不同的药剂。在具有多个组织穿透构件的优选实施方式中, 组织穿透构件可以围绕胶囊的周边对称地分布, 以便在药剂递送期间将胶囊锚固到肠壁上。在一些实施方式中, 整个组织穿透构件或组织穿透构件的一部分(例如, 组织穿透末端)可以由药剂本身制成。在这些实施方式和相关的实施方式中, 药剂可具有针状或镖状结构(有倒钩或者无倒钩), 其被配置成穿透肠壁并滞留在肠壁内。

[0012] 组织穿透构件可以由各种可生物降解材料(例如, PGLA) 制成, 以便在小肠内降解, 并从而提供故障安全机制, 用于在组织穿透构件滞留于肠壁中的情况下使该组件从肠壁脱离的。此外, 在这些实施方式以及相关的实施方式中, 胶囊的可选部分可以由此类可生物降解材料制成, 以允许整个装置可控地降解为更小的片块。此类实施方式促进了装置通过胃肠道并排泄。在特定实施方式中, 胶囊可以包括可生物降解材料的缝合线(seam), 该缝合线可控地降解以产生可选尺寸和形状的胶囊片块以促进其通过胃肠道。可以对缝合线进行预应力、穿孔或其他处理以加速降解。使用可生物降解缝合线使得可吞咽式装置在胃肠道内可控降解, 这样的观念亦可适用于诸如可吞咽式相机之类的其他可吞咽式装置, 以促进其通过胃肠道以及降低装置卡在胃肠道内的可能性。

[0013] 递送构件被配置成将药剂从胶囊推送穿过组织穿透构件内腔并进入小肠壁。通常, 递送构件的至少一部分可在组织穿透构件内腔中推送。递送构件可以具有尺寸适合于

进入递送构件内腔之中的活塞或类似的结构。递送构件的远端(推送到组织中的一端)可以具有柱塞元件,该柱塞元件在组织穿透构件内腔中推送药剂并且还与内腔形成密封。该柱塞元件可以与递送构件形成整体或者附接到递送构件。优选地,递送构件被配置成在针管腔内行进固定的距离以便将固定剂量或计量剂量的药剂递送到肠壁中。这可以通过选择递送构件的直径(例如,直径可以在远端逐渐变小)、选择组织穿透构件的直径(在其远端可以变窄)、使用限位器和/或致动机构中的一项或多项来实现。对于装置的组织穿透构件由药剂(例如药剂镖)制成的实施方式,递送构件被适配用于将镖推出胶囊并使其进入组织。

[0014] 递送构件和组织穿透构件可以被配置成递送液体、半液体或固体形式或者全部三种形式的药剂。固体形式的药剂可以包括粉剂或丸剂。半液体可以包括浆剂或糊剂。药剂可以包含在胶囊的空腔中,或者在液体或半液体的情况下,被包含在封闭的储器内。在一些实施方式中,胶囊可以包括第一药剂、第二药剂或第三药剂(或者更多的药剂)。此类药剂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单独的储器中。

[0015] 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。该致动机构被配置成将组织穿透构件向肠壁中推送可选距离以及推送递送构件以便递送药剂,并继而将组织穿透构件从肠壁撤回。在各实施方式中,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,还可以包括其他弹簧结构。在特定实施方式中,弹簧可以是锥形,以便减小弹簧在压缩状态中的长度——甚至使弹簧的压缩长度达到若干个线圈(例如,两个或三个线圈)或者仅一个线圈厚度的程度。

[0016] 在特定实施方式中,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成转换弹簧的运动,以便将组织穿透元件推送到组织或撤出组织。第二运动转换器被配置成转换弹簧的运动,以便将递送构件推送到组织穿透构件内腔。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移动。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。它们期望地被配置成将弹簧沿着其纵轴的运动转换成组织穿透构件和/或递送构件的正交运动,但还可以是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,且还可以是其他的形状。在特定实施方式中,第一运动转换器可具有梯形的形状并且包括槽沟,该槽沟接合移动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。

[0017] 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。在一个实施方式中,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的情况下进入展开状态,并继而在除去电压的情况下返回到非展开状态。这个实施方式和相关的实施方式允许致动机构往复运动以便推送组织穿透构件并继而将其撤回。

[0018] 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。在特定实施方式中,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。在许多实施方式中,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。在特定实施方式中,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,高脂肪或高蛋白食物)之后出现的化学条件——而发生降解。

[0019] 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。此类性质可以包括但不限于刚度、强度、柔性和硬度。

[0020] 在特定实施方式中,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。在这些实施方式以及相关实施方式中,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到导管之外以穿透到肠壁中。在其他实施方式中,释放元件的形状可以起到将组织穿透构件保持在适当位置的闩锁的功能。在这些实施方式以及相关的实施方式中,释放元件可以位于胶囊的外部或内部。在位于胶囊内部的实施方式中,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。

[0021] 在一些实施方式中,致动机构可以通过传感器来促动,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发送信号到致动机构(或发送至耦合到致动机构的电子控制器以促动该机构)。pH传感器的实施方式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。在相关实施方式中,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使自身包含致动机构。

[0022] 根据用于检测装置处于小肠(或胃肠道内其他位置)之中的另一实施方式,传感器可以包含应变计或其他压力/力传感器,用来检测胶囊在肠道内特定位置所经历的蠕动性收缩的数目。在这些实施方式中,胶囊的尺寸使得其期望地在蠕动性收缩期间被小肠紧夹。胃肠道内不同位置具有不同数目的蠕动性收缩。小肠具有介于每分钟12次至9次之间的收缩,该频率沿肠的长度而逐渐降低。因此,根据一个或多个实施方式,对蠕动性收缩的数目的检测不仅可以用来确定胶囊是否在小肠内,而且还可以确定胶囊在肠内的相对位置。

[0023] 在一些实施方式中,作为内部激活的药剂递送的备选或补充,使用者可以通过RF装置、磁装置或者本领域中已知的其他无线信令装置而从外部激活致动机构以递送药剂。在这些实施方式以及相关的实施方式中,使用者可以使用手持式装置(例如,手持式RF装置),其不仅包括信令装置,而且还包括用于当可吞咽式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。通过在可吞咽式装置上包含RF发射器以在该装置处于小肠中或其

他位置时向使用者发出信号(例如,通过发送来自传感器的输入),可以实现后一种实施方式。相同的手持式装置还可被配置成当致动机构已被激活并且一种或多种选定的药剂已被递送时提醒使用者。以这种方式,向使用者确认药剂已经得到递送。这样允许使用者采用其他适当的药剂/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)。手持式装置还可以被配置成向可吞咽式装置发送信号以超控致动机构并以此来阻止、延迟或加速药剂递送。在使用中,此类实施方式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、延迟或加速药剂递送。

[0024] 使用者还可以在吞咽胶囊后的选定时间段从外部激活致动机构。该时间段可以与让食物移动通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过时间或通过时间范围相关。

[0025] 本发明的另一方面提供了用于使用本文所描述的可吞咽式装置的实施方式递送到小肠壁(或肠道内的其他内腔壁)中的治疗剂制剂。该制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗剂(例如,胰岛素、抗癫痫化合物、非甾体抗炎药、抗生素等)。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辅料。该制剂具有形状和材料一致性,以便被包含在可吞咽式胶囊的实施方式中、从胶囊递送到腔壁中并在腔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。在各实施方式中,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。制剂中的药剂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,从而可以降低药剂的潜在副作用。

[0026] 通常——虽然不一定总是这样——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,该空心针被配置成被推出胶囊并进入小肠壁中。制剂本身可以构成被配置成推送至小肠壁或肠道中其他内腔壁中的组织穿透构件。

[0027] 本发明的又一方面提供了用于使用可吞咽式药剂递送装置的实施方式将药剂和治疗剂递送到胃肠道壁内的方法。此类方法可以用来递送治疗有效量的各种药剂和其他治疗剂。这些药剂和其他治疗剂包括由于在胃内的化学分解而在其他情况下需要注射的许多大分子肽和蛋白质,例如生长激素、甲状旁腺激素、胰岛素、干扰素以及其他类似化合物。可通过本发明实施方式递送的适当药剂和其他治疗剂包括各种化疗剂(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)、甲状旁腺激素、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、病情和其他参数来滴定测量特定药剂的剂量。

[0028] 在各种方法实施方式中,可以使用可吞咽式药剂递送装置的实施方式来递送用以治疗多种病症或治疗特定病症的多种药剂(例如,用于治疗HIV AIDS的蛋白酶抑制剂混合物)。在使用中,此类实施方式允许患者摒弃必须针对特定病症或多种病症而服用多种药物的必要性。此外,它们还提供了帮助使一个治疗方案的两种或更多种药剂被递送和吸收到小肠中并从而大约在同一时间吸收到血流中的手段。由于化学组成、分子量等的差异,药剂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。本发明的实施方式通过在大约同一时间注入期望的药剂混合物而解决了这个问题。这转而改善了选定的药剂

