



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104066373 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201280067735. 5

H04B 1/02(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 11. 21

(30) 优先权数据

13/304, 260 2011. 11. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 07. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/066392 2012. 11. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/078411 EN 2013. 05. 30

(71) 申请人 普罗秋斯数字健康公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 霍曼·哈菲奇 雷蒙德·施密德特
郑爱玲

(74) 专利代理机构 北京弘权知识产权代理事务
所(普通合伙) 11363

代理人 李少丹 周晓雨

(51) Int. Cl.

A61B 5/07(2006. 01)

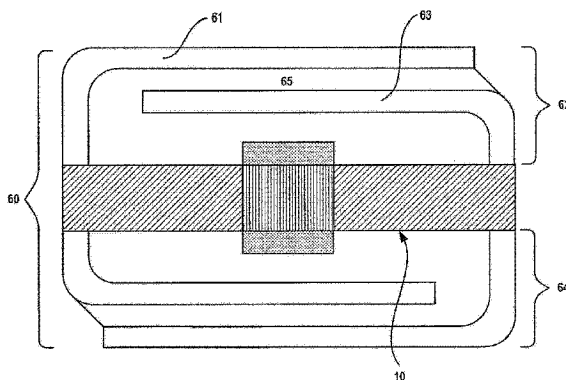
权利要求书2页 说明书27页 附图21页

(54) 发明名称

包括货架期稳定性组分的组合物

(57) 摘要

本发明提供包括货架期稳定性组分的组合物。在一些情况中,所述组合物是包括所述货架期稳定性组分和可摄入组分的可摄入组合物。本发明的各方面还包括制备和使用所述组合物的方法。



1. 一种组合物,其包括货架期稳定性组分,所述货架期稳定性组分与极小尺寸组分物理关联。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物是可摄入组合物,所述可摄入组合物包括所述货架期稳定性组分以及与所述可摄入组合物物理关联的可摄入组分。
3. 根据权利要求2所述的可摄入组合物,其中所述组合物还包括可摄入装置。
4. 根据权利要求3所述的可摄入组合物,其中所述可摄入装置是可摄入事件标记器。
5. 根据权利要求1所述的组合物,其中在温度范围在10至40°C、压力范围在0.5至2.0ATM、以及相对湿度范围在10至100%的条件下,所述可摄入组合物稳定1年或更长。
6. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述货架期稳定性组分包括水蒸汽脱敏剂。
7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述水蒸汽脱敏剂包括在与液体接触时快速破裂的保护屏障。
8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障包括单一材料的同质层。
9. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障包括两种或更多种不同材料。
10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料作为单个同质层或异质层存在。
11. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料作为多层结构存在。
12. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料表现出不同的水性介质溶解度。
13. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料表现出不同的水性介质物理性质。
14. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料包括第一材料和使所述第一材料增溶的第二材料。
15. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障包括脂质。
16. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障包括低熔点材料。
17. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障是电化保护屏障。
18. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障被构造成能够借助存在于所述组合物中的装置而破裂。
19. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障被构造成在可摄入组合物与水性液体接触时提供穿过所述保护屏障的水性液体通道。
20. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述保护屏障包括液体通道。
21. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述水蒸汽脱敏剂包括干燥剂。
22. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述极小尺寸组分是微电池。
23. 一种系统,包括:
可摄入组合物,其包括:
货架期稳定性组分;和
与所述货架期稳定性组分关联的可摄入组分;以及
被构造成接收与所述可摄入组分有关的通信的接收器。
24. 一种方法,其包括组合极小尺寸组分和货架期稳定性组分。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述极小尺寸组分是可摄入组分,且所述方法制备可摄入组合物。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述方法包括稳定关联所述可摄入组分和所述货架期稳定性组分。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述方法包括选自层压、压制、冲压、挤压、模制和涂覆中的一种或更多种方案。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述方法的至少一部分是自动化的。

包括货架期稳定性组分的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2011 年 11 月 23 日提交的美国专利申请序列号 13/304,260 的优先权；所述申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 已开发用于营养、治疗和非治疗用途的各种不同的可摄入组合物。不同类型的可摄入组合物的实例包括可经口摄入片剂、胶囊和液体。给定的可经口摄入调配物可以包括各种不同组分，如活性剂、载体材料（包括粘合剂、膨胀剂和其它赋形剂）、调味剂、着色剂等。最近，已开发出包括装置组分、如 RFID 标签或可摄入事件标记器的可摄入组合物。

[0005] 正如许多消费产品，可摄入组合物不是在使用的时间和地点制备。相反，它们一般是在一个或多个制造设施处制备，储存一段时间后运输到终端用户。收到时，终端用户可以再储存一段时间后才使用。

[0006] 在如上所述的多个储存期和甚至制备期期间，可摄入组合物的质量（例如有效性方面）可能在某种程度上劣化。例如，暴露于湿气、升高的温度、微生物和氧化剂，以及其它环境危害物，可能负面影响可摄入组合物的质量。因此，可摄入组合物的货架期稳定性是其制备和使用中的重要考虑因素。

[0007] 发明概述

[0008] 提供包括货架期稳定性组分的组合物。在一些情况中，所述组合物是包括货架期稳定性组分和可摄入组分的可摄入组合物。本发明的各方面还包括制备和使用所述组合物的方法。

附图说明

[0009] 图 1A 和图 1B 分别提供可摄入事件标记器 (IEM) 的一个方面的侧视图和俯视图；

[0010] 图 2 提供包括单层保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0011] 图 3 提供包括由两种不同材料的同质共混物制成的保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0012] 图 4 提供包括由两种不同材料的异质结构制成的保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0013] 图 5A 和图 5B 提供包括多层保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0014] 图 6 提供包括由两种不同材料的叉指结构制成的保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0015] 图 7 提供包括由两种不同材料的重叠结构制成的保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0016] 图 8 提供包括多层保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0017] 图 9 提供包括多层保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0018] 图 10 提供包括电化保护屏障的可摄入组合物的一个方面的侧视图；

[0019] 图 11 提供包括具有一个或多个流体通路的单层保护屏障的可摄入组合物的一

方面的侧视图；

[0020] 图 12 是将相异金属定位在相对端部的事件指示器系统的一个方面的框图表示；

[0021] 图 13 是将相异金属定位在同一端部并通过不导电材料加以分离的事件指示器系统的另一个方面的框图表示；

[0022] 图 14 示出当图 12 的事件指示器系统与导电液体接触并处于活动状态时穿过导电流体的电流路径的离子转移；

[0023] 图 14A 示出图 14 的相异材料的表面的分解视图；

[0024] 图 14B 示出具有 pH 传感器单元的图 14 的事件指示器系统；

[0025] 图 15 是用于图 12 和图 13 的系统中的控制装置的一个方面的框图图示；

[0026] 图 16 是可以存在于根据一个方面的接收器中的实施相干解调的解调电路的功能框图；

[0027] 图 17 图示在根据一个方面的接收器内的信标模块的功能框图；

[0028] 图 18 是可以存在于根据一个方面的接收器内的不同功能模块的框图；

[0029] 图 19 是根据一个方面的接收器的框图；

[0030] 图 20 提供在根据一个方面的接收器中的高频信号链的框图；和

[0031] 图 21 提供根据一个方面的可如何使用包括信号接收器和可摄入事件标记器的系统的图。

[0032] 发明详述

[0033] 提供包括货架期稳定性组分的组合物。在一些情况中，所述组合物是包括货架期稳定性组分和可摄入组分的可摄入组合物。本发明的各方面还包括制备和使用所述组合物的方法。

[0034] 组合物

[0035] 本发明的各方面包括具有与极小尺寸组分 (minimally dimensioned component) 在物理上关联的货架期稳定性组分的组合物。货架期稳定性组分就货架期稳定性组分使组合物的储存稳定性相比于缺少货架期稳定性组分的对照组合物以可量化的程度增强而言，将货架期稳定性赋予所述组合物的组分。受关注的货架期稳定性组分可以使组合物的货架期稳定性相比于合适对照以两倍或更大，如五倍或更大，包括十倍或更大，例如，二十五倍或更大的幅度来增强。货架期稳定性组分的存在允许组合物在制备期间或制备以后的长时间内稳定，其中当组合物维持在温度范围从 10 至 40°C，压力范围从 0.5 至 2.0ATM 和相对湿度范围从 10 至 100% 的条件下时，可摄入组合物可以在制备后稳定一年或更长，如两年或更长，包括五年或更长。“稳定”意指组合物的功能不会退化到使得组合物不再适合用于其预期目的的点。例如，如果组合物包括电路组分，例如，可摄入事件标记器（如下文更详细描述）或微电池，那么当储存在上述条件下时，所述电路组分会在制备和摄入之间的时间内继续针对其预期目的工作。如果组合物包括活性医药作用剂，那么储存期后的活性剂的量可以为存在于制备后的组合物中的初始量的 85% 或更大，如 90% 或更大，包括 95% 或更大，例如利用 HPLC 方案或可以将活性剂的量与任何退化副产物（如氧化副产物）区分的其它合适分析技术所确定的。

[0036] 极小尺寸组分可以在尺寸上变化，且在一些情况中具有 30mm 或更小，如 20mm 或更小，例如 10mm 或更小的最长尺寸。受关注的这些极小尺寸组分的体积也可以变化，其中在

一些情况中所述体积可以为 25mm^3 或更小,如 15mm^3 或更小,包括 10mm^3 或更小。受关注的极小尺寸组分是在储存期间易发生至少部分退化的组分。这些组分可以或可以不包括例如如下文更详细描述的电机组分。可以包括货架期稳定性组分的受关注组合物包括可摄入组合物、微电池等。

[0037] 可摄入组合物

[0038] 本发明的各方面包括可摄入组合物。在这些情况中,受关注的可摄入组合物包括可摄入组分和货架期稳定性组分。因为组合物可摄入,所以它们被构造成要被摄入或吞咽,例如,通过随意肌肉运动拖拉通过喉咙和食道而带到胃中。因此,组合物经过尺寸调整以使能够被摄入。在一些情况中,组合物具有 30mm 或更小,如 20mm 或更小,例如 10mm 或更小的最长尺寸。可摄入组合物的体积也可以变化,只要所述组合物适合摄入,其中在一些情况中体积可以为 25mm^3 或更小,如 15mm^3 或更小,包括 10mm^3 或更小。

[0039] 可摄入组分是被构造成用于摄入的可摄入组合物的一部分或局部。可摄入组分可以大幅变化且可以包括一种或多种子组分,例如,药学上可接受的固体载体(可以或可以不包括活性剂)、装置(可以或可以不包括电子电路)等。

[0040] 在一些情况中,可摄入组分包括药学上可接受的固体载体。药学上可接受的固体载体构造包括片剂和胶囊构造。虽然药学上可接受的固体载体可以具有固体构造,但固体构造可以包括液体组分,如存在于液体胶囊中的液体组分,所述液体胶囊包括存在于固体胶囊中的液体组分。在一些情况中,药学上可接受的固体载体被构造成将受控释放特性赋予与所述药学上可接受的固体载体关联的活性剂。受关注的药学上可接受的固体载体的实例可以参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第 17 版 (1985)。

[0041] 需要时,药学上可接受的固体载体可以包括活性剂。受关注的活性剂包括药物活性剂以及非药物活性剂,如诊断剂。用语“药物活性剂”(本文还称为药物)是指在与活生物(例如哺乳动物,如人)接触时产生生理结果(例如,有利或有用结果)的化合物或化合物的混合物。药物活性剂可以与诸如赋形剂、载体、稀释剂、润滑剂、粘合剂和其它调配助剂的组分以及封装或其它形式保护性组分区分。药物活性剂可以是能够调控活体中的生物过程的任何分子,以及其键合部分或片段。在某些方面,药物活性剂可以是用于疾病的诊断、治疗或预防或用作药剂的组分的物质。药物活性剂能够与活体中的目标相互作用。所述目标可以是许多不同类型的天然产生结构,其中受关注的目标包括细胞内和细胞外目标。这种目标可以是蛋白质、磷脂、核酸和类似物质,其中蛋白质尤其受关注。受关注的具体蛋白质目标包括但不限于:酶(例如,激酶、磷酸酶、还原酶、环氧酶、蛋白酶等)、包括参与蛋白间相互作用的域(如 SH2、SH3、PTB 和 PDZ 域)的目标、结构蛋白(例如肌动蛋白、微管蛋白等)、膜受体、免疫球蛋白(例如 IgE)、细胞粘附受体(如整合素等)、离子通道、跨膜泵、转录因子、信号蛋白和类似物质。受关注的活性剂的广义类别包括但不限于:心血管剂;疼痛减轻剂,例如止痛剂、麻醉剂、消炎剂等;神经作用剂;化学治疗(例如抗肿瘤)剂;神经学剂,例如抗惊厥剂等。存在于固体载体中的活性剂的量可以变化。在一些情况中,存在的活性剂的量可以在 0.01 至 100 重量%的范围内。

