



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102905753 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 30

(21) 申请号 201080064664. 4

代理人 张颖 谢丽娜

(22) 申请日 2010. 12. 23

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/284, 766 2009. 12. 24 US

61/340, 331 2010. 03. 15 US

61/395, 304 2010. 05. 10 US

A61M 31/00 (2006. 01)

A61M 29/02 (2006. 01)

A61K 9/52 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/062070 2010. 12. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/079302 EN 2011. 06. 30

(71) 申请人 因卡伯实验室有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 米尔·伊姆兰

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

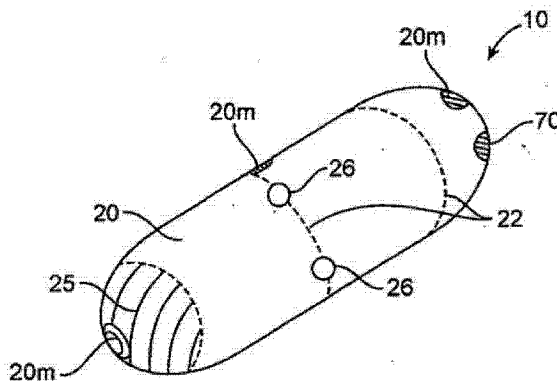
权利要求书 7 页 说明书 36 页 附图 32 页

(54) 发明名称

可吞咽式药剂递送装置和药剂递送方法

(57) 摘要

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。一些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。该装置包括尺寸适于吞咽和穿过肠道的胶囊。该胶囊可以包括至少一个导管、位于该导管中的一个或多个组织穿透构件、递送构件、致动机构和释放元件。该释放元件在暴露于肠中的各种条件时降解，以释放和促动致动机构。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. 一种适合吞咽到患者胃肠道的内腔中的可服用装置,所述内腔具有内腔壁,所述装置包括:

尺寸适于穿过肠道的胶囊;

可置于所述胶囊中的治疗剂制剂,所述制剂包含至少一种治疗剂,其中所述治疗剂制剂如果在所述胃肠道的所述内腔内释放,就将会化学降解或向患者施加有害作用;以及

致动器,其耦合到所述治疗剂制剂并且具有第一配置和第二配置,当所述致动器处于所述第一配置时,所述制剂滞留在所述胶囊内,其中所述制剂通过所述致动器从所述第一配置到所述第二配置的移动而从所述胶囊推送并进入所述内腔壁中,从而使所述治疗剂在所述内腔中的有害作用或化学降解得到抑制。

2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中治疗剂量的所述治疗剂包含在所述胶囊中,并且其中所述致动器被配置成将基本上所有所述治疗剂量的所述治疗剂推送到所述内腔壁中从而使有害作用最小化。

3. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述致动器包括释放元件,所述释放元件包含被配置成在暴露于胃肠道中选定的 pH 时会降解的材料,从而当其降解时,所述制剂被推送到内腔壁中。

4. 根据权利要求 3 所述的装置,其中所述选定的 pH 大于约 7.4。

5. 根据权利要求 3 所述的装置,其中所述致动器包括弹簧,所述释放元件被耦合到所述弹簧以便保持所述弹簧处于压缩状态并在所述释放元件降解时释放所述弹簧。

6. 根据权利要求 5 所述的装置,其中所述致动器包括致动机构,该致动机构包含第一运动转换器和第二运动转换器,组织穿透构件,该组织穿透构件具有内腔其中放置所述治疗剂制剂,递送构件以及轨道构件,所述第一运动转换器被配置成转换所述弹簧的运动以将所述组织穿透构件推送到所述内腔壁中并从所述内腔壁撤出,所述第二运动转换器被配置成转换所述弹簧的运动以将所述递送构件推送到所述组织穿透构件内腔之中从而将所述治疗剂制剂从所述组织穿透构件内腔推送到所述内腔壁中,所述第一运动转换器和第二运动转换器沿着所述轨道构件移动。

7. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述组织穿透构件包括可生物降解材料,所述可生物降解材料被配置成降解以便从胃肠道壁释放所述组织穿透构件。

8. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述组织穿透构件包括针。

9. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述递送构件包括柱塞。

10. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制剂包括固体、丸剂、粉剂或液体。

11. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制剂包含可推送到所述内腔壁中的组织穿透构件。

12. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制剂至少包含第一治疗剂和第二治疗剂。

13. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制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。

14. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制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。

15. 根据权利要求 14 所述的装置,其中所述肠降血糖素包括胰高血糖素样肽 -1

(GLP-1)、GLP-1 类似物、艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁泰、他司鲁泰或肠抑胃肽(GIP)。

16. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制剂包含用于治疗糖尿病或血糖调节障碍的治疗剂的组合。

17. 根据权利要求 16 所述的装置,其中所述组合包含治疗有效剂量的肠降血糖素和治疗有效剂量的双胍。

18. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述肠降血糖素包括艾塞那肽并且所述双胍包括二甲双胍。

19. 根据权利要求 17 所述的装置,其中将所述肠降血糖素和所述双胍的剂量相匹配以产生改善的长期血糖控制水平。

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

21. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制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。

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

23. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制剂包含治疗有效剂量的抗生素。

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

25. 根据权利要求 24 所述的装置,其中所述抗病毒化合物包括蛋白酶抑制剂。

26. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述治疗剂制剂包含治疗有效剂量的抗癫痫化合物。

27. 根据权利要求 26 所述的装置,其中所述抗癫痫化合物包括咪塞米。

28. 一种用于将治疗剂递送到患者小肠壁中的方法,该方法包括:

吞咽药剂递送装置,该药剂递送装置包括治疗剂、释放元件和组织穿透构件;其中所述治疗剂如果在胃肠道的内腔内释放将会化学降解或者对患者施加有害作用;

响应小肠中的条件而将所述释放元件在小肠中释放;以及

使用所述组织穿透构件将所述治疗剂递送到小肠壁中,从而使所述治疗剂在内腔中的有害作用或化学降解得到抑制。

29. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述胶囊中所述治疗剂的剂量不包括用以对治疗剂在胃肠道中的化学降解和/或吸收不足做出补偿的量。

30. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂的剂量与标准口服剂量相比降低了约 10% 至 15% 之间的量。

31. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述患者具有缩短的小肠部分,并且所述胶囊中所述治疗剂的剂量不包括用以对治疗剂在小肠中的吸收不足做出补偿的部分。

32. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述有害作用包括胃痉挛、腹泻、肠易激或胃肠道内出血中之一。

33. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述有害作用包括对非靶组织的毒性作用。

34. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括用于治疗癌症的化疗剂,并且所述有害作用至少包括对非靶组织的毒性作用或者患者体内癌组织对所述治疗剂产生耐药性中之一。

35. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括抗生素,并且所述有害作用包括对所述抗生素产生细菌耐药性。

36. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括抗病毒药,并且所述有害作用包括对所述抗病毒药产生病毒耐药性。

37. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括抗癫痫化合物,并且所述有害作用包括神经肌肉作用、心血管作用或胃肠作用。

38. 根据权利要求 37 所述的方法,其中所述治疗剂包括咪塞米。

39. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括在所述胃肠道内会化学降解的抗体,并且所述治疗剂被递送到所述小肠壁中,而对靶抗原位点的结合亲和性或特异性有最低限度的损失或者没有损失。

40. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括在所述胃肠道内会化学降解的多肽,并且所述治疗剂被递送到所述小肠壁中,而对靶结合位点的结合亲和性或特异性有最低限度的损失或者没有损失。

41. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括在所述胃肠道内会化学降解的细胞因子或干扰素,并且所述治疗剂被递送到所述小肠壁中,而免疫刺激能力有最低限度的损失或者没有损失。

42. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括在所述胃肠道内会化学降解的生长激素,并且所述治疗剂被递送到所述小肠壁中,而生长刺激作用有最低限度的损失或者没有损失。

43. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括在所述胃肠道内会化学降解的用于治疗癌症的化疗剂,并且该治疗剂被递送到所述小肠壁中,而癌症治疗作用有最低限度的损失或者没有损失。

44. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述治疗剂包括在所述胃肠道内会化学降解的血糖调节剂,并且该治疗剂被递送到所述小肠壁中,而血糖调节能力有最低限度的损失或者没有损失。

45. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述血糖调节剂包括胰岛素化合物。

46. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述血糖调节剂包括肠降血糖素化合物、GLP-1 化合物或艾塞那肽。

47. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述小肠中的条件为高于约 7.1 的 pH。

48. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述释放元件响应所述小肠中的化学条件而降解。

49. 根据权利要求 48 所述的方法,其中所述条件为选定的 pH。

50. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述释放元件包含肠溶材料。

51. 根据权利要求 28 所述的方法,还包括:

递送第一治疗剂和第二治疗剂,

其中所述第一治疗剂使用第一组织穿透构件来递送,并且所述第二治疗剂使用第二组织穿透构件来递送。

52. 一种用于将药剂递送到肠壁中的可吞咽式装置,该装置包括:

尺寸适于穿过肠道的胶囊;

组织穿透构件,位于所述胶囊之中并且被配置成容纳所述药剂,该组织穿透构件具有用于穿透所述肠壁的组织穿透末端;

递送构件,用于将所述药剂从所述组织穿透构件递送到组织中;

致动机构,耦合到所述组织穿透构件或所述递送构件中的至少一个,所述致动机构被配置成将所述组织穿透构件推送到所述肠壁以及推送所述递送构件以递送所述药剂;以及

释放元件,可操作地耦合到所述致动机构,所述释放元件包含被配置成在暴露于肠中选定的 pH 时会降解的材料,从而当该材料降解时,所述致动机构被促动以释放所述组织穿透构件并推动所述可推送的构件将所述药剂递送到所述肠壁中。

53. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述胶囊包括至少一个导管,并且所述组织穿透构件位于所述至少一个导管之中。

54. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述组织穿透构件具有用于容纳所述药剂的内腔,所述递送构件的至少一部分可在所述组织穿透构件内腔内推送。

55. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述选定的 pH 高于约 7.4。

56. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述装置的至少一部分包含可生物降解材料,该材料被配置成在所述肠道中降解,以便允许所述装置无创地穿过所述肠道。

57. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述组织穿透构件包含可生物降解材料,该材料被配置成降解从而从所述肠壁释放所述组织穿透构件。

58. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述组织穿透构件包括针。

59. 根据权利要求 52 所述的装置,其中所述可推送构件包括柱塞。

60. 一种用于递送药剂的系统,该系统包含:

根据权利要求 52 所述的装置;以及

置于所述胶囊中或所述组织穿透构件中的药剂。

61. 根据权利要求 60 所述的系统,其中所述药剂包括固体、丸剂或粉剂。

62. 根据权利要求 60 所述的系统,其中所述组织穿透构件包含所述药剂。

63. 根据权利要求 60 所述的系统,其中所述药剂包括化疗剂、干扰素、抗体、抗生素、生长激素、甲状旁腺激素、血糖调节剂、胰岛素化合物、肠降血糖素激素、GLP-1 化合物或艾塞那肽。

64. 一种药物递送方法,该方法包括:

吞咽包括胶囊、药剂、致动机构、释放元件和组织穿透构件的药剂递送装置;

响应小肠中的条件而在小肠中释放所述释放元件;以及

促动所述致动机构,以使用所述组织穿透构件将所述药剂递送到小肠壁中。

65. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述药剂包括化疗剂、干扰素、抗体、抗生素、生长激素、甲状旁腺激素、血糖调节剂、胰岛素化合物、肠降血糖素激素、GLP-1 化合物或艾塞那肽。

66. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述释放元件响应小肠中的化学条件而降解。

67. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述释放元件包含肠溶材料。

68. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述致动机构包括弹簧、凸轮、机电机构、螺线管或压电材料。

69. 一种用于将治疗剂制剂插入患者肠道的肠壁中的可吞咽式装置,该装置包括:

尺寸适于穿过肠道的可吞咽胶囊,所述胶囊具有包含孔的胶囊壁;

所述胶囊壁的至少一部分包含如下材料或包衣,该材料或包衣覆在所述孔上并且保护所述胶囊免于在胃中降解,并响应小肠中的 pH 而降解;

包含治疗剂制剂的组织穿透构件;以及

用于响应肠中选定的 pH 而推送所述组织穿透构件从所述胶囊穿过所述孔并进入患者肠壁中的装置。

70. 根据权利要求 69 所述的可吞咽式装置,其中用于推送所述组织穿透构件的所述装置包括可响应肠中的 pH 而扩张的可扩张构件。

71. 根据权利要求 70 所述的可吞咽式装置,其中所述可扩张构件为球囊。

72. 根据权利要求 70 所述的可吞咽式装置,其中所述可扩张构件通过化学反应而扩张。

73. 根据权利要求 72 所述的可吞咽式装置,其中所述可扩张构件包括用于响应肠中的 pH 而引发所述化学反应的 pH 敏感阀。

74. 根据权利要求 72 所述的可吞咽式装置,其中用于所述化学反应的反应物包含在所述可扩张构件内。

75. 根据权利要求 72 所述的可吞咽式装置,其中所述可扩张构件至少包括第一部分和第二部分,所述两部分由分隔装置所分隔,所述第一部分包含液体,所述第二部分包含反应物,所述反应物和液体在混合时产生使可扩张装置扩张的气体。

76. 根据权利要求 75 所述的可吞咽式,其中所述分隔装置包括阀,该阀响应来自小肠中蠕动性收缩的力而打开。

77. 一种用于将治疗剂制剂递送到患者肠道的肠壁中的可吞咽式装置,该装置包括:

尺寸适于穿过肠道的可吞咽胶囊,所述胶囊具有包含孔的胶囊壁;

置于所述胶囊内至少部分地处于非扩张状态的可扩张构件,所述可扩张构件包括由分隔阀所分隔的第一部分和第二部分,该分隔阀在暴露于肠中选定的 pH 时会降解,所述第一部分包括液体,所述第二部分包括反应物,该反应物被配置成与所述液体反应以产生使所述可扩张构件扩张的气体,其中当所述阀降解时,来自所述第一部分的所述液体与所述第二部分中的所述反应物相混合,从而产生使所述可扩张构件扩张的气体;以及

至少部分地由治疗剂制剂所形成的组织穿透构件,所述组织穿透构件包括近端和远端,所述近端可分离地耦合到所述可扩张构件,所述组织穿透构件包括用于将所述组织穿透构件滞留在所述肠壁内的至少一个滞留特征,其中当可扩张构件扩张时,所述组织穿透构件经所述孔被推送到所述肠壁,在肠壁内该组织穿透构件被所述至少一个滞留特征所滞留从而从所述可扩张构件脱离。

78. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述胶囊的至少一部分包括密封所述孔并响应肠中选定的 pH 而降解的包衣;并且其中当所述孔打开时,肠液进入所述胶囊的内部空间并与所述分隔阀相接触。

79. 根据权利要求 78 所述的装置,其中所述包衣或所述分隔阀中的至少一个包含 PGLA。

80. 根据权利要求 78 所述的装置,其中所述肠为小肠并且所述包衣配置成响应小肠中选定的 pH 而降解。

81. 根据权利要求 80 所述的装置,其中所述小肠中选定的 pH 大于约 6.0。
82. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述组织穿透元件被配置成当所述可扩张构件收缩时从所述可扩张构件脱离。
83. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述组织穿透元件被配置成响应由肠的蠕动性收缩施加到所述可扩张构件上的力而从所述可扩张构件脱离。
84. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述可扩张构件具有小于约 0.001 的壁厚。
85. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述可扩张构件包含聚合物、基本不相容的聚合物、聚乙烯 PET 或聚酰亚胺。
86. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述可扩张构件包括收缩阀,该收缩阀在暴露于所述可扩张构件中的所述液体或者肠中的所述液体中的至少一个时可降解,从而使所述可扩张构件在扩张后收缩,所述收缩阀被配置成在所述可扩张构件扩张后的选定时间段降解从而允许所述可扩张构件将所述组织穿透构件推送到所述肠壁中。
87. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述收缩阀以比所述分隔阀更慢的速率降解。
88. 根据权利要求 86 所述的装置,还包括位于所述胶囊的内表面上的穿刺元件,所述穿刺元件被安放和配置成穿刺和收缩所述可扩张构件。
89. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述胶囊被配置成通过所述可扩张构件的扩张而破碎成至少两块。
90. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述液体包括水。
91. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述反应物包括固体反应物。
92. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述液体包括柠檬酸并且所述反应物包括碳酸氢钠。
93. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述装置包括至少两个组织穿透构件和对应的孔,并且其中所述至少两个组织穿透构件位于所述可扩张构件的相对的壁上以便离开位于所述胶囊的相对的壁上的孔。
94. 根据权利要求 86 所述的装置,其中所述装置包括至少三个组织穿透构件和对应的孔。
95. 根据权利要求 86 所述的装置,还包括推送构件,该推送构件耦合到所述可扩张构件的表面并且可分离地耦合到所述组织穿透构件的所述近端部分,其中当所述可扩张构件扩张时,所述推送构件将所述组织穿透构件推送到组织中,
其中所述推送构件包括附接特征,该附接特征接合所述组织穿透构件的所述近端部分上的配合特征,并且
其中所述附接特征是销钉,并且所述配合特征是在其中插入所述销钉的凹槽。
96. 根据权利要求 95 所述的装置,还包括用于在所述可扩张构件的扩张期间支撑所述推送构件的支撑构件,所述支撑构件具有附接到所述可扩张构件的表面的第一表面以及附接到推送构件表面的相对表面,所述相对表面连接到推送构件的表面,所述支撑构件的所述相对表面具有比所述推送构件表面更大的表面积,以便增大由所述可扩张构件的扩张而施加到所述推送构件上的压力,其中当所述可扩张构件扩张时,所述支撑构件推挤所述推送构件从而将所述组织穿透构件推送到组织中。
97. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述组织穿透构件是针形的。

98. 根据权利要求 77 所述的装置,其中所述组织穿透构件包含可生物降解聚合物。

99. 根据权利要求 98 所述的装置,其中所述可生物降解聚合物包括 PLGA。

100. 根据权利要求 98 所述的装置,其中所述组织穿透构件中小于约 5% 的所述治疗剂被热降解。

101. 根据权利要求 100 所述的装置,其中所述组织穿透构件中小于约 1% 的所述治疗剂被热降解。

102. 根据权利要求 77 所述的装置,还包括:

至少一个用于储存治疗剂制剂的储器,所述储器流体地耦合到所述组织穿透构件,所述组织穿透构件包括具有内腔的中空组织穿透构件,所述储器被配置于并位于所述胶囊内,以便可通过所述可扩张构件的扩张而溃缩,从而将所述治疗剂从所述储器喷射穿过所述内腔并进入所述肠壁中。

103. 一种用于将治疗剂制剂递送到患者肠道的肠壁中的可吞咽式装置,该装置包括:

尺寸适于穿过肠道的可吞咽胶囊,所述胶囊具有包含孔的胶囊壁;

置于所述胶囊内的至少部分地处于非扩张状态的可扩张构件,所述可扩张构件包括由分隔阀所分隔的第一部分和第二部分,所述分隔阀在暴露于肠中选定的 pH 时会降解,所述第一部分包括液体,所述第二部分包括反应物,该反应物被配置成与所述液体反应以产生使所述可扩张构件扩张的气体,其中当所述阀降解时,来自所述第一部分的所述液体与所述第二部分中的所述反应物相混合,从而产生使所述可扩张构件扩张的气体;

具有内腔以及近端部分和远端部分的组织穿透构件,所述近端部分耦合到所述可扩张构件,从而在所述可扩张构件扩张时,所述组织穿透构件经所述孔被推送到所述肠壁中;以及

至少一个用于储存治疗剂制剂的储器,所述储器流体地耦合到组织穿透构件内腔,所述储器被配置于并位于所述胶囊内,以便可通过所述可扩张构件的扩张而溃缩,从而将所述治疗剂从所述储器喷射穿过所述内腔并进入所述肠壁中。

104. 根据权利要求 103 所述的方法,其中所述治疗剂包括治疗有效剂量的肠降血糖素和治疗有效剂量的双胍。

105. 根据权利要求 104 所述的方法,其中将所述肠降血糖素和所述双胍的剂量相匹配以产生改善的长期血糖控制水平。

106. 根据权利要求 105 所述的方法,其中所述长期为长达约一天。

107. 根据权利要求 105 所述的方法,其中所述长期为长达约一周。

108. 根据权利要求 103 所述的装置,其中所述至少一个储器包括第一储器和第二储器。

109. 根据权利要求 103 所述的装置,还包括歧管,该歧管具有全部流体连通的通道、组织穿透构件连接器和至少一个储器连接器,所述组织穿透构件连接器耦合到所述组织穿透构件内腔并且所述至少一个储器连接器耦合到所述至少一个储器。

110. 根据权利要求 109 所述的装置,其中所述至少一个储器包括第一储器和第二储器,并且所述至少一个储器连接器包括第一储器连接器和第二储器连接器,所述第一储器连接器耦合到所述第一储器并且所述第二储器连接器耦合到所述第二储器。

可吞咽式药剂递送装置和药剂递送方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求对以下美国申请的优先权利益,这些申请为:美国专利申请序列号 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 Methods 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。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“可吞咽式 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 028205-000310US),名称为“Therapeutic Agent Preparations for Delivery into a Lumen of the Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device”;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

[0003] 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

[0004] 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

[0005] 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、大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 (例如被胃内消化酶和酸) 化学降解 (例如分子化学结构的分解) 的药剂或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。另外, 本发明的实施方式对于经由口服递送实现药剂向血流中的快速释放是有用的。

[0006] 本发明的实施方式提供了用于将药剂或其他治疗剂递送到体内各部位的装置、系统、套件和方法。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。