混合物的药代动力学并因此改善了其疗效。

[0029] 本发明的这些实施方式和方面以及其他实施方式和方面的进一步细节将参考附图在下面更加充分地描述。

附图说明

[0030] 图1a是示出可吞咽式药剂递送装置的实施方式的侧视图。

[0031] 图1b是示出包括可吞咽式药剂递送装置的系统的实施方式的侧视图。

[0032] 图1c是示出包括可吞咽式药剂递送装置和一套使用说明的套件的实施方式的侧视图。

[0033] 图1d是示出包括药剂储器的可吞咽式药剂递送装置的实施方式的侧视图。

[0034] 图2是图示可吞咽式药剂递送装置的实施方式的侧视图,该可吞咽式药剂递送装置具有用于将组织穿透构件推送到组织的弹簧加载式致动机构。

[0035] 图3是图示可吞咽式药剂递送装置的实施方式的侧视图,该可吞咽式药剂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。

[0036] 图4是图示可吞咽式药剂递送装置的实施方式的侧视图,该可吞咽式药剂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。

[0037] 图5是图示第一运动转换器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。

[0038] 图6是图示可吞咽式药剂递送装置的实施方式的横截面图,该可吞咽式药剂递送装置具有单一组织穿透构件和用于推送该组织穿透构件的致动机构。

[0039] 图7a是图示可吞咽式药剂递送装置的实施方式的横截面图,该可吞咽式药剂递送装置具有多个组织穿透构件和用于推送组织穿透构件的致动机构。

[0040] 图7b是图示图7a的实施方式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位点以及在递送期间将该装置锚固在肠壁内。

[0041] 图8a-图8c是图示药剂递送装置在小肠中的定位和组织穿透构件的用以递送药剂的展开的侧视图;图8a示出了在组织穿透构件展开之前处于小肠中的装置,其中释放元件原封未动;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剂已得到递送时处于小肠中的装置。

[0042] 图9a示出了可吞咽式药剂递送装置包括胶囊的实施方式,该胶囊具有可生物降解的缝合线,该缝合线被定位用于使胶囊在胃肠道中的可控降解。

[0043] 图9b示出了已经在胃肠道中降解成更小片块后的图9a的实施方式。

[0044] 图10示出了具有包括用于加速胶囊生物降解的孔隙和/或穿孔的可生物降解缝合线的胶囊的实施方式。

[0045] 图11是图示对可吞咽式药剂递送装置的实施方式的使用的侧视图,其包括装置在胃肠道中的通过和该装置用以递送药剂的操作。

具体实施方式

[0046] 本发明的实施方式提供了用于向体内不同位置递送药物的装置、系统以及方法。此处所使用的术语“药物”指任何形式的药物制剂,其可包括药剂或其它治疗剂以及一种或

多种药用辅料。许多实施方式提供了用于在胃肠道内递送药物的可吞咽式装置。特定的实施方式提供了一种诸如用于将药物递送到小肠壁或其他胃肠器官壁的胶囊的可吞咽式装置。

[0047] 现参考图1-图11,用于将药物100递送到肠道内的递送位点DS 的装置10的实施方式包括胶囊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送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剂或治疗剂101,并且可包含一种或多种本领域已知的药用辅料。

[0048] 装置10可被配置成用于递送液体、半液体或固体形式的药物100 或所有三种形式的药物100。固体形式的药物/制剂100可包括粉剂或丸剂。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(或胃肠道内的其它内腔壁),并继而在肠壁内降解以释放药剂或其它治疗剂101。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。材料的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紧力;ii) 本领域已知的一种或多种药用崩解剂的使用;iii) 其它药用辅料的使用;iv) 制剂的粒径和分布(例如,微粉颗粒);以及v) 微粉化和本领域已知的其它成粒方法的使用。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。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。表面积与体积的比例转而可用于实现在肠壁或其它内腔壁中的选定降解速率。更大的比例(例如,每单位体积内更大的表面积量)可用于实现更快的降解速率,而反之亦然。在特定的实施方式中,表面积与体积的比例可在约1:1到100:1的范围之内,具体实施方式中为2:1、5:1、20:1、25:1、50:1和75:1。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,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将被配置成用于递送作为药物100 的一部分的单一药剂101。然而在一些实施方式中,装置10可以被配置成用于多种药剂101的递送,多种药剂101包括第一药剂、第二药剂或第三药剂,它们可混合成单一的或多种药物100。对具有多种药物 /药剂的实施方式来说,药物可包含于单独的组织穿透构件40之中或者位于胶囊20内的单独隔室或储器27内。在另一实施方式中,包含第一药剂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剂101)可涂覆在如图1b的实施方式中所示的胶囊的表面25上。两种药物剂量102和103中的药剂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剂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。

[0049] 用于将药物100递送至小肠壁中或胃肠道内其它位置的系统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症的治疗。在一些实施方式中,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的实施方式中所示那样与装置10 进行通信。系统11也可配置成套件14,该套件14如图1c的实施方式中所示,包括装入包装12中的系统11和一套使用说明15。这些说明向患者指出在涉及诸如摄食或者对诸如

血糖、胆固醇等的生理测量之类的一种或多种事件时,应于何时采用该装置10。在此类实施方式中,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,根据所要治疗的病症为一天、一周或者几周)的一个治疗方案的药物100。

[0050] 胶囊20的尺寸被定为可以吞咽并且可以穿过肠道。也可以依据所要递送的药剂的量和患者体重以及成人与儿科应用来调整尺寸。胶囊 20包括内部体积24和外表面25,外表面25具有一个或多个孔26,孔 26的尺寸适合导管30。除装置10的其他组件(例如,致动机构等)之外,内部体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,其在优选实施方式中可包括 PGLA(乳酸-乙醇酸共聚物)。其它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、乙醇酸、对二氧杂环己酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯,以及它们的混合物和共聚物。如此处进一步详述,在各实施方式中,胶囊20可以包含可生物降解材料的缝合线22,以便可控制地降解成更容易穿过肠道的更小片块 23。此外,在各实施方式中,胶囊可包含各种射线不透性或回波材料,用于使用X线透视、超声波或其它医学成像方法对装置进行定位。在特定实施方式中,整个胶囊或者胶囊的一部分可如图1a和图1b的实施方式中所示包含射线不透性/回波标记物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过时间的确定。

[0051] 在优选实施方式中,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它部分等组织中的推送。组织穿透构件40通常将会包括空心针或其它类似结构,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,用于与在此所述的运动转换器90相接合。穿透深度可由构件40的长度、在此所述运动转换器90的配置以及限位器或法兰40s在组件40上的放置来控制,限位器或法兰40s 在一个实施方式中对应于在此所述的销钉41。药物100通常将会通过内腔44递送到组织中。在许多实施方式中,内腔44预先装有期望的药物100,药物100 使用递送构件50或其它推送手段(例如,借助于向构件40的可折叠的实施方式施加的力)而被推出内腔。作为备选,药物100可从胶囊20内的另一位置/隔室推送到内腔44中。在一些实施方式中,整个的组织穿透构件40或组织穿透构件40的一部分可由药物100本身制成。在这些实施方式以及相关的实施方式中,该药物可具有针状或镖状结构(有倒钩或无倒钩),其被配置成穿透诸如小肠壁之类的肠壁并滞留在肠壁之中。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、丸状或其它形状。

[0052] 在各种实施方式中,如图7a和图7b的实施方式中所示,装置10 可包括第二42和第三43组织穿透构件40,且以包括更多的组织穿透构件数目。每个组织穿透构件40可用于递送相同的或不同的药物100。在优选实施方式中,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,从而在药物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性收缩移位或移动的可能性。在特定实施方式中,可将锚固力的量调节成在小肠的蠕动性收缩期间所施加的典型的力。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。

[0053] 递送构件50被配置成推送药物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中推送,因此构件50具有配置成适应递送构件内腔44的尺寸和形状(例如,活塞状的形状)。

[0054] 在一些实施方式中,递送构件的远端50d(推送到组织中的末端)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内推送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形成整体或附接到递送构件50。优选地,递送构件50被配置成在针管腔44内行进固定的距离,以便将固定剂量或计量剂量的药剂递送到肠壁IW中。这可以通过选择递送构件的直径(例如,直径可以在远端逐渐变小)、选择组织穿透构件的直径(其在末端可以收窄)、使用限位器和/或致动机构之中的一项或多项来实现。然而在一些实施方式中,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之类的各种因素而在原位做出调节。原位调节可通过使用与致动机构60的机电实施方式相耦合的逻辑资源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。

[0055] 致动机构60可以耦合到组织穿透构件40或者递送构件50之中的至少一个。致动机构被配置成将组织穿透构件40向肠壁IW中推送到选定的距离,以及推送递送构件以递送药物100,并继而从肠壁撤出组织穿透构件。在各实施方式中,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,且还可以包括其他弹簧结构。在特定实施方式中,弹簧80可以基本上是锥形,以便减小弹簧在压缩状态中的长度——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。