[0042] 药学上可接受的固体载体和可以或可以不包括在其中的活性剂被描述于以 WO/2006/116718 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2006/016370; 以 WO/2008/052136 公

开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/082563 ; 以 WO/2008/063626 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/024225 ; 以 WO/2008/066617 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/022257 ; 以 WO/2008/095183 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/052845 ; 以 WO/2008/101107 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/053999 ; 以 WO/2008/112577 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/056296 ; 以 WO/2008/112578 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/056299 ; 以 WO2009/042812 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/077753 ; 以 WO2009/070773 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/085048 ; 以 WO2009/111664 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/36231 ; 以 WO2010/005877 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/049618 ; 以 WO2010/019778 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/053721 ; 以 WO2010/045385 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/060713 ; 以 WO2010/057049 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/064472 ; 以 WO2010/068818 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/067584 ; 以 WO2010/075115 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/068128 ; 以 WO2010/080765 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020142 ; 以 WO2010/080764 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020140 ; 以 WO2010/080843 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020269 ; 以 WO2010/111403 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/028518 ; 以 WO2010/129288 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/032590 ; 以 WO2010/132331 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/034186 ; 以 WO2011/057024 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/055522 ; 以上申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0043] 作为对药理学上可接受的固体载体的补充或替代,可摄入组合物可以包括装置。术语“装置”是按照广义方式使用以指代针对特定目的而构造的机械和 / 或电组件,其中装置可以或可以不包括电路组分。

[0044] 受关注的装置是可摄入装置,例如,RFID 使能的装置 ; 可摄入事件标记器等。可摄入事件标记器 (IEM) 是经过尺寸调整以使可以摄入且包括标识符电路组分和 (任选地) 电流路径扩展器 (例如膜,在本文有时称为“裙座”) 的装置。为了阐明,IEM 的各个方面可以包括用于改变电导的控制装置 ; 以及部分电源。所述部分电源可以包括电耦合到所述控制装置的第一材料 ; 以及电耦合到所述控制装置并与所述第一材料电隔离的第二材料。

[0045] 在摄入时,IEM 接触导电液体,例如,胃液。当 IEM 与导电液体接触时,穿过第一材料与第二材料之间的导电液体形成电流路径。在材料之间建立的电压电势提供用于操作 IEM 的能量以及产生穿过导电液体和系统的电流流动。在一个方面,IEM 以直流模式操作。在替代方面,IEM 控制电流的方向以使电流的方向按周期反转,类似于交流电。穿过系统的电流路径受控制装置控制。电流路径的完成允许电流流动,转而接收器可以检测到电流的存在且识别系统已被激活和所要求的事件正在发生或已发生。

[0046] 在一个方面,所述两种材料在功能上类似于直流电源 (如电池) 所需的两个电极。导电液体用作完成电源所需的电解质。所描述的完成的电源由 IEM 的材料之间的电化学反应来定义并通过体液来启动。可以将完成的电源视作利用离子或导电溶液 (如胃液、血液或其它体液和一些组织) 中的电化学传导的电源。

[0047] 在某些方面,完成的电源或供电是由活性电极材料、电解质和非活性材料 (如集电器、包装等) 组成的电源。活性材料是具有不同电势的任何材料对。合适的材料不限于金属,且在某些方面,成对材料选自金属和非金属,例如,由金属 (如 Mg) 和盐 (如 CuI)

组成的对。就活性电极材料而言,具有合适不同的电势(电压)和低界面电阻的任何物质对-金属、盐或夹层化合物都是合适的。当需要时,在电源的材料与目标生理部位接触时由两种相异电化学材料提供的电压为 0.001V 或更高,包括 0.01V 或更高,如 0.1V 或更高,例如 0.3V 或更高,包括 0.5 伏特或更高,和包括 1.0 伏特或更高,其中在某些方面,所述电压在约 0.001 至约 10 伏特、如约 0.01 至约 10V 的范围内。

[0048] 受关注的阳极材料包括但不限于:镁、锌、钠、锂、铁及其合金,例如,Al 和 Zn 与 Mg 的合金,其可以或不夹有各种不同材料,如具有 Li、K、Ca、Na、Mg 和类似物质的石墨。受关注的阴极材料包括但不限于,铜盐,如铜的碘盐、氯盐、溴盐、硫酸盐、甲酸盐; Fe^{3+} 盐,例如正磷酸盐、焦磷酸盐等。可以用非金属来掺杂金属中的一种或两种,例如以增强电池的电压输出。在某些方面,可以用作掺杂剂的非金属包括但不限于:硫、碘和类似物质。在某些方面,电极材料是碘化亚铜(CuI)或氯化亚铜(CuCl)作为阳极且金属镁(Mg)或镁合金作为阴极。本发明的各方面使用对人体无害的电极材料。

[0049] 就电流签名而言,电流签名可以将一类可摄入事件标记器与其它类型区分,或可以是普遍唯一的,如电流签名类似于与任何其它个体的任何其它指纹区别的人类指纹,并因此在普遍层面上识别个体。在各个方面,控制电路可以生成各种不同类型的通信,包括但不限于:RF 信号、磁信号、传导(近场)信号、声信号等。

[0050] 在各个方面,IEM 还可以包括电流路径扩展器,如膜,其例如在传输元件对之间产生比实际偶极长度更大的虚拟偶极长度。除了控制材料之间的电流路径的长短外,还将膜(本文有时称为“放大器”或“裙座”)用于增大电流路径的“长度”,并因此用于提升导电路径,如 2009 年 3 月 26 日以“In-Body Device with Virtual Dipole Signal Amplification”为标题公开的美国专利申请公开第 US2009-0082645A1 号以及 2011 年 7 月 12 日以“Communication System with Partial Power Source”为标题的美国专利第 7,978,064 号所公开的,所述文献以引用其全文的方式并入本文。

[0051] 接收器,本文有时称为“检测器”,可以检测通信,例如电流。接收器可以不需要装置与通信的接收器(本文有时称为检测器)之间的任何额外电缆或硬线连接。

[0052] 在受关注的可摄入组合物中,IEM 可以按照某些方式稳定关联到另一可摄入组分,例如,药学上可接受的载体组分(例如,如上所述的组分)。“稳定关联”意指 IEM 和第二可摄入组分(例如药学上可接受的固体组分)不相互分离,至少直至例如通过摄入而被给予对其有需要的受试者。当 IEM 经过尺寸调整以使可以摄入时,对其进行大小调整以使其可以放入哺乳动物(例如人或动物)口中并吞咽。在一些情况中,本发明的 IEM 具有 30mm 或更小,如 20mm 或更小,包括 5mm 或更小的最长尺寸。

[0053] 受关注的可摄入事件标记器的各个方面(包括用于其制造的方案)被描述于以 WO/2006/116718 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2006/016370;以 WO/2008/052136 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/082563;以 WO/2008/063626 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/024225;以 WO/2008/066617 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/022257;以 WO/2008/095183 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/052845;以 WO/2008/101107 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/053999;以 WO/2008/112577 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/056296;以 WO/2008/112578 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/056299;以 WO2009/042812 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/077753;以 WO2009/070773 公

开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/085048 ; 以 W02009/111664 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/36231 ; 以 W02010/005877 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/049618 ; 以 W02010/019778 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/053721 ; 以 W02010/045385 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/060713 ; 以 W02010/057049 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/064472 ; 以 W02010/068818 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/067584 ; 以 W02010/075115 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/068128 ; 以 W02010/080765 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020142 ; 以 W02010/080764 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020140 ; 以 W02010/080843 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020269 ; 以 W02010/111403 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/028518 ; 以 W02010/129288 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/032590 ; 以 W02010/132331 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/034186 ; 以 W02011/057024 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/055522 ; 以上申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0054] 在某些方面,可摄入事件标记器在给予受试者时会破裂。因此,在某些方面,组合物在例如通过摄入、注射等递送给身体后会被物理破坏,例如,溶解、降解、侵蚀等。这些方面的组合物区别于被构造成要被摄入并基本上经受得住运输穿过胃肠道(如果不是完全地经受得住,也是完好的)的装置。

[0055] 图 1A 提供受关注的 IEM 的方面的视图,所述 IEM 具有呈膜形式的电流扩展器,所述膜延伸超出信号传输元件的外边缘以提供具有比信号传输元件之间的实际偶极更长的长度的虚拟偶极。如图 1A 中所示, IEM10 包括集成电路 12,所述集成电路 12 具有第一电化学材料 14(可以包括两个不同材料层)和第二电化学材料 16。还示出盘形膜 15。图 1B 提供图 1A 中示出的 IEM 的俯视图,其示出第一电化学材料 14 的盘形和第一电化学材料在盘形膜 15 中心的定位。膜的边缘可延伸超出电极的边缘的距离可以变化,且在某些方面为 0.05mm 或更大,例如 0.1mm 或更大,包括 1.0mm 或更大,如 5.0mm 或更大和包括 10mm 或更大,其中在某些方面可以不超过 100mm。

[0056] 如在图 1A 至图 1B 中示出的方面可看出的,第一电化学材料和第二电化学材料可以具有任何适宜形状,例如,正方形、盘形等。盘形膜 15 是平坦盘形结构,其中膜的边缘延伸超出第一电化学材料和第二电化学材料的边缘。在所示出的方面,膜的半径比第一电化学材料和第二电化学材料的半径长例如 1mm 或更多,如 10mm 或更多。

[0057] 膜可以根据需要具有“二维”或“三维”构造。受关注的膜构造还被描述于以 W02009/042812 公开的 PCT 申请序列号 US2008/077753、以 W02010/080765 公开的 PCT 申请序列号 US2010/020142、以及以 W02010/129288 公开的 PCT 申请序列号 US2010/032590 ; 以上申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0058] 膜可以由许多不同材料制成,其中膜可以由单一材料制成,或是两种或更多种不同类型的材料的复合物,如下文更详细描述。在某些方面,膜可以具有足以耐受胃肠(GI)道典型的机械力而不自我折叠和丧失其形状的机械强度。这种所需的机械强度可以被选择为至少持续经过通信期,所述通信期可以为 1 秒或更长,如至少 1 分钟或更长,最多 6 小时或更长。在某些方面,所需的机械强度被选择为延续至少经过 1 至 30 分钟范围内的时间。可以通过恰当选择聚合物和/或填充物或通过机械设计(例如,多层的层压,或放大器表面的曲率)来实现所需的机械强度以增大最终结构的机械强度。

[0059] 本发明的膜是电绝缘膜。因此,制造膜的材料是电绝缘材料。给定的材料如果具有比装置操作的介质(例如胃液)大两倍或更大,如比装置操作的介质大十倍或更大,包括100倍或更大的电阻率,那么其是电绝缘的。

[0060] 当需要时,活性剂(例如如上所述的)可以存在于 IEM 组分的一个或多个中,例如在电化学材料、支撑物、膜等中。这些构造的实例被描述于以 W02010/129288 公开的 PCT 申请序列号 US2010/032590;其公开内容是以引用的方式并入本文。

[0061] 其它极小尺寸组分

[0062] 本发明的各方面还包括不一定可摄入的组合物。如上概述的,这种组合物可以包括与极小尺寸组分在物理上关联的货架期稳定性组分(例如,如上概述的和在下文更详细描述)。虽然极小尺寸组分可以例如如上所述来变化,然而在一些情况中,极小尺寸组分是微电池。受关注的微电池可以包括“全固体”电池,且可以包括电池的组分,如在例如如上所述的极小尺寸结构中的集电器、正极和负极、电解质。在一些情况中,受关注的微电池是薄膜,其可以通过沉积,如物理气相沉积(PVD)或化学气相沉积(CVD)获得。微电池可以采取各种不同的构造,例如但不限于:芯片构造、圆柱形构造、球形构造、盘形构造等,其中可以基于预期应用、制备方法等来选择特定构造。在某些实施方案中,微电池经过尺寸调整以具有在约 0.05mm 至约 1mm,如约 0.1mm 至约 0.2mm 的宽度;约 0.05mm 至约 1mm,如约 0.1mm 至约 0.2mm 的长度,以及约 0.1mm 至约 1mm,如约 0.05mm 至约 0.3mm,包括约 0.1mm 至约 0.2mm 的高度。在某些实施方案中,微电池为 1mm^3 或更小,如 0.1mm^3 或更小,包括 0.2mm^3 或更小。