[0007] 在一方面, 本发明提供了用于将药剂或其他治疗剂递送到小肠壁或大肠壁中的可吞咽式装置。该装置包括尺寸适合吞咽并能穿过肠道的胶囊。该胶囊包括内部容积, 并且可以由本领域中已知的各种生物相容性聚合物 (包括各种可生物降解聚合物) 制成。该胶囊可包括至少一个导管、安放在该至少一个导管中的一个或多个组织穿透构件、递送构件以及致动机构。或者, 组织穿透构件可以安放在无导管的胶囊中。组织穿透构件通常包含空心针或其他类似的结构, 并且具有内腔或其他隔室以及用于穿透到肠壁中可选深度的组织穿透末端。在各实施方式中, 该装置可以包括第二组织穿透构件和第三组织穿透构件, 并且还可以包括更多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定到肠壁上。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。

[0008] 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。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该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。

[0009] 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。

[0010] 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(pellet)。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(reservoir)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。

[0011] 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。在一些实施方式中,例如当组织穿透构件本身就是药剂时,致动机构被配置成将组织穿透构件留在肠壁内。在许多实施方式中,致动机构可以包括预载弹簧机构,该预载弹簧机构被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。

[0012] 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中和撤出组织。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。

[0013] 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。

[0014] 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中的特定化学条件——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。

[0015] 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构件的生物降解。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。

[0016] 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和 / 或胶囊内。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。

[0017] 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。

[0018] 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。

[0019] 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设备(例如,手持式 RF 设备),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胃肠道中的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。相同的手持式设备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被递送。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)。手持设备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。

[0020] 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。

[0021] 本发明的另一方面提供了使用可吞咽式药剂递送设备的实施方式将药剂递送到胃肠道壁中的方法。此类方法可以用于对治疗有效量的多种药剂和其他治疗剂的递送。这些药剂和治疗剂包括由于其在胃/胃肠道内的化学分解而本来需要注射的多种大分子肽和蛋白质,例如,生长激素、甲状旁腺激素、胰岛素、干扰素和其他类似的化合物。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、胰岛素和相关化合物、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、免疫抑制剂和诸如各种抗疟疾剂等抗寄生虫剂。特定药剂的剂量可以根据患者的体重、年龄或其他参数来滴定测量。

[0022] 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)。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摄取多种药物的必要性。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、分子量等的不同,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,并因此在不同的时间到达靶组织。本发明的实施方式通过大约在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。

[0023] 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、套件和方法。许多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。特定实施方式提供了诸如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的胶囊之类的可吞咽式装置。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(例如被胃内消化酶和酸)化学降解(例如分子的化学结构分解)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先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。

[0024] 在一方面,本发明提供了用于将药剂或其他治疗剂递送到小肠壁或大肠壁中的可吞咽式装置。该装置包括尺寸为可吞咽并能穿过肠道的胶囊。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。组织穿透构件通常包含空心针或其他类似结构,并具有内腔和用于穿透到肠壁内可选择深度的组织穿透末端。在许多实施方式中,该装置可以包括第二组织穿透构件和第三组织穿

透构件,且还可以包括更多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定在肠壁上。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。

[0025] 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,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。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,该缝合线可以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的可控降解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。

[0026] 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诸如小肠壁之类的肠壁。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,递送构件适配用于将镖推出胶囊并使其进入组织。

[0027] 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(或者其他治疗剂)。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。

[0028] 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。在许多实施方式中,致动机构可以包括预载弹簧机构,该预载弹簧机构被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。

[0029] 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续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。

[0030] 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,并继续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续将其撤回。

[0031] 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,将释放构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。

[0032] 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构件的生物降解。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。

[0033] 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闭锁的功能。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上。在释放元件位于胶囊内

部的中,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。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 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设备(例如,手持式 RF 设备),其不仅包括信令装置,而且还包括用于当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 发射器以在装置处于小肠中或胃肠道中的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。相同的手持式设备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被递送。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)。手持设备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。

[0037] 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。

[0038] 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、NSAID、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,以增强或者以其他方式控制该制剂在小肠壁或其他体腔壁内的降解速率。在各种实施方式中,制剂可被配置成耦合到致动器(诸如,释放元件(和/或耦合到释放元件的其他组件),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测量,从而可以降低药剂的潜在副作用。

[0039] 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。

[0040] 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许多大分子肽和蛋白质,所述大分子肽和蛋白质由于胃和小肠内腔中的消化液所造成的化学降解而本来需要注射和/或静脉输注。可利用本发明的各实施方式递送的此类化合物可以包括但不限于生长激素、甲状旁腺激素、胰岛素化合物、抗体和其他丙种球蛋白蛋白质(例如,丙种球蛋白)、干扰素和其他细胞因子,例如胰高血糖素样肽(GLP-1,艾塞那肽)和其他肠降血糖素、甲状旁腺激素、生长激素(例如,IFG和其他生长因子)、化疗剂(多柔比星)和其他类似的化合物。可通过本发明实施方式递送的其他药剂和其他治疗剂包括任意数目的口服递送剂、抗生素(万古霉素、青霉素、红霉素等)、抗病毒药、蛋白酶抑制剂、抗癫痫化合物(吠塞米、狄兰汀)、NSIAD(布洛芬)、免疫抑制剂以及诸如各种抗疟疾剂之类的抗寄生虫剂。这些化合物中的许多化合物可以包括如下各种治疗剂:它们如果通过标准口服递送方法服用将会在肠道和其他部位中造成有害作用,诸如痉挛、出血、腹泻和肠易激。因为本发明的各实施方式提供了直接注入小肠中的药剂或其他治疗剂,所以这些影响可以在很大程度上得到避免,并且化合物的剂量可以得到相应地调整(例如,在很多情况下得到增加)。在各实施方式中,可以出于这些考虑以及患者的体重、年龄和所要治疗的病症来滴定测量特定药剂的剂量。

[0041] 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摄取多种药物的必要性。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、分子量等的不同,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将期望的药剂混合物注入肠壁中而解决了这个问题。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。

[0042] 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详情将参考附图在下面更加充分地描述。

[0043] 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、大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/或降解的药剂或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。另外,本发明的实施方式对于经由口服递送实现药剂向血流中的快速释放是有用的。

[0044] 在一方面,本发明提供了用于将药剂或其他治疗剂递送到小肠壁或大肠壁或其他肠道器官壁中的可吞咽式装置。该装置包括尺寸适于吞咽并能穿过肠道的胶囊、位于胶囊内的可扩张构件以及可通过可扩张构件的扩张而推送到肠壁中的组织穿透构件。该胶囊包

括内部容积和至少一个孔,组织穿透构件可以通过该孔推送到肠壁中。组织穿透构件至少部分地由药剂或其他治疗剂所形成。胶囊可以由包括各种可生物降解聚合物在内的各种无毒材料制成。该胶囊还可以具有其他肠溶衣以保护胶囊免受胃酸的破坏,而同时允许在小肠中的生物降解,以便允许该装置响应于小肠中的 pH 或其他条件而将药剂和其他治疗剂递送到小肠壁中。

[0045] 球囊或其他可扩张构件安设在胶囊的内部容积内,并且耦合到组织穿透构件。该球囊通常将以至少部分地非膨胀状态而附接到胶囊的内壁,并且可以包含本领域中已知的各种非相容性聚合物,诸如 PET、聚乙烯和聚酰亚胺。期望地,球囊具有薄壁,例如,小于约 0.001 英寸。球囊通常还将至少包括通过分隔阀或其他分隔装置分开的第一部分或隔室以及第二部分或隔室。液体——通常是水——可以置于第一隔室内,并且在第二隔室内安置至少一种反应物,此反应物可以是液体,但通常为固体。反应物通常将包括至少两种反应物,例如,酸(如柠檬酸)和碱(如氢氧化钠),其可具有约 1:2 的比例。还可以包括其他的酸(例如醋酸)和碱的其他反应物。如本文将更充分解释的那样,当阀或其他分隔装置打开时,反应物混合到液体之中并产生诸如二氧化碳等气体,该气体使球囊扩张并将组织穿透构件推送到肠壁中。除将组织穿透构件推送到组织中之外,该装置还可以配置成使膨胀的球囊破裂或将胶囊分成一个或多个片块以使其更容易地通过肠道。

[0046] 分隔阀可被配置为响应于多种条件并以多种方式打开。通常,分隔阀将会被配置成通过响应于小肠内所发现的较高的 pH 或其他条件让一个或多个部分降解而打开,以使降解时该阀打开。另外,通常情况下,分隔阀将会放置在球囊的中心部分,但也可以放置在其他位置。在特定实施方式中,分隔阀可以具有梁状结构,该梁状结构放置在胶囊内用以压缩在第一隔室与第二隔室之间的球囊部分。该梁可以在一端或全部两端附接到胶囊的内表面。在优选实施方式中,梁优选地使用过盈配合而附接到胶囊的径向侧,从而可以使用拾取与放置方法以及制造领域中已知的其他类似方法将梁扣合到位。当该梁降解时,压缩力得到释放。阀的这些实施方式和其他实施方式可以包括一个或多个箍压特征,诸如接合胶囊内表面上的凹槽或其他配合特征的凸脊,以在箍压特征下的球囊壁上施加额外的力,并向密封施加冗余量。在另一实施方式中,分隔阀可以包括可扩张构件的收缩分段,该收缩分段具有由可生物降解材料制成的覆盖箍压环。该环可以使阀保持关闭并当降解时将阀释放。

[0047] 分隔阀可以位于胶囊内或胶囊上的多个位置,以便暴露于肠液并被肠液降解。虽然阀的至少一部分可以暴露于胶囊表面,但通常情况下该阀将位于胶囊内部中,其在此暴露于通过至少一个孔或其他开口而进入的肠液。在这些实施方式以及相关的实施方式中,包括含有至少一个孔的部分的胶囊表面的至少一部分期望地涂有保护层,诸如肠溶包衣,该肠溶包衣也响应于小肠内的 pH 或其他条件而降解。此类包衣在所述一个孔上提供了保护性密封,以使消化液不能进入胶囊内部开始降解分隔阀,直至胶囊已到达小肠。在使用中,在孔上和可降解阀上采用可降解包衣/密封的实施方式提供了确保球囊在胶囊到达小肠之前不会扩张和展开其组织穿透构件的主要手段和辅助手段。

[0048] 作为备选或附加实施方式,也可以将阀配置成响应于小肠内的蠕动性收缩所施加的压缩力而打开。在另一方法中,阀可以是延时释放阀,其被配置成在由患者开始的激活步骤(诸如揭下标签或按动按钮)后的特定时间段后打开。

[0049] 除释放阀之外,球囊或其他可扩张构件通常还将包括收缩阀(deflation valve),

收缩阀用来在可扩张构件膨胀之后使其收缩。该收缩阀可以包含可生物降解材料,其被配置成在暴露于小肠中的流体和/或球囊的隔室中之一内的液体时降解,以便形成用于球囊内气体逸出的开口或通道。在一个实施方式中,收缩阀可以包含位于球囊端部的可生物降解部分,以便将球囊壁的相对两端连接在一起。在这个实施方式和相关的实施方式中,当可降解的分段由于暴露于液体而降解时,球囊壁撕裂或以其他方式破碎,从而高度确保快速收缩。可以将多个可降解分段期望地放置在球囊壁的固体反应物部分中,以提供甚至更高层次的收缩可靠性。对于其中收缩阀被小肠内的流体所降解的实施方式,可以通过配置膨胀的球囊将胶囊分裂成两个或更多个片块从而使大的球囊分段直接暴露于小肠内的降解液中,来促进阀的降解。这可以通过由单独的部分(例如机械地拼合到一起的两个半部)制造胶囊和/或通过使用本文所述的缝合线来实现。

[0050] 此外,作为确保收缩的进一步补充,可以将一个或多个穿刺元件附接到胶囊壁的内表面,以在球囊充分收缩时被穿刺元件接触和刺穿。在用于收缩的手段的另一备选或附加实施方式中,一个或多个组织穿透构件可以直接耦合到球囊,并且被配置成当它们脱离时从球囊上被撕去,从而在此过程中撕裂球囊壁。

[0051] 本发明此方面中的组织穿透构件可以由各种药剂和其他治疗剂制成。通常,药剂或其他治疗剂将与可生物降解聚合物(诸如,PGLA)相混合。在此类实施方式中,穿透构件可以包含药剂与可生物降解聚合物的基本不均匀的混合物。或者,穿透构件可以包括基本上由可生物降解成分形成的部分以及由药剂形成的或含有药剂的单独分段或隔室。穿透构件可以形成为具有轴和针尖或其他尖锐的远端,以便容易地穿透肠壁组织。一旦置入肠壁中,组织穿透构件就会被壁组织内的肠液所降解,药剂融入这些液体并被吸收到血流中。穿透构件通常还将包括一个或多个组织滞留特征(诸如倒钩或挂钩),以使穿透构件在推送之后滞留在肠壁组织内。滞留特征可以以多种方式布置,诸如两个或更多个倒钩对称地分布在构件轴周围,以增强组织滞留。药剂可以是固体形式,并继而使用模塑或其他类似的方法形成组织穿透构件的形状;或者可以是固体或液体的形式,并继而被添加到液体形式的可生物降解聚合物中,继而使用模塑或聚合物领域中已知的其他成型方法使该混合物形成穿透构件。期望地,包含药剂和可降解聚合物的组织穿透构件的实施方式在不显著热降解包括诸如各种肽和蛋白质之类药剂在内药剂的任何温度形成(例如,固化)。这可以通过使用室温固化聚合物以及本领域中已知的室温模塑和溶剂蒸发技术来实现。在特定实施方式中,组织穿透构件内被热降解的药剂的量期望地按重量计小于约10%,更优选地小于5%,并且更加优选地小于1%。针对特定药剂的热降解温度是已知的,或者可以使用本领域中已知的方法来确定,继而可以使用此温度来选择和调整特定聚合物加工方法(例如,模塑、固化、溶剂蒸发等)。

[0052] 组织穿透构件期望地可分离地(直接地或间接地)耦合到球囊或其他可膨胀构件,从而在组织穿透构件推送到肠壁中之后,使组织穿透构件从球囊脱离。组织穿透构件可被配置成由于球囊收缩而脱离,其中当球囊收缩和/或由小肠的蠕动性收缩在胶囊上施加力时,滞留特征将穿透构件保持在组织内。通常,组织穿透构件将通过推送构件间接地耦合至球囊,该推送构件包括刚性结构,该刚性结构附接至与穿透构件可分离地接合的球囊表面。推送构件通过诸如适合进入穿透构件的凹槽或其他配合特征之中的销钉之类的附接特征而接合穿透构件。该销钉和凹槽可配置成由于球囊收缩的力和/或蠕动性收缩向胶囊施加

的力而分离。刚性推送构件可以具有比穿透构件更大的水平表面积,以便发挥集力元件的作用,以增大因球囊扩张而施加到穿透构件的每单位面积的力。在一些实施方式中,推送构件可以经由平台耦合到球囊,该平台在本文中亦称为支撑构件,其具有附接至球囊表面的一个表面以及附接至推送构件的另一表面。支撑构件的尺寸可定为允许多个推送构件和组织穿透构件的附接和推送。此外,支撑构件可以具有比推送构件/组织穿透构件更大的表面积,从而具有与上述推送构件相似的集力功能。作为附加或备选实施方式,组织穿透构件可以例如通过粘合剂而直接地耦合至球囊。在这些实施方式以及相关的实施方式中,可将组织穿透构件配置成在它们分离时将球囊壁撕裂,并从而提供用于球囊收缩的手段。

[0053] 多个组织穿透构件可以耦合到球囊或其他可膨胀构件,并且它们可以具有多种布置。在特定实施方式中,胶囊可以包括两个、三个或四个穿透构件,且还可以包括更多数目的穿透构件。穿透构件可以携带相同的或不同的药剂。前者提供对特定药剂的大量递送,后者允许在大约同一时间将两种或更多种药剂递送到肠壁中。组织穿透构件可以放置和分布在球囊表面上的多个位置和排列之中。在特定实施方式中,穿透构件可以放置在球囊的相反两面(例如,相对于球囊的周界相隔 180 度),从而球囊膨胀可以将组织穿透构件置于肠壁内腔的相反两侧上。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定到肠壁上,以及将组织穿透构件置入肠壁中的多个位置。这不仅允许递送额外量的药剂,而且还提供了药剂在肠壁内更加均匀分布,从而提供向血流中的更快吸收。

[0054] 作为使用载药组织穿透构件的附加或备选实施方式,装置的各个实施方式还可以包括安设在胶囊内的药剂储器,该储器可通过球囊或其他可扩张构件的扩张而压缩。该储器包含液体或粉末形式的药剂或其他治疗剂。对于液体形式而言,药剂将会溶解在水性药剂溶液中。在这些实施方式以及相关的实施方式中,储器流体耦合到可推送的中空组织穿透构件,从而使球囊的膨胀压缩储器以推动药剂溶液穿过组织穿透构件并进入肠壁。可以包括两个、三个、四个或更多个储器在内的多个储器。在特定实施方式中,可将两个储器耦合至中空的组织穿透构件,其中储器相对于穿透构件的纵轴相隔 180 度放置。通常,储器将通过歧管而流体地耦合至中空的穿透构件。合适的歧管包括 t 形歧管,该歧管具有在其任一横向端处的连接器用于储器;中央连接器,用于中空组织穿透构件;以及通往所有连接器的中央内腔或通道。还可以是其他的形状和歧管配置。

[0055] 在另一方面,本发明提供了包括尺寸适合吞咽并能穿过肠道的胶囊的、用于将药剂或其他治疗剂递送到小肠壁或大肠壁中的可吞咽式装置,其中该胶囊包括至少一个导管、安放在该至少一个导管中的一个或多个组织穿透构件、递送构件以及致动机构。在这些实施方式和相关的实施方式中,组织穿透构件通常将包含空心针或其他类似的结构,并且具有内腔和用于穿透到肠壁中可选深度的组织穿透末端。在各实施方式中,该装置可以包括第二组织穿透构件和第三组织穿透构件,并且还可以包括更多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定到肠壁上。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。

[0056] 在本发明此方面中的组织穿透构件的实施方式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, 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。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, 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。还可以如此处理缝合线, 从而允许通过由球囊或其他可扩张构件的扩张所施加的力而使胶囊分裂成更小的片块。在用于在组织穿透构件展开后产生胶囊降解的其他实施方式中, 胶囊可以包括例如通过卡扣配合而机械地配合在一起并因此很容易通过由球囊膨胀所施加的力而分离的两个半部或其他局部分段。

[0057] 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, 递送构件适配用于将组织穿透构件推出胶囊并使其进入组织。

[0058] 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。

[0059] 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。在许多实施方式中, 致动机构可以包括预载弹簧机构, 该预载弹簧机构被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。

[0060] 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和撤出组织。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。

[0061] 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。

[0062] 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 6.0、6.3、6.5、6.7、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 (例如, 各种酶的存在) 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。

[0063] 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构件的生物降解。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。

[0064] 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闭锁的功能。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上。在释放元件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。

[0065] 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。

[0066] 根据用于检测可吞咽式装置处于小肠(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。

[0067] 在本发明的另一方面,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设备(例如,手持式 RF 设备),其不仅包括信令装置,而且还包括用于当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 发射器以在装置处于小肠或其他位置中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。相同的手持式设备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被递送。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)。手持设备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。

[0068] 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。

[0069] 本发明的另一方面提供了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、NSAID、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,以增强或者以其他方式控制该制剂在小肠壁或其他体腔壁内的降解速率。在各种实施方式中,制剂可被配置成耦合到致动器,诸如,释放元件(和 / 或耦合到释放元件的其他组件),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测量,从而可以降低药剂的潜在副作用。

[0070] 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。此外,如本文所述,在各种实施方式中,制剂本身可以构成成型并且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。

[0071] 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许多由于在胃内的化学分解而本来需要注射的大分子肽和蛋白质,例如,生长激素、甲状旁腺激素、胰岛素、干扰素和其他类似的化合物。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、胰岛素以相关化合物、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。特定药剂的剂量可以针对患者的体重、年龄、病症或其他参数来滴定测量。

[0072] 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摄取多种药物的必要性。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、分子量等的不同,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。

[0073] 在一个实施方式中,可吞服装置适合于吞咽到患者的胃肠道内腔中。该内腔具有壁。该装置包括尺寸适于穿过肠道的胶囊。治疗剂制剂可放置于该胶囊中。该制剂包含至少一种治疗剂,并且如果该治疗剂制剂被释放在胃肠道内腔中,则将会被化学降解或者对患者施加有害作用。致动器耦合到治疗剂制剂,并且具有第一配置和第二配置。制剂在致动器处于第一配置时滞留在胶囊中,并且通过致动器从第一配置到第二配置的运动将该制剂从胶囊推送到内腔壁中,从而抑制治疗剂在内腔中的有害作用或化学降解。

[0074] 在另一实施方式中,用于将治疗剂递送到患者小肠壁中的方法包括吞咽包括治疗剂、释放元件和组织穿透构件的药物递送胶囊装置。治疗剂如果被释放在胃肠道内腔中,则将会被化学降解或者对患者施加有害作用。释放元件响应小肠内的条件而释放到小肠内;并且使用组织穿透构件将治疗剂递送到小肠壁中,从而抑制治疗剂在内腔中的有害作用或降解。