[0056] 在特定实施方式中,如图2、图4和图8a-图8c的实施方式中所示,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,从而使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被配置成转换弹簧80的运动,以便将组织穿透构件40推送到和撤出肠壁或其他组织。第二运动转换器94被配置成转换弹簧80的运动,以便将递送构件50推送到组织穿透构件内腔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移动。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,以便产生所期望的运动。它们具有如下的形状和其它特性:该形状和其他特性被配置成将弹簧80沿其纵轴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,但是也考虑到了在其它方向上的转换。运动转换器可具有楔形、梯形或弯曲的形状,且可以是其他形状。在特定实施方式中,如图2、图3和图4的实施方式中所示,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接合移动于该槽沟中的组织穿透构件上的销钉41。槽沟93还可具有映射或者以其他方式与转换器90的整体形状相对应的梯形形状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括凸轮或凸轮状装置(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,如此处所述,它们也可由本领域已知的各种可生物降解材料形成。

[0057] 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。在一个实施方式中,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。该元件可被配置成在施加电压时进入展开状态,并继而在除去电压后返回到非展开状态。这个实施方式和相关的实施方式允许致动机构60的往复运动,以便推送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性收缩引起的胶囊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列号12/556,524,该申请出于各种目的而通过引用整体并入本文。在一个实施方式中,组织穿透构件40的展开实际上可由小肠的蠕动性收缩而引发,所述的小肠蠕动性收缩提供了用于生成压电元件的电压的机械能。

[0058] 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,还可以是其他配置。在优选实施方式中,如图2的实施方式中所示,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送到小肠壁或肠道内的其他内腔壁中。

[0059] 在许多实施方式中,释放元件70包含在暴露于小肠中或大肠中的化学条件(比如pH)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或更大)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。在特定实施方式中,可以针对要递送的特定药剂来选择使释放元件70降解的pH(在此定义为降解pH),以便在小肠中对应于选定pH的位置处释放药剂。此外,对具有多种药物100的装置10的实施方式来说,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剂)和被配置成在第二pH下降解的第二释放元件70(耦合到致动机构用于递送第二药剂)(还可以包括更多释放元件用于不同数目的药剂)。

[0060] 还可以将释放元件70配置成响应于小肠(或其他胃肠道位置)中的其他条件而降解。在特定实施方式中,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、淀粉或蛋白质的膳食)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摄食同步或者除此之外依据食而定时。此类实施方式对递送药物来控制血糖(例如,胰岛素)、血清胆固醇和血清甘油三酯的水平特别有用。

[0061] 可以有多种方法用于释放元件70的生物降解。在特定实施方式中,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的一项或多项来实现:i)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。较少的交联量和/或较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殊材料性质。此类性质可包括但不限于刚度、强度、柔性和硬度。

[0062] 在备选实施方式中,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。在这些实施方式和相关实施方式中,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之中。在其他实施方式中,释放元件70的形状发挥将组织穿透构件40保持在适当位置的闩锁的功能。在这些实施方式和相关实施方式中,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。

[0063] 在一些实施方式中,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继而可以发送信号到致动机构60或发送信号到与致动机构60相耦合的电子控制器29c,从而促动该机构。pH传感器68的实施方式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。在相关实施方式中,可扩张/可收缩式传感器67还可以通过利用由传感器的扩张或收缩产生的机械运动而使自身包括致动机构60。

[0064] 根据用于检测装置位于小肠中(或胃肠道中的其他位置)的另一实施方式,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性收缩的次数的压力/力传感器,诸如应变计(在此类实施方式中,胶囊20的尺寸期望地适于在蠕动性收缩时被小肠紧夹)。胃肠道内的不同位置具有不同数目的蠕动性收缩。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而逐渐降低。因此,根据一个或多个实施方式,对蠕动性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,这些实施方式和相关的实施方式允许药物100在小肠中特定位置处的释放。

[0065] 作为对内部激活的药剂递送(例如,使用释放元件和/或传感器)的替代或者补充,在一些实施方式中,使用者可以通过RF装置、磁性装置或本领域已知的其他无线信令装置从外部激活致动机构60来递送药物100。在这些实施方式和相关的实施方式中,使用者可使用如图 1b的实施方式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。在此类实施方式中,可吞咽式装置可包括诸如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。后一实施方式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)以控制过程的一个或多个方面。相同的手持装置还可被配置成在致动机构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,向使用者确认药物100已被递送。这样允许使用者采用其他合适的药剂/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成向可吞咽式装置10发送信号以便超控致动机构60,并从而阻止、延迟或加速药物100的递送。在使用中,此类

实施方式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。使用者还可以在吞咽胶囊后的选定时间段从外部激活致动机构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过时间或通过时间范围相关。

[0066] 在特定实施方式中,如图9 a和图9 b的实施方式中所示,胶囊 20可以包括可生物降解材料的缝合线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的实施方式中所示,缝合线22还可包括用于让流体进入缝合线从而加速生物降解的孔隙或其他开口22p。同样如图10的实施方式中所示,用于加速缝合线22的生物降解的其他手段可以包括对缝合线进行预应力处理和/或在缝合线中包含穿孔22f。在其他实施方式中,缝合线22可由易于通过吸收超声波(例如,高频率超声波(HIFU))能量而降解的材料所构建以及/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。

[0067] 用于缝合线22的合适材料可包括在此所述的诸如PGLA和乙醇酸等一种或多种可生物降解材料。可以使用诸如模塑、热熔接等聚合物领域已知的各种联接方法将缝合线22附接到胶囊主体20。除了也由可生物降解材料制造的胶囊20的实施方式之外,缝合线22的更快速的生物降解可以通过以下一种或多种手段来实现:i)由更快生物降解的材料制造缝合线,ii)对缝合线进行预应力处理,或iii)对缝合线穿孔。使用可生物降解缝合线22来产生可吞咽式装置在胃肠道中的可控降解的观念也可适用于诸如可吞咽式相机(或其他可吞咽式成像装置)等其他可吞咽式装置,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,可生物降解缝合线22的实施方式可适配用于可吞咽式成像装置和其他可吞咽式装置。

[0068] 本发明的另一方面提供了用于使用可吞咽式药剂递送装置10的一种或多种实施方式将药剂和其他治疗剂(以药物100的形式)递送到胃肠道壁中的方法。现将对此类方法的示例实施方式进行描述。药剂递送的所述实施方式发生在小肠SI中。然而,应当理解,这只是示例性的,并且本发明的实施方式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剂。为便于讨论,文中有时会将可吞咽式药剂递送装置10称为胶囊。如上所述,在各实施方式中,装置10可包装成处于密封包装12中的套件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,则患者可被指示人工地或经由位于说明书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来扫描该条形码。在打开包装12、阅读说明书15并输入任何所需的数据后,患者吞下可吞咽式药剂递送装置10的实施方式。根据药剂,患者可随膳食(例如,餐前、用餐期间或餐后)或者诸如血糖测量等生理测量一起服用装置10。如图11的实施方式中所示,胶囊20 的尺寸适于穿过胃肠道并行进经过患者的胃S,并通过蠕动进入小肠 SI。根据本发明的一个或多个实施方式,一旦处于小肠中,释放元件 70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。对于包括中空针或其他中空组织穿透构件40的实施方式,通过使用致动机构60将针40向肠壁IS的粘膜中推送到固定的距离,并继而通过递送构件50的推送而经由针的内腔40将药物注入,来完成药物递送。递送构件50撤回,继而针40撤回到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的实施方式,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剂或另外的药剂 101。针的推送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式中,针的推送可以基本上同时地进行,以便在药剂递送期间将装置10锚固到小肠中。

[0069] 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缝合线22或其他可生物降解部分的胶囊20的实施方式,如图9a和图9b的实施方式中所示,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的特定实施方式中,一旦针卡在了肠壁中,则该针就会生物降解,从而将胶囊20从壁上释放下来。

[0070] 对于包括传感器67的装置10的实施方式而言,可通过传感器向致动机构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的实施方式,使用者可在吞咽胶囊后的选定时间段从外部激活致动机构60。该时期段可以与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过时间或通过时间范围相关。