[0063] 货架期稳定性组分

[0064] 如上概述,受关注的组合物的方面是货架期稳定性组分。货架期稳定性组分是使组合物的货架期稳定性相比于例如如上所述的合适对照增强的组合物成分。货架期稳定性组分可以大范围变化,且可以或可以不与组合物的一种或多种其它组分(例如药学上可接受的固体载体、可摄入事件标记器、微电池等)整合。此外,给定的组合物可以根据需要而包括单一的货架期稳定性组分或两种或更多种不同的货架期稳定性组分。不同类型的受关注的货架期稳定性组分的实例包括但不限于:水蒸汽脱敏剂(例如,保护屏障、干燥剂等)、赋予货架期稳定性的电化学材料变体、抗氧化剂、稳定剂或其组合等。

[0065] 受关注的货架期稳定性组分为水蒸汽脱敏剂。水蒸汽脱敏剂为降低可摄入组分或其部分对可以存在于可摄入组合物的环境中的水蒸汽的危害作用的敏感度的组分。危害作用是暴露于水蒸汽的有害结果,其中这种作用的实例包括材料的损失或化学变化、颜色改变、性能损失等。危害作用下降的幅度可以变化,且可以为 5% 或更大,如 10% 或更大,包括 25% 或更大。用于确定这种幅度的特定方案可以根据受关注的特定危害作用而变化。受关注的水蒸汽脱敏剂包括但不限于:保护屏障、水蒸汽封存剂等。

[0066] 在一些情况中,水蒸汽脱敏剂为保护屏障。受关注的保护屏障包括充当对水蒸汽从可摄入组合物的一部分通向另一部分,例如从可摄入组合物的外部通向可摄入组合物的另一个区域(例如容置 IEM10 的内部位置)的通道障碍、阻碍或妨碍的任何结构或元件。受关注的保护屏障为当与液体,如水性液体,例如胃液接触时快速破裂的那些屏障。“快速破裂”意指与液体接触时,屏障按照一些方式折损,使得其在有限时间,例如 60 分钟或更短,如 15 分钟或更短,包括 2 分钟或更短时间内不再作为完整屏障工作。保护屏障可以根据许

多不同机制,如物理破裂、溶解等而破裂。

[0067] 保护屏障可以根据需要来封闭整个可摄入组合物或其组分(例如, IEM10),或只存在于可摄入组合物或其组分的一部分(例如,一个或多个表面)上。给定的屏障的尺寸可以变化,且在一些情况中,所述屏障具有 10 μm 或更大,如 25 μm 或更大,包括 50 μm 或更大的厚度。在一些情况中,所述厚度在 10 至 1000 μm , 如 25 至 500 μm , 包括 50 至 200 μm 的范围内。保护屏障可以具有各种不同构造,从单一材料的同质层到两种或更多种材料的异质层,以至两种或更多种材料的多层结构。现将更详细描述各类受关注的保护屏障的实例。

[0068] 图 2 提供包括由单一材料制成的单层保护屏障和 IEM 装置 10 的可摄入组合物的侧视图。在图 2 中,可摄入组合物 22 包括例如如图 1A 和图 1B 中描述的 IEM 组分 10,以及存在于 IEM10 的相对侧面上且各自呈单个同质层形式的第一保护屏障 24 和第二保护屏障 26。每个保护屏障的厚度可以变化,其中在一些情况中所述厚度在 25 至 500 μm , 包括 50 至 200 μm 的范围内。每个保护屏障可以包括单一材料,或是两种或更多种不同材料的同质混合物,如下文更详细描述。

[0069] 可以将各种不同材料用于保护屏障(例如保护层 24 和保护层 26)中,其中受关注的材料是将疏水性赋予所述层以使所述层用作合适的水蒸汽脱敏剂的那些材料。除了在与液体接触前用作水蒸汽屏障外,保护屏障还可以由当与液体接触时将所需的快速可破裂性赋予保护屏障的材料制成。

[0070] 受关注的材料包括但不限于,在室温下为固体、适合摄入、无毒且在体内温度(例如,核心体温,在该温度下这种材料可以称为低熔点材料)下相互分离(例如,熔化或溶解)的脂质和功能类似材料。受关注的脂质包括脂肪酰、甘油酯、甘油磷脂等。用于保护屏障中的脂质材料包括但不限于:长链有机材料,例如蜡,如合成脂肪酸蜡(acrawax)、杨梅蜡(bayberry wax)、蜂蜡(beeswax)、小烛树蜡(candelilla wax)、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡(carnauba wax)、地蜡、椰子油、棉籽油、西班牙草蜡(esparto wax)、糖蜡(glycowax)、霍霍巴蜡(jojoba wax)、日本蜡(Japan wax)、褐煤蜡(lignite wax)、线型聚乙烯蜡、微晶石油蜡、蒙旦蜡(montan wax)、橄榄油、小冠椰子蜡(ouricouri wax)、地蜡(ozokerite wax)、石蜡(paraffin wax)、米糠蜡(rice bran wax)、紫胶蜡(shellac wax)、硅酮蜡、合成蜡、甘蔗蜡(sugarcane wax)、棕榈酸鲸蜡酯等;脂肪醇,例如,鲸蜡醇、十二烯醇、硬脂醇等;脂肪酸,如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、山酸、二十四酸、角藻酸(ceratic acid)、褐煤酸(montanoic acid)、异硬脂酸、异壬酸、2-乙基己酸、油酸、蓖麻油酸、亚油酸、亚麻酸、芥酸、大豆脂肪酸、亚麻籽脂肪酸、脱水蓖麻脂肪酸、妥尔油(tall oil)脂肪酸、桐油脂肪酸、向日葵脂肪酸、红花脂肪酸等;磷脂质;和三酸甘油酯等。

[0071] 受关注的保护屏障还可以包括药学上可接受的聚合材料,包括但不限于,纤维质材料,如乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、三马来酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、虫胶;水凝胶和凝胶形成材料,如羧基乙烯聚合物、海藻酸钠、羧甲醚纤维素钠、羧甲醚纤维素钙、羧甲基淀粉钠、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、淀粉和其中交联程度低以促进水吸收和聚合物基质膨胀的纤维素基交联聚合物、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联淀粉、微晶纤维素、几丁质、支链淀粉、胶原蛋白、干酪素、琼脂、阿拉伯树胶、羧甲

基纤维素钠、(可膨胀亲水聚合物)聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)(分子量 5k 至 5000k)、聚乙烯吡咯烷酮(分子量 10k 至 360k)、阴离子和阳离子水凝胶、玉米胶蛋白、具有低乙酸残基的聚乙烯醇、琼胶与羧甲基纤维素的可膨胀混合物、马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯或异丁烯的共聚物、果胶(分子量 30k 至 300k)、多糖,如琼胶、阿拉伯胶、卡拉胶、黄耆胶、藻胶和瓜胶、聚环氧乙烷(分子量 100k 至 5000k)、聚葡聚糖二酯、交联聚乙烯醇和聚 N- 乙烯基-2-吡咯烷酮、亲水聚合物,如多糖、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、硝基纤维素、羧甲基纤维素、纤维素醚、甲基乙基纤维素、乙基羟基乙基纤维素、乙酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、明胶、淀粉、麦芽糖糊精、支链淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、天然树胶、卵磷脂、果胶、海藻酸盐、海藻酸铵、海藻酸钠、海藻酸钙、海藻酸钾、海藻酸丙二醇酯、琼脂和树胶,如阿拉伯树胶、卡拉胶、槐豆胶、黄耆胶、角叉菜胶、瓜胶、黄原胶、硬葡聚糖和其混合物和共混物、药学上可接受的丙烯酸聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物等。

[0072] 用于保护屏障的受关注材料还有可摄入的金属材料,例如金、银、钛、铜、铁、镁等,以及其组合(见例如下文更详细描述的电化保护层)。用于保护屏障的受关注材料还有具有所需性质的碳同素异形体,如石墨、非晶形碳等。

[0073] 虽然保护层可以由单个类型的材料制成,但在一些情况中保护层可以是两种或更多种不同材料的同质共混物(例如,均匀混合物),其中第二材料可以或可以不是上文列举的材料,或按需要修改第一材料的性质的另一类型的材料。同质共混物意指两种或更多种材料的均匀混合物。因此,保护屏障可以不包括只包括一类材料而排除其它材料的大体积区或域。当存在时,第一材料对第二材料的重量比可以变化,且在一些情况中可以在 1% 至 99%,如 25% 至 75% 和包括 25% 至 35% 的范围内。

[0074] 在一些情况中,第二材料可以根据需要来增强层在与液体接触时的可破裂性,其中特定机制对可破裂性的增强作用可以变化。例如,第二材料可以是增强层的溶解度的增溶剂,使得构成保护屏障的两种或更多种不同材料包括第一材料和使第一材料增溶的第二材料。受关注的增溶剂包括但不限于,乳化剂(例如,表面活性剂)、酶、pH 敏感材料等。受关注的表面活性剂包括药学上可接受的阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性(两性/两亲性)表面活性剂和非离子性表面活性剂。合适的药学上可接受的阴离子表面活性剂包括(例如)单价羧酸烷基酯、乳酸酰基酯、羧酸烷基醚酯、N-酰基肌氨酸酯、多价烷基碳酸酯、N-酰基谷氨酸酯、脂肪酸多肽缩合物、硫酸酯和硫酸烷基酯。合适药学上可接受的非离子性表面活性剂包括(例如)聚氧乙烯化合物、卵磷脂、乙氧化醇、乙氧化酯、乙氧化酰胺、聚氧丙烯化合物、丙氧化醇、乙氧化/丙氧化嵌段聚合物和丙氧化酯、烷醇酰胺、氧化胺、多元醇的脂肪酸酯、乙二醇酯、二乙二醇酯、丙二醇酯、甘油酯、聚甘油基脂肪酸酯、SPAN(例如,山梨醇酯)、TWEEN 蔗糖酯和葡萄糖(右旋糖)酯。其它合适药学上可接受的表面活性剂/ 共溶(增溶)剂包括阿拉伯树胶、氯化苯甲烃铵、胆固醇、乳化蜡、多库酯钠、单硬脂酸甘油酯、十二烯醇、卵磷脂、泊洛沙姆(poloxamer)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨

醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、月桂基硫酸钠、山梨醇酯、硬脂酸和三乙醇胺。混合的表面活性剂 / 润湿剂系统还可以与公开内容联合使用。这种混合系统的实例包括 (例如) 月桂基硫酸钠 / 聚乙二醇 (PEG) 6000 和月桂基硫酸钠 / PEG6000 / 硬脂酸。酶也可以用作增溶剂, 如其中第一材料是酶的底物。受关注的酶的实例包括但不限于水解酶, 例如, 酯酶; 氧化还原酶等。受关注的还有 pH 敏感材料, 其中所述材料在储存期间不可溶 / 不可穿透, 但在低 pH (例如低于 6 的 pH, 如低于 5 的 pH) 下可溶。这种材料的实例包括但不限于: 甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸, 如 EPO (以甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯为主的阳离子共聚物) 等。受关注的增溶材料还有在与水性溶液 (如胃液) 接触时产生热的材料, 例如, 其中这种材料可以增大保护材料熔化的速率。这种材料的实例包括但不限于: 具有高溶解焓的盐, 例如, 硫酸镁、氯化钙等。

[0075] 包括两种或更多种不同材料的一类受关注保护屏障是由医药片剂载体材料和屏障材料制成的保护屏障, 例如, 如图 3 中图示的保护屏障。在图 3 中, 可摄入组合物 30 包括夹在第一片剂半部 32 与第二片剂半部 34 之间的 IEM 装置 10, 使得可摄入组合物 30 呈片剂的形式。每个片剂半部 32 和片剂半部 34 包括第一片剂载体材料与第二保护屏障材料的融合共混物。在图 3 示出的构造中, 保护屏障材料遍及每个片剂半部 32 和片剂半部 34 而存在。受关注的替代构造是只有包围可摄入组合物的外涂层是由载体材料与第二保护屏障材料的共混物制成的构造。在这种情况下, 涂层可以具有任何适宜厚度, 例如, 100 μ 或更薄, 如 10 μ 或更薄, 包括 1 μ 或更薄。