[0075] 在又一实施方式中,用于将治疗剂制剂插入患者肠道壁中的可吞咽式装置包括尺寸适于穿过肠道的可吞咽胶囊。该胶囊具有包括孔的胶囊壁。胶囊壁的至少一部分包含如下材料或包衣:其覆在孔上,并且保护胶囊免于在胃中降解并响应于小肠内的 pH 而降解。组织穿透构件包括治疗剂制剂以及用于响应于小肠内选定的 pH 而将组织穿透构件经孔从胶囊推出并进入患者肠壁中的装置。

[0076] 在另一实施方式中,用于将治疗剂制剂递送到患者肠道壁中的可吞咽式装置包括尺寸适于穿过肠道的胶囊。该胶囊具有包括孔的胶囊壁。可扩张构件以至少部分地处于非扩张状态安设于胶囊内。该可扩张构件包括由分隔阀所分隔的第一部分和第二部分,该分隔阀在暴露于肠内选定的 pH 时会降解。第一部分包括液体,而第二部分包括反应物,该反应物被配置成当阀降解时与液体反应以产生使可扩张构件扩张的气体。来自第一部分液体与第二部分中的反应物相混合,以产生使可扩张构件扩张的气体。组织穿透构件至少部分地由治疗剂制剂形成,该组织穿透构件包括近端部分和远端部分。近端部分可分离地耦

合到可扩张构件。组织穿透构件包括至少一个用于将组织穿透构件滞留在肠壁内的滞留特征。当可扩张构件扩张时,组织穿透构件经孔被推送到肠壁中,其在此被所述至少一个滞留特征所滞留,以便从可扩张构件脱离。

[0077] 在又一实施方式中,用于将治疗剂制剂递送到患者肠道壁中的可吞咽式装置包括尺寸适于穿过肠道的胶囊。该胶囊具有包括孔的胶囊壁。可扩张构件以至少部分地处于非扩张状态安设于胶囊内。该可扩张构件包括由分隔阀所分隔的第一部分和第二部分,该分隔阀在暴露于肠内选定的 pH 时会降解。第一部分包括液体,而第二部分包括反应物,该反应物被配置成当阀降解时与液体反应以产生使可扩张构件扩张的气体;来自第一部分的液体与第二部分中的反应物相混合,以产生使可扩张构件扩张的气体。组织穿透构件具有内腔以及近端部分和远端部分。近端部分耦合到可扩张构件,从而当可扩张构件扩张时,推动组织穿透构件穿过孔而进入肠壁之中。至少一个储器储存治疗剂制剂。该储器流体地耦合到组织穿透构件内腔。储器被配置并安放在胶囊内,该胶囊可通过可扩张构件的扩张而溃缩,以便将治疗剂从储器喷射穿过内腔并进入肠壁中。

[0078] 在另一实施方式中,用于将药剂递送到肠壁的可吞咽式装置包括尺寸适于穿过肠道的胶囊。组织穿透构件位于胶囊内并包含药剂。该组织穿透构件具有用于穿透肠壁的组织穿透末端。递送构件将药剂从组织穿透构件递送到组织内。致动机构耦合到组织穿透构件或递送构件之中的至少一个。该致动机构被配置成将组织穿透构件推送到肠壁中并推送递送构件以递送药剂。释放元件可操作地耦合到致动机构,该释放元件包含被配置成在暴露于肠内选定的 pH 时会降解的材料,从而使得在降解时,致动机构得到促动从而释放组织穿透构件并推动推送构件以将药剂递送到肠壁内。

[0079] 在又一实施方式中,药剂递送方法包括吞咽包含胶囊、药剂、致动机构、释放元件和组织穿透构件的药剂递送装置。释放元件响应于小肠内的条件而被释放到小肠内,并且致动机构得到促动以使用组织穿透构件将药剂递送到小肠壁中。

[0080] 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在下文参照附图更加充分地描述。

附图说明

[0081] 图 1a 是示出可吞咽式药剂递送装置的实施方式的侧视图。

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 图 1d 是示出包括药剂储器的可吞咽式药物递送装置的实施方式的侧视图。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 图 4 是图示可吞咽式药剂递送装置的侧视图,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。

[0088] 图 5 是图示第一和第二运动转换器与组织穿透构件和递送构件的接合的透视图。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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,该组织穿透构件的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定在肠壁内。

[0092] 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。

[0093] 图 9a 示出了包括胶囊的可吞咽式药剂递送装置的实施方式,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。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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物的操作。

[0097] 图 12 是图示具有诸如可扩张球囊之类的可扩张构件的可吞咽式药剂递送装置的实施方式的横截面图。

[0098] 图 13 是图示可吞咽胶囊的实施方式中处于膨胀状态的可扩张球囊的实施方式的侧视图。

[0099] 图 14a- 图 14c 是图示使用化学反应物来膨胀可扩张球囊的侧视图,图 14a 示出了在分隔阀关闭时处于非膨胀状态的球囊;图 14b 示出了在分隔阀打开时的球囊以及化学反应物的混合;以及图 14c 示出了处于膨胀状态的球囊。

[0100] 图 15 示出了具有箍压特征的分隔阀的实施方式。

[0101] 图 16a- 图 16c 是图示在小肠内使用具有可生物降解胶囊包衣和用于引发球囊膨胀的可生物降解分隔阀的可吞咽式药剂递送装置的侧视图。图 16a 示出了处于非膨胀状态的球囊,具有完整的胶囊包衣并且分隔阀关闭;图 16b 示出了胶囊包衣降解并从而导致肠液进入胶囊内部与隔离阀接触;以及图 16c 示出了隔离阀因与肠液相接触而降解和打开。

[0102] 图 17a 示出了具有梁状结构的分隔阀的实施方式的横截面图。

[0103] 图 17b 图示了图 17a 的实施方式的俯视图。

[0104] 图 18 图示了包含环形阀的分隔阀的实施方式。

[0105] 图 19a 和图 19b 示出了具有包含球囊壁的可生物降解分段的收缩阀的可扩张球囊的实施方式。

[0106] 图 20a 是组织穿透构件的实施方式的侧视图。

[0107] 图 20b 是组织穿透构件实施方式的仰视图,其图示了组织滞留特征的放置。

[0108] 图 20c 是具有单独的药剂容纳分段的组织穿透构件的实施方式的侧视图。

[0109] 图 21a 是示出使用推送构件将组织穿透构件耦合到可扩张球囊的侧视图。

[0110] 图 21b 是示出具有比组织穿透构件更大的表面积从而发挥集力元件作用的推送

构件的实施方式的仰视图。

[0111] 图 22a 是示出使用推送构件和下方的平台来将一个或多个组织穿透构件耦合到可扩张球囊的侧视图。

[0112] 图 22b 是图示具有多个推送构件和组织穿透构件的平台实施方式的侧视图。

[0113] 图 23a 和图 23b 是图示使用具有放置在球囊的相反两侧上的平台和组织穿透构件的可吞咽式装置的实施方式来实现组织穿透构件的双侧展开的侧视图；图 23a 示出了处于非膨胀状态的球囊，而图 23b 示出了在穿透构件展开时膨胀的球囊。

[0114] 图 24a 和图 24b 是图示使用具有围绕球囊的整个周界分布的组织穿透构件的可吞咽装置的实施方式的横截面图；图 24a 图示了处于非膨胀状态的球囊，图 24b 图示了膨胀的球囊以及在肠壁内以分散方式放置的穿透构件。

[0115] 图 25a 和图 25b 是图示使用具有可通过可膨胀球囊的扩张而压缩的药剂储器的可吞咽装置的实施方式的侧视图。图 25a 图示了处于非膨胀状态的球囊，图 25b 图示了在药剂从储器注入肠壁时膨胀的球囊。

[0116] 图 26 是图示用于将两个或更多个药剂储器耦合到中空的组织穿透构件的歧管的实施方式的侧视图。

[0117] 图 27a 和图 27b 示出了环式分隔阀与使用用于打开该阀的可扩张式 pH 传感器相结合的实施方式；图 27a 示出了处于关闭位置的阀；图 27b 示出了处于打开位置的阀。

[0118] 图 28a-图 28b 是梁状分隔阀与使用用于打开该阀的可收缩式 pH 传感器相结合的实施方式的横截面图；图 28a 示出了处于关闭位置的阀，图 28b 展示了处于打开位置的阀。

[0119] 图 29a-图 29b 图示了具有可撕裂缝合线的胶囊的实施方式，此缝合线以径向或横向方式布置，用于通过可扩张球囊的膨胀而撕裂胶囊；图 29a 图示了膨胀前的胶囊，图 29b 图示了通过球囊的膨胀而成为碎片的胶囊。

[0120] 图 30 图示了可通过可扩张球囊的膨胀而被撕裂的、由通过缝合线联接起来的单独部分制成的球囊可撕裂式胶囊的实施方式。

具体实施方式

[0121] 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装置。特定的实施方式提供了一种诸如胶囊的、用于将药物递送到小肠壁或其他胃肠器官壁的可吞咽装置。

[0122] 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 包括至少一个孔 26、可扩张构件 30、导管 30 以及一个或多个包含药物 100 的组织穿透构件 40。该组织穿透构件 40 可以至少部分地由药物 100 形成，和 / 或包含由药物 100 形成的或包含药物 100 的分段或隔室 42，该分段或隔室 42 与组织穿透构件 40（定位于至少一个导管中或可在导管中推送的）、递送构件 50、致动机构 60 以及释放元件 70 融为一体。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。

[0123] 包括组织穿透构件 40 的装置 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

液体可包括浆剂或糊剂。无论何种形式,药物 / 制剂 100 都期望地具有材料和形状的一致性,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(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 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。药物 / 制剂 100 通常预先装进组织穿透构件的内腔 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。该药剂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单一药剂 101,药剂 101 为药物 100 的一部分。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、第二或第三药剂,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。在另一个实施方式中,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 1a 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。

[0124] 用于将药物 100 递送至小肠壁中或胃肠道内的其它位置的系统 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 在此被描述为用于与装置 10 进行通信,如图 1b 的实施方式中所示。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。

[0125] 胶囊 20 的尺寸使之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。通常,胶囊将会具有管状的形状,其拥有类似于维生素的弧形末端。在这些实施方式以及相关的实施方式中,胶囊的长度 20L 可以在 0.5-2 英寸范围内,直径 20D 在 0.1-0.5 英寸范围内,并且还可以是其它尺度。胶囊 20 包括胶囊壁 21w,胶囊壁 21w 具有外表面 25 和内表面 24,从而限定了内部空间或体积 24v。胶囊壁 21w 包括体积 24 和外表面 25,外表面 25 具有一个或多个孔 26,孔 26 的尺寸针对组织穿透构件 40 经由导管 30 的向外推送而设。除装置 10 的其他组件(例如,可扩张构件、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。

[0126] 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。

[0127] 对包括可生物降解肠溶材料在内的用于胶囊 20 的可生物降解材料的使用允许胶囊在药物递送后整个地或部分地降解,从而有利于穿过胃肠道系统。如此处进一步详述,在多种实施方式中,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。

[0128] 此外,在多种实施方式中,胶囊 20 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而对装置进行定位。在特定实施方式中,整个胶囊或者胶囊的一部分可包含射线不透性/回波标记物 20m,如图 1a 和图 1b 的实施方式中所示。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。

[0129] 可扩张构件 30 可以包括形状和尺寸可适合于胶囊 20 中的各种可扩张装置,但是通常包括可扩张球囊 30。其它合适的可扩张构件包括各种形状的记忆装置和/或可化学地扩张的聚合物装置,它们具有与胶囊 20 的内部体积 24v 相对应的扩张形状和尺寸。为便于讨论,现将可扩张构件 30 称为球囊 30,但其它实施方式也同样适用。球囊 30 通常将以至少部分地非扩张的状态附接到胶囊 20 的内表面 24。连接的手段可包括使用医疗设备领域中已知的各种粘合剂。球囊可以以收叠的配置或其它紧凑配置装入胶囊 20 内,从而节省胶囊内部的空间。收叠可通过在未膨胀的球囊 30 的选定部分上放置分隔阀 50 来实现。在特定实施方式中,通过使用此处所述的放置于未膨胀球囊周围以保持收叠配置的环式分隔阀 55,可以促进收叠。在另一方法中,还可通过使用沿球囊以侧向、螺旋或其它配置放置的一个或多个预制皱褶 30 来实现收叠。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。在其它实施方式中,组织穿透构件 40 可在无需导管的情况下安放在胶囊 20 中。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 在构件 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 预先装入期望的药物 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(有倒钩或者没有倒钩),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。镖的尺寸和大小可以依据药物、剂量和向肠壁中的期望穿透深度而定。药物 100 可使用各种模压成型法和制药领域中已知的其他相关方法而形成镖状、丸状或其它形状。

[0130] 球囊 30 可包含医疗器械领域已知的各种聚合物,但是优选地包含诸如 PET(聚对苯二甲酸乙二酯)之类的非相容性聚合物和本领域已知的其他非相容性材料。其可以使用球囊导管领域已知的各种球囊吹气方法(例如,吹模法)来制造,以具有与胶囊 20 的内部体积 24v 大致对应的形状 30s 和尺寸。球囊 30 的合适形状 30s 包括具有锥形端部或弯曲端部 31 的各种圆柱形状(此类形状的例子包括热狗形)。在一些实施方案中,球囊 30 膨胀后的尺寸(包括它的直径 30D)可以比胶囊 20 略大,从而导致胶囊因膨胀力(例如,由于环向应力)而破碎。期望地,球囊 30 的壁 32 是薄的并且壁厚度在 0.005 至 0.0001" 范围内,更优选地在 0.001-0.0001 范围内,在特定实施方式中为 0.002、0.001 和 0.0005。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,且可以包括更多的组织穿透构件。每个组织穿透构件 40 可用于递送相同的或不同的药物 100 以及不同剂量的同种药剂。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定到肠壁 IW 上。以这种方式锚定胶囊 20 减小了胶囊在药物递送期间发生的蠕动性收缩而被移位或移动的可能性。在特定实施方式中,可将锚定力的量调节成在小肠的蠕动性收缩期间所施加的典型力。通过配置一些或所有组织穿透构件 40 以具有弯曲的形状或者弓形的形状,可进一步促进锚定。

[0131] 球囊 230 通常还将会包括至少第一部分和第二部分或隔室 234 和 235,所述隔室 234 和 235 通过分隔阀、递送构件或将每个隔室的内容物分隔开的其他分隔装置而分隔开。在许多实施方式中,隔室 234 和 235 将会具有介于它们之间的至少一个小连接分段 236,分隔阀 250 通常将会被安放在所述小连接分段 236 处。如图 14a 的实施方式中所示,可将液体 239 (通常为水)置于第一隔室 234 内,并将一种或多种反应物 260 (通常为固体,但也可以是使用液体)置于第二隔室 235 内。如图 14b- 图 14c 的实施方式中所示,当阀 250 开启(例如,由小肠内的流体引起的降解而引发)时,液体 239 进入隔室 235 (或反之亦然,或两者皆可),一种或多种反应物 260 与液体混合并产生诸如二氧化碳之类的气体使球囊扩张。球囊 230 的扩张可被配置成推动药物 100 穿过组织穿透构件 240 进入肠壁 IW,本文将对此做更充分的解释。因此,递送构件 250 的至少一部分可在组织穿透构件内腔 244 中推送,因此构件 250 具有配置成适应递送构件内腔 244 或组织穿透构件 240 内的其他室或隔室的尺寸和形状(例如,活塞状的形状)。

[0132] 反应物 260 通常将会包括至少第一反应物 261 和第二反应物 262,举例而言,诸如柠檬酸的酸和诸如氢氧化钠的碱。还可以包括更多的反应物。对于使用柠檬酸和氢氧化钠的实施方式来说,两种反应物的比例(柠檬酸比氢氧化钠)可在 1:1 至 1:4 的范围之内,特定比例为 1:2。期待地,固体反应物 260 具有很少的吸收水或者不具有吸收水。因此,一种或多种反应物,诸如氢氧化钠,可在置于球囊 230 内之前被预先干燥(例如,通过真空干燥)。还可以包括其他的酸(例如,乙酸)和碱的其它反应物 260。可以使用针对特定化学反应的化学计量方程式以及球囊的膨胀体积和理想气体定律(例如, $PV=nRT$)来选择包括反应物的组合在内的特定反应物 260 的量,以便产生特定的压力。

[0133] 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 的冲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 的机电系统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。

[0134] 本发明的各实施方式为分隔阀 250 或其他分隔装置 250 提供了多种结构和配置。如以下所述,在一个或多个实施方式中,阀 250 可包括梁状结构或环式阀。还考虑了其他结构。在这些实施方式中的一种或多种实施方式中,阀 250 可包括一个或多个诸如凸脊之类的箍压特征 251,该箍压特征 251 如图 15 的实施方式中所示,接合胶囊 220 的内表面 224 上的凹槽或其他配合特征 252。在使用中,箍压特征 251 提供了在箍压特征之下的球囊壁 232 上施加额外的力,并为密封提供了冗余量。阀 250 可包括多个箍压特征 251 以在每个特征下形成密封。

[0135] 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。

[0136] 此外,在各实施方式中,分隔阀 250 可被配置成响应于胃肠道内的多种条件并以多种方式打开。在许多实施方式中,分隔阀 250 将被配置成响应于更高的 pH 或小肠中存在的其他条件而通过让一个或多个部分降解来打开,从而使阀在降解时打开。作为备选的或附加的方法,还可以将分隔阀 250 配置成响应于由小肠内的蠕动性收缩所施加的压缩力而打开。在另一方法中,分隔阀 250 可以是延时释放阀,其被配置成在触发事件(例如,由患者引发的诸如揭下标签或按动按钮等激活步骤)后的某段时期后打开。

[0137] 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、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,但是也可以是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,且还可以是其他形状。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 还可具有梯形形状 93t,该梯形形状 93t 映射或以其他方式对应于转换器 90 的整体形状。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 MENS 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可生物降解材料形成。

[0138] 可降解式分离阀 250 的实施方式可被安放在胶囊 220 上或胶囊 220 内的许多位置上,以便暴露于肠液并被肠液降解。虽然阀的至少一部分可暴露于胶囊外表面 225,但通常,阀将被安放在胶囊内部 224v 中,阀在其中暴露于通过至少一个孔 226 或其他开口进入的肠液。在这些实施方式和相关的实施方式中,胶囊外表面 225 的至少一部分(包括包含至少一个孔 226 的部分)期望地涂覆有保护层或包衣 220c,比如也响应于小肠内的 pH 或其它条件而降解的肠溶包衣。通常,整个胶囊将如此涂覆,然而在一些实施方式中,只有在孔 226 之上的部分才会被涂覆。此类包衣在至少一个孔 226 上提供了保护性的密封 226v,从而使得在胶囊已到达小肠之前,消化液无法进入胶囊内部 224v 开始降解分隔阀 250。图 16a-图 16c 的实施方式图示了包衣的降解、肠液或其他流体 F 进入胶囊内部以及随后隔离阀的降解的顺序。在使用中,采用孔 226 之上的可降解包衣 220c 和可降解式阀 226 的装置 210 的实施方式提供了初级密封和次级密封用以确保球囊 230 在到达小肠之前不会过早地扩张和展开其组织穿透构件 240。

[0139] 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进而将其撤回。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。

[0140] 根据一个或多个实施方式,分隔阀 250 可包括梁状结构 258,如图 17a 和图 17b 的实施方式中所示,所述梁状结构 258 位于胶囊 220 内,用于压缩和密封处于第一隔室 234 与第二隔室 235 之间的球囊 236 的部分。梁 258 期望地由此处所述的响应小肠中存在的流体而降解的一种或多种可降解材料(例如,PGLA、纤维素等)来构建。如本文所述,当梁 258 降解时,球囊的压缩力得到释放,并且来自第一隔室 234 和第二隔室 235 的内容物相互混合,从而导致球囊扩张。梁 258 可附接在胶囊内表面 224 的一侧或两侧。通常,梁将被放置在球囊 230 的中央部分 236 附近,但也可以被放置在其他位置。在优选实施方式中,如图 17a 和 17b 的实施方式中所示,梁 258 可相对于球囊横轴 201a 以径向定向的方式安放,附接到

胶囊内表面 224 的径向侧 220rs。然而,梁 258 也可附接到胶囊内表面的横向末端 201e。优选地,在这两个实施方式的任一个中,梁 258 使用过盈配合而附接到胶囊内表面 224,从而可以使用拾取与放置方法以及制造领域中已知的其他类似方法将梁在胶囊内扣合到位。在特定的实施方式中,内表面 224 可包括凹口 224n 用于梁端 258e 的放置,从而允许梁 258 向胶囊 220 中的扣合或压合。

[0141] 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,也可以是其他配置。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 70a 还可(单独地或与释放元件 70 耦合地)包括弹簧 80 和机构 60 的其他元件)。如以下进一步说明,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。

[0142] 在许多实施方式中,释放元件 70 包含被配置成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)(可以包括更多数目的释放元件用于不同数目的药剂)。

[0143] 根据如图 18 所示的另一实施方式,分隔阀 250 可包括环式阀 255,该环式阀 255 包括可扩张构件 230 与由可生物降解材料制成的覆缩环 255c 的连接 236。环 255c 使连接分段保持封闭,并且在环降解时将其释放。

[0144] 释放元件 70 也可被配置成响应于小肠(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(比如,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摄食而定时。此类实施方式对递送药物来控制血糖 / 葡萄糖(例如,胰岛素)、血清胆固醇和血清甘油三酯的水平特别有用。