[0071] 以上方法的一种或多种实施方式可用于递送包含用于治疗多种疾病和病症的治疗有效量的多种药剂和其他治疗剂101的制剂100。这些药剂和治疗剂101包括由于在胃内会化学分解而在其他情况下需要注射的许多大分子肽和蛋白质,例如生长激素、甲状旁腺激素、胰岛素、干扰素以及其他类似化合物。可通过本发明的实施方式递送的合适的药剂和其他治疗剂包括各种化疗剂(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)、甲状旁腺激素、生长激素(例如,IFG和其他生长因子)、抗癫痫剂(例如,呋塞米)、抗偏头痛药(舒马曲坦)、免疫抑制剂(例如,环孢霉素)以及诸如各种抗疟疾剂之类的抗寄生虫剂。特定药剂的剂量可针对患者的体重、年龄或其他参数来滴定测量。另外,用于实现期望的效果或治疗效果的药剂101(例如,用于血糖调节的胰岛素,用于抗癫痫的呋塞米)可低于该药剂在通过常规口服(例如,在胃中消化并通过小肠壁吸收的可吞咽药丸)递送的情况下所需的量。这是由于药剂不被胃中的酸和其他消化液所降解这一事实,以及全部的而非仅一部分的药剂得以递送到小肠(或肠道中的其他内腔,例如,大肠、胃等)的壁内这一事实。根据药剂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的范围可以是通过常规口服递送手段而递送的剂量的100%-5%,还可以是甚至更低的量。具体的剂量减少可基于特定药剂、所要治疗的病症以及患者的体重、年龄和状况来滴定测量。对于一些药剂(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剂。通过这种方式,可以降低由装置10递送的一种或多种特定药剂的潜在毒性和其他有害副作用(例如,胃痉挛、肠易激、出血等),这是因为摄取的剂量被减少。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。采用减少药剂101剂量的实施方式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功能(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。

[0072] 除了递送单一药剂之外,可吞咽式药剂递送装置10的实施方式及其使用方法可用于递送多种药剂,用于多种病症的治疗或用于特定病症的治疗(例如,蛋白酶抑制剂,用于

治疗HIV AIDS)。在使用中,此类实施方式允许患者摒弃必须针对特定病症或多种病症采用多种药物的必要性。另外,它们提供帮助使一个治疗方案的两种或更多种药剂被递送和吸收到小肠中并从而大约在同一时间吸收到血流中的手段。由于化学组成和分子量等的差异,药剂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。本发明的实施方式通过基本上同时地注入期望的药剂混合物而解决了这个问题。这转而改善了选定的药剂混合物的药代动力学并因此改善了其疗效。此外,消除服用多种药剂的需要对患有一种或多种长期慢性疾病的患者(包括认知能力或行动能力受损的患者)特别有益。

[0073] 在各种应用中,上述方法的实施方式可用于递送包含药剂和治疗剂101的制剂100从而提供对许多医学状况和疾病的治疗。可利用本发明的实施方式予以治疗的医学状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)、骨质疏松症、高血压、高胆固醇及甘油三酯、糖尿病和其他血糖调节障碍、感染(局部感染或败血症)、癫痫和其他癫痫发作、骨质疏松症、(心房性和心室性)冠心病心律失常、冠状动脉缺血性贫血或其他类似的状况。还可以包括其他的状况和疾病。

[0074] 在许多实施方式中,特定疾病或状况的治疗可以无需注射药剂或其他治疗剂(或诸如栓剂等其他非口服形式的递送),而仅仅依靠递送到小肠壁或胃肠道其他部分的一种或多种治疗剂而进行。例如,糖尿病或其他血糖调节障碍可以完全通过使用递送到小肠壁中的胰岛素来治疗(例如,通过控制血糖水平来治疗),而根本无需对患者注射胰岛素。类似地,患者无需采用常规口服形式的药剂或其他治疗剂,而是完全依靠使用可吞咽式胶囊的实施方式递送到小肠壁中。在其他实施方式中,递送到小肠壁中的一种或多种治疗剂可以连同注射剂量的一种或多种药剂一起递送。例如,患者可以使用可吞咽式胶囊的实施方式来摄取每日剂量的胰岛素或用于调节血糖的化合物,但只需每隔几天或者当患者的状况需要时(例如高血糖)注射一定剂量。对于传统上以口服形式递送的治疗剂同样如此(例如,患者可以采用可吞咽式胶囊并且根据需要而摄取常规口服形式的治疗剂)。在此类实施方式中递送的剂量(例如,可吞咽的和注射的剂量)可以根据需要而滴定测量(例如,使用标准剂量反应曲线,或者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递送的治疗剂的实施方式,使用可吞咽式胶囊的实施方式递送的剂量可以在该治疗剂口服递送所通常给予的剂量之下滴定,这是因为该治疗剂在胃或肠道其他部分内很少降解或不降解(此处可以再次应用标准剂量反应曲线和其他药代动力学方法)。

[0075] 现将参照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剂或其他治疗剂101的制剂100的各组实施方式。应该理解,这些实施方式,包括特定治疗剂和相应剂量,都是示例性的,并且制剂100可以包含许多本文所描述的(以及本领域已知的)被配置成使用装置10的各种实施方式递送到肠道内腔壁(例如,小肠壁)中的其他治疗剂。该剂量可以大于或小于所描述的那些剂量,并且可以利用本文所述的或本领域已知的一种或多种方法进行调整。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胰岛素,用于治疗糖尿病和其他血糖调节障碍。该胰岛素可以是人胰岛素或本领域已知的合成得到的胰岛素。在一个实施方式中,制剂100可以包含治疗有效剂量的胰岛素,范围在大约1-10单位(生物学上每单位等同于约45.5 μ g的纯结晶胰岛素),特定范围是2-4、3-9、4-9、5-8或6-7。制剂中胰岛素的量可以基于以下一个或多个因素(此处指“血糖控制滴定因素”)进行滴定:i)患者的病症(例如,I型糖尿病与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,一日一次与一日多次);vi) 用药时间(例如,早上与晚上);vii) 特定膳食(早餐与晚餐);viii) 特定膳食的含量/血糖指数(例如,高脂肪/脂质和糖含量(例如,导致血糖快速升高)与低脂肪和糖含量);和viii) 患者的总饮食含量(例如,每日消耗的糖和其他碳水化合物、脂质和蛋白质的量)。

[0076] 在另一组实施方式中,治疗剂制剂100可以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障碍。此类肠降血糖素可以包括胰高血糖素样肽1(GLP-1)和它们的类似物,以及肠抑胃肽(GIP)。合适的GLP-1类似物包括艾塞那肽、利拉鲁肽、阿比鲁肽和他泊鲁肽以及它们的类似物、衍生物和其他功能等同物。在一个实施方式中,制剂100可以包含治疗有效量的艾塞那肽,范围在大约1-10 μ g,特定范围分别为2-4、4-6、4-8和8-10 μ g。在另一实施方式中,制剂100可以包含治疗有效量的利拉鲁肽,范围在大约1-2 mg(毫克),特定范围分别为1.0至1.4、1.2至1.6和1.2至1.8mg。可以应用一个或多个血糖控制滴定因素来滴定艾塞那肽、利拉鲁肽或其他GLP-1类似物或肠降血糖素的剂量范围。

[0077] 在又一组实施方式中,治疗剂制剂100可以包含用于治疗糖尿病和其他血糖调节障碍的治疗剂的组合。此类组合的实施方式可以包括治疗有效剂量的肠降血糖素和双胍化合物。该肠降血糖素可以包含本文所述的一种或多种GLP-1类似物,诸如艾塞那肽,并且双胍可以包含二甲双胍(例如,可购得的由Merck Santé S.A.S.以GLUCOPHAGE[®]商标生产的二甲双胍)及其类似物、衍生物和其他功能等同物。在一个实施方式中,制剂100可以包含范围在大约1-10 μ g的治疗有效量的艾塞那肽和范围在大约1-3g的治疗有效量的二甲双胍的组合。利用用以滴定艾塞那肽(或其他肠降血糖素)和二甲双胍或其他双胍的相应剂量的一个或多个血糖控制滴定因素,还可以是更小的范围和更大的范围。此外,可以匹配艾塞那肽或其他肠降血糖素与二甲双胍或其他双胍的剂量,以便在范围从几小时(例如,12小时)到一天至数天(还可以是更长的时间段)的长时间内改善患者的血糖控制水平(例如,维持血糖处于正常生理学水平内和/或降低高血糖和/或低血糖情况的发生率和严重性)。还可以通过使用血糖控制调节因素以及利用糖基化血红蛋白(被称为血红蛋白A1c、HbA1c、A1C或Hb1c)长时间监测患者的血糖水平以及其他与长期平均血糖水平相关的分析和测量方法来实现剂量匹配。

[0078] 在另一组实施方式中,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。在一个实施方式中,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2-4,还可以是更大的范围。特定剂量可以基于下列一项或多项来滴定:i) 需要治疗的具体状况及其严重性(例如,发育迟缓与创伤愈合);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)。

[0079] 在又一组实施方式中,治疗剂制剂100可以包含治疗有效剂量的甲状旁腺激素,用于治疗骨质疏松症或甲状腺疾病。在一个实施方式中,制剂100可以包含范围在大约1-40 μ g的治疗有效量的甲状旁腺激素,特定范围为10-20、20-30、30-40和10-40 μ g,还可以是更大的范围。特定剂量可以基于下列一项或多项来滴定:i) 需要治疗的具体状况及其严重性(例如,通过骨密度测量确定的骨质疏松症的程度);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)。