[0076] 第一片剂载体材料是由一种或多种药学上可接受的片剂赋形剂材料制成。受关注的片剂载体材料包括但不限于: 填充剂或增量剂, 如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和 / 或硅酸、滑石; 粘合剂, 如羧甲基纤维素、乙基纤维素和乙纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和 / 或阿拉伯树胶; 保湿剂, 如甘油; 崩解剂, 如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、硅酸盐和 / 或碳酸钠; 阻溶剂, 如石蜡; 吸收加速剂, 如季铵化合物; 润湿剂, 如鲸蜡醇和 / 或单硬脂酸甘油酯; 吸附剂, 如高岭土和 / 或膨润土; 润滑剂, 如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和 / 或其混合物; 着色剂; 和缓冲剂。本发明的医药组合物中还可以存在抗氧化剂。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括: 水溶性抗氧化剂, 如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠和类似抗氧化剂; 油溶性抗氧化剂, 如棕榈酸抗坏血基酯、叔丁基羟基茴香醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、卵磷脂、五倍子酸丙酯、 α -生育酚和类似抗氧化剂; 和金属封存剂, 如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸和类似金属封存剂。

[0077] 第二保护屏障材料可以是由一种或多种成分制成的材料, 其中所述材料在升高的温度下按照导致第二材料填充第一载体组分中的空隙空间 (例如, 孔) 的方式熔化。第二材料熔化时的升高温度是第一材料不发生物理变化的温度且可摄入组合物的组分 (例如 IEM 装置) 不被损坏的温度。在一些情况中, 保护屏障材料熔化时的升高温度在 25 $^{\circ}$ C 至 160 $^{\circ}$ C, 如 80 $^{\circ}$ C 至 120 $^{\circ}$ C 的范围内。可以选择任何适宜材料作为第二材料, 其中受关注的材料包括但不限于: 脂质材料 (例如, 如上所述的)、蜡、油和类似材料。

[0078] 如图 3 中所示的可摄入组合物可以使用任何适宜方案制备。在一些情况中, 采用公开于以下文献中的 IEM 片剂制备方案的变形: 以 W02006/116718 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2006/016370; 以 W02010/080765 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020142 和以

2010/132331 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/034186 (所述申请的公开内容以引用的方式并入本文)。在所采用的变形中,片剂前体材料是片剂载体材料与保护材料的共混物,其中这些材料类型的实例提供于上文。在该前体共混物中的片剂载体材料对保护屏障材料的重量比可以变化。在一些情况中,在前体共混物中的这两类材料的重量比在 0.5 至 80%,如 1 至 50%,例如 10 至 40% 保护材料的范围内。在制造期间,压片后可以将所获得的组合物加热至足以熔融片剂载体的保护材料的温度,从而密封片剂的孔。虽然在这个熔融步骤期间片剂升高达到的温度可以变化,但在一些情况中,这个熔融温度在 25°C 至 160°C,如 80°C 至 120°C 的范围内。片剂在这个熔融温度维持的持续时间是足以使保护材料熔化并填充片剂结构中存在的孔的时间,且在一些情况中在 0.1 至 4 小时,如 5 至 60 分钟,包括 10 至 30 分钟的范围内。

[0079] 包括两种或更多种不同材料的另一类受关注的保护屏障是由第一保护屏障材料组分与所述第一保护屏障组分材料的第二增溶剂材料制成的屏障。例如,保护屏障材料可以是例如如上所述的脂质材料。第二增溶剂材料可以是增强脂质材料在与水性介质接触时的溶解度的组分,其中这种脂质增溶材料的实例包括例如如上所述的表面活性剂。脂质材料对增溶剂材料的重量比可以变化。在一些情况中,这两类材料的重量比在 0.5% 至 80%,如 5% 至 60% 保护屏障材料的范围内。

[0080] 保护层可以不是两种或更多种不同材料的同质共混物,而是两种或更多种不同材料的异质结构,其中第二材料,如水溶性材料(例如,水凝胶、盐等)的区(例如,域)散布在疏水材料(例如,脂质材料)的区中。图 4 提供这种可摄入组合物的图示。在图 4 中,可摄入组合物 40 包括定位在两个保护屏障 42 与保护屏障 44 之间的 IEM10。保护屏障 42 和保护屏障 44 中的每个包括例如如上所述的第一保护屏障材料 46 和例如如上所述的增溶剂材料 48 的第二区或域。

[0081] 用作货架期稳定性组分的保护屏障还包括由两种或更多种不同材料制成的多层结构。受关注的是两种或更多种材料的多层结构,其中所述两种材料可以具有促进保护屏障在与液体接触时破裂的不同性质。例如,所述两种或更多种不同材料可以表现出不同的水性介质溶解度,如材料中的一种在水性介质中比另一种材料更可溶。或者,所述两种或更多种不同材料可以表现出不同的水性介质物理性质,例如,在与水性介质接触时材料中的一种按照不同于另一种的方式膨胀或收缩,或在与水性介质接触时材料中的一种产生气体,其中所述气体使屏障破裂。

[0082] 在受关注的多层保护屏障的一个实例中,多层结构由保护屏障材料的第一层和在水性介质中具有比第一层大的溶解度的破裂材料的第二层制成。这种多层保护屏障的实例示出于图 5A 中示出的可摄入组合物中。在图 5A 中,可摄入组合物 50 包括夹在第一多层保护屏障 52 与第二多层保护屏障 54 之间的 IEM 装置 10。每个多层保护屏障 52 和 54 是由例如如上所述的保护材料的第一层 56 和在水性介质中比保护材料更可溶的破裂材料的第二层 58 制成。可以按照这种构造制造第二层的破裂材料的实例包括但不限于:水溶性聚合物,例如,水溶性纤维质材料、表面活性剂、盐等。多层保护屏障的另一实例示出于图 5B 中示出的可摄入组合物中。在图 5B 中,可摄入组合物 51 包括夹在第一多层保护屏障 53 与第二多层保护屏障 55 之间的 IEM 装置 10。每个多层保护屏障 53 和 55 是由例如如上所述的保护材料的第一层 57 和例如如上所述的比保护材料更可溶的破裂材料的第二层 59 制成。

[0083] 虽然以上实例是针对如上概述的第二材料在水性介质中比保护材料更可溶的情况加以描述的,但还可以采用其它材料对。例如,第二破裂材料在与水性介质接触时可以具有不同于保护材料的物理性质。不同的物理性质可以包括水吸收、气体逸出等。例如,第二材料可以是在与水性介质接触时膨胀的破裂水凝胶。受关注的水凝胶材料包括但不限于:药学上可接受的聚合物水凝胶,例如但不限于:包括式 $(C_6H_{12}O_5)_m \cdot H_2O$ 的麦芽糖糊精聚合物,其中 m 为 3 至 7,500,且麦芽糖糊精聚合物包括 500 至 1,250,000 数量平均分子量;以具有 50,000 至 750,000 重量平均分子量的聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷),例如,以 100,000、200,000、300,000 或 400,000 重量平均分子量中的至少一种的聚(环氧乙烷)为代表的聚(环氧烷);10,000 至 175,000 重量平均分子量的羧烷基纤维素碱盐,其中所述碱是钠、锂、钾或钙,和烷基是 1 至 5 碳烷基,如甲基、乙基、丙基或丁基;和 10,000 至 1,500,000 数量平均分子量的乙烯-丙烯酸的共聚物,包括乙烯甲基丙烯酸和乙烯乙基丙烯酸。或者,所述第二破裂材料可以是生理可接受且在与水性介质接触时产生气体的破裂材料。这种破裂材料的实例包括在与水性介质,如碳酸氢盐,例如碳酸氢钠和碳酸氢钾接触时产生 CO_2 的材料。在另外其它实施方案中,所述第二破裂材料可以是增溶保护材料的材料,例如,如上所述水解脂质保护材料的酶。

[0084] 受关注的多层构造还包括重叠(例如叉指型)构造,如图 6 中所示出。在图 6 中,可摄入组合物 60 包括夹在第一保护屏障 62 与第二保护屏障 64 之间的 IEM 装置 10。每个保护屏障 62 和 64 包括通过第二破裂材料 65 相互分离的保护材料的第一重叠屏障层 61 和第二重叠屏障层 63。在图 6 示出的构造中,每个屏障层 61 和 63 的一个端部被固定在 IEM10 的裙座组件的边缘。

[0085] 图 7 示出另一种重叠多层构造。在图 7 中,可摄入组合物 70 包括存在于第一材料的两个相对层 73 与层 75 之间的 IEM 装置 10。此外,第二材料 77 盖封这些相对层的边缘。在组合物 70 中,盖封第二材料 77 具有环形构造(例如,具有在 5mm 至 8mm 范围内的外径和在 2mm 至 5mm 范围内的内径),其与层 73 和 75 部分地重叠,且还盖封 IEM 裙座的边缘。在这些构造中,第一材料和第二材料可以具有不同的熔化温度,例如,第一材料可以具有比第二材料的熔化温度更低的熔化温度,且在一些情况中在低于 $45^\circ C$ 下熔化。熔化温度的差异可以变化,且在一些情况中在 1 至 $25^\circ C$,如 2 至 $20^\circ C$,包括 5 至 $15^\circ C$ 的范围内。可以将任何适宜的材料对用于第一材料和第二材料,其中所述材料对可以是相同或不同类型的材料,例如保护材料和增溶材料、具有不同熔点的两类脂质等。受关注的具体材料对包括但不限于:低熔点材料,如低熔点脂质(例如,在低于 $45^\circ C$ 下熔化的脂质)和改性的脂质/蜡;蜡和可溶性聚合物等。

[0086] 图 8 示出另一种重叠多层构造。在图 8 中,可摄入组合物 80 包括存在于第一材料的两个相对层 82 与 84 之间的 IEM 装置 10。此外,这些相对层中的每个还被由第二材料制成的第二层 86 和 88 完全覆盖。在这些构造中,第一材料和第二材料可以具有不同的熔化温度,例如,第一材料可以具有比第二材料的熔化温度更低的熔化温度。熔化温度的差异可以变化,且在一些情况中在 1 至 $25^\circ C$,如 2 至 $20^\circ C$,包括 5 至 $15^\circ C$ 的范围内。可以将任何适宜材料对用于第一材料和第二材料,其中所述材料对可以是相同或不同类型的材料,例如,保护材料和增溶材料、具有不同熔点的两类脂质等。

[0087] 图 9 绘出示出保护屏障的又一种多层构造。在图 9 中,可摄入组合物是屏障为具

有 2 个或多个不同层的多层结构的组合物实例。在图 9 示出的特定实施方案中,保护屏障由三个层制成。在图 9 中,可摄入组合物 90 包括夹在两个保护屏障 92 与 94 之间的 IEM 装置 10。每个保护屏障 92 和 94 包括三个不同的层(例如,IEM 近侧层、中介层 93 和外层 95)。IEM 近侧层 91 由例如如上所述的保护材料制成。中介层 93 包括保护层增溶材料,例如,酶、表面活性剂等。外层 95 包括水溶性层,如例如上述的 HPMC、HPC。

[0088] 保护屏障还可以是电化保护屏障。“电化”意指屏障材料是在可摄入组合物浸入导电流体(例如,胃液)中时通过电化腐蚀而破裂的材料。受关注的电化保护屏障至少包括保护金属。受关注的保护金属包括可食用且具有比其意图保护的相异材料(例如 CuCl)的敏感度更低的水敏感度的那些金属。受关注的具体保护金属包括镁、铁、铜、银等。当需要时,电化反应引发金属可以与例如沿一个或多个边缘(包括保护金属的整个周缘)存在、在保护金属的区中存在等的保护金属的至少一部分接触。所述电化反应引发金属是在浸入导电流体时导致保护金属发生电化腐蚀的金属,其中受关注的电化反应引发金属是具有比保护金属更高的还原势的金属。受关注的电化反应引发金属的实例包括金、铂等。可以采用保护金属与电化反应引发金属的任何适宜构造。图 10 提供根据本发明的一个实施方案的包括电化保护层可摄入组分的视图。在图 10 中,IEM 装置 10 包括集成电路 110 和膜 112。还示出在集成电路 110 的底侧上的第二相异材料 114,例如镁。在集成电路 110 的顶侧上是第一相异材料 118(例如 CuCl)的两个区。将第一相异材料 118 分离的区的是电化反应引发金属 116(例如金)的壁。覆盖第一相异材料 118 的层的是金属保护层 120,其是将第一相异材料与环境密封的无缺陷层。图 10 中示出的结构可以使用任何适宜方案制造,例如,通过首先按照电化反应引发材料 116 的壁所限定的来在集成电路 110 的顶表面上形成阱,随后将第一相异材料 118 沉积在两个阱中,最后将保护金属 120 的层沉积在已沉积的第一相异材料的层上。