[0145] 除释放阀 250 外,球囊或其他可扩张构件 230 通常还将包括用于在球囊 230 膨胀之后使其收缩的收缩阀 270。收缩阀 270 可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 / 或球囊的一个隔室中的液体时降解,以便形成用于球囊内的气体逸出的开口或通道。在图 19a 中所示的一个实施方式中,收缩阀 270 可包括位于球囊 230 的末端部分 231 上的可生物降解分段 271,以便将球囊壁 232 的相对的末端联接在一起。在这个实施方式和相关的实施方式中,当可降解分段 271 因暴露于液体而降解时,球囊壁 232 会撕裂或者以其他方式破裂,从而高度确保了快速收缩。如图 19b 的实施方式中所示,多个可降解分段 271 可被安放在球囊壁 232 内的各个位置上,用于提供甚至更程度的收缩可靠度。期望地,分段 271 仅放置在隔室 235 的壁 232 之内。对于收缩阀 270 由小肠

内的流体所降解的实施方式来说,可通过配置膨胀的球囊 230 使胶囊 220 分裂成两个或多个碎片从而使大的球囊分段直接暴露于小肠中的降解流体,来促进阀的降解。这可通过由单独的部件(例如,机械地配合在一起的两个半部)来制造胶囊 220 和 / 或通过如本文所述地在胶囊壁中使用缝合线 222 来制造胶囊 220 而实现。

[0146] 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 的降解可通过以下的一项或多项来实现:i) 用于释放元件的材料选择;ii) 此类材料的交联量;以及 iii) 释放元件的厚度和其他尺度。更少的交联量和 / 或更薄的尺度可增加降解的速率,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。

[0147] 此外,为了进一步确保收缩,可将一个或多个穿刺元件 70 附接到胶囊壁的内表面 24 上,以便使该球囊在完全收缩时接触穿刺元件并被穿刺元件刺穿。穿刺元件 72 可包括从表面 24 突出的具有尖端 73 的短突出物。在用于球囊收缩的手段的另一个备选或附加实施方式中,一个或多个组织穿透构件 40 可直接耦合到球囊壁 32,并且被配置成当它们脱离时从球囊上被撕去,从而在此过程中撕裂球囊壁。

[0148] 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(图 1c)。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。

[0149] 组织穿透构件 40 可由各种药剂或其它治疗剂 101 以及一种或多种可生物降解聚合物制成,以便为穿透构件提供期望的结构性质(例如,柱强度)和 / 或控制药剂的释放。现参考图 20a-图 20c,在许多实施方式中,如图 20a 的实施方式中所示,穿透构件 40 可形成为具有轴 44 和针尖 45 或者其他尖头 45,以便容易地穿透肠壁组织。尖端 45 可包括诸如蔗糖等可降解材料(在尖端的主体内或作为包衣),所述可降解材料提高了尖端的硬度和组织穿透性质。一旦组织穿透构件 40 被置于肠壁中,其就将被壁组织内的肠液降解,药剂溶解在这些流体中并被吸收到血流中。穿透构件 40 通常还将会包括一个或多个诸如倒钩或挂钩之类的组织滞留特征 43,用于在推送穿透构件之后将其滞留在肠壁的组织内。如图 20a 和图 20b 的实施方式所示,滞留构件 43 可以以各种方式 43p 来布置以增强组织滞留,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多个倒钩。此外,在许多实施方式中,穿透构件还将包括用于附接至耦合组件的凹槽或其他配合特征 46,所述耦合组件将穿透构件附接到球囊(诸如以下所述的推送构件 80a)。

[0150] 如以上所述,组织穿透构件 340 可由多种药剂和其他治疗剂 3101 制成。该穿透构件可完全由药剂 3101 制成,或者也可以具有其他组成成分,例如,各种药用辅料。通常,药剂或其他治疗剂 3101 将与诸如 PGLA、纤维素等可生物降解聚合物 3105 或者在此所述的或本领域已知的其他可生物降解材料相混合。在此类实施方式中,穿透构件 340 可包括药剂 3101 与可生物降解聚合物 3105 的基本上不均匀的混合物。或者,如图 20c 的实施方式中所示,穿透构件 340 包括基本由可生物降解材料 3105 形成的 341 部分和由药剂 3101 形成的或包含药剂 3101 的单独分段或隔室 342。

[0151] 组织穿透构件 340 可使用一种或多种聚合物和本领域已知的制药技术来制造。例如,药剂 3101(具有可生物降解材料 3105 或不具有可生物降解材料 3105)可以是固体形式,并继而在添加一种或多种粘合剂的情况下使用模塑、压紧或其他类似的方法形成组织穿透构件 340 的形状。或者,药剂 3101 和 / 或药剂制剂 3100 可以是固体或液体形式,并继而添加到液体形式的可生物降解聚合物 3105 中,并使用模塑方法或聚合物领域已知的其他成形方法使混合物形成穿透构件 340。

[0152] 期望地,包含药剂或其他治疗剂 3101 以及可降解聚合物 3105 的组织穿透构件 340 的实施方式是在不显著热降解包括诸如各种肽和蛋白质之类的药剂在内药剂的温度下形成的。这可以通过使用室温固化聚合物以及本领域已知的室温模塑技术和溶剂蒸发技术来实现。在特定实施方式中,组织穿透构件内被热降解的药剂或其他治疗剂的量按重量计期望地少于约 10%,并且更优选地少于 5%,进一步更优选地少于 1%。针对特定药剂的一个或多个热降解温度或者是已知的,或者可使用本领域已知的方法来确定,并且所述温度继而可用于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,等等),以便使温度和相关的药剂热降解程度最小化。

[0153] 组织穿透构件 340 期望地被配置成(直接地或间接地)可分离地耦合到球囊或其它可扩张构件 330,以便在组织穿透构件 340 推送到肠壁中之后,穿透构件从球囊脱离。可分离性可通过多种手段来实现,这些手段包括:i) 穿透构件 340 与推送构件 380a(或将构件 340 耦合到球囊 330 的一个或多个其他中间组件)之间的接合处的配置和强度;2) 组织滞留特征 343 在穿透构件 340 上的配置和放置;以及 iii) 轴 344 穿入肠壁的深度。通过使用这些因素中的一个或多个因素,穿透构件 340 可被配置成由于球囊收缩(其中,当球囊收缩或者以其他方式从肠壁撤回时,滞留特征 343 将穿透构件保持在组织中)和 / 或小肠的蠕动性收缩所施加给胶囊 320 的力而分离。

[0154] 组织穿透构件 340 可直接或间接地耦合到球囊 330。现参考图 21a- 图 21b 和图 22,可以使用诸如推送构件 380a 之类的一个或多个耦合组件 380 来实现间接耦合。因此,在特定实施方式中,组织穿透构件 340 可通过推送构件 380a 耦合到球囊 330,该推送构件 380a 包括附接至球囊表面 338 的刚性结构,该球囊表面 338 可分离地接合穿透构件 340。如图 21a 的实施方式中所示,推送构件 380a 通过附接特征 381,诸如适合进入穿透构件的凹槽或其他配合特征 346 的销钉或其他突出物 382(与 380a 融为一体或附接到 380a),而接合穿透构件 340。销钉 382 和凹槽 346 可被配置成因球囊收缩的力和 / 或通过蠕动性收缩对胶囊 320 施加的力而分离。在许多实施方式中,如图 21b 的实施方式中所示,推送构件 380a 可具有比穿透构件 340 的表面积 347 更大的水平表面积 383,以便发挥集力元件 384 的作用。在使用中,集力元件 384 的作用是增大因球囊 330 或其他可扩张构件的扩张而施加于

穿透构件的每单位面积的力。

[0155] 在一些实施方式中,如图 22a 和图 22b 的实施方式中所示,推送构件 480a 可经由支撑构件 486 耦合到球囊 430。如图 22a 的实施方式中所示,支撑构件 486 可对应于平台 486,平台 486 的一个表面 487 附接到球囊表面 438,而另一表面 488 附接到推送构件 480a (这些附接中的一个或全部两个附接可以是粘合附接)。如图 22b 的实施方式中所示,平台 486 期望地是刚性的,可具有板状结构,并且尺寸可适于允许多个推送构件 480a 和多个组织穿透构件 440 同时附接和推送。例如,在特定实施方式中,可将三组、四组或五组推送构件和组织穿透构件附接到平台 486,还可以包括更多组推送构件和组织穿透构件。在此类实施方式中,平台可包括凹槽 489,用于隔离阀 450 的定位。

[0156] 另外,如图 23a 和图 23b 的实施方式中所示,平台 486 可以放置在球囊 430 的任一侧上,以允许组织穿透构件 440 向肠壁 IW 中的双侧展开。除了递送更多的药剂之外,双侧展开在穿透构件 440 的展开过程中发挥将胶囊 420 锚定到肠壁 IW 的两侧的作用,从而降低了胶囊在展开过程中被驱离(例如,由于蠕动性收缩)的可能性。在这些实施方式和相关的实施方式中,组织穿透构件 440 可直接耦合到平台 486,而不必使用推送构件 480a。期望地,推送构件 480 和平台 486 均由诸如 PGLA 等可生物降解材料构建,此类材料可相互交联和/或共聚以便具有增大的硬度来支撑穿透构件 440 向组织中的推送。

[0157] 作为对推送构件 480a 和/或平台 468 的使用的附加或备选实施方式,组织穿透构件 440 可例如通过粘合剂而直接耦合到球囊 430,其中粘合力小于在穿透构件展开进入肠壁后将其拖出组织所需要的力。在这些实施方式和相关的实施方式中,组织穿透构件 440 还可配置成在它们从球囊脱离时撕裂球囊,从而提供球囊收缩的手段。

[0158] 在各实施方式中,穿透构件 440 可携带相同的或不同的药剂 4101 或其他治疗剂。前一配置允许更大量的特定药剂 4101 的递送,而后者允许在大约同一时间将两种或更多种不同药剂递送到肠壁中,从而有利于要求多种药剂的基本同时递送的药剂治疗方案。

[0159] 在各实施方式中,根据药剂和相关的药剂方案(例如,每日剂量和次数,等等),组织穿透构件 440 可放置和分布在球囊表面上的许多位置和排列中。如以上对图 23a 和图 23b 的实施方式的描述,组织穿透构件 440 可放置在球囊表面 438 的相反两侧,从而球囊膨胀可将组织穿透构件 440 置于肠壁 IW 的相反两侧上。现参考图 24a-图 24b,在其他实施方式中,如图 24a 和图 24b 的实施方式中所示,组织穿透构件 440 可以基本上围绕球囊 430 或其他可扩张构件 430 的整个周边 430p 对称地或以其他方式分布。在使用中,此类实施方式不仅将胶囊 420 锚定到肠壁 IW 内(如以上对双向展开的描述),而且还将组织穿透构件 440 置于围绕肠壁 IW 周界的分散方式 440p 中。利用药剂向肠壁的此类分散式递送的本发明的实施方式可以实现以下目的:i) 允许递送额外量的特定药剂;以及 ii) 由于药剂在肠壁内更均匀的分布(例如,由于为了大量输送和吸收到血液而将组织穿透构件放置在更大体积的肠道血管内)而提供药剂向血流中的更快吸收。

[0160] 如此处所述,装置 510 的许多实施方式包括载药组织穿透构件 540,作为向肠壁中递送药剂或其他治疗剂 5101 的手段。现参考图 25a-图 25b 和图 26,作为用于向肠壁中递送药剂的备选或附加手段,在各实施方式中,装置 510 还可被配置成凭借与一个或多个药剂储器 527 耦合的中空组织穿透构件 548 而将药剂 5101 注入到肠壁内。中空组织穿透构件 548 包括至少一个内腔 549。储器 527 期望地可通过球囊或其他可扩张构件 530 的扩张

而压缩,因而可包括各种可生物降解的弹性聚合物。储器 527 可包含液体形式或粉末形式的药剂或其他治疗剂 5101。对于液体形式而言,药剂将溶解在水性药剂溶液 5104 中。在这些实施方式和相关的实施方式中,如图 25a 和图 25b 中所示,储器 527 流体地耦合到中空组织穿透构件 548,使得球囊 530 的膨胀压缩储器 527,以推动药剂溶液 5104 通过组织穿透构件内腔 549 并进入肠壁中。在这些实施方式和相关实施方式中,孔 526 可包括导管 526g,导管 526g 与穿透构件 548 的尖端 544 水平对准,并被配置成引导穿透构件 548 推送出胶囊 520 到肠壁中。可以有多个(包括两个、三个、四个或更多)储器 527。在特定实施方式中,两个储器 527 可耦合到中空组织穿透构件,且储器相对于穿透构件轴 544 相隔约 180 度放置。通常,储器 527 将通过歧管 590 而流体地耦合到中空穿透构件 548。合适的歧管 590 包括 t 形歧管 590t,该歧管 590t 具有:处于其每个侧端 593 上的连接器 592,用于连接到储器 527;中央连接器 594,用于连接到中空组织穿透构件 547;以及通往所有连接器 591 的中央内腔或通道 595 (图 16)。还可以是其他形状和歧管配置,例如,Y 形(将两个储器连接到组织穿透构件 548)。

[0161] 在一些实施方式中,球囊 30 或其他可扩张构件 30 可以响应于诸如 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之类的传感器 67 而扩张。如在此所述,传感器 67 (图 1b) 继而可以发送信号至隔离阀 50 的可控实施方式或者发送信号至耦合到可控分隔阀 50 的电子控制器 29c,从而使隔离阀 50 打开,并继而使球囊 30 扩张。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 还可以通过使用来自传感器的扩张或收缩的机械运动而使自身包括致动机构 60。

[0162] 现参考图 27a-图 27b 和图 28a-28b,在相关实施方式中,还可以通过配置可扩张/可收缩式 pH 传感器 668 使其打开球囊隔室 634 与 635 之间的通道,而使该传感器自身包括隔离阀 650。根据此类方法的一个实施方式,pH 传感器 668 可被整合到环式阀 655 内,其中传感器 668 构成位于球囊 630 的连接部分 636 之上的整个套环 655c 或者套环 655c 的一部分(图 27a 和图 27b)。在这个实施方式中,传感器 668 将是可扩张传感器 668e,其被配置成在暴露于小肠中的 pH 条件(例如,高于 6.0、6.5、7.0、7.1 和 7.2 等 pH)时扩张,以便使套环脱落或者使套环 655c 显著松动至足以允许隔室 634 和隔室 635 的内容物相互混合。根据图 28a 和图 28b 中所示的另一个实施方式,pH 传感器 668 可被整合到在此所描述的梁状阀 658 内,其中梁通过卡扣配合胶囊内表面 624 而处于压缩负荷下。梁将该压缩负荷的一部分施加到球囊连接分段 636 上,以便维持隔室 634 与隔室 635 之间的密封。在这种情况下,传感器 668 将是可收缩式传感器 668c,其被配置成通过在暴露于肠中较高 pH 条件时收缩从而使梁充分缩短以至从抵靠胶囊表面 624 的原有位置脱落或者不再向球囊连接分段 636 上施加足以维持密封的压缩负荷,而使阀 635 打开。

[0163] 根据用于检测装置在何时位于小肠中(或胃肠道中的其他位置)的另一实施方式,传感器 67 可包括用于检测胶囊 20 在肠道中的特定位置内所遭受到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。

[0164] 作为对内部激活的药剂递送的备选或者补充(例如,使用释放元件和/或传感器),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而从外部向可扩张球囊 30 或其他可扩张构件 30 发送信号以激活致动机构 60 来递送药物 100。在包括参考图 1b 的实施方式在内的各实施方式中,可以使用可控隔离阀 50,例如,射频(RF)控制微型电磁阀螺或其他机电控制阀(未示出),来实现外部激活。在其他实施方式中,可控隔离阀 50 可对应于诸如磁控微型舌簧开关(未示出)的微型磁阀。此类基于机电或基于磁的阀可使用 MEMS 和其他微制造方法制成。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中时通知使用者的装置。后一实施方式可通过使用用于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)的耦合到发射器 28 上的逻辑资源 29(例如,处理器 29)来实现。逻辑资源 29 可包括控制器 29c(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球囊 30 或致动机构 60 已经(相应地)扩张或激活并且选定的药物 100 已被递送时提醒使用者(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。这样允许使用者服用其他合适的药剂/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发送信号给可吞咽装置 10 以便超控隔离阀 50 或制动机构 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扩张球囊 30 或激活致动机构 60。该时间段可以与让食物移动通过使用者的胃肠道到达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通过时间或通过时间范围相关。

[0165] 现参考图 29a-图 29b 和图 30,在各实施方式中,如图 11、图 29a 和图 29b 的实施方式所示,胶囊 720 可包括可生物降解材料的缝合线 722,其可控地降解,以产生可选尺寸和形状的胶囊片块 723,从而有助于穿过胃肠道。如图 10 的实施方式中所示,缝合线 722 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 722p。用于加速缝合线 722 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,以及/或者在缝合线中包含穿孔(图 10)。在其他实施方式中,缝合线 722 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。

[0166] 现参考图 29a-图 29b 和图 30,在许多实施方式中,还可以配置和布置缝合线 722 以便允许通过球囊 730 或其他可扩张组件 730 的膨胀而使胶囊 720 破碎成更小的片块。在特定实施方式中,缝合线 722 可相对于胶囊的径向周界 721 而定向,包括具有径向方式

722rp, 以便使胶囊沿着其周界破碎成两个半部或碎片。缝合线 722 还可以相对于胶囊侧面入口 7201a 而纵向地定向, 从而让胶囊破碎成纵向的碎片。

[0167] 如图 30 的实施方式中所示, 作为对通过球囊膨胀(或其他可扩张构件 730 的扩张)使胶囊 720 破裂的备选或附加方法, 胶囊 720 可由两个或更多个单独的可联接部件 723j(例如, 径向半部)制成, 所述部件 723j 在由缝合线 722 (其发挥粘合接头的作用)形成的接合 722j 处联接。或者, 可联接部件 723j 可以仅仅通过诸如扣合或压合等机械配合来联接。

[0168] 用于缝合线 722 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 722 附接到胶囊主体 720。除了也由可降解生物材料制造的胶囊 720 的实施方式之外, 缝合线 722 的更快速的生物降解还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) 刺穿缝合线。使用可生物降解缝合线 722 来产生可吞咽式装置在胃肠道中的可控降解的概念也可适用于诸如可吞咽相机(或其他可吞咽成像器件)等其他可吞咽装置, 以帮助其穿过胃肠道并减小此类装置卡在胃肠道中的可能性。因此, 可生物降解缝合线 722 的实施方式可适配用于可吞咽式成像装置和其他可吞咽装置。

[0169] 在其他实施方式中, 缝合线 722 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。

[0170] 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物。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, 其包括装置 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, 患者可与膳食(例如, 餐前、用餐期间或餐后)一起服用装置 10, 或者同时进行血糖测量等生理测量。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, 如图 11 的实施方式中所示。根据本发明的一个或多个实施方式, 一旦胶囊 10 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, 以便使球囊 30 或其他可扩张构件 30 扩张, 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, 通过使用球囊 30 和致动机构 60 将针 40 向肠壁 IS 的粘膜中推送固定的距离, 并继而通过递送构件 50 的推送而经由针的内腔将药物注入, 从而实现药物递送。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不同药剂 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 锚定到小肠中。

[0171] 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。对于具有可撕裂式胶囊的实施方式,所述胶囊可以通过球囊 30 的膨胀而立即破裂成更小的片块。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,则针头就会生物降解,从而将胶囊 20 从壁上释放下来。

[0172] 对于包括传感器 67 的装置 10 的实施方式而言,可通过传感器发送信号给隔离阀 50 或致动机构 60 的可控实施方式,和/或发送信号给与分隔阀 50 或致动机构相耦合的处理器 29/ 控制器 29c 来实现该实施方式。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扩张球囊 30 或者激活致动机构 60。该时期段可以与让食物移动通过使用者的胃肠道到达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通过时间或通过时间范围相关。