[0080] 可以采用和/或调整已知药剂递送系统的药剂递送组分和组件,以用于本文所描

述的本发明的一些实施方式中。例如,可对利用药剂贴片通过皮肤表面递送药剂的微针和其他微结构进行调整,并将其包括在本文所描述的胶囊内,以及转而将其用于向胃肠道的腔壁内递送药剂。合适的聚合物微针结构可以从加利福尼亚的Corium购买到,诸如MicroCorTM微递送系统技术。MicroCorTM贴片递送系统的其他组成部分,包括药剂配方或成分在内,也可并入本文所描述的胶囊内。备选地,可通过市场上许多供应商,利用选定的药剂和其他药剂制剂成分定制聚合物或其他药剂递送基质的组合物,以便产生具有令人满意的药剂释放特性的期望形状(诸如本文所描述的可释放的组织穿透形状)。例如,这样的供应商可包括Corium、明尼苏达州的SurModics、新加坡的BioSensors International等。

[0081] 前文对本发明的各实施方式的描述是以说明和描述为目的而呈现的。其并非旨在将本发明限制于所公开的精确形式。许多修改、变更和改进对于本领域中技术人员是显而易见的。例如,装置的实施方式可以调整大小和以其他方式适配用于各种小儿和新生儿应用以及各种兽医应用。此外,本领域中技术人员将会认识到,或者仅使用常规实验就能够确定在此所述的特定装置和方法的众多等同物。这些等同物被认为是在本发明的范围内并被权利要求所覆盖。

[0082] 一个实施方式的元件、特点或操作可以容易地重新组合或由来自其他实施方式的一种或多种元件、特点或操作所替代,从而形成本发明范围内的众多附加的实施方式。另外,被图示或描述成与其他元件相结合的元件可以在各种实施方式中作为独立元件而存在。因此,本发明的范围不限于所描述的实施方式的细节,而是仅由权利要求书所限定。