[0089] 在一些情况中,保护屏障被构造成在可摄入组合物与水性液体接触时提供穿过保护屏障的水性流体通道。例如,保护屏障可以包括一个或多个液体通道,所述通道可以由在与水性液体介质接触时轻易溶解的材料填充(例如密封(例如,堵塞))。图 11 示出了这种可摄入组合物的实例。在图 11 中,可摄入组合物 120 包括夹在第一保护屏障 122 与第二保护屏障 124 之间的 IEM 装置 10。保护屏障 122 和 124 各自包括液体通道 123 和 125。通道的直径在一些情况中可以在 0.01 至 0.5mm,如 0.01 至 0.05mm 的范围内变化。通道的长度在一些情况中也可以在 1 至 10mm,如 2 至 5mm 的范围内变化。通道可以根据需要而具有线性或非线性构造。通道可以由用于将 IEM 装置 10 与可摄入组合物的气体环境密封、但在与水性介质接触时轻易溶解的材料填充,从而提供进入 IEM 装置 10 的液体入口。这种材料的实例包括上文列出的任何可溶性材料,例如,盐、表面活性剂等。当需要时,这种液体通道可以被包括在上述的任何保护屏障中,例如,如图 1 至图 9 所示出的。

[0090] 在一些情况中,保护屏障被构造成可存在于组合物中的装置(例如 IEM 装置 10)破裂。例如,保护屏障可以包括响应于在 IEM 装置 10 的初始激活时产生的初始温度变化而熔化的材料,使得初始的 IEM 激活增强保护屏障的破裂。这种材料的实例包括但不限于,例如低熔点脂质和类似材料。或者,保护屏障或其组分可以是对由 IEM 装置 10 导致的电压变化响应(例如,就改变尺寸而言)的材料,其中这种材料的实例包括导电聚合物,如离子交联聚合物,例如,基于磺化四氟乙烯的氟聚合物-共聚物。

[0091] 作为对例如如上所述的保护屏障的替代或补充,可摄入组合物可以包括其它类型的水蒸汽脱敏剂。其它类型的水蒸汽脱敏剂包括水蒸汽掩蔽材料,例如,干燥剂。可以采用各种不同类型的干燥剂材料,其中典型的干燥剂材料包括固体材料,例如,干燥剂材料的珠和条或块等。可以用作干燥剂的典型材料包括但不限于:分子筛、硅胶、 CaSO_4 、 CaO 、偏硅酸镁铝和类似材料。合并到干燥剂材料中的可以是指示剂,其提供可检测信号(例如,颜色变化),所述可检测信号可用于确定干燥剂的剩余容量,例如确定干燥剂是否已达到其能够掩蔽水量方面的容量。受关注的指示剂化合物包括但不限于: CoCl_2 和类似化合物。

[0092] 还关注包括一定量的水/ O_2 清除材料的屏障组合物。这种材料的实例包括但不限于:巯基化合物,例如,巯基烷醇,如3-巯基-3-甲基-丁-1-醇、3-巯基-2-甲基-丙-1-醇和2-巯基吡啶;BHA、BHT、苯并噻唑等。当存在时,这种化合物的量可以在一些情况中在1ppb至1%,如0.01%至0.5%的范围内变化。

[0093] 系统

[0094] 还提供包括可摄入组合物或装置(例如,IEM)和例如呈接收器形式的检测组分的系统。如上所述,可摄入组合物包括货架期稳定性组分和与货架期稳定性组分关联的可摄入组分。受关注的接收器是被构造成用于检测(例如,接收)来自可摄入组合物或装置(例如RFID可摄入装置、IEM等)的通信的那些接收器。信号检测组分可以根据由可摄入装置产生的通信的属性而显著变化。因此,接收器可以被构造成接收各种不同类型的信号,包括但不限于:RF信号、磁信号、传导(近场)信号、声信号等。在某些方面,接收器被构造成以传导方式接收来自IEM的信号,使得两种组分使用病患身体作为通信介质。因此,在IEM与接收器之间传递的通信传播穿过身体,且需要身体作为传导介质。IEM通信可以采取传导通过身体组织的交流电(a.c.)电压信号的形式传输通过受试者身体的皮肤和其它身体组织并被接收。这种通信方案具有接收器可以适应地布置在受试者身体上的任何所需位置的优势,从而接收器自动连接到实现信号传输所需的电导体,例如,信号传输通过由受试者的皮肤和其它身体组织所提供的电导体来进行。

[0095] 受关注的接收器包括外部半植入式和植入式接收器。在外部方面,接收器在体外,这意味着在使用期间接收器存在于身体外部。实例包括可穿戴贴片,例如,粘性贴片、躯干绑带、手腕或手臂绑带、首饰、服装、可移动装置(如手机)、可移动装置的附件等。当植入接收器时,接收器在体内。实例包括心脏罐和导线、皮下植入物等。半植入式装置包括被设计成部分植入在皮肤下的那些装置。

[0096] 在某些方面,接收器可以被构造成将与接收到的信号有关的数据提供到在受试者外部的的位置。例如,接收器可以被构造成将数据提供到外部数据接收器,例如其可以呈监测器(如床边监测器)、计算机、个人数字助理(PDA)、手机、传信装置、智能手机等的形式。接收器可以被构造成将接收到的通信的数据再次传输到受试者外部的的位置。或者,接收器可以被构造成用于外部询问装置询问以将接收到的信号的数据提供到外部位置。

[0097] 接收器可以不同地构造成例如具有各种信号接收元件(如电极)、各种集成电路组件、一个或多个能量组件(如能量接收器或电池)、信号传输组件、容置组件等。

[0098] 在一个方面,例如,接收器包括以下中的一个或多个:高功率-低功率模块;中介模块;被构造成激活和去激活对高功率处理块的一个或多个电源的供电模块;连接主块和从块的串行外设接口总线;和多功能连接器,如下文以W02010/075115公开的PCT申请序

列号 PCT/US2009/068128 进一步描述的。

[0099] 受关注的接收器包括但不限于公开在以下文献中的那些接收器：以 W02006/116718 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2006/016370；以 W02008/095183 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/52845；以 W02008/063626 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/024225；以 W0009/070773 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/085048；以 W02010/075115 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2009/068128；和 2011 年 7 月 21 日提交的美国临时申请序列号 61/510,434, 所述申请的公开内容（特别是其中的接收器组分）以引用的方式并入本文。

[0100] 本发明的系统可以包括与接收器（可以植入或局部应用于某些方面）不同的外部装置，其中这个外部装置提供许多功能。这种设备可以包括将反馈和适当的临床调控提供给病患的能力。这种装置可以采取任何形式。举例而言，所述装置可以被构造成紧靠病患坐置于床上，例如，床边监测器。其它格式包括但不限于，PDA、手机（如智能手机）、计算机等。所述装置可以从医药摄入报告装置和从生理感测装置读出在本专利申请其它章节更详细描述的信息，如由起搏装置或用于检测药片的专用植入物在内部产生的信息。外部设备的目的是从病患得到数据并提供到外部装置中。外部设备的一个特征是其将药理学和生理学信息按照可传输通过传输介质（如电话线）的形式提供到远程位置（如医师）或中央监测机构的能力。

[0101] 制备方法

[0102] 还提供制备例如如本文所述的可摄入组合物的方法。所述方法的各方面包括按照足以产生货架期稳定的可摄入组合物的方式来组合极小尺寸组分，如可摄入组分（可以或不包括装置，如 IEM）和例如如上所述的货架期稳定性组分。可以采用任何适宜制备方案，其中受关注的方案包括人工和自动方案，以及包括人工和自动步骤的方案。用于本文描述的制造方法的各个方面中的受关注方案包括层压、模制、压制、挤压、冲压、涂覆（如喷涂和浸渍）等。在一些情况中，受关注的制造方案包括但不限于，以下文献中公开的那些方案：以 W02010/080765 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020142；以 W02006/116718 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2006/016370；和以 W02009/042812 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US08/77753, 其以引用的方式并入本文。

[0103] 制造方案的各方面包括将可摄入组分与货架期稳定性组分稳定关联。“稳定关联”意指可摄入组分和货架期稳定性组分（例如保护屏障）至少在例如通过摄入而给予对其有需要的个体前不相互分离。可以使用用于稳定关联可摄入组分与货架期稳定性组分的任何适宜方法。

[0104] 当将可摄入组分定位在两个保护屏障组分之间时，例如，如图 2 至图 5B 中所图示，可以采用预先制造保护屏障组分的方案。在这种方案中，可以例如按照足以将可摄入组分密封在预先制造的保护屏障组分之间的方式来将可摄入组分定位在两个预先制造的保护屏障组分之间。当需要时，可以使用粘合剂将两个保护屏障组分固定在一起。

[0105] 在以上方案的变形中，制造方法可以是在制造保护屏障组分的同时将其与可摄入组分稳定关联的方法。例如，可以采用模制方法，其中将保护屏障组分前体材料，例如，液体脂质 / 载体材料共混物（诸如如上所述的）定位在模具中，接着将可摄入组分（例如，IEM）放置在前体材料上，随后将额外量的前体材料放置在可摄入组分的顶部上。在适当时，例

如,当前体材料在体温下为液体但在室温下为固体时,可以采用温度调控。在前体材料固化后,可以将所获得的最终产物从模具移除。

[0106] 在受关注的又一制造方案中,可以采用冲压方案。例如,可以将可摄入组分定位在两个预先制造的多层保护屏障组分的片材(如,例如如上所述包括可溶性层和不可溶层的保护屏障组分片材)之间。一旦被定位在两个片材之间,便可以使用冲压工具以将可摄入组分包封在密封的多层保护屏障中的方式将所述两个片材冲压并密封在可摄入组分周围。冲压工具可以是用于制备具有任何适宜形状(如盘形等)的产品的构造。当需要时,可以将温度调控用于这种方案中。

[0107] 在受关注的又一制造方案中,可以使用涂覆方法以将可摄入组分与货架期稳定性组分稳定关联。例如,可以提供呈片剂形式的预制可摄入组分,例如以 W02010/080765 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2010/020142 ;以 W02006/116718 公开的 PCT/US2006/016370 ;和以 W02009/042812 公开的 PCT/US08/77753 中所述的,所述申请的公开内容以引用的方式并入本文。随后可以用液体保护屏障前体材料(例如,如上所述的)来喷涂这个预制可摄入组分。喷涂后,可以让涂覆材料硬化(例如,通过将涂覆的片剂维持在合适温度,如室温下)以制备所需的产品。

[0108] 当需要时,可以组合上述或其它合适方案的方面以产生制造方案。例如,可以采用模制方法以制备产品和可以用其它材料(如可溶性材料)喷涂所述产品。

[0109] 使用方法

[0110] 本发明的各方面还包括使用组合物,如上述那些组合物的方法。这种方法的方面包括例如通过自给药或由他人(如健康护理人员)协助而将可摄入组合物给予受试者。这种方法可以包括将可摄入组合物放置于受试者的口中以使受试者咽下可摄入组合物。按照这种方式,受试者摄入所述可摄入组合物。可摄入组合物可以供各种不同的受试者使用。一般地,这种受试者是“哺乳动物”或“哺乳类”,其中这些术语是以广义方式使用以描述在哺乳类内的生物,包括肉食目(例如,犬和猫)、啮齿目(例如,小鼠、豚鼠和家鼠)和灵长目(例如,人、猩猩和猴子)。在某些方面,受试者可以是人。

[0111] 摄入后,所述方法可以包括例如在如上所述的接收器处接收从可摄入组合物,如包括可摄入组合物的 IEM 发射的信号。在一些情况中,接收的信号是传导地传输信号。

[0112] 可以将可摄入组合物用于各种不同的应用中。可摄入组合物包括 IEM 的受关注应用包括但不限于:依照规定的治疗方案监测病患;基于病患依从性定制治疗方案;监测在临床试验中的病患依从性;监测受控物质的用量;监测受关注的个人事件的发生,如症状的出现等,和类似应用。受关注的应用还描述于以 W0/2006/116718 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2006/016370 ;以 W0/2008/052136 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/082563 ;以 W0/2008/063626 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/024225 ;以 W0/2008/066617 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/022257 ;以 W0/2008/095183 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/052845 ;以 W0/2008/101107 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/053999 ;以 W0/2008/112577 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/056296 ;以 W0/2008/112578 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/056299 ;和以 W02009/042812 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2008/077753 ;所述申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0113] 套件

[0114] 还提供套件,其包括如上所述的一种或多种可摄入组合物。在具有多种可摄入组合物的那些方面中,可以将可摄入组合物包装在单个容器(例如,单个试管、瓶、小瓶和类似容器)中,或可以单独地包装一个或多个剂量,使得某些套件可以具有可摄入组合物的多于一个的容器。在某些方面,套件还可以包括如上所述的接收器。在某些方面,套件还可以包括例如如上所述的外部监测装置,其可以提供与远程位置,例如,医生办公室、中央设施等的通信,所述远程位置获得关于组合物使用的数据并处理所获得的数据。