[0173] 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 包括许多大分子肽和蛋白质,它们由于胃和/或小肠的内腔中的消化液所造成的化合物的化学分解或其他降解而本来需要注射和/或静脉输注。可利用本发明的各实施方式递送的此类化合物可以包括但不限于甲状旁腺激素、生长激素(例如,IFG 和其他生长因子)、胰岛素化合物、抗体和其他丙种球蛋白蛋白质(例如,丙种球蛋白)、干扰素和其他细胞因子、胰高血糖素样肽例如(GLP-1、艾塞那肽)和其他肠降血糖素、化疗剂(多柔比星)和其他类似的化合物。本发明的实施方式允许将这些化合物和其他化合物递送到小肠壁中并于随后使其被吸收到血流中,而化合物的活性有最低限度的损失或者没有损失,例如,在抗体的情况下,对靶抗原的亲合性和/或特异性有最低限度的损失或者没有损失;在干扰素或其他细胞因子的情况下,免疫刺激作用有最低限度的损失或者没有损失;在胰岛素或 GLP-I 的情况下,血糖调节能力有最低限度的损失或者没有损失;在生长激素的情况下,生长刺激作用有最低限度的损失或者没有损失;在用于癌症治疗的化疗剂的情况下,对癌症的治疗效果(例如,肿瘤坏死和/或细胞分裂减少)有最低限度的损失或者没有损失;以及在任何多肽的情况下,对靶结合位点的亲合性和/或特异性有最低限度的损失或者没有损失。可由本发明的实施方式递送的合适的药剂和其他治疗剂包括任何数目的口服递送药剂、抗生素(万古霉素、青霉素、红霉素等)、抗病毒药(蛋白酶抑制剂)、抗癫痫化合物(咪塞米、狄兰汀)、诸如布洛芬等非甾体抗炎药(NSAIDS)、各种化疗剂(例如,干扰素)、抗生素、抗病毒药、胰岛素和相关化合物、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,咪塞米)、抗偏头痛药物(舒马曲坦)、免疫抑制剂(例如,环孢霉素)和诸如各种抗疟疾剂等抗寄生虫剂。特定药剂的剂量可针对患者的体重、年龄和其他参数来滴定测量。本发明的实施方式还允许针对其他因素而对药剂和其他治疗剂 101 的剂量做出有益调整。例如,对于本来在胃肠道中会部分降解或吸收不良的药剂,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,用于抗癫痫的咪塞米)的用量或剂量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。这是由于胃中的酸和其他消化液对药剂的降解很少或者无降解这个事实,这与只有一部分药剂被递送到小肠(或肠道中的其他内腔,例如,大肠、胃等)的壁内的情况完全不同。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 的范围可以通过常规口服手段(例如,配制的药丸)而递送的剂量的 100%-5%,还可以是甚至更低的用量。特定的剂量减少可依据特定药剂、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%)。更大的剂量减少可用于更容易在胃肠道中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(特别是对非靶组织位点的毒性)和其他有害副作用(例如,胃痉挛、腹泻、肠易激、出血等),这是因为摄取的剂量被减少并且所有的或几乎所有的药剂均被递送到小肠壁中。这转而由于在有害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。减少药剂 101 的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,以及在抗生素和抗病毒药的情况下,减小了患者产生细菌或病毒的耐药菌株(例如,细菌对万古霉素的使用的耐药性或艾滋病病毒对蛋白酶抑制剂的使用的耐药性)的可能性。对于用于癌症治疗的化疗剂的情况,有害作用可包括癌细胞产生对化疗剂的耐药性以及非靶组织的毒性。对于诸如狄兰汀等抗癫痫药物的情况,有毒作用可包括各种神经肌肉症状,比如震颤、眼球震颤、口齿不清、头晕、记忆力和注意力问题以及诸如皮疹和骨质丢失等症状。对于抗癫痫剂和 / 或利尿剂,诸如呋塞米,此类有害作用可包括各种神经肌肉作用、血管作用和胃肠作用,诸如头晕、低血压、脱水、恶心、电解质流失、耳鸣和皮疹。另外,对于经历过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。在这些实施方式和相关的实施方式中,可以实现的剂量减少的程度可以在 25%-50% 的范围内,或者甚至更高,并且患者只需服用一剂药剂而不是由于吸收不良的问题而需要多剂药剂。在其他实施方式中,可以提高特定口服药剂 101 的剂量,这是因为胃肠系统中的各种有害作用(例如,痉挛、出血等等)由于该药剂或其他治疗剂被直接注入小肠壁而得以避免。这种提高的剂量转而允许以下中的一项或多项:较少的用药次数、更快的治疗、对药剂在血流中的治疗有效水平的更快速获得、对血药浓度和其他药代动力学参数的更好的控制。在各种实施方式中,特定药剂的剂量可在 5%-100% 或更高的范围内增加。再一次地,增加的量可根据患者的体重、年龄、病情和个体对药剂的耐受性(这例如可以通过使用各种耐受性和 / 或毒性的生物标志物而确定)来滴定测量。

[0174] 除了递送单一药剂之外,可吞咽式药剂递送装置 10 及其使用方法的实施方式可用于递送多种药剂用于多种病症的治疗或用于特定病情的治疗(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,它们还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不同,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具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。

[0175] 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包含但不限于：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。还可以是其他的状况和疾病。

[0176] 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) 而进行，取而代之，单独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。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，还是完全依靠使用可吞咽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与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，但只需每隔几天或当患者的状况需要时(例如高血糖)摄取注射剂量。对于传统上以口服形式递送的治疗剂同样如此(例如，患者可以摄取可吞咽胶囊并且可以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，可以使用标准剂量响应曲线或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，使用可吞咽胶囊的实施方式递送的剂量可以在通常给予该治疗剂口服递送的剂量之下进行滴定测量，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响应曲线和其他药代动力学方法)。

[0177] 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的剂量，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 可以包含治疗有效量的胰岛素，范围在大约 1-10 单位(生物学上每单位等于约 45.5 μg 的纯结晶胰岛素)，具体范围是 2-4、3-9、4-9、5-8 或 6-7。制剂中胰岛素的量可以基于一个或多个下列因素(此处指“血糖控制滴定因素”)进行滴定测量：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，具有高脂肪 / 脂质和糖含量(易于导致血糖快速升高并因此具有较高血糖指数)的食物与低脂肪和糖含量(不引起血糖升高并因此具有较低血糖指数)的食物)；和 ix) 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)。

[0178] 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、阿必鲁泰和他司鲁泰以及它们的类似物、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,具体范围分别为 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 1-2mg,具体范围的分别为 1.0-1.4、1.2-1.6 和 1.2-1.8mg。可以应用一个或多个血糖控制滴定因素来滴定测量艾塞那肽、利拉鲁肽或其他 GLP-1 类似物或肠降血糖素的剂量范围。

[0179] 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,例如艾塞那肽,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 至 3g 的治疗有效量的二甲双胍的组合。利用用以滴定测量艾塞那肽(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种或多种血糖控制滴定因素,还可以确定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以及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/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。

[0180] 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,具体范围为 0.1-1、1-4、1-2 和 2-4,还可以是更大的范围。具体剂量可以基于下列一项或多项来滴定测量:i)需要治疗的具体状况及其严重性(例如,发育障碍与创伤愈合);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)。

[0181] 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,具体范围为 10-20、20-30、30-40 和 10-40 μ g,还可以是更大的范围。具体剂量可以基于下列一项或多项来滴定测量: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)。

[0182] 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具体形式。许多修改、变更和改善对于本领域的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并且除此之外适配用于各种小儿和新生儿应用以及各种兽医学应用。此外,本领域的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具体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以上所附的权利要求所覆盖。

[0183] 来自一个实施方式的元件、特征或行为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、特征或行为所替代,从而形成本发明范围内的众多另外的实施方式。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以独立的元件存在。因此,本发明的范围不限于所描述的实施方式的细节,而是仅由随附的权利要求书所限定。