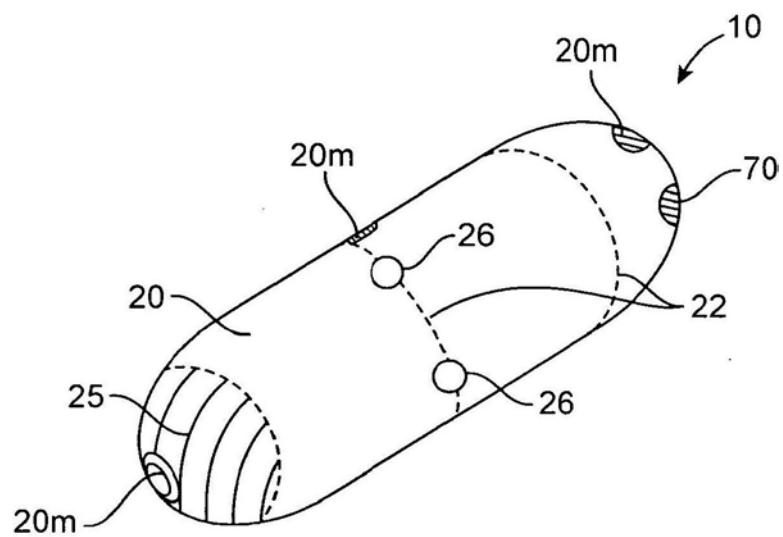


图1a

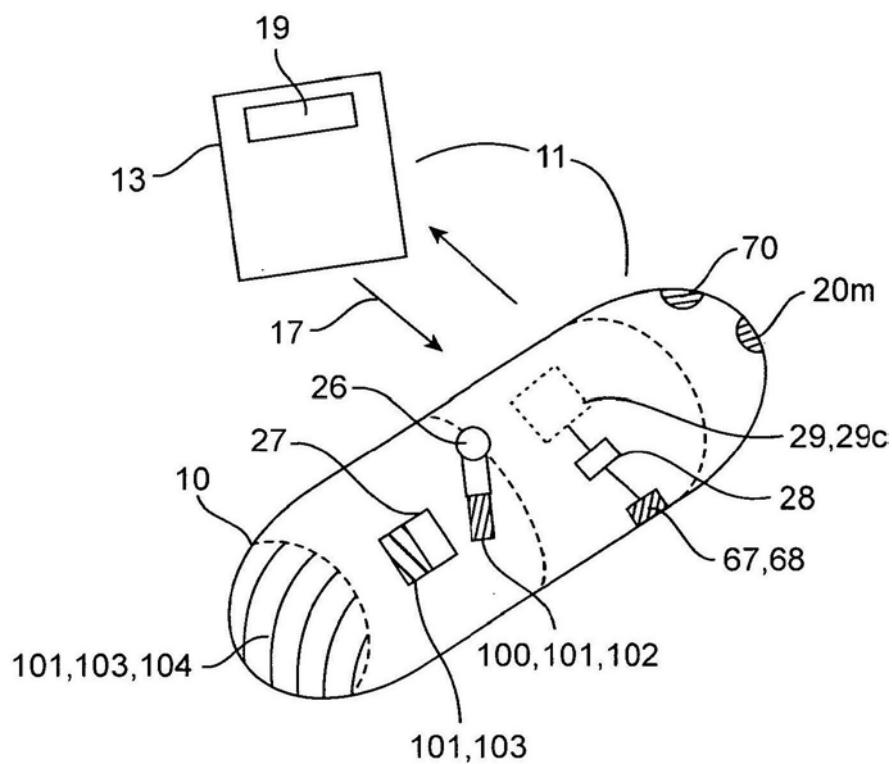


图1b

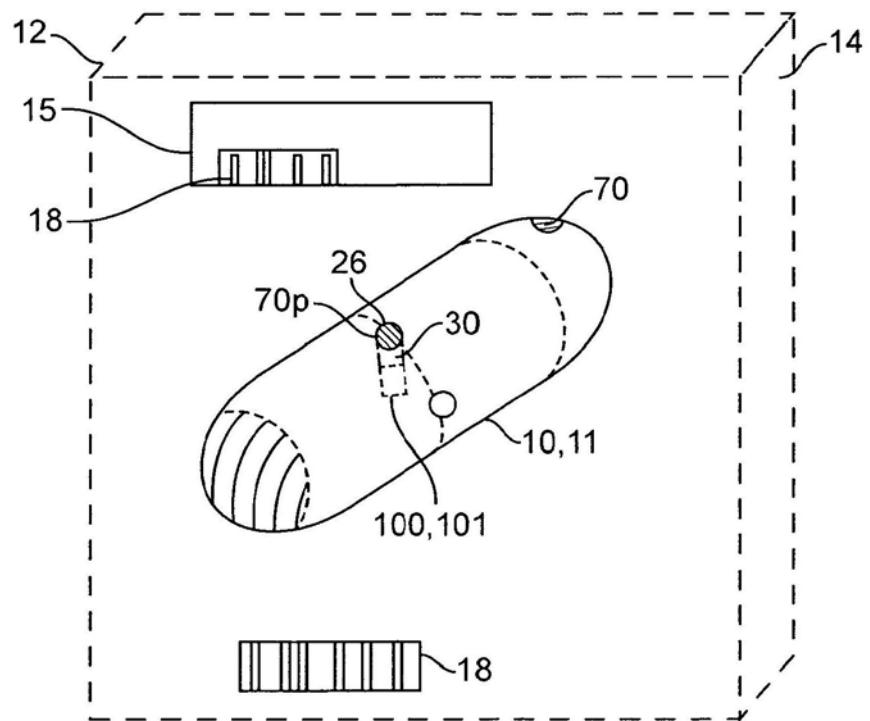


图1c

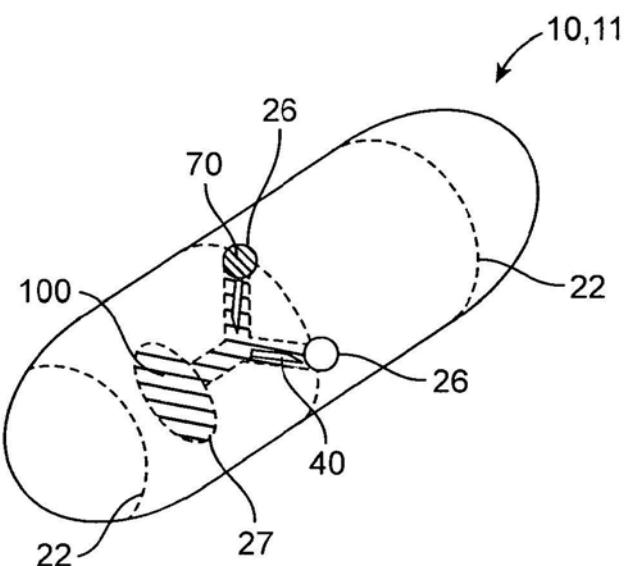


图1d

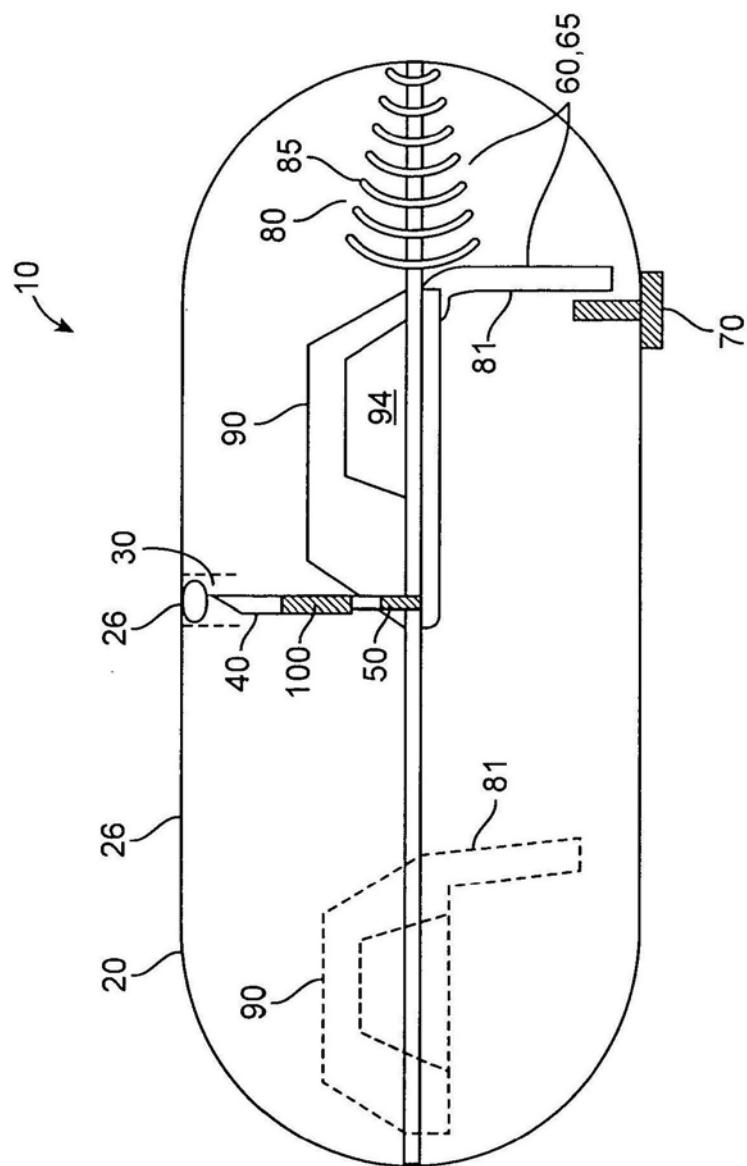


图2

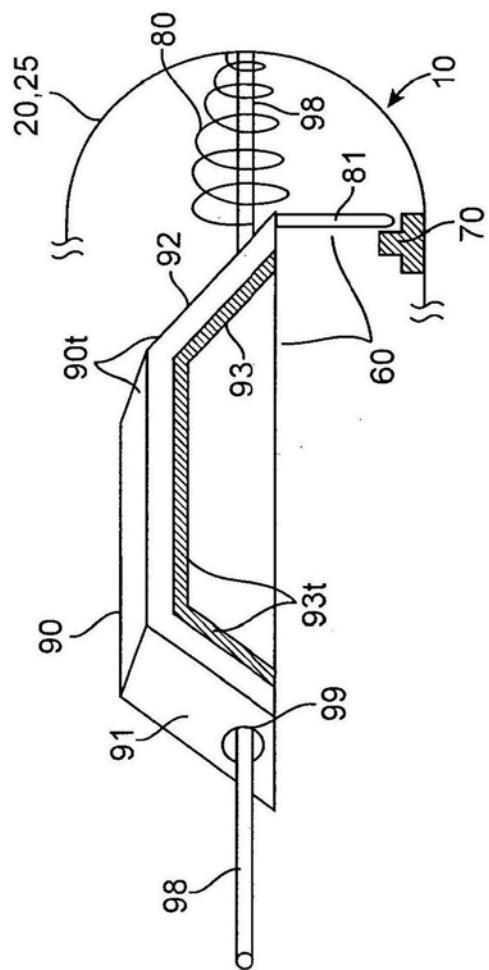


图3