[0115] 所述套件还可以包括关于如何使用套件的组分以实践所述方法的说明。可以将所述说明记录在合适的记录介质或基片上。例如,可以将说明印刷在基片(如纸张或塑料等)上。因此,说明可以在套件中作为包装插片存在于套件的容器或其组分(例如,与包装或子包装关联)的标签中。在其它方面,说明作为存在于合适计算机可读储存介质(例如CD-ROM、磁盘等)上的电子储存数据文件存在。在另外其它方面,套件中不存在实际说明,而提供从远程源、例如通过因特网获得说明的手段。这个方面的实例是包括可以在其中查看说明和/或可以从其下载说明的网址的套件。就说明而言,这种获得说明的手段被记录在合适基片上。

[0116] 可以将所述套件的一些或所有组分包装在保持无菌的合适包装中。在所述套件的许多方面,套件的组分被包装在套件容纳元件中以制成单一的、易操作的单元,其中套件容纳元件,例如,盒或类似结构,可以或可以不是例如进一步保持套件的一些或所有组分的无菌性的气密容器。

[0117] 以下图 12 至图 15 图示 IEM 的各个实现方面。可理解的是 IEM 可以是如下系统,其包括当与导电液体接触时可以被激活且能够控制电导以标记事件的部分电源。在将所述系统与由活生物摄入的产品一起使用的情况中,当服用或摄入包括所述系统的产品时,装置与身体的导电液体接触。当本发明的系统与体液接触时,产生电压电势并激活系统。电源的一部分是由装置提供,同时电源的另一部分是由导电流体提供。即,一旦摄入,系统便与体液接触且系统被激活。所述系统利用电压电势差来上电,然后调整电导以产生唯一且可识别的电流签名。被激活时,系统控制电导,进而,电流流动以产生电流签名。此外,以下图 16 至图 21 图示了接收器/检测器的各个实现方面。

[0118] 参考图 12,示出了相异金属定位在相对端部上的可摄入装置事件指示器系统作为系统 2030 的一个方面。系统 2030 可以与如上所述的任何医药产品联合使用以确定病患何时服用所述医药产品。如上指示,本发明的范围不受环境和与系统 2030 一起使用的产品限制。例如,可以将系统 2030 放置于胶囊内和将胶囊放置于导电液体中。随后胶囊可以在一段时间内溶解并将系统 2030 释放到导电流体中。因此,在一个方面,胶囊可以含有系统 2030 和不含产品。随后可以将这种胶囊用于存在导电液体的任何环境中与任何产品一起使用。例如,可以将胶囊丢落到填充有喷气燃料、盐水、番茄汁、汽油或任何类似产品的容器中。此外,可以在摄入任何医药产品的同时摄入含有系统 2030 的胶囊以记录事件的发生,如服用产品的时间。

[0119] 在将系统 2030 与医药产品组合的具体实例中,当摄入产品或药片时,系统 2030 被激活。系统 2030 控制电导以产生唯一电流签名,所述唯一电流签名被检测,从而指示医药产品已被服用。系统 2030 包括框架 2032。框架 2032 是系统 2030 的底架,并且多个组分附接、沉积或固定至框架 2032。在系统 2030 的这个方面,可消化材料 2034 与框架 2032 物

理关联。材料 2034 可以化学沉积、蒸发到、固定于或增添在框架上,这些在本文中均可以称为相对于框架 2032“沉积”。材料 2034 沉积在框架 2032 的一侧上。可用作材料 2034 的受关注材料包括但不限于:Cu 或 CuI。在其它方案中,材料 2034 通过物理气相沉积、电沉积或等离子沉积的方式沉积。材料 2034 可以为约 0.05 至约 500 μm 厚,如约 5 至约 100 μm 厚。形状通过荫罩沉积或光刻和刻蚀来控制。此外,虽然只示出了用于沉积材料的一个区,但每个系统 2030 可以含有可根据需要沉积材料 2034 的两个或更多个电学唯一区。

[0120] 在不同侧(如图 12 所示的相对侧),沉积另一种可消化材料 2036,使得材料 2034 与材料 2036 相异。虽然未示出,但所选择的不同侧可以是与针对材料 2034 而选择的侧紧靠的侧。本发明的范围不限于所选择的侧且术语“不同侧”可以意指不同于第一选择侧的多个侧中的任一个。此外,虽然将系统的形状示出为正方形,但所述形状可以是任何几何合适形状。材料 2034 和材料 2036 被选择为使得当系统 2030 与导电液体(如体液)接触时产生电压电势差。用于材料 2036 的受关注材料包括但不限于:Mg、Zn 或其它电负性金属。如上文针对材料 2034 所指示的,材料 2036 可以被化学沉积、蒸发、固定或增添到框架上。且,可能需要粘附层以帮助材料 2036(当需要时,连同材料 2034)粘附到框架 2032。用于材料 2036 的典型粘附层为 Ti、TiW、Cr 或类似材料。阳极材料和粘附层可以通过物理气相沉积、电沉积或等离子沉积的方式沉积。材料 2036 可以为约 0.05 至约 500 μm 厚,如约 5 至约 100 μm 厚。然而,本发明的范围既不受任何材料的厚度限制,也不受用于将材料沉积或固定于框架 2032 的方法类型限制。

[0121] 因此,当系统 2030 与导电液体接触时,在材料 2034 与材料 2036 之间形成穿过导电液体的电流路径(图 14 示出实例)。控制装置 2038 被固定于框架 2032 且电耦合到材料 2034 和材料 2036。控制装置 2038 包括电子电路系统,例如,能够控制并更改材料 2034 与材料 2036 之间的电导的控制逻辑。

[0122] 在材料 2034 与材料 2036 之间产生的电压电势提供用于操作系统的能量以及产生穿过导电液体和系统的电流流动。在一个方面,系统以直流模式操作。在替代方面,系统控制电流的方向以使电流的方向按周期反转,类似于交流电。当系统触及导电液体或电解质时,其中流体或电解质组分由生理流体(例如胃液)提供,材料 2034 与材料 2036 之间的电流流动的路径在系统 2030 外部完成;穿过系统 2030 的电流路径由控制装置 2038 控制。电流路径的完成允许电流流动,转而接收器可以检测电流的存在,并识别系统 2030 已被激活和所需的事件正在发生或已发生。

[0123] 在一个方面,所述两种材料 2034 和材料 2036 功能上类似于直流电源(如电池)所需的两个电极。导电液体用作完成电源所需的电解质。所描述的完成的电源由系统 2030 的材料 2034 和材料 2036 与周围的体液之间的物理化学反应定义。可以将完成的电源视为利用离子或导电溶液(如胃液、血液或其它体液)和一些组织中的逆电解作用的电源。此外,所述环境可以是非身体的环境且流体可以是任何导电液体。例如,导电液体可以是盐水或金属基油漆。

[0124] 在某些方面,这两种材料通过额外的材料层与周围环境屏蔽。因此,当屏蔽被溶解且两种相异材料暴露于目标部位时,产生电压电势。

[0125] 再次参考图 12,材料 2034 和 2036 提供电压电势以激活控制装置 2038。一旦控制装置 2038 被激活或上电,控制装置 2038 可以按照唯一方式更改材料 2034 与材料 2036

之间的电导。通过更改材料 2034 与材料 2036 之间的电导,控制装置 2038 能够控制穿过包围系统 2030 的导电液体的电流的大小。这产生可以被位于身体内部或外部的接收器检测和测量的唯一电流签名。除了控制材料之间的电流路径的大小外,还使用非导电材料、膜或“裙座”以增大电流路径的“长度”,并藉此提升电导路径,如 2008 年 9 月 25 日提交的,作为 2009-0082645 公开且标题为“*In-Body Device with Virtual Dipole Signal Amplification*”的美国专利申请序列号 12/238,345 所公开,所述申请以引用其全文的方式并入本文。或者,在公开内容全文,术语“非导电材料”、“膜”和“裙座”可以与术语“电流路径扩展器”互换,而不影响公开内容和权利要求的范围。分别部分地示出于 2035 和 2037 的裙座可以与框架 2032 关联(例如,固定于)。裙座的各种形状和构造被视为在本发明的范围内。例如,系统 2030 可以被裙座整个或部分包围,且裙座可以沿系统 2030 的中心轴线定位或相对于中心轴线偏心定位。因此,本文要求的公开内容范围不受裙座的形状或大小限制。此外,在其它方面,材料 2034 和材料 2036 可以通过定位于材料 2034 与材料 2036 之间的任何限定区中的一个裙座而分离。

[0126] 现参考图 13,可摄入装置的另一个方面更详细示出为系统 2040。系统 2040 包括框架 2042。框架 2042 类似于图 12 的框架 2032。在系统 2040 的这个方面,可消化或可溶解材料 2044 被沉积在框架 2042 的一侧的一部分上。在框架 2042 的同一侧的不同部分,沉积另一种可消化材料 2046,使得材料 2044 与材料 2046 相异。更具体而言,材料 2044 和材料 2046 被选择为使得当与导电液体(如体液)接触时它们产生电压电势差。因此,当系统 2040 与导电液体接触和/或部分接触时,穿过材料 2044 与材料 2046 之间的导电液体形成电流路径(图 14 示出实例)。控制装置 2048 被固定于框架 2042 且电耦合到材料 2044 和材料 2046。控制装置 2048 包括能够控制材料 2044 与材料 2046 之间的电导路径的一部分的电子电路。材料 2044 和材料 2046 通过非导电裙座 2049 分离。裙座 2049 的各个实例公开在 2009 年 4 月 28 日提交且标题为“*HIGHLY RELIABLE INGESTIBLE EVENT MARKERS AND METHODS OF USING SAME*”的美国临时申请 No. 61/173,511 和 2009 年 4 月 28 日提交的标题为“*INGESTIBLE EVENT MARKERS HAVING SIGNAL AMPLIFIERS THAT COMPRISE AN ACTIVE AGENT*”的美国临时申请 No. 61/173,564;以及 2008 年 9 月 25 日提交的以 2009-0082645 公开的标题为“*IN-BODY DEVICE WITH VIRTUAL DIPOLE SIGNAL AMPLIFICATION*”的美国申请 No. 12/238,345,每个申请以引用其全文的方式并入本文。

[0127] 一旦控制装置 2048 被激活或上电,控制装置 2048 可以更改材料 2044 与材料 2046 之间的电导。因此,控制装置 2048 能够控制穿过包围系统 2040 的导电液体的电流的大小。如上文针对系统 2030 所指示的,与系统 2040 有关的唯一电流签名可以被接收器检测以标记系统 2040 的激活。为了增大电流路径的“长度”,更改裙座 2049 的尺寸。电流路径越长,接收器越容易检测电流。

[0128] 现参考图 14,示出了处于激活状态且与导电液体接触的图 12 的系统 2030。系统 2030 通过地接触 2052 接地。系统 2030 还包括传感器模块 2074,其参考图 15 更详细描述。离子或电流路径 2050 穿过与系统 2030 接触的导电液体在材料 2034 与材料 2036 之间形成。在材料 2034 与材料 2036 之间产生的电压电势通过材料 2034/2036 与导电材料之间的化学反应产生。

[0129] 图 14A 示出材料 2034 的表面的分解视图。材料 2034 的表面不平坦,而是如图所

示的不规则表面 2054。不规则表面 2054 增大材料的表面积以及因此增大与导电流体接触的面积。

[0130] 在一个方面,在材料 2034 的表面,在材料 2034 与周围的导电流体之间存在化学反应,使得质量被释放到导电流体中。如本文所使用的术语质量是指形成物质的质子和中子。一个实例包括材料是 CuCl 的情况,当与导电流体接触时, CuCl 变为 Cu (固体) 和 Cl^- 悬浮液。离子向导电流体的流动通过离子路径 2050 示出。按类似方式,材料 2036 与周围的导电流体之间存在化学反应且离子被材料 2036 捕捉。材料 2034 上的离子释放和材料 2036 的离子捕捉统称为离子交换。离子交换的速率以及进而离子发射速率或流动由控制装置 2038 控制。控制装置 2038 可以通过更改电导来增大或减小离子流动的速率,藉此更改材料 2034 与材料 2036 之间的阻抗。通过控制离子交换,系统 2030 可以在离子交换过程中编码信息。因此,系统 2030 利用离子发射在离子交换中编码信息。