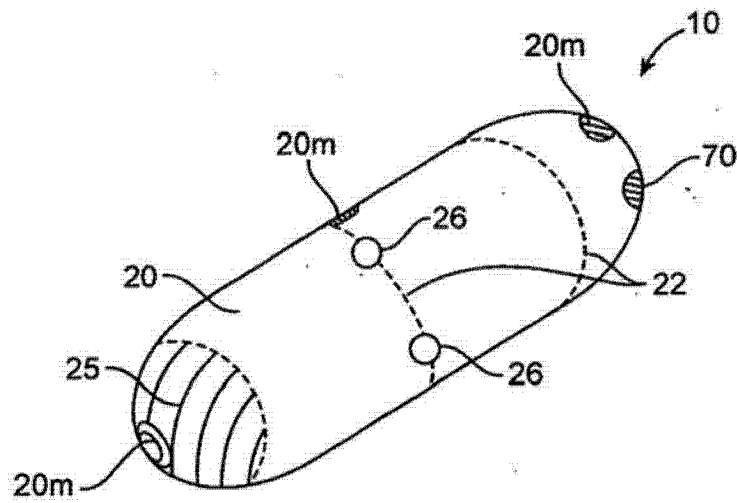


图 1a

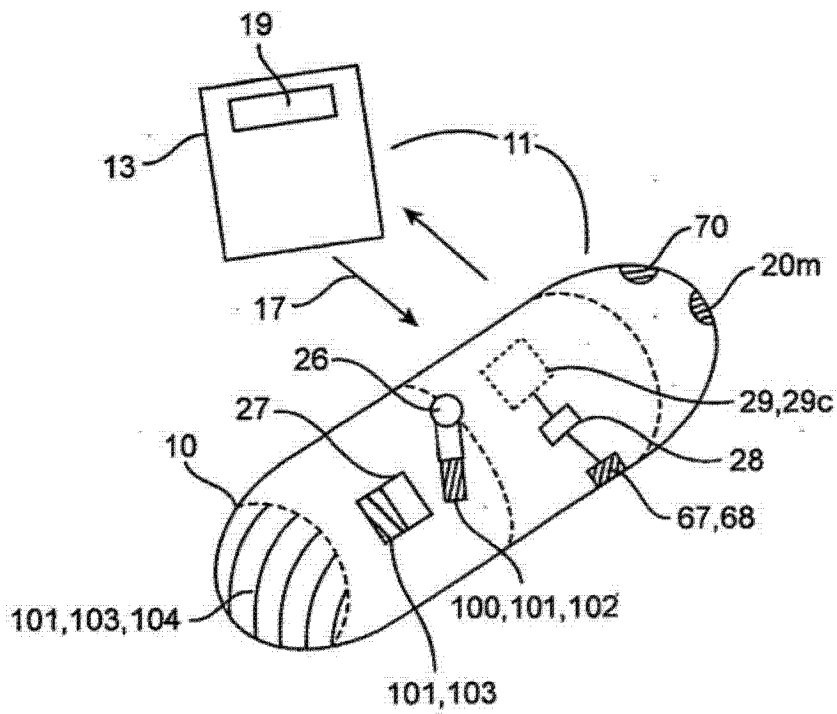


图 1b

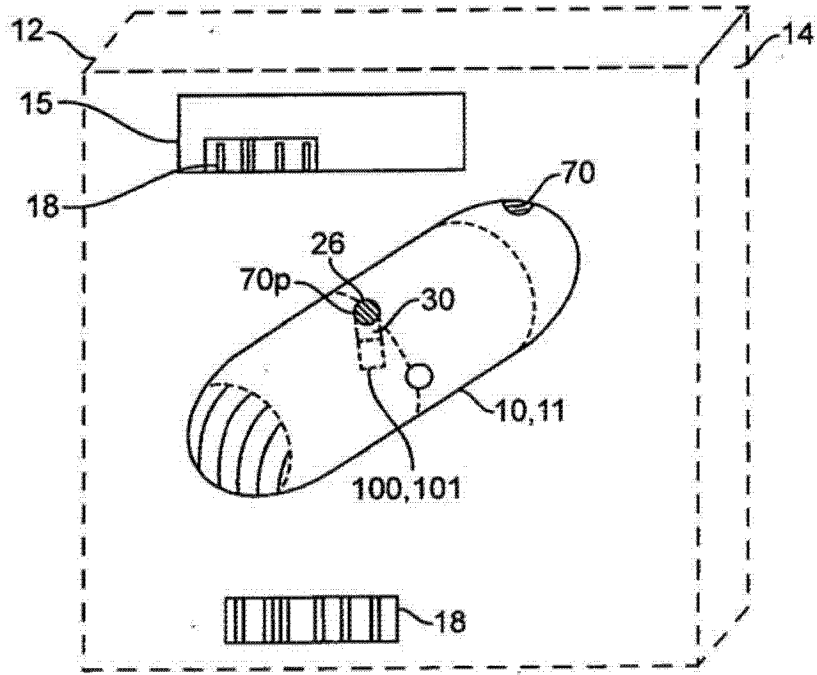


图 1c

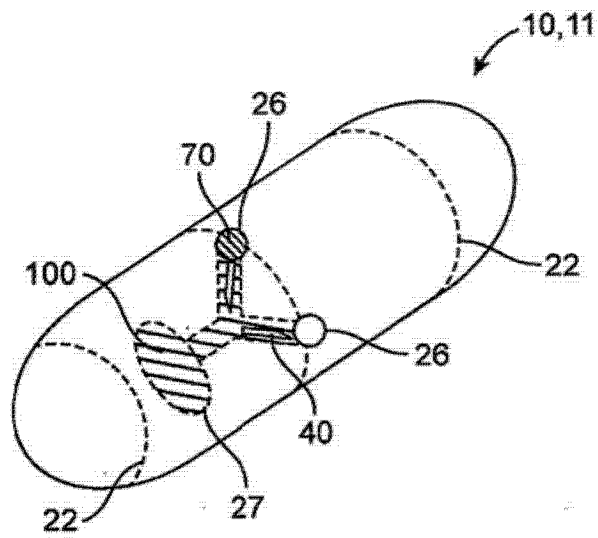


图 1d

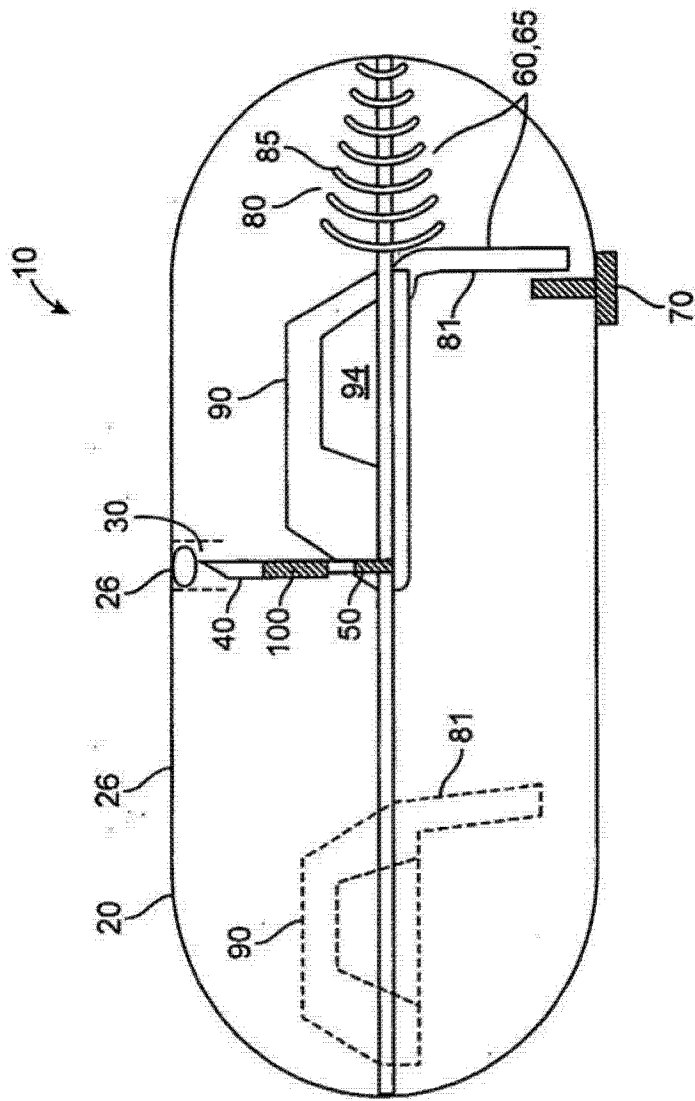


图 2

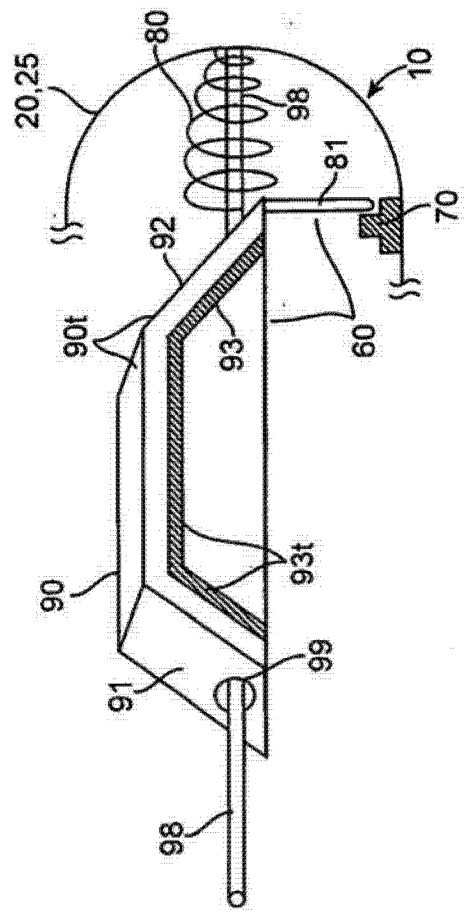


图 3

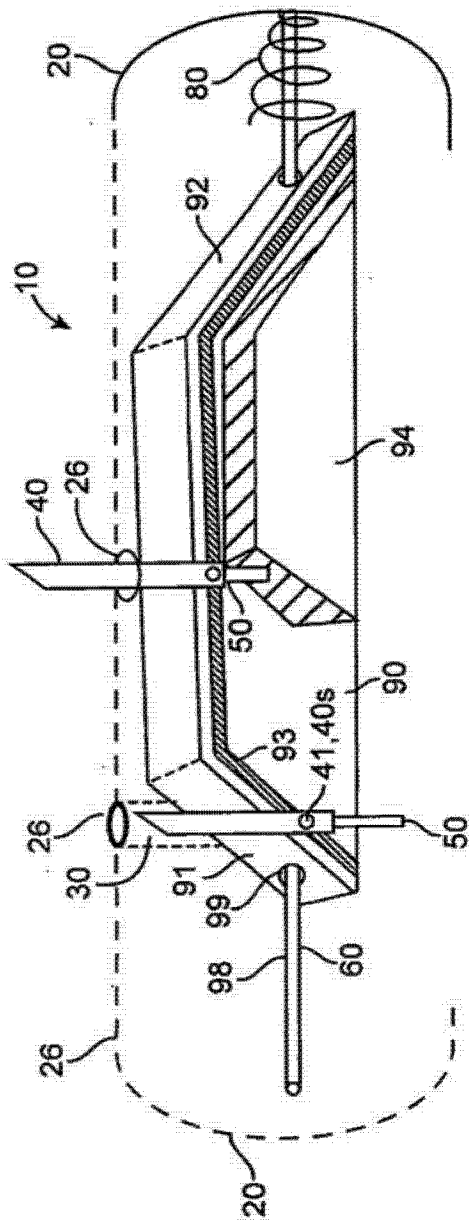


图 4

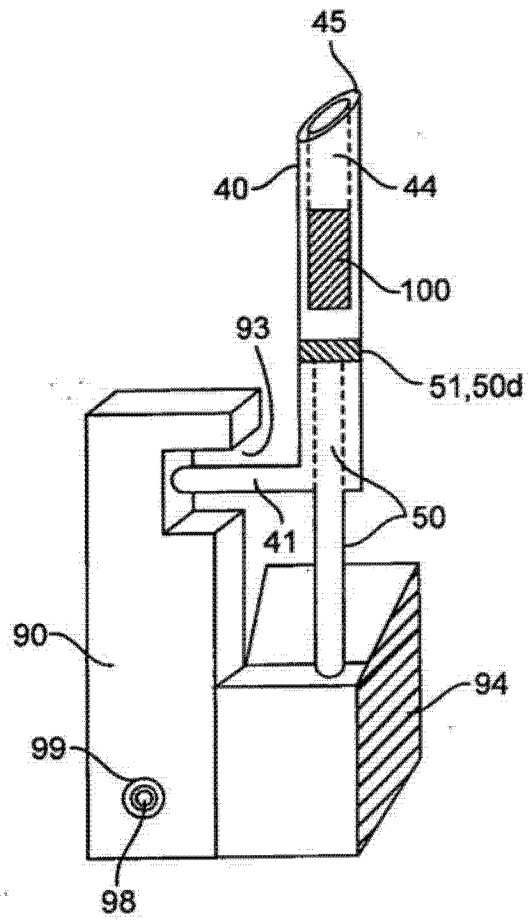


图 5

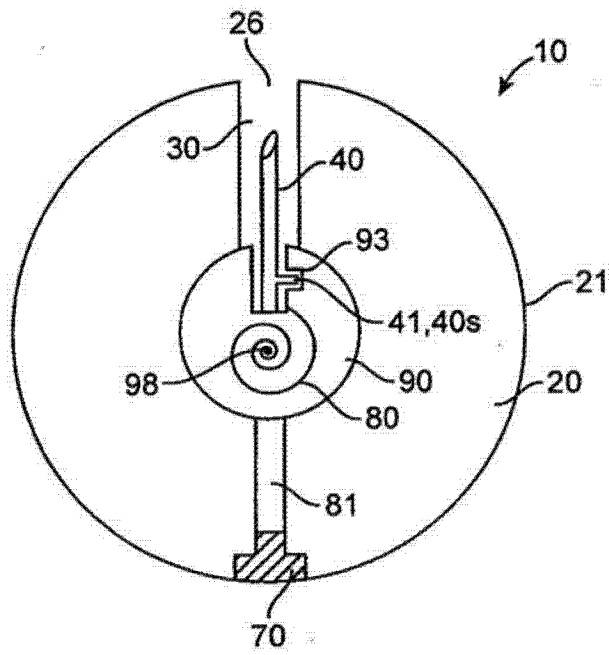


图 6

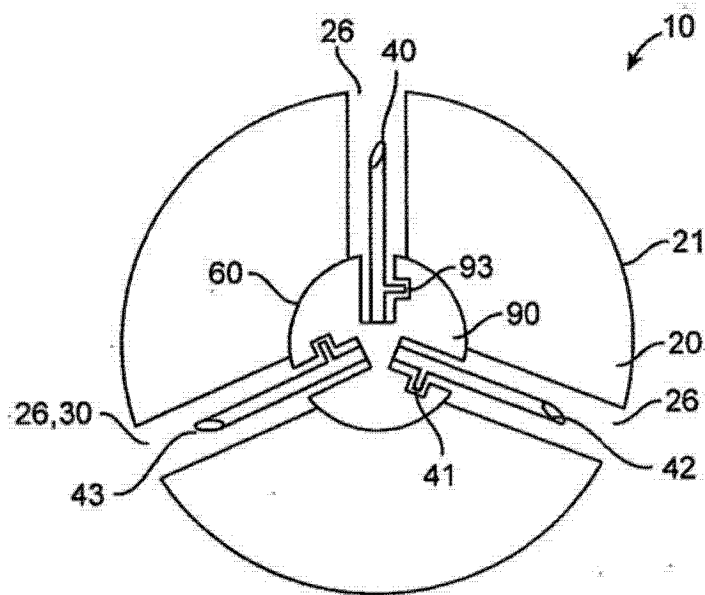


图 7a

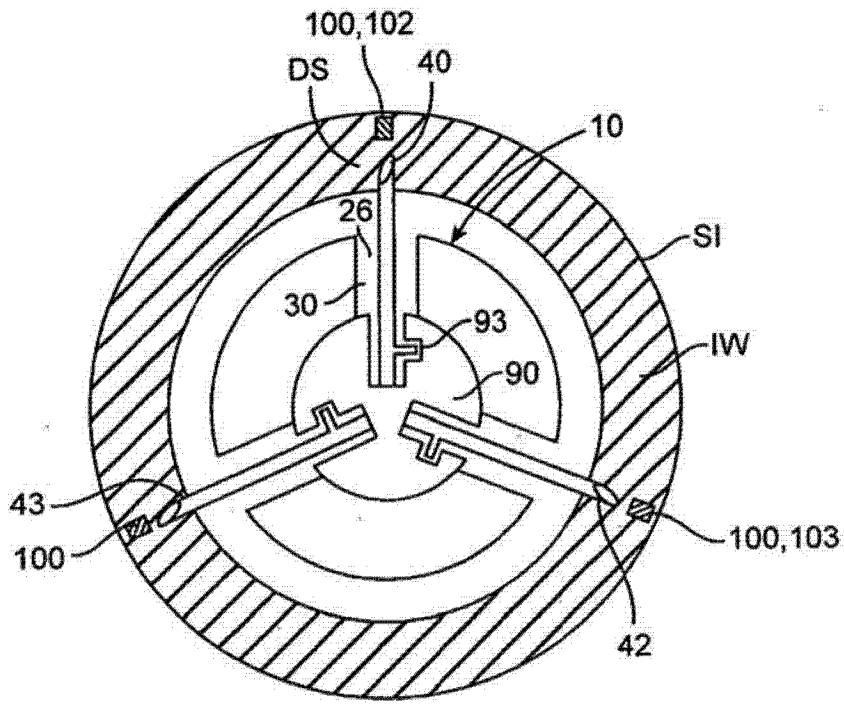


图 7b

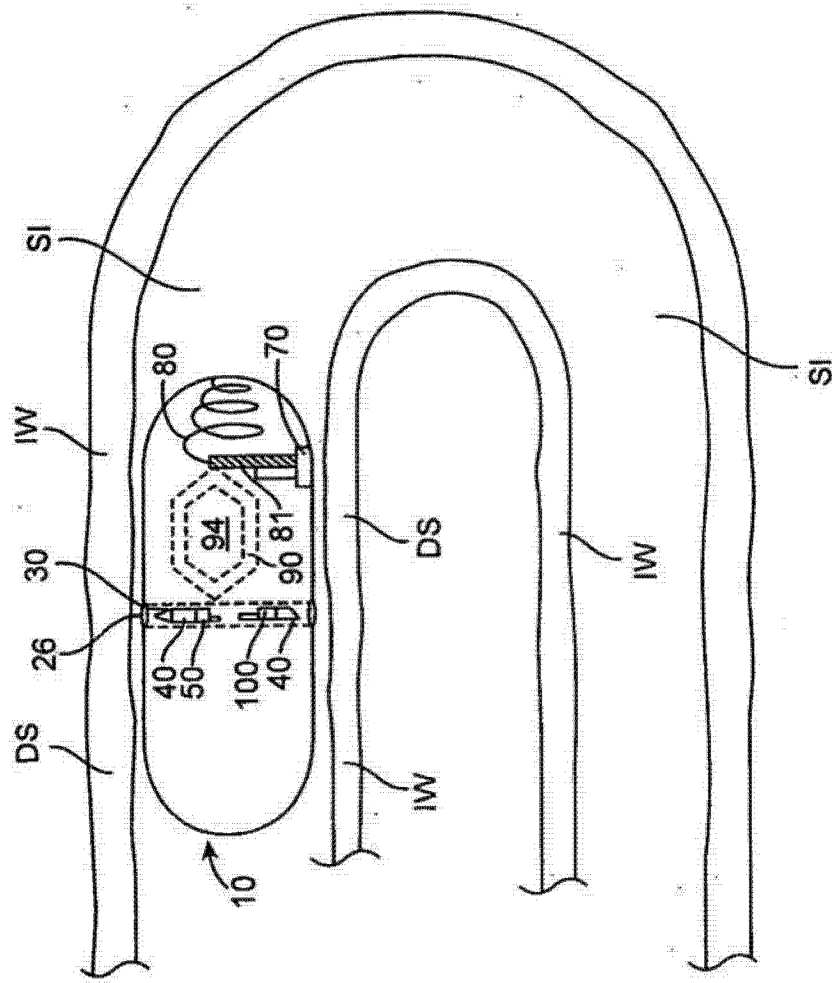


图 8a

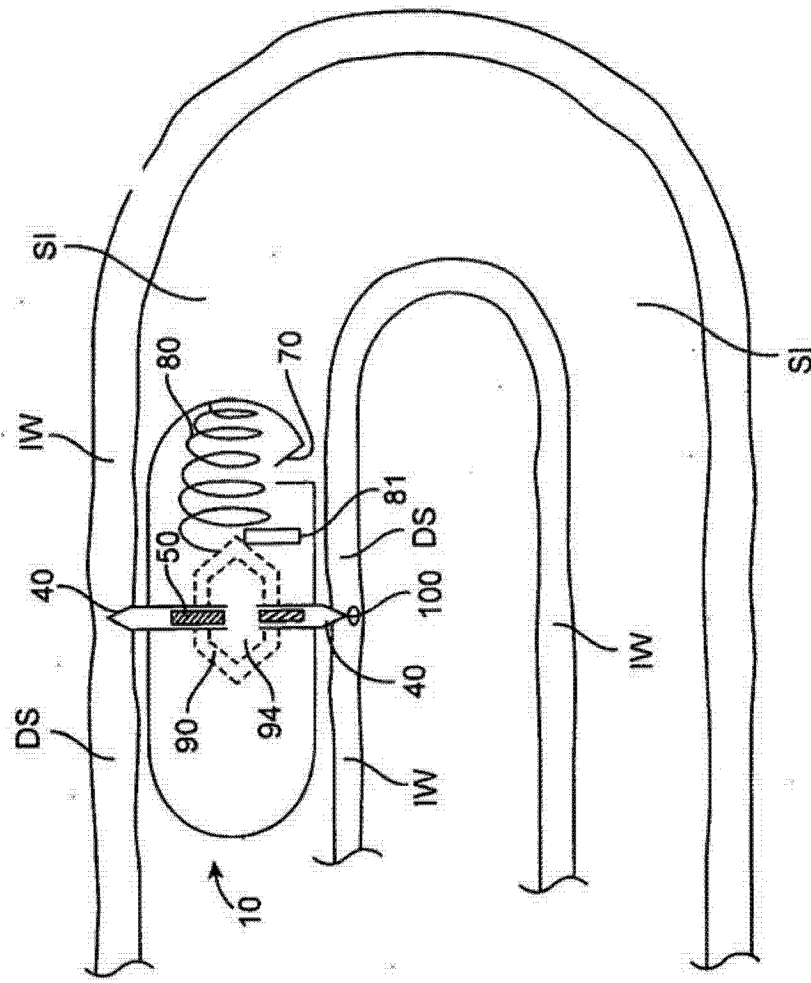


图 8b

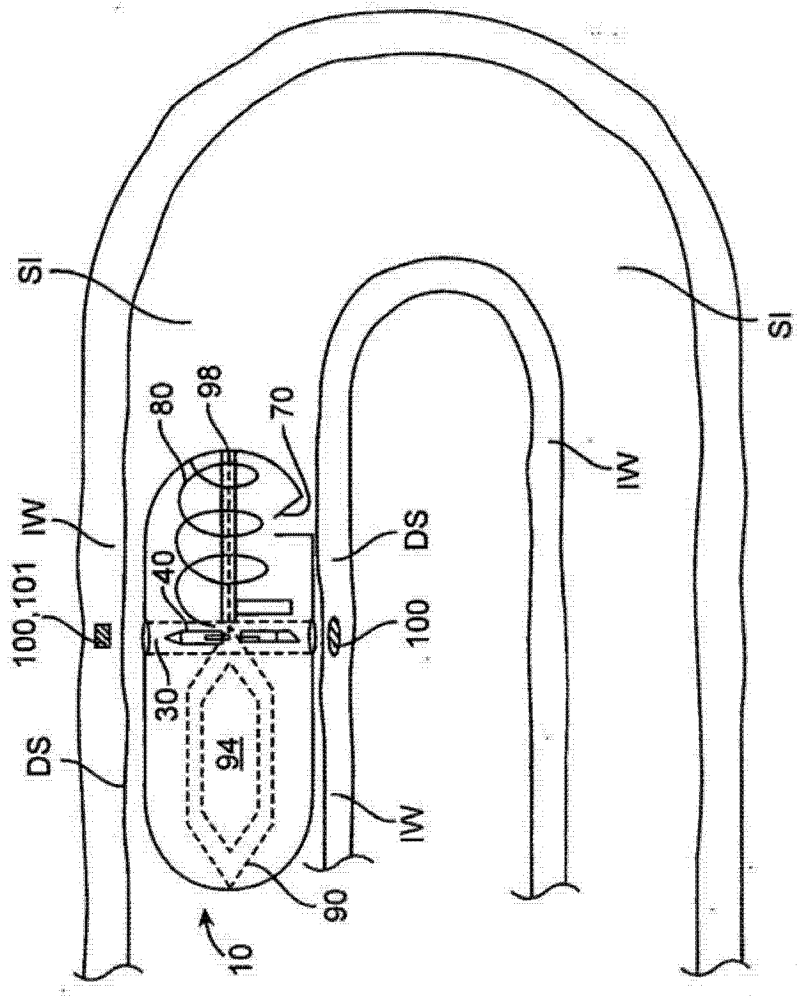


图 8c

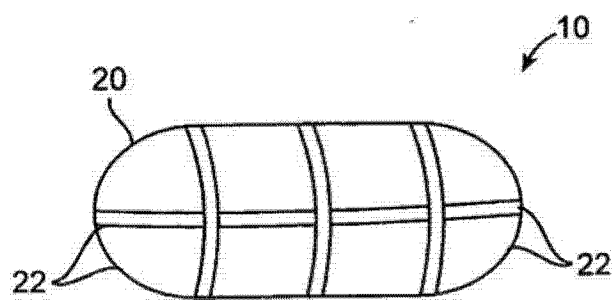


图 9a

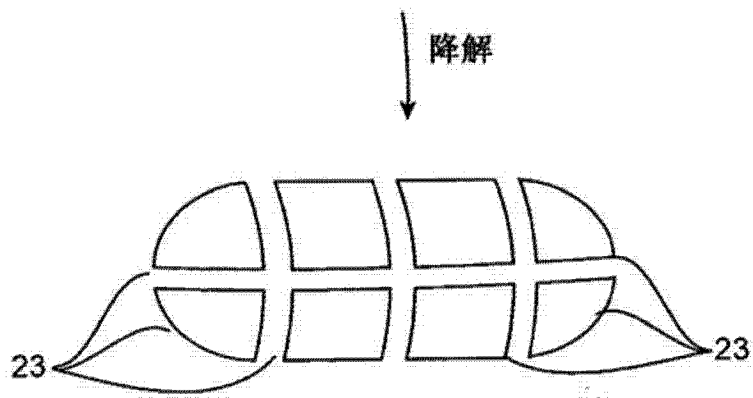


图 9b

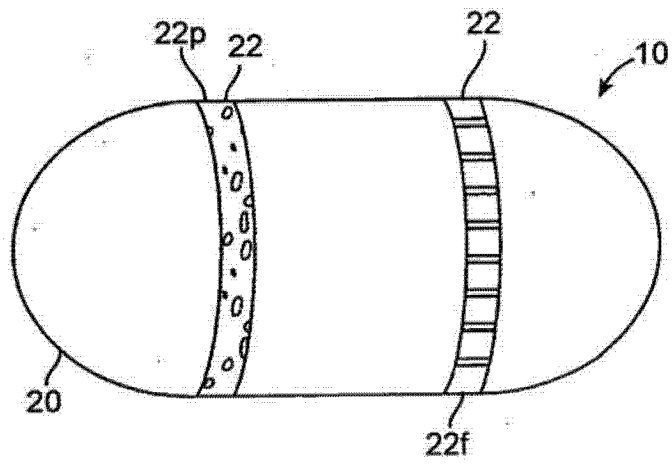