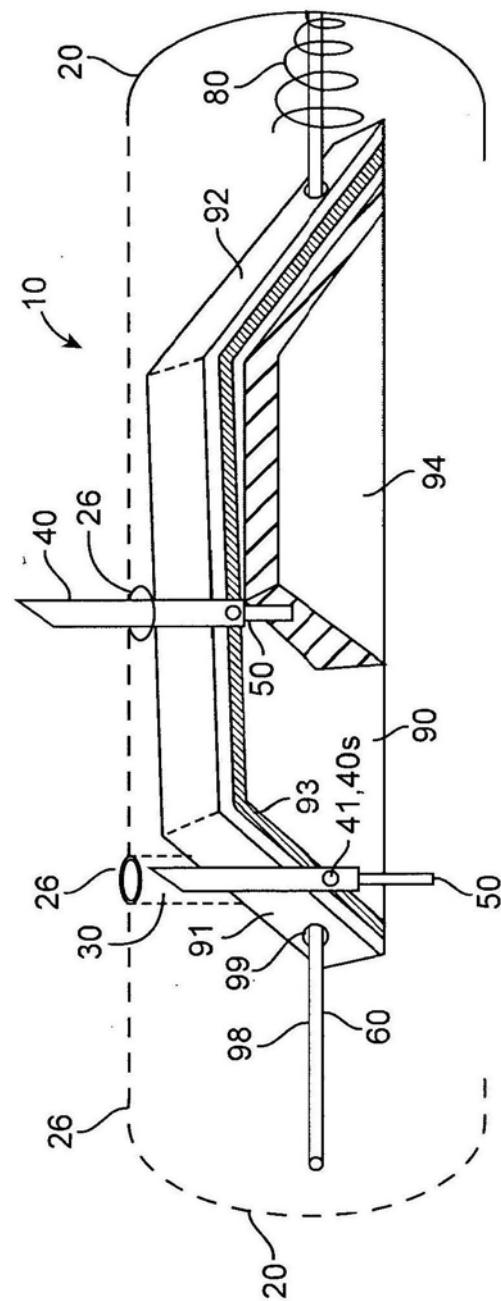


图4

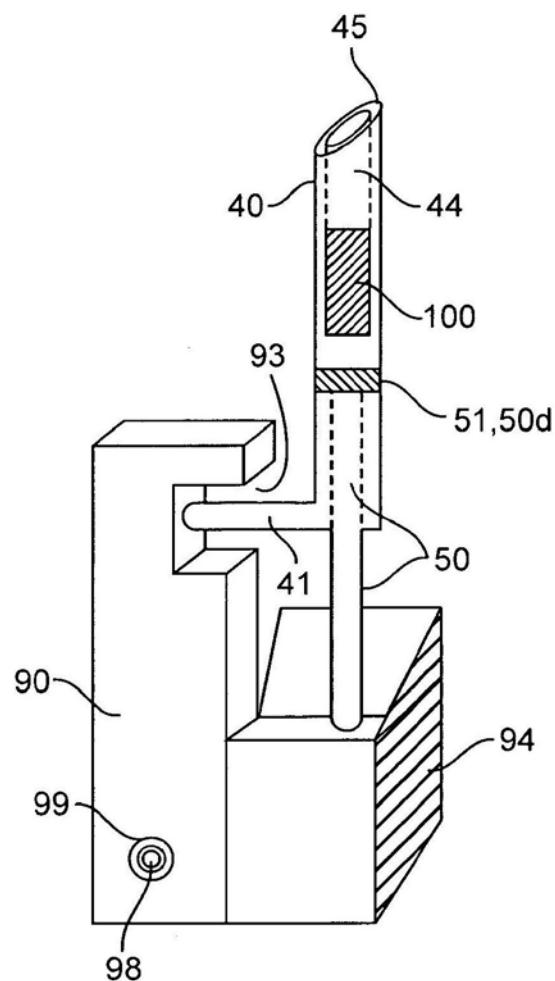


图5

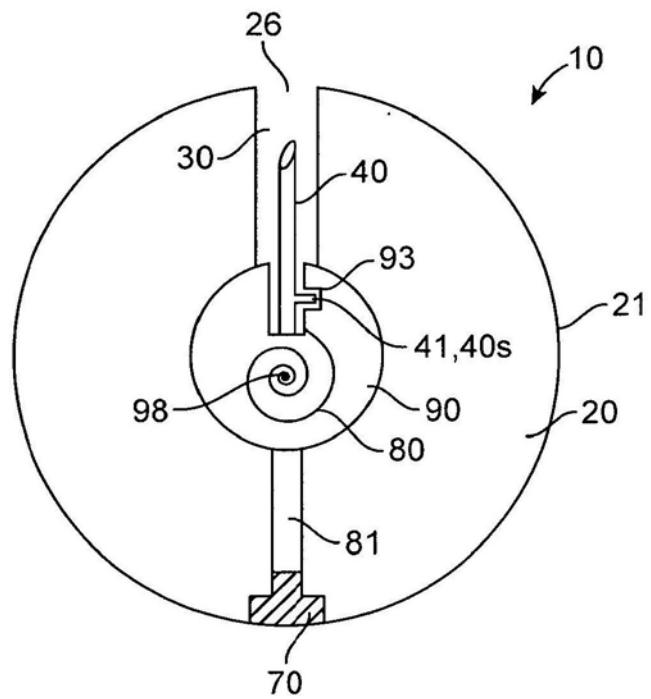


图6

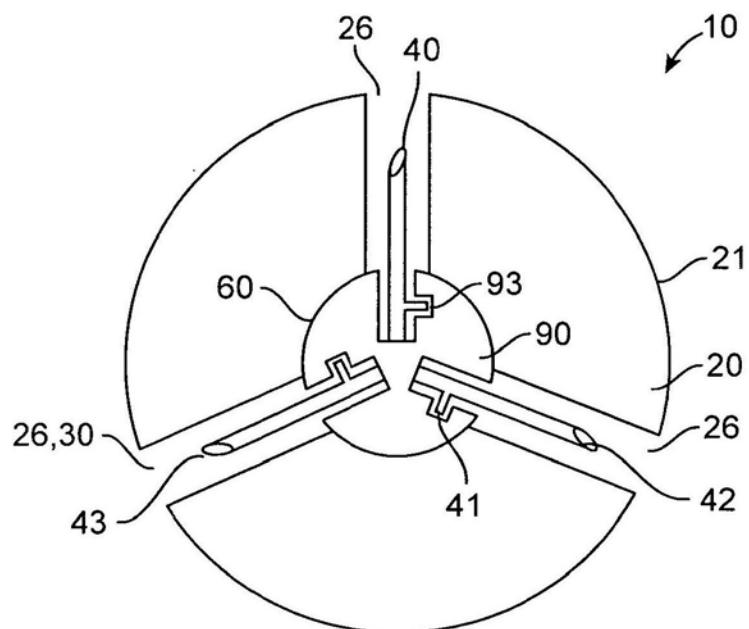


图7a

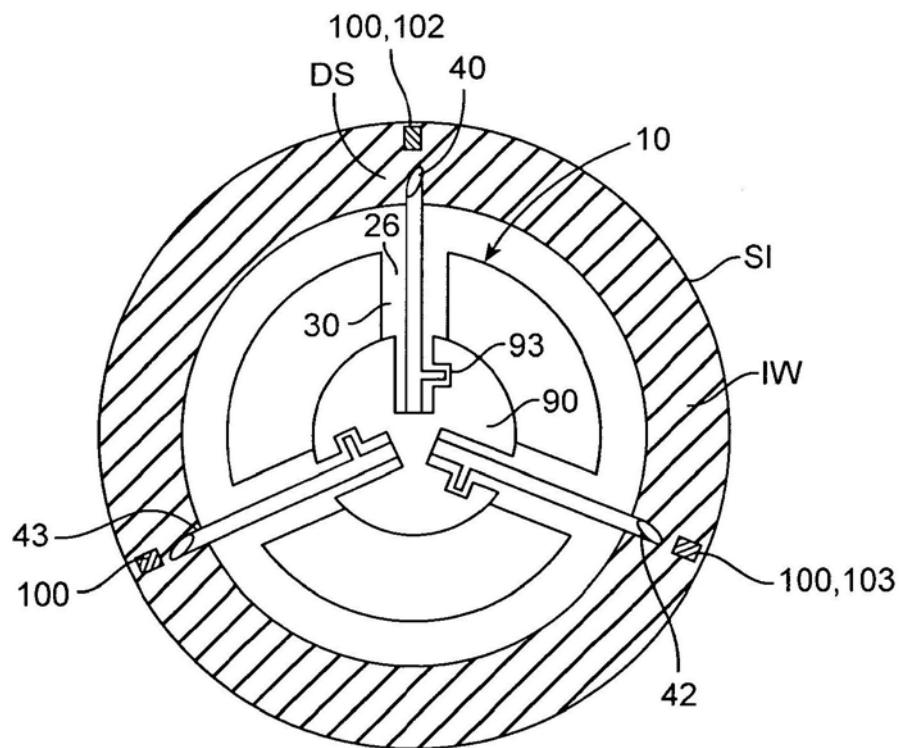


图7b

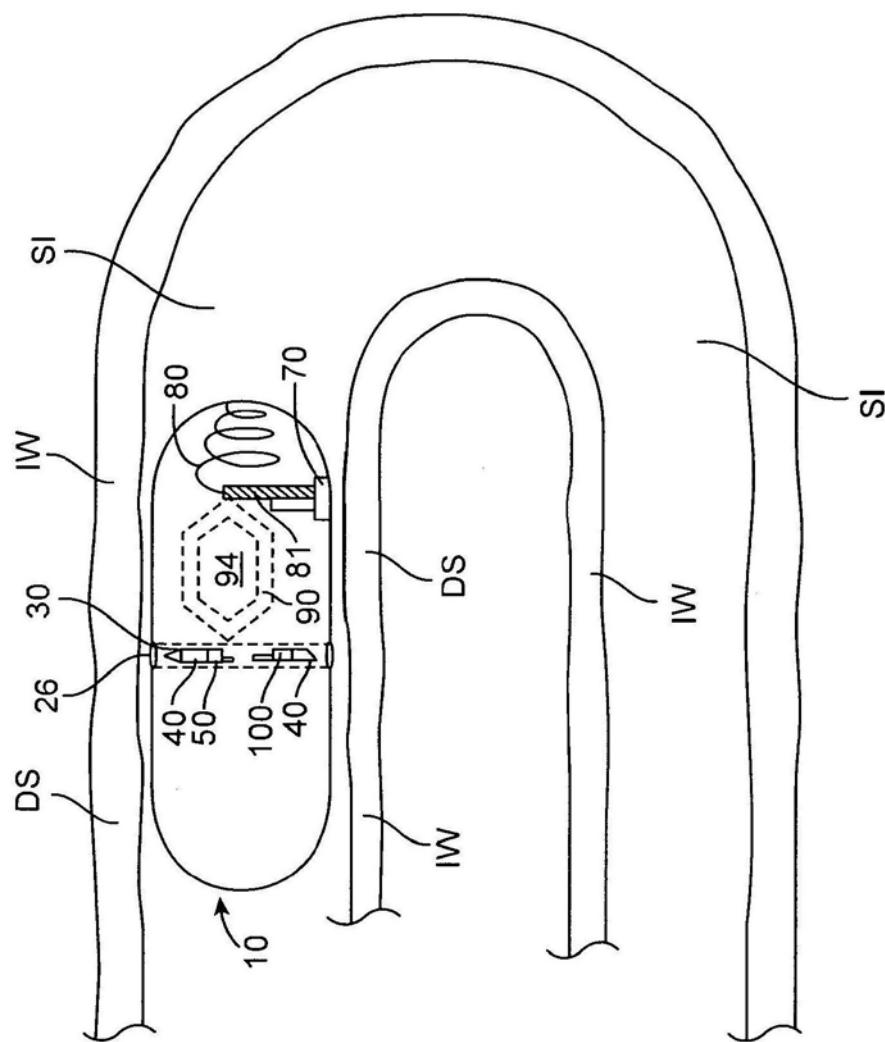


图8a