[0131] 控制装置 2038 可以改变固定离子交换速率或电流流动大小的持续时间,同时保持速率或大小接近恒定,类似于调制频率且振幅恒定的情况。且,控制装置 2038 可以改变离子交换速率的水平或电流流动的大小,同时保持持续时间接近恒定。因此,利用在持续时间上变化的各种组合以及更改速率或大小,控制装置 2038 在电流流动或离子交换中编码信息。例如,控制装置 2038 可以使用,但不限于任何以下技术,即二进制相移键控 (PSK)、频率调制、振幅调制、开关键控和具有开关键控的 PSK。

[0132] 如上文所指示,本文中公开的各个方面,分别如图 12 和图 13 的系统 2030 和系统 2040,包括作为控制装置 2038 或控制装置 2048 的一部分的电子组件。可以存在的组件包括但不限于:逻辑和/或记忆元件、集成电路、电感、电阻和用于测量各个参数的传感器。每个组件可以固定于框架和/或另一个组件。在支撑物的表面上的组件可以按照任何适宜构造布局。当在固体支撑物的表面上存在两个或更多个组件时,可以提供互连。

[0133] 如上文所指示,系统,如系统 2030 和系统 2040,控制相异材料之间的电导,进而控制离子交换或电流流动的速率。通过按照特定方式更改电导,系统能够在离子交换和电流签名中编码信息。离子交换或电流签名被用于唯一地识别特定系统。此外,系统 2030 和系统 2040 能够产生各种不同的唯一交换或签名,从而提供额外信息。例如,基于第二电导变换模式的第二电流签名可以用于提供额外信息,所述信息可以与物理环境相关。为了进一步阐明,第一电流签名可以是保持芯片上的振荡器的极低电流状态,第二电流签名可以是至少十倍于与第一电流签名有关的电流状态的电流状态。

[0134] 现参考图 15,示出控制装置 2038 的框图表示。装置 2038 包括控制模块 2062、计数器或时钟 2064 和存储器 2066。此外,示出了装置 2038 包括传感器模块 2072 以及图 14 中参考的传感器模块 2074。控制模块 2062 具有电耦合到材料 2034 的输入 2068 和电耦合到材料 2036 的输出 2070。控制模块 2062、时钟 2064、存储器 2066 和传感器模块 2072/2074 还具有能量输入(一些未示出)。这些组分中的每个的能量是当系统 2030 与导电流体接触时由材料 2034 和材料 2036 与导电流体之间的化学反应所产生的电压电势供应的。控制模块 2062 控制穿过更改系统 2030 的总阻抗的逻辑的电导。控制模块 2062 电耦合到时钟 2064。时钟 2064 将时钟周期提供给控制模块 2062。基于控制模块 2062 的编程特性,当经过设定次数的时钟周期时,控制模块 2062 更改材料 2034 与材料 2036 之间的电导特性。重复此周期,从而控制装置 2038 产生唯一电流签名特性。控制模块 2062 还电耦合到存储器

2066。时钟 2064 和存储器 2066 二者由材料 2034 与材料 2036 之间产生的电压电势供电。

[0135] 控制模块 2062 还与传感器模块 2072 和 2074 电耦合并通信。在示出的方面,传感器模块 2072 是控制装置 2038 的一部分且传感器模块 2074 是单独的组件。在替代方面,传感器模块 2072 和传感器模块 2074 中的任一个可以在没有另一个的情况下使用,且本发明的范围不受传感器模块 2072 或 2074 的结构或功能位置限制。此外,系统 2030 的任何组件都可以从功能或结构上移除、组合或再定位,而不限制所要求的公开内容范围。因此,可以具有一个单一结构,例如,处理器,其被设计为实施所有以下模块的功能:控制模块 2062、时钟 2064、存储器 2066 和传感器模块 2072 或 2074。另一方面,本发明的范围还包括使这些功能组件中的每个位于电连接且能够通信的独立结构中。

[0136] 再参考图 15,传感器模块 2072 或 2074 可以包括任何以下的传感器:温度传感器、压力传感器、pH 水平传感器和电导传感器。在一个方面,传感器模块 2072 或 2074 从环境收集信息并将模拟信息通信给控制模块 2062。随后控制模块将模拟信息转换为数字信息,并将数字信息编码在电流流动中或产生离子流动的质量转移的速率中。在另一方面,传感器模块 2072 或 2074 从环境收集信息并将模拟信息转换为数字信息,随后将数字信息通信给控制模块 2062。在图 14 示出的方面,传感器模块 2074 被示出成电耦合到材料 2034 和 2036 以及控制装置 2038。在如图 15 中所示的另一方面,传感器模块 2074 电耦合到控制装置 2038 的连接处。所述连接用作传感器模块 2074 的电源以及传感器模块 2074 与控制装置 2038 之间的通信信道。

[0137] 现参考图 14B,系统 2030 包括连接到材料 2039 的 pH 传感器模块 2076,其根据实施的感测功能的具体类型而被选择。pH 传感器模块 2076 还连接到控制装置 2038。材料 2039 通过非导电屏障 2055 与材料 2034 电隔离。在一个方面,材料 2039 是铂。在操作中,pH 传感器模块 2076 利用材料 2034/材料 2036 之间的电压电势差。pH 传感器模块 2076 测量材料 2034 与材料 2039 之间的电压电势差并记录那个值用于后续比较。pH 传感器模块 2076 还测量材料 2039 与材料 2036 之间的电压电势差并记录那个值用于后续比较。pH 传感器模块 2076 利用电压电势值计算周围环境的 pH 水平。pH 传感器模块 2076 将那个信息提供给控制装置 2038。控制装置 2038 改变产生离子转移和电流流动的质量转移的速率,以将与 pH 水平有关的信息编码到可以被接收器检测到的离子转移中。因此,系统 2030 可以确定与 pH 水平有关的信息并将其提供给在环境外部的源。

[0138] 如上文所指示,控制装置 2038 可以预先被编程以输出预定义的电流签名。在另一方面,系统可以包括当系统被激活时可以接收编程信号的接收器系统。在另一方面(未示出),可以将开关 2064 和存储器 2066 组合到一个装置中。

[0139] 除了以上组件外,系统 2030 还可以包括一个或其它电子组件。受关注的电子组件包括但不限于:其它逻辑和/或存储器元件,例如,呈集成电路形式的元件;功率调整装置,例如,电池、燃料电池或电容器;传感器、激励器等;信号传输元件,例如,呈天线、电极、线圈等形式;无源元件,例如,电感、电阻等。

[0140] 图 16 提供根据本发明的一个方面的、接收器可以如何实现相干解调方案的功能框图。应注意图 16 只示出了接收器的一部分。图 16 图示一旦确定载波频率(以及向下混合到载波偏置的载波信号)便将信号向下混合到基带的过程。在混频器 2223 将载波信号 2221 与第二载波信号 2222 混合。应用具有适当带宽的窄低通滤波器 2220 以降低外界噪

声的影响。根据本发明的相干解调方案在功能块 2225 发生解调。确定复合信号的展开相位 2230。可以应用任选的第三混频器级,其中利用相位演化以估算计算的载波频率与真实载波频率之间的频率差。随后在块 2240 利用包的结构以确定 BPSK 信号的编码区的起始位置。基本上,将在复解调信号的振幅信号中作为 FM 脉冲边沿出现的同步包头的存在用于确定包的起始边界。一旦确定包的起始点,在块 2250 在 IQ 平面上旋转信号且标准位识别并最终在块 2260 处被解码。

[0141] 除了解调外,穿体通信模块可以包括前向错误纠正模块,所述模块提供额外增益以对抗来自其它不想要的信号和噪声的干扰。受关注的前向错误纠正功能模块包括以 WO/2008/063626 公开的 PCT 申请序列号 PCT/US2007/024225 所描述的那些模块;所述申请的公开内容以引用的方式并入本文。在一些情况中,前向错误纠正模块可以采用任何适宜协议,如里德-所罗门 (Reed-Solomon)、格雷 (Golay)、汉明 (Hamming)、BCH 和 Turbo 协议以识别并纠正(界内)解码错误。

[0142] 本发明的接收器还可以采用信标功能模块。在各个方面,信标切换模块可以采用以下模块中的一个或多个:信标唤醒模块、信标信号模块、波/频率模块、多频率模块和调制信号模块。

[0143] 信标切换模块可以与信标通信(例如,信标通信信道、信标协议等)关联。出于本发明的目的,信标一般是作为消息的一部分发送或发送用于扩充消息的信号(在本文中有时称为“信标信号”)。信标可以具有明确定义的特性,如频率。信标可以在嘈杂环境中被轻易检测到且可以用作对嗅探电路的触发器,如下文所描述的。

[0144] 在一个方面,信标切换模块可以包括具有唤醒功能的信标唤醒模块。唤醒功能基本上包括只在特定时间期间,例如,针对特定目的的短期内,以高功率模式操作以接收信号等的功能。系统的接收器部分的重要考虑因素是其具有低功率。在植入式接收器中,这个特征可以有利于提供小尺寸和防止从电池长时间供电。信标切换模块通过使接收器在极有限的时间内以高功率模式操作来实现这些优点。这类短占空比可以提供最优的系统尺寸和能量消耗特征。

[0145] 实际上,接收器可以按周期“唤醒”并在低能耗下通过例如嗅探电路实施“嗅探功能”。出于本申请的目的,术语“嗅探功能”基本上是指用于确定是否存在发射器的简短的、低功率功能。如果通过嗅探功能检测到发射器信号,那么装置可以转变到较高功率的通信解码模式。如果发射器信号不存在,那么接收器可以返回(例如,立即返回)睡眠模式。以此方式,在发射器信号不存在的相对长时间内,能量得以保存,同时高功率能力保留用于在存在发送器信号的相对短时间内进行高效解码模式操作。存在几种模式和其组合可供操作嗅探电路使用。通过将特定系统的需求与嗅探电路构造匹配,可以实现最优化的系统。

[0146] 在图 17 示出的功能框图中提供信标模块 2300 的另一个视图。图 17 提出的方案提出了一种用于识别有效信标的技术。进入信号 2360 表示被电极接收、经高频信号链(包括载波频率)带通过滤(如从 10KHz 至 34KHz)和从模拟转换为数字的信号。随后在块 2361 处抽取信号 2360 和在混频器 2362 处在标称驱动频率(如,12.5KHz、20KHz 等)加以混合。在块 2364 处抽取所获得的信号并在块 2365 处将其低通过滤(如 5KHz BW)以产生向下混合到载波偏置的载波信号—信号 2369。由块 2367 进一步处理信号 2369(快速傅里叶转变和随后检测两个最强峰)以提供真实载波频率信号 2368。这个方案允许准确确定发射的信

标的载波频率。

[0147] 图 18 提供根据本发明的一个方面的信号接收器的集成电路组分的功能框图。在图 18 中,接收器 2700 包括电极输入 2710。电耦合到电极输入 2710 的是穿体导电通信模块 2720 和生理感测模块 2730。在一个方面,穿体导电通信模块 2720 被实现为高频 (HF) 信号链,生理感测模块 2730 被实现为低频 (LF) 信号链。还示出 CMOS 温度感测模块 2740 (用于检测环境温度) 和 3 轴加速计 2750。接收器 2700 还包括处理引擎 2760 (例如,微控制器和数字信号处理器)、非易失性存储器 2770 (用于数据储存) 和无线通信模块 2780 (用于例如在数据上传动作中向另一个装置进行数据传输)。

[0148] 图 19 提供根据本发明的一个方面的、被构造成实现图 18 中示出的接收器的功能框图的电路的更详细框图。在图 19 中,接收器 2800 包括电极 e1、电极 e2 和电极 e3 (2811、2812 和 2813),其例如接收由 IEM 导电传输的信号和 / 或感测受关注的生理参数或生物标志。电极 2811、2812 和 2813 接收的信号由电耦合到电极的多路复用器 2820 多路复用。

[0149] 多路复用器 2820 电耦合到高带通滤波器 2830 和低带通滤波器 2840。高频和低频信号链提供可编程的增益以覆盖所需的水平或范围。在这个具体方面,高带通滤波器 2830 使在 10KHz 至 34KHz 带中的频率通过,同时滤出来自界外频率的噪声。这个高频带可以变化,且可以包括例如 3KHz 至 300KHz 的范围。通过的频率随后由放大器 2832 放大,然后被转换器 2834 转换为数字信号,用于输入到电耦合到高频信号链的高功率处理器 2880 (示出为 DSP) 中。