图 10

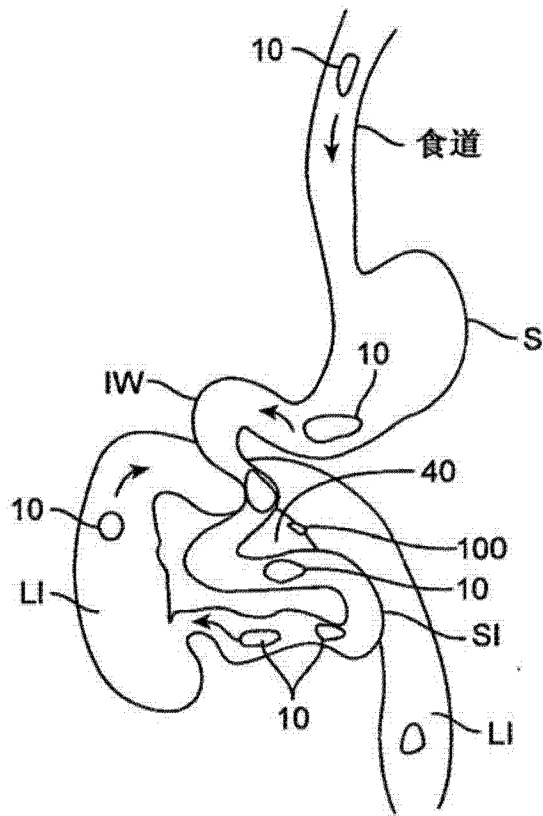


图 11

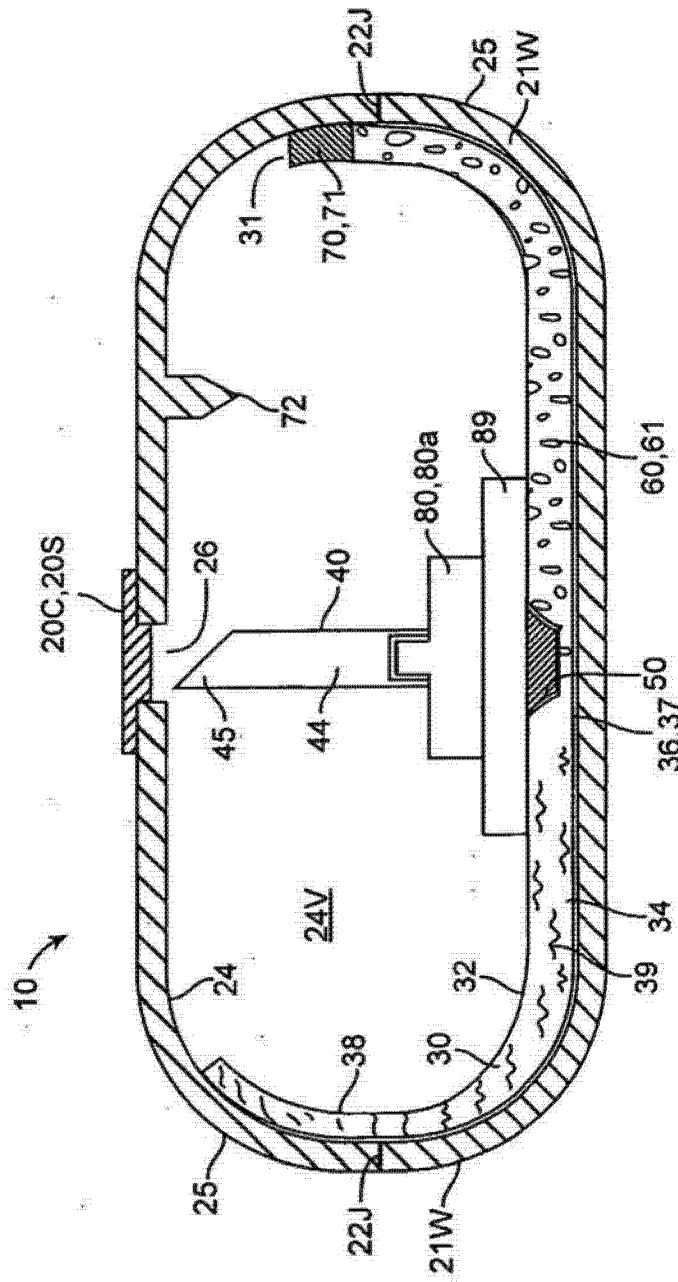


图 12

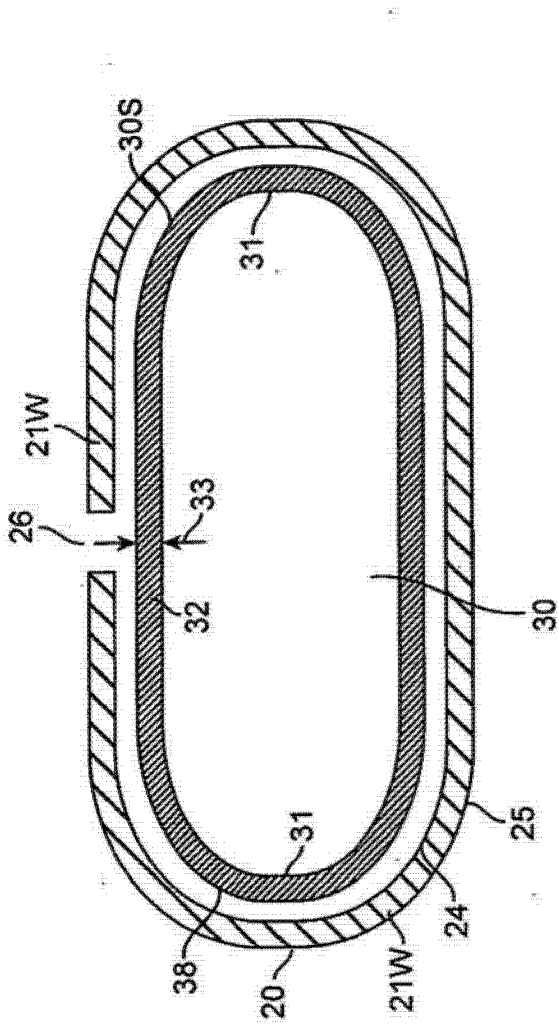


图 13

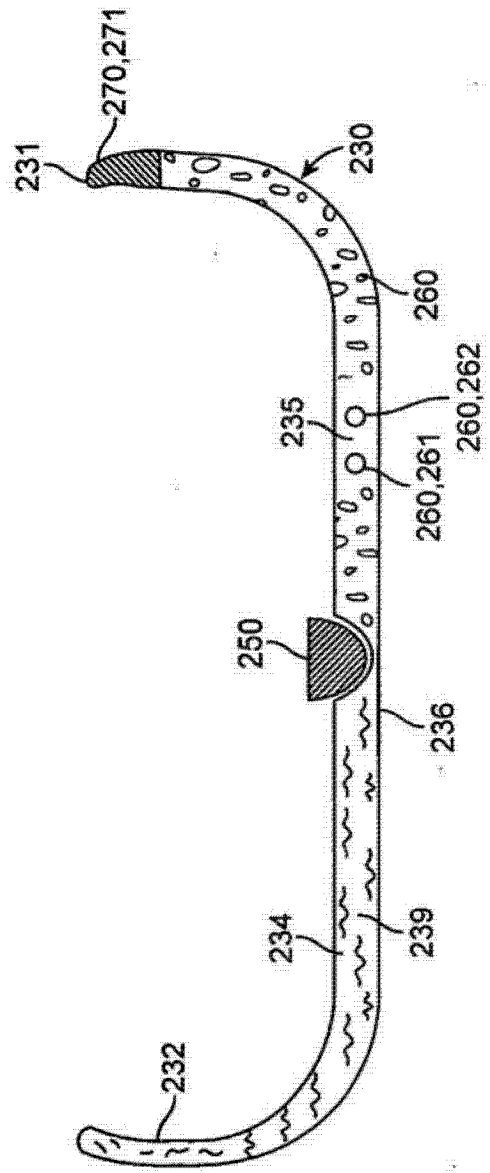


图 14a

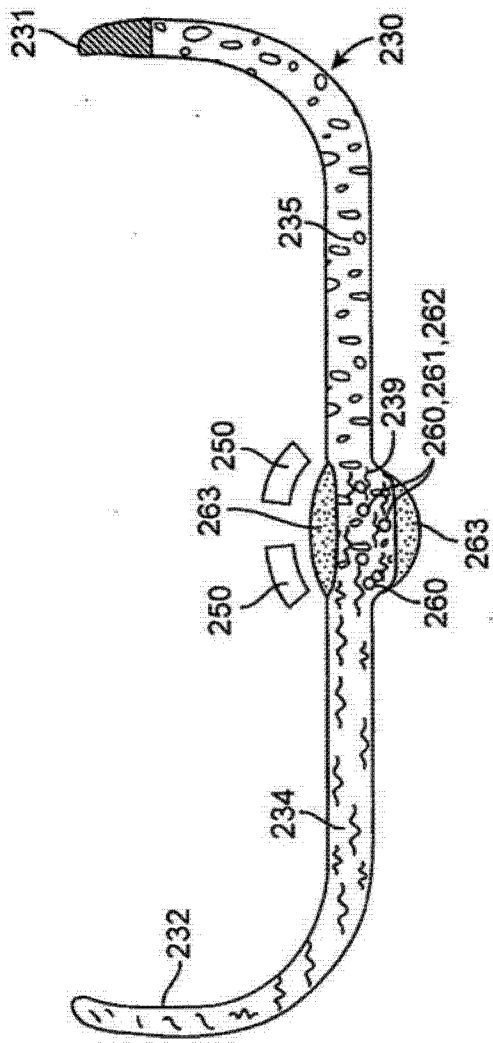


图 14b

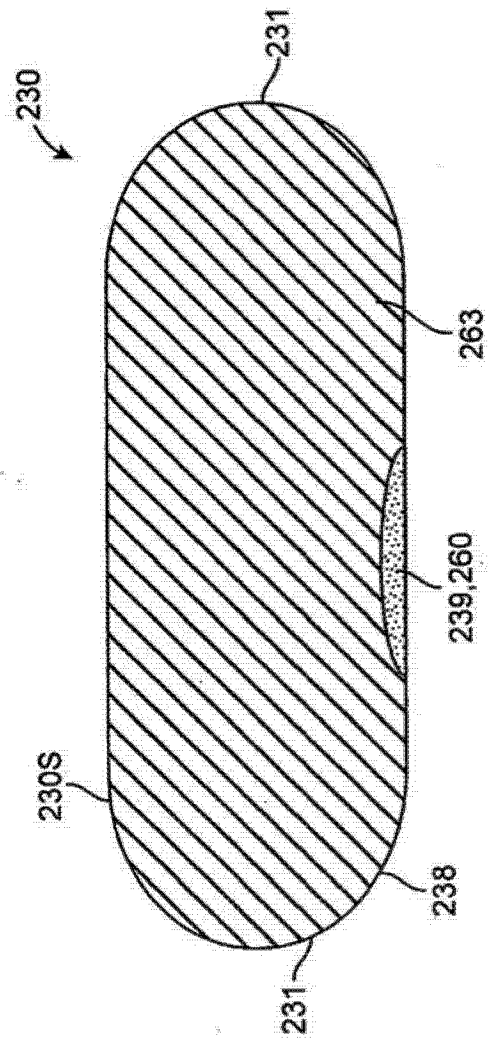


图 14c

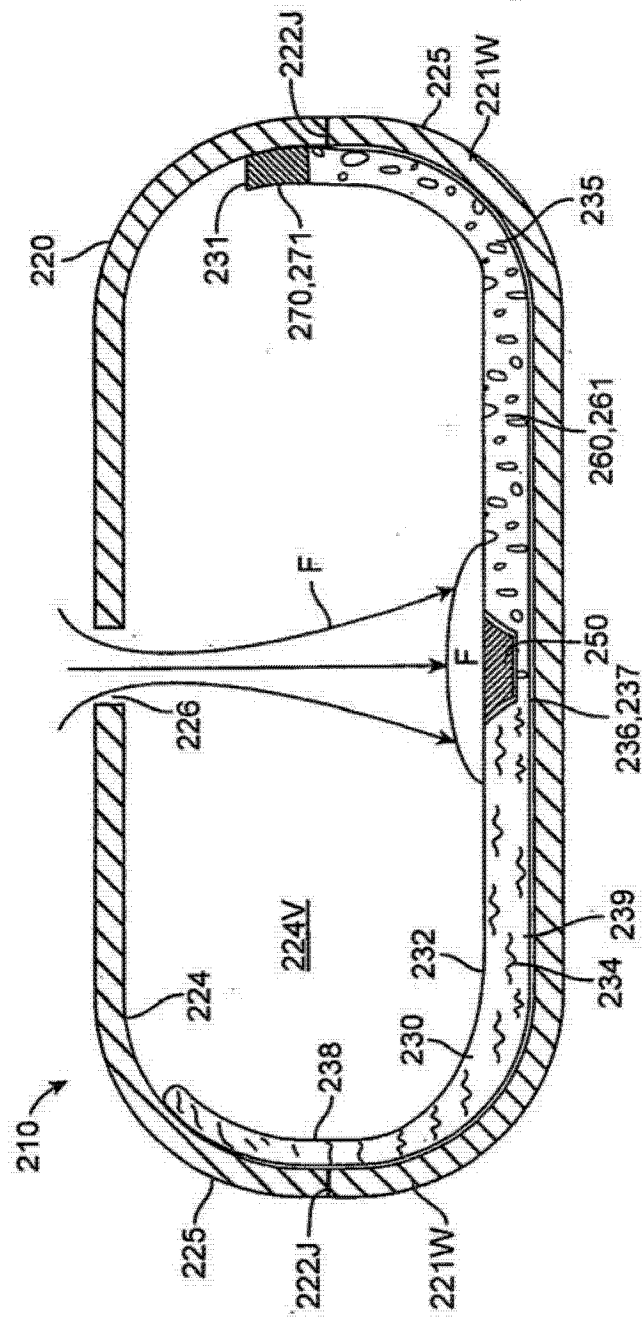


图 16b

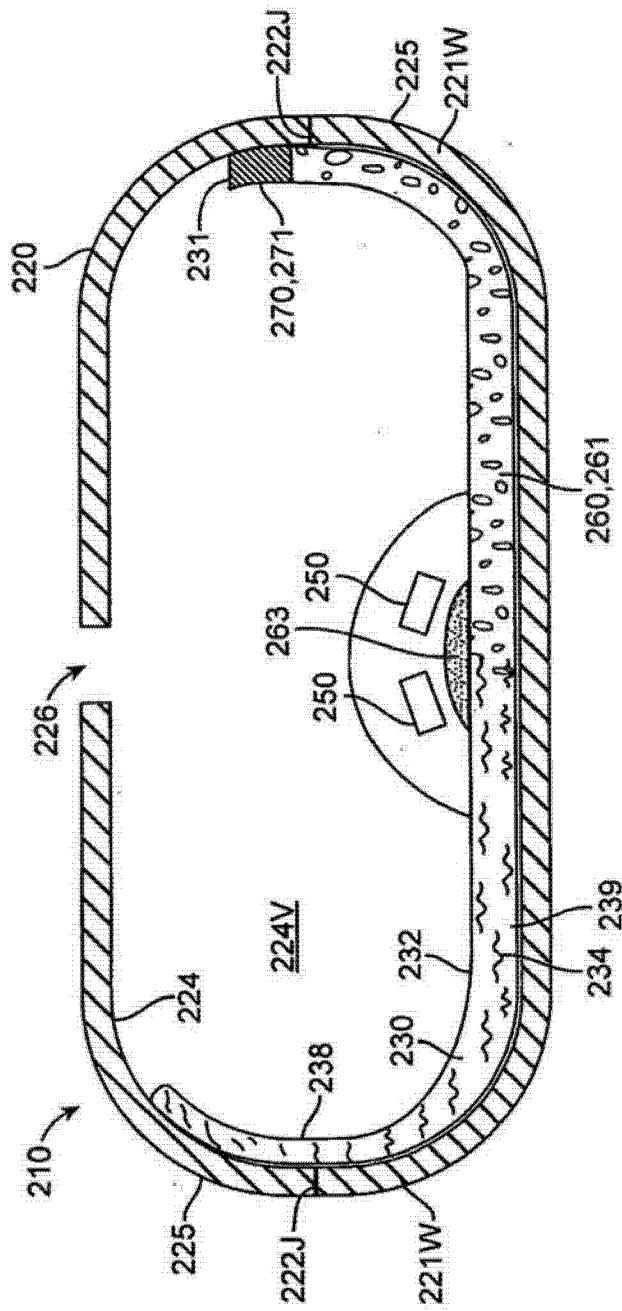


图 16c

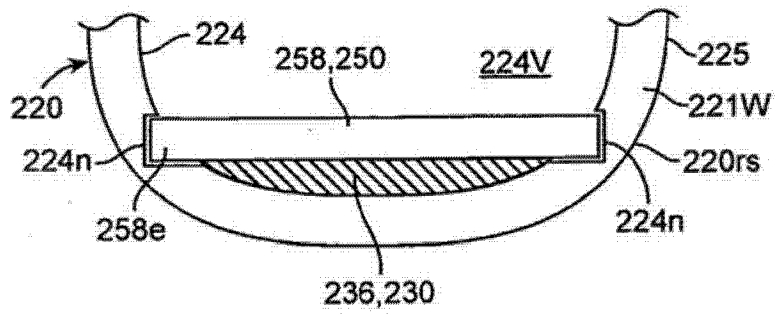


图 17a

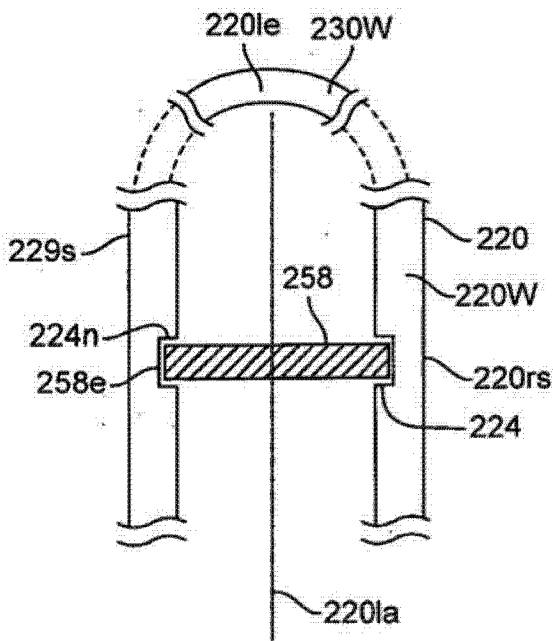


图 17b

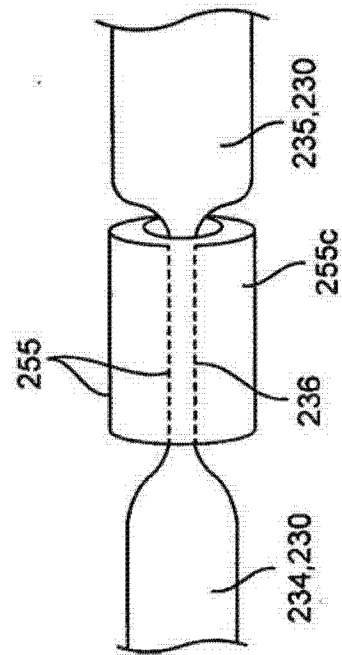


图 18

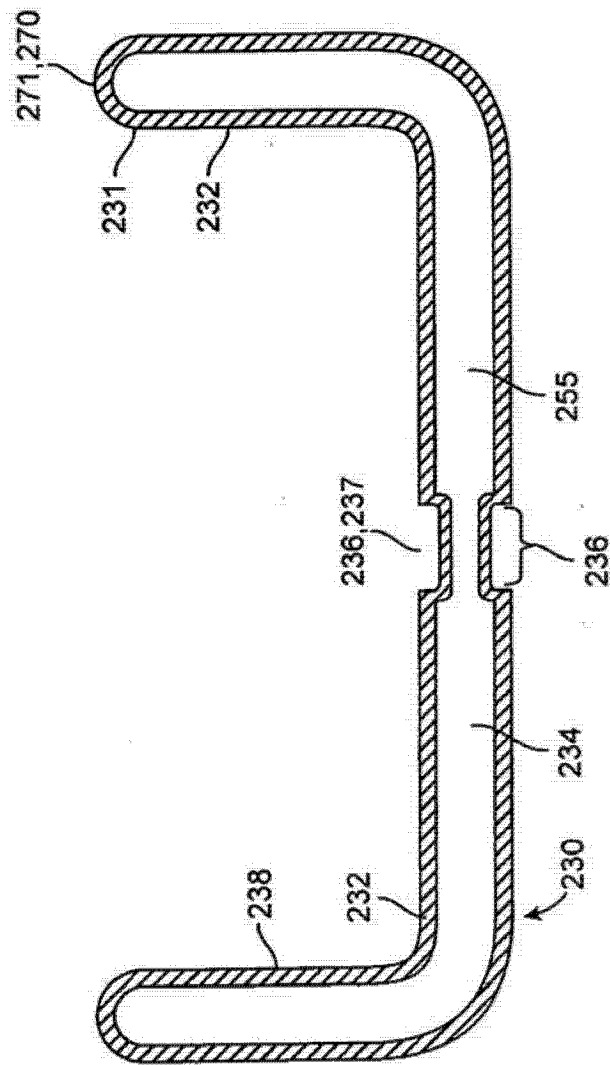


图 19a

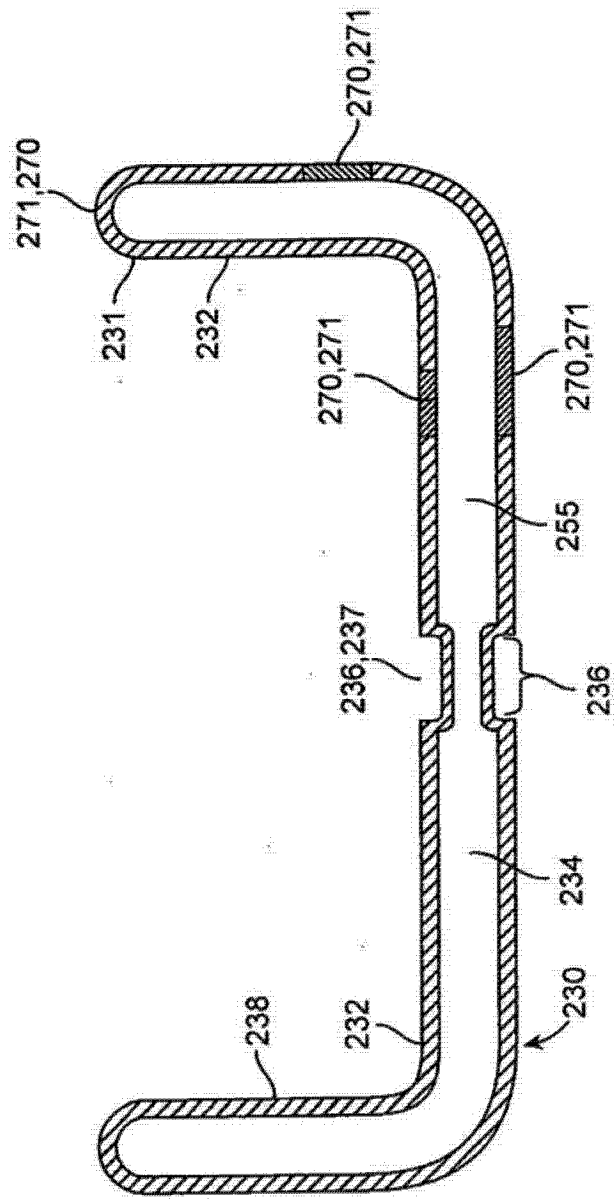


图 19b

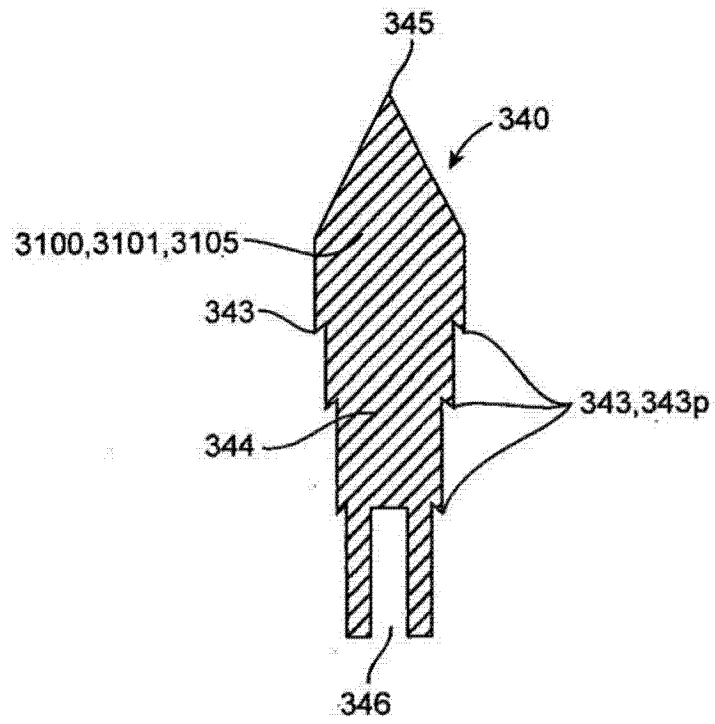


图 20a

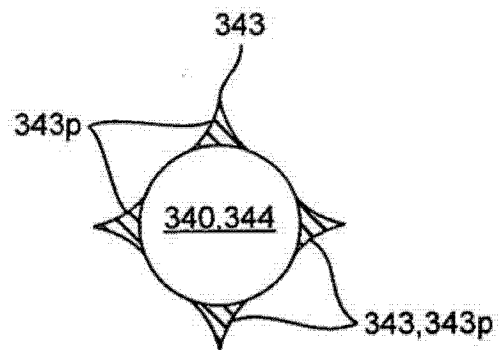


图 20b

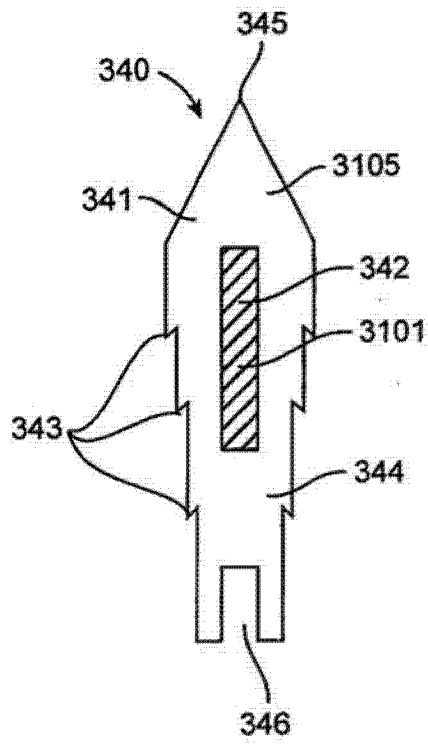


图 20c