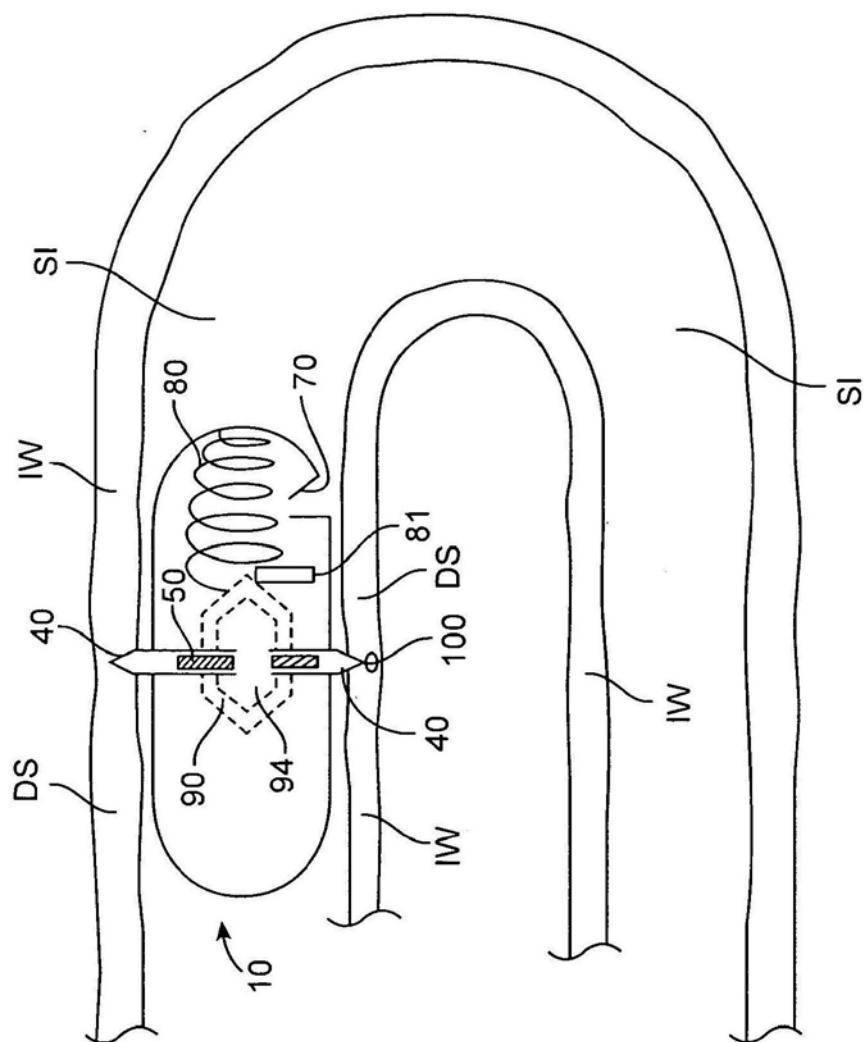


图8b

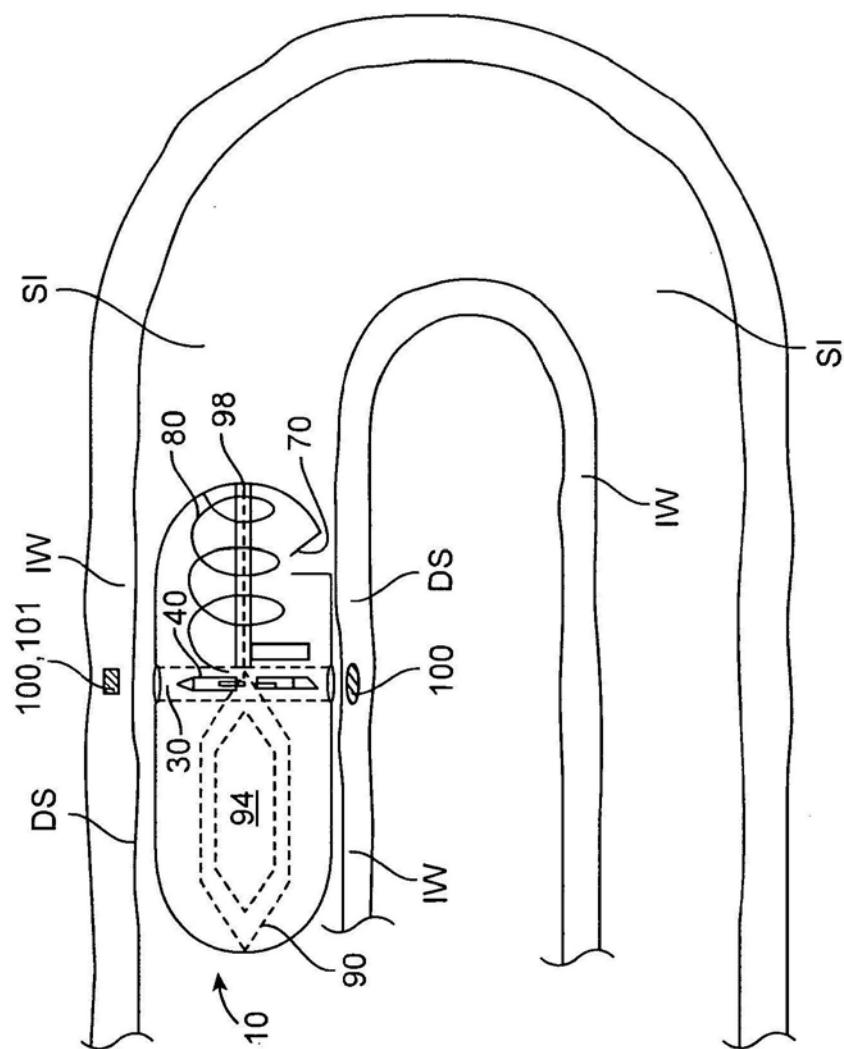


图8c

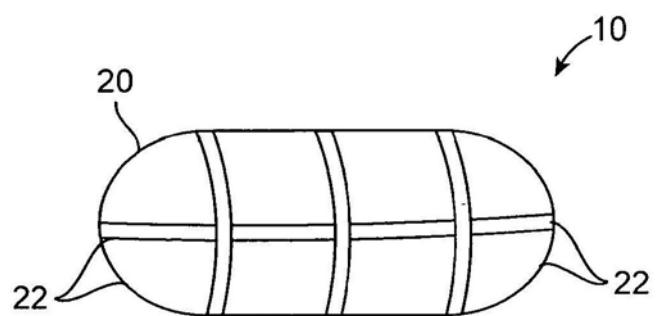


图9a

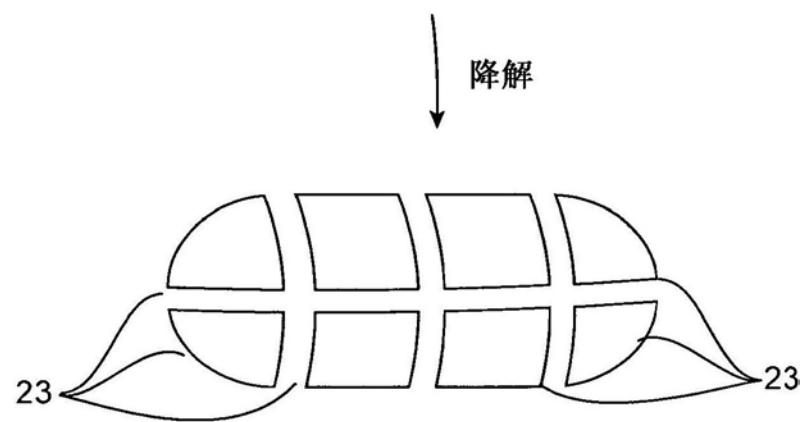


图9b

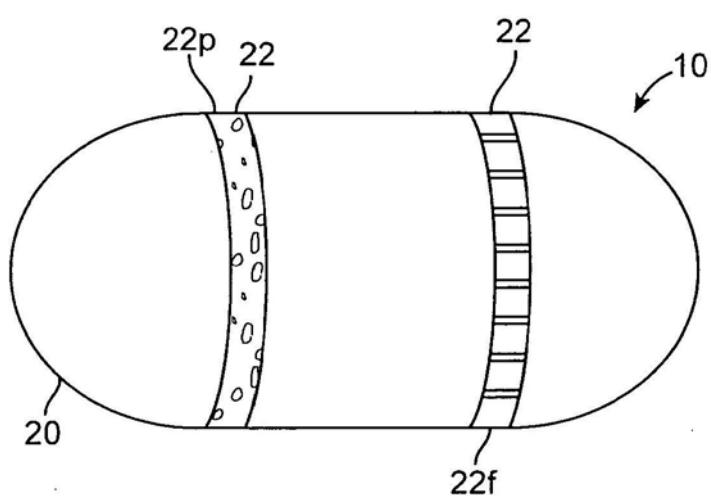


图10

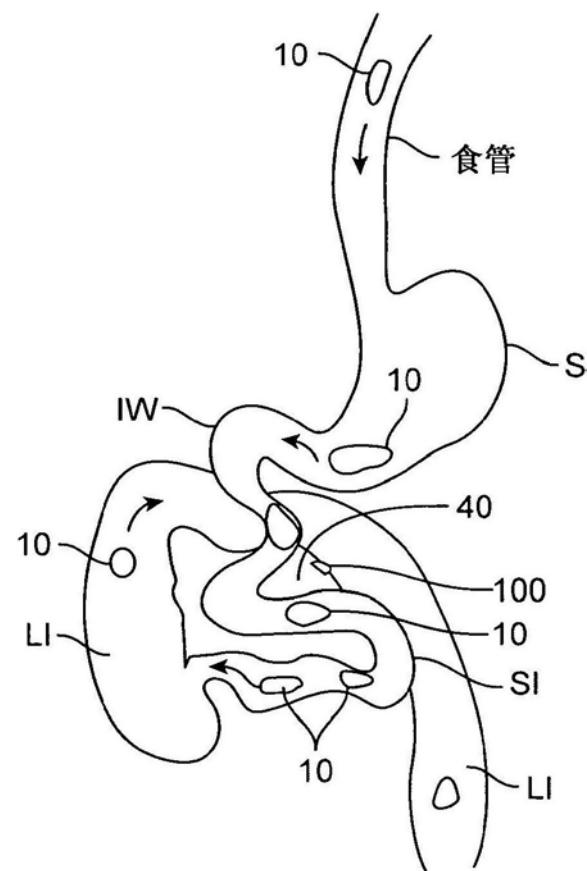


图11