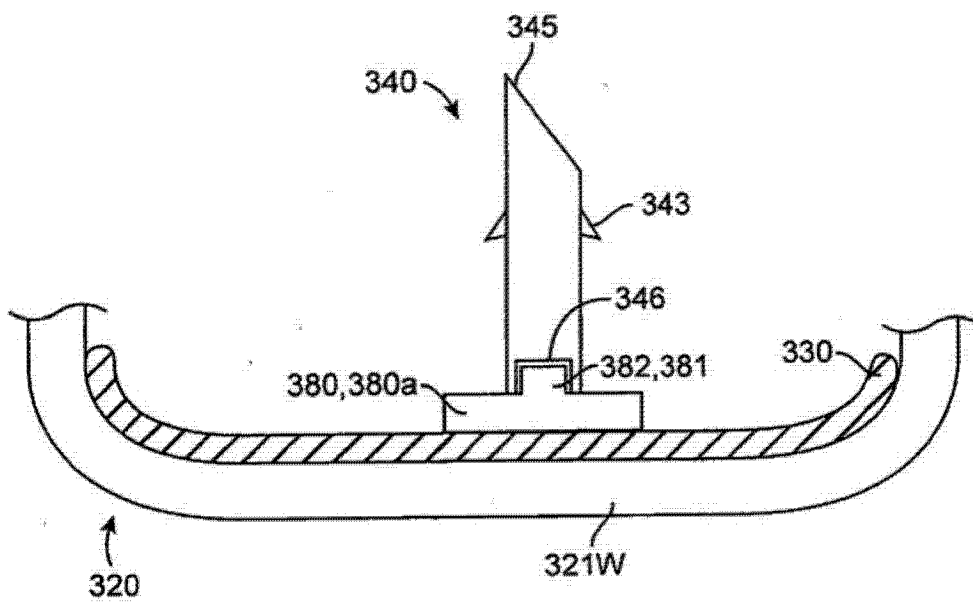


图 21a

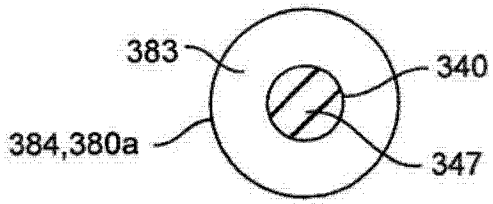


图 21b

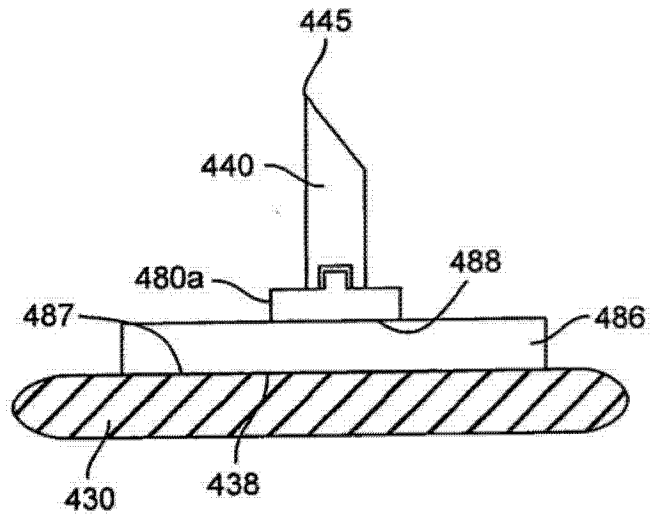


图 22a

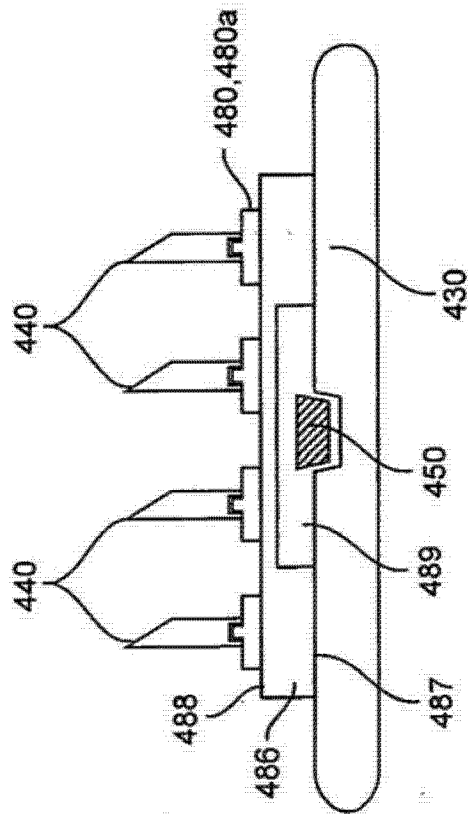


图 22b

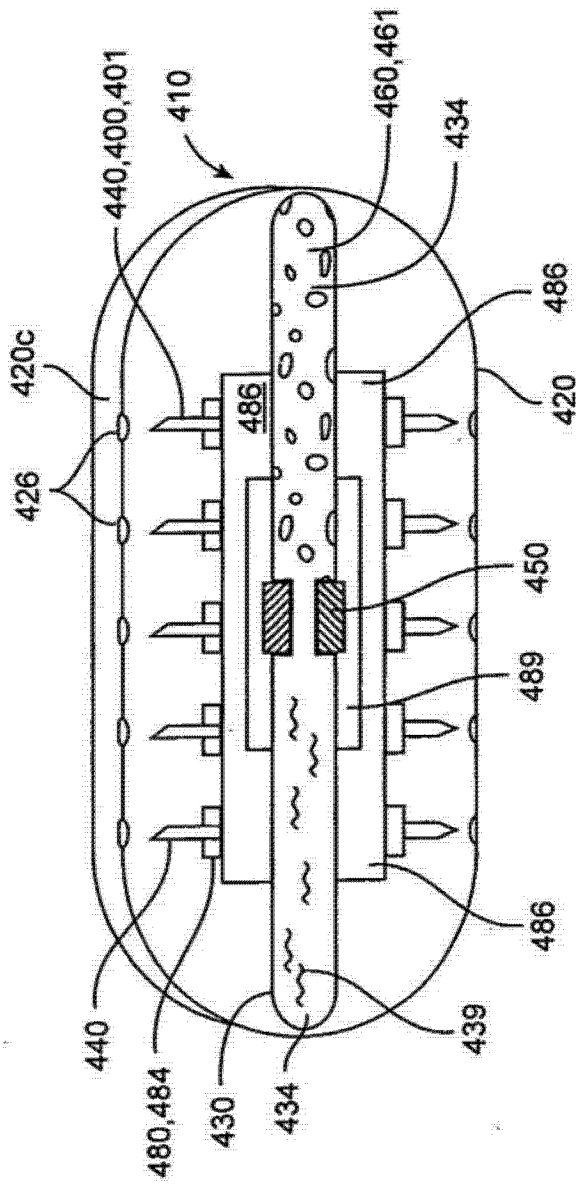


图 23a

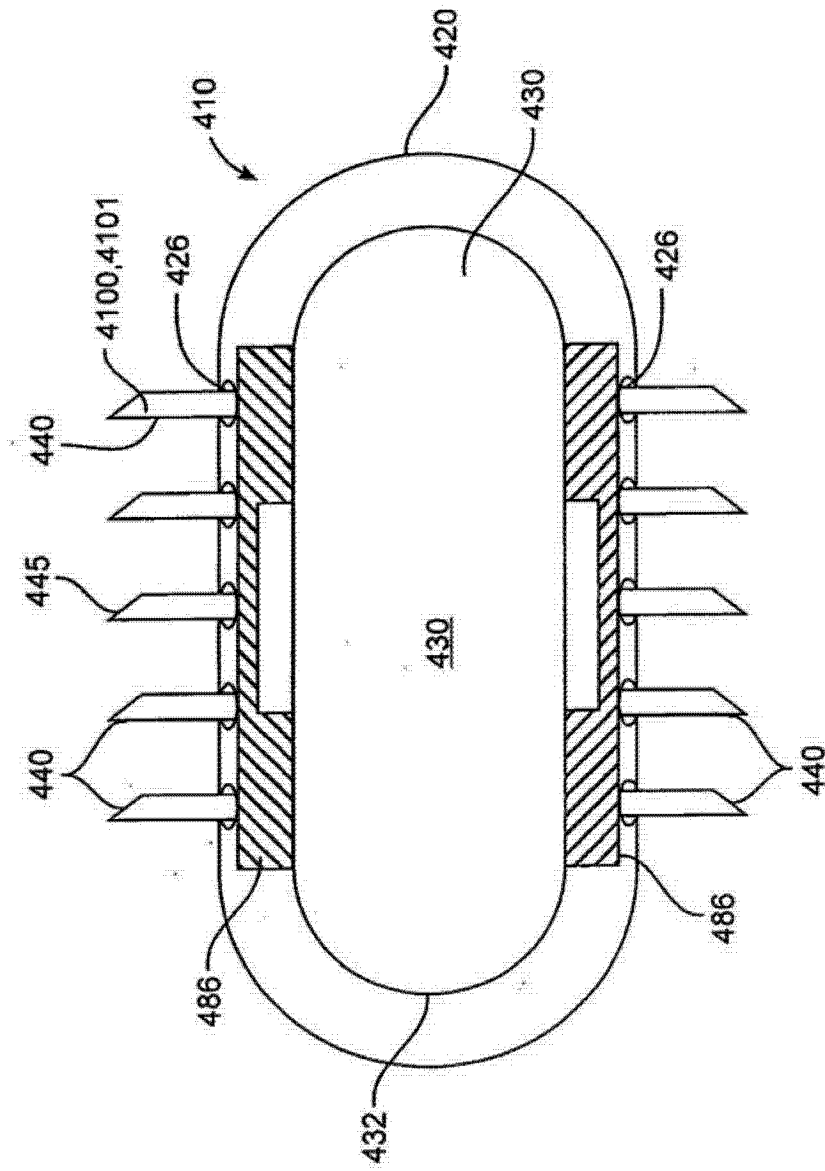


图 23b

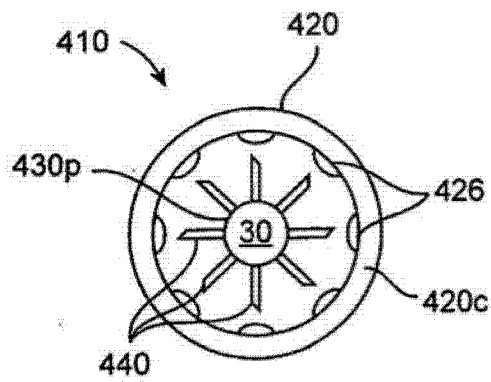


图 24a

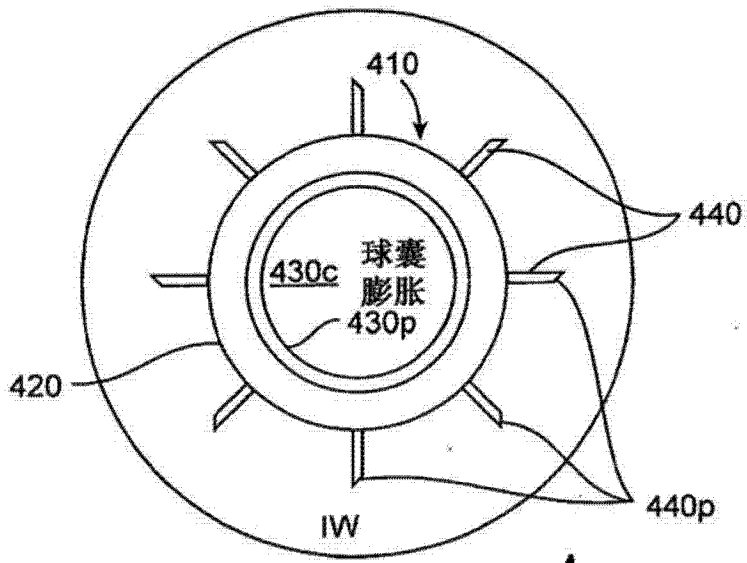


图 24b

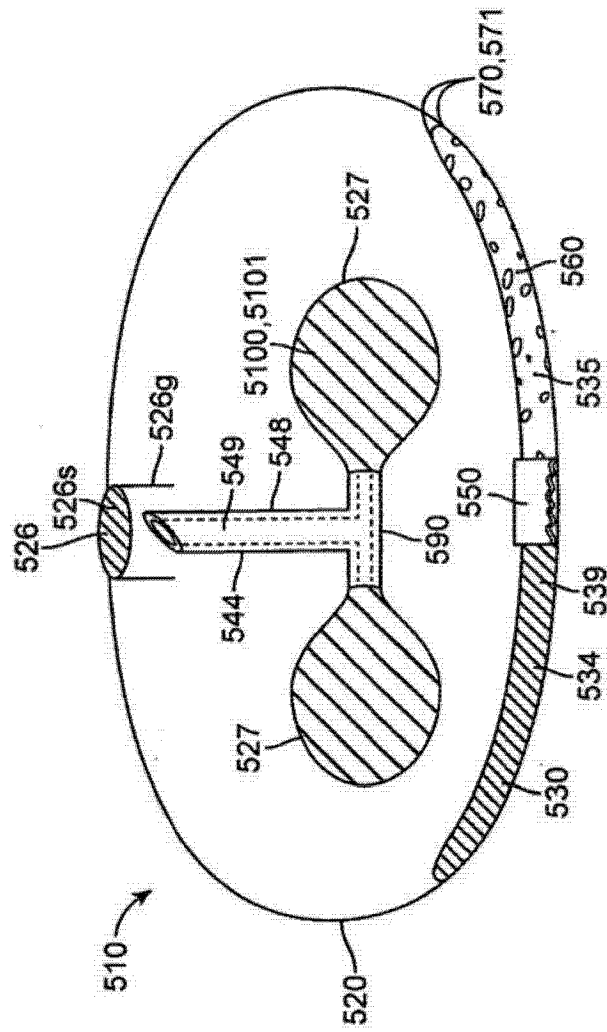


图 25a

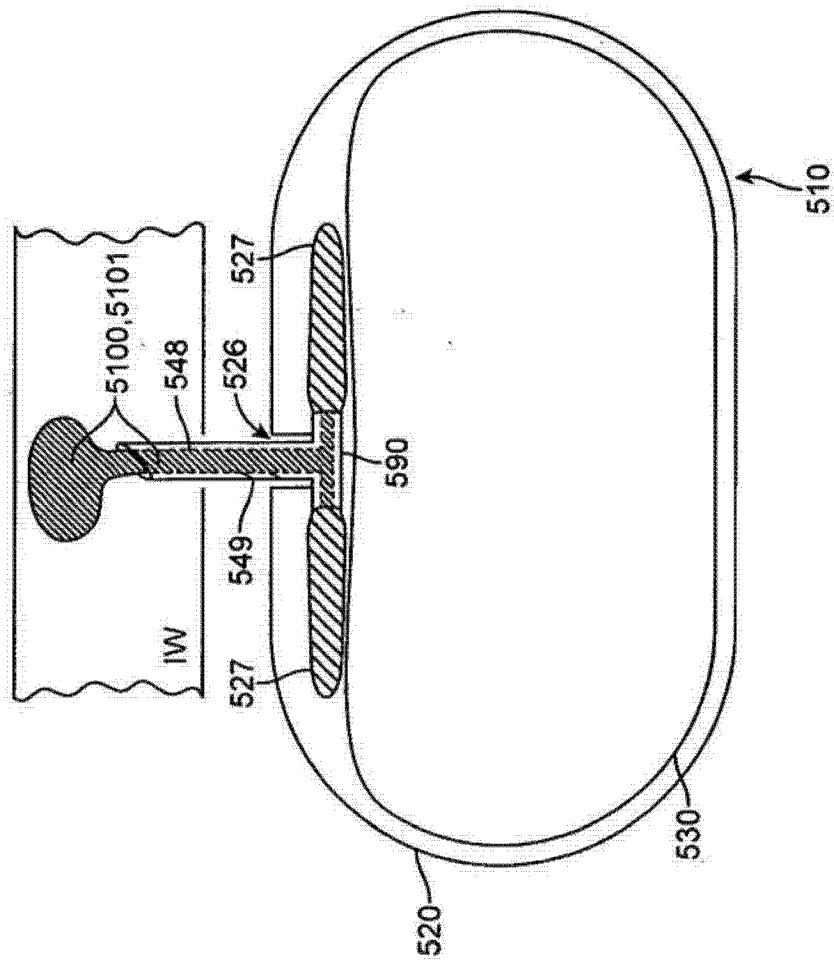


图 25b

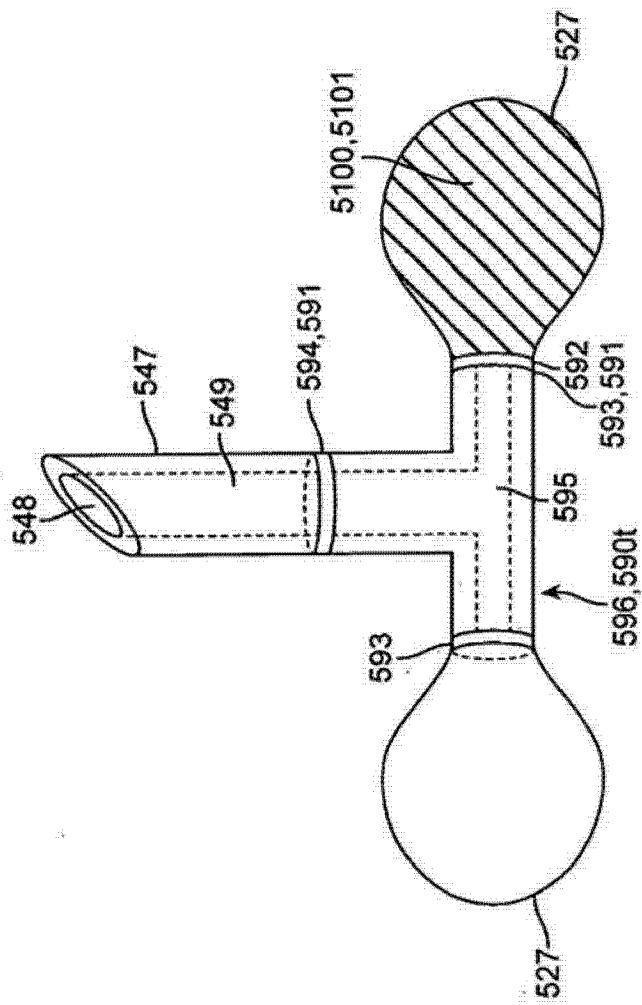


图 26

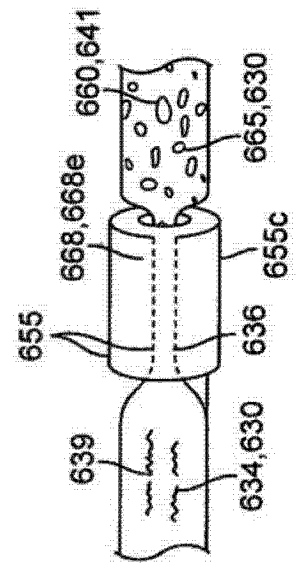


图 27a

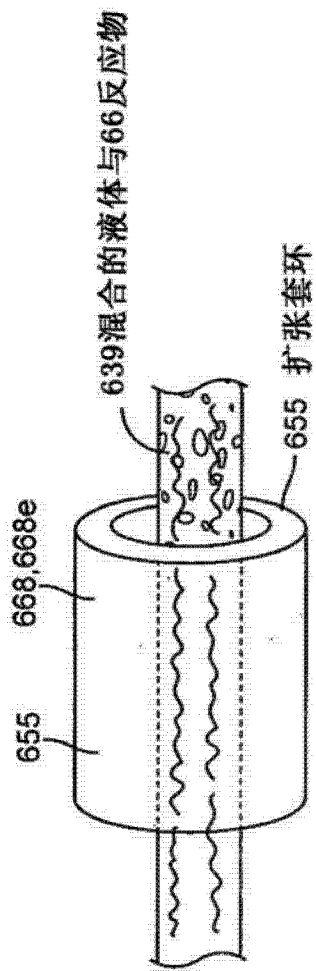


图 27b

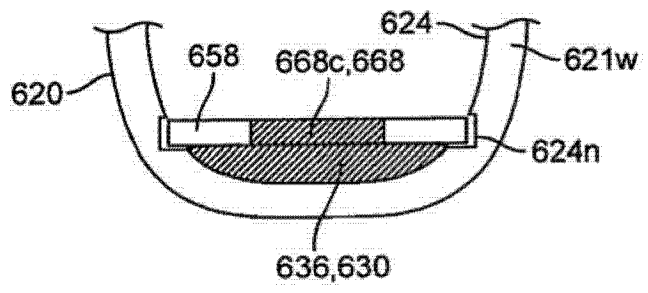


图 28a

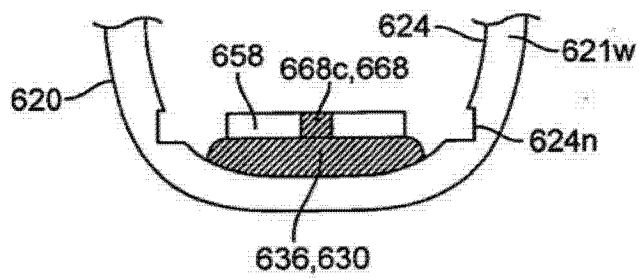
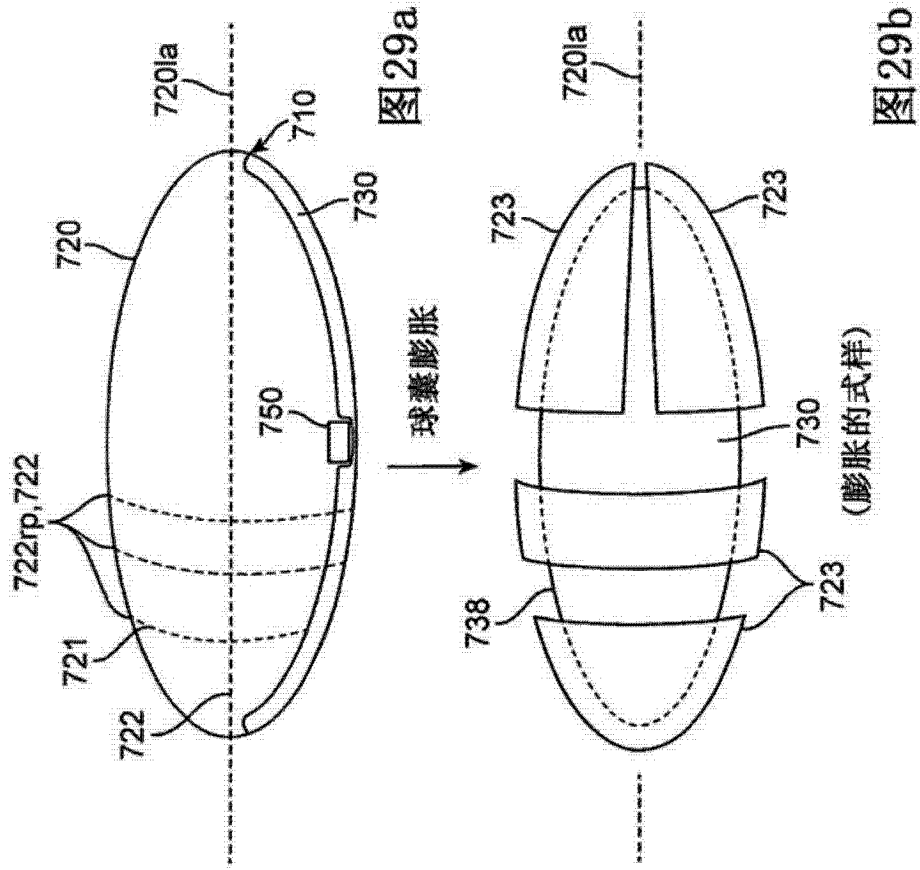


图 28b



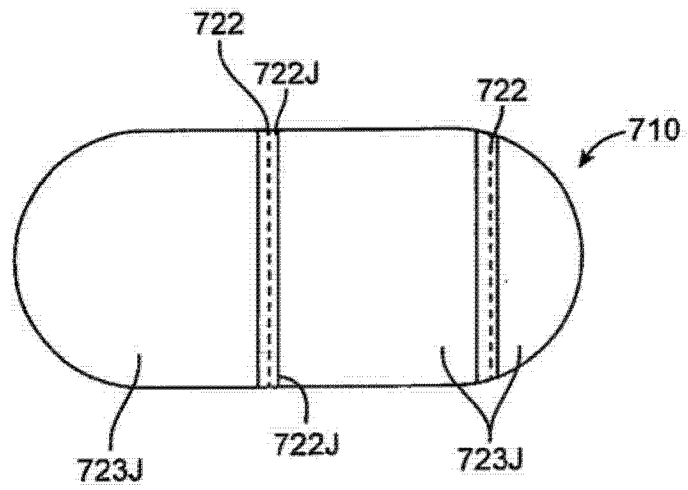


图 30