[0150] 示出低带通滤波器 2840 使在 0.5Hz 至 150Hz 范围内的低频率通过,同时滤出带外频率。所述频带可以变化,且可以包括例如低于 300Hz,如低于 200Hz,包括低于 150Hz 的频率。通过的频率信号由放大器 2842 放大。还示出电耦合到第二多路复用器 2860 的加速计 2850。多路复用器 2860 将来自加速计的信号与来自放大器 2842 的放大信号多路复用。随后多路复用的信号被还电耦合到低功率处理器 (微控制器) 2870 的转换器 2864 转换为数字信号。

[0151] 在一个方面,可以用数字加速计 (如由 Analog Devices 制造的) 取代加速计 2850。可以利用数字加速计实现各种优点。例如,因为数字加速计可以产生已为数字格式的信号,所以数字加速计可以绕过转换器 2864 并电耦合到低功率微控制器 2870,在这种情况下不再需要多路复用器 2860。而且,数字信号可以被配置成在检测动作时自行打开,从而进一步保存能量。此外,可以实现连续步骤计数。数字加速计可以包括 FIFO 缓冲器以帮助控制发送给低功率处理器 2870 的数据流动。例如,可以将数据缓存于 FIFO 中直至满载,此时可以触发处理器以从闲置状态唤醒并接收数据。

[0152] 低功率处理器 2870 可以是例如来自 Texas Instruments 的 MSP430 微控制器。接收器 2800 的低功率处理器 2870 维持如上所述的闲置状态,这种状态要求极小电流消耗,例如,10 μ A 或更小,或 1 μ A 或更小。

[0153] 高功率处理器 2880 可以是例如来自 Texas Instruments 的 VC5509 数字信号处理器。高功率处理器 2880 在活动状态期间实施信号处理动作。如上所述,这些动作要求比闲置状态更大的电流量,例如 30 μ A 或更大,如 50 μ A 或更大的电流,而且可以包括例如诸如扫描导电传输信号、在接收到时处理导电传输信号、获得和 / 或处理生理数据等的动作。

[0154] 接收器可以包括硬件加速计模块以处理数据信号。可以用硬件加速计模块取代例

如 DSP。作为更为专用的计算单元,其利用相比于更通用的 DSP 更少的晶体管(较低成本和能量)实施信号处理算法。硬件的块可以用于“加速”重要特定功能的实施。硬件加速计的一些架构通过微码或 VLIW 汇编而“可编程”。在使用过程中,它们的功能可以通过调用功能库访问。

[0155] 硬件加速计(HWA)模块包括HWA输入块以接收要处理的输入信号和用于处理输入信号的指令;和HWA处理块以根据接收到的指令处理输入信号和生成最终输出信号。最终输出信号可以根据需要由HWA输出块传输。

[0156] 图19中还示出电耦合到高功率处理器2880的闪存2890。在一个方面,闪存2890可以电耦合到低功率处理器2870,从而可以提供更优的功率效率。

[0157] 示出无线通信元件2895电耦合到高功率处理器2880且可以包括例如BLUETOOTH™无线通信收发器。在一个方面,无线通信元件2895电耦合到高功率处理器2880。在另一个方面,无线通信元件2895电耦合到高功率处理器2880和低功率处理器2870。此外,无线通信元件2895可以实现为具有其自己的供电源,使得其可以相对于接收器的其它组分独立地由例如微处理器打开和关闭。

[0158] 图20提供在根据与高频信号链有关的公开内容方面的接收器中的硬件的框图视图。在图20中,接收器2900包括电耦合到多路复用器2920的接收器探针(例如,呈电极2911、电极2912和电极2913的形式)。还示出高通滤波器2930和低通滤波器2940以提供消除任何带外频率的带通滤波器。在示出的方面,提供10KHz至34KHz的带通以使落于频带内的载波信号通过。载波频率实例可以包括但不限于,12.5KHz和20KHz。可以存在一个或多个载波。此外,接收器2900包括例如在500KHz采样的模数转换器2950。然后数字信号可以由DSP处理。在这个方面示出DMA至DSP单元2960,其将数字信号发送到DSP的专用存储器。直接存储器访问提供了允许DSP的余下部分保持在低功率模式的益处。

[0159] 如上所述,对于每种接收器状态而言,高功率功能块可以相应地在活动状态与非活动状态之间循环。而且,对于每种接收器状态而言,接收器的各个接收器元件(如电路块、处理器内的能量域等)可以被构造成由供电模块独立地在开与关之间循环。因此,接收器可以具有针对每种状态的不同构造以实现功率效率。

[0160] 图21示出本发明的系统的实例。在图21中,系统3500包括医药组合物3510,其包括IEM。系统3500中还存在信号接收器3520。信号接收器3520被构造成检测从IEM3510的识别器发射的信号。信号接收器3520还包括生理感测能力、如ECG,和运动感测能力。信号接收器3520被构造成用于将数据传输到病患的外部装置或PDA3530(如智能电话或其它无线通信支持装置),其进而将数据传输到服务器3540。服务器3540可以按要求构造,例如,以提供针对病患的权限。例如,服务器3540可以被构造成允许家庭护理提供者3550参与病患的治疗方案,例如,借助允许家庭护理提供者3550监测由服务器3540生成的警报和趋势、并给病患提供回支持(如箭头3560所指示)的界面(如网站界面)。服务器3540还可以被构造成将响应例如按照病患警报、病患刺激等的形式直接提供给病患,如箭头3565所指示,所述病患警报、病患刺激等经由PDA3530中继给病患。服务器3540还可以与健康护理专家(例如,RN、医师)3555交互,健康护理专家3555可以利用数据处理算法以获得病患健康和依从性的测量,例如,健康指标概况、警报、综合病患基准等,以及提供知情临床通信和返回给病患的支持,如箭头3580所指示。

[0161] 应理解公开内容不限于所描述的特定方面,因此可以变化。还应理解本文中使用的术语只针对描述特定方面的目的,且不意在加以限制,因为本发明的范围只受所附权利要求限制。

[0162] 当提供值的范围时,应理解除非另外明确说明,否则公开内容包括在那个范围的上限与下限之间的每个中间值,精确至下限单位的十分之一,和所述范围中的任何其它声明值或中间值。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在所述较小范围中且还可以涵盖在公开内容内,剔除声明范围中的任何明确排除极限。当声明范围包括极限中的一个或两个时,排除被包括的极限中的任何一个或两个的范围也包括在公开内容内。

[0163] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有公开内容所属领域的一般技术人员所通常理解的含义。虽然还可以将类似或等价于本文描述的任何方法和材料用于本发明的实践或测试,但现将描述典型的说明性方法和材料。

[0164] 尽管有所附权利要求,本发明也可通过以下条款来定义:

[0165] 1. 一种组合物,其包括货架期稳定性增强组分和极小尺寸组分。

[0166] 2. 根据条款 1 所述的组合物,其中所述组合物是包括货架期稳定性组分的可摄入组合物,且其中所述极小尺寸组分可以包括与所述可摄入组合物物理关联的可摄入组分。

[0167] 3. 根据条款 1 或条款 2 所述的组合物,其中在温度范围在 10 至 40°C、压力范围在 0.5 至 2.0ATM、以及相对湿度范围在 10 至 100% 的条件下,所述可摄入组合物稳定 1 年或更长。

[0168] 4. 根据前述条款中任一项所述的组合物,其中所述货架期稳定性增强组分包括水蒸汽脱敏剂,其优选包括在与液体接触时快速破裂的保护屏障。

[0169] 5. 根据条款 4 所述的组合物,其中所述保护屏障包括单一材料的同质层,或其中所述保护屏障包括两种或更多种不同材料。

[0170] 6. 根据条款 5 所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料作为单个同质层或异质层存在。

[0171] 7. 根据条款 5 或条款 6 所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料作为多层结构存在。

[0172] 8. 根据条款 5 至条款 7 中任一项所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料表现出不同的水性介质溶解度。

[0173] 9. 根据条款 5 至条款 8 中任一项所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料表现出不同的水性介质物理性质。

[0174] 10. 根据条款 5 至条款 9 中任一项所述的组合物,其中所述两种或更多种不同材料包括第一材料和使所述第一材料增溶的第二材料。

[0175] 11. 根据前述条款中任一项所述的组合物,其中所述货架期稳定性增强组分包括脂质或功能类似材料。

[0176] 12. 根据前述条款中任一项所述的组合物,其中所述货架期稳定性增强组分包括低熔点材料。

[0177] 13. 根据前述条款中任一项所述的组分,其中所述货架期稳定性增强组分包括电化保护屏障。

[0178] 14. 根据前述条款中任一项所述的组合物,其中所述货架期稳定性增强组分被构

造成当摄入时可从其内破裂。

[0179] 15. 根据前述条款中任一项所述的组合物,其中所述货架期稳定性增强组分被构造提供在所述可摄入组合物与水性液体接触时供通过的水性液体通道。

[0180] 16. 根据前述条款 4 至条款 15 中任一项所述的组合物,其中所述水蒸汽脱敏剂包括干燥剂。

[0181] 17. 根据前述条款中任一项所述的可摄入组合物,其中所述极小尺寸组分组合物包括以下中的一种或多种:

[0182] 可摄入装置

[0183] 微电池

[0184] 药物活性剂

[0185] 诊断剂。

[0186] 18. 根据条款 17 所述的可摄入组合物,其中所述可摄入装置包括机械和 / 或电组件,例如其中所述装置包括电路组件,以及其中优选地所述装置包括可摄入事件标记器(IEM)。

[0187] 19. 根据条款 18 所述的可摄入组合物,其中所述 IEM 包括用于更改电导的控制装置以及电源,优选地其中所述电源是局部电源,其包括电耦合到所述控制装置的第一材料和电耦合到所述控制装置且与所述第一材料电隔离的第二材料。

[0188] 20. 根据条款 19 所述的可摄入组合物,其中所述可摄入事件标记器被构造成在与导电流体、优选为身体导电流体接触时在所述第一材料与所述第二材料之间形成电流路径。

[0189] 21. 根据条款 20 所述的可摄入组合物,其中当摄入所述可摄入组合物时,在所述第一材料与所述第二材料之间产生的电压电势提供用于操作 IEM 的能量。

[0190] 22. 根据条款 18 至条款 21 中任一项所述的可摄入组合物,其中所述 IEM 还包括优选呈膜形式的电流路径扩展器。

[0191] 23. 一种系统,包括根据前述条款中任一项所述的可摄入组合物和被构造成接收与所述可摄入组合物有关的通信的接收器。

[0192] 24. 一种用于提供根据前述条款 1 至条款 22 中任一项所述的可摄入组合物的方法,其包括组合极小尺寸组分和货架期稳定性增强组分。

[0193] 25. 一种根据条款 23 的系统的用于提供信息的用途。

[0194] 本说明中引述的所有出版物和专利是以引用的方式并入本文,如同具体和个别指示每个个别公开或专利是以引用的方式并入且以引用的方式并入本文,以公开和描述与引述所述公开时相关的方法和 / 或材料。任何公开的引述是针对提交日期前的公开内容且应不视为承认公开内容无权凭借先前公开内容而先于这种公开。此外,提供的公开的日期可以不同于实际公开日期,需要加以独立确认。

[0195] 应注意,如本文和所附权利要求所使用,除非另外明确说明,否则单数形式“一”和“该”包括复数个指示物。还应注意可以起草权利要求以排除任何任选元件。因此,本声明希望用作与要求元件的引述相连的排他性术语(如“仅”、“只”和类似术语)的使用或“消极”限制的使用的先行基础。

[0196] 本领域技术人员在阅读公开内容后将明白,本文所描述和图示的个别方面中的每

个具有可以从或与任何其它几个方面的特征轻易分离或组合的离散组分和特征,而不脱离本发明的范围或精神。可以按照引述事件的顺序或逻辑上可行的任何其它顺序实施任何引述方法。

[0197] 虽然已按照图示和实例的方式,针对理解简明的目的描述了上述公开内容,但本领域的一般技术人员在参照本本发明的教义下将容易明白可以在不脱离所附权利要求的精神或范围下实施某些变化和修改。

[0198] 因此,上文只阐明了本发明的原理。可以明白本领域技术人员能够设计出各种布置,这些布置虽然在本文未明确描述或示出,但体现了本发明的原理且包括在其精神和范围内。此外,引述的所有实例和条件语句原则上希望辅助读者理解本发明的原理和发明者为推进本领域而提出的概念,且应视为不限于这种具体引述的实例和条件。此外,本文中引述原理、方面和本发明的各方面以及其具体实例的所有应用希望涵盖其结构和功能等效内容。此外,希望这种等效内容包括当前已知的等效内容和未来开发的等效内容,例如,为实施相同功能而开发的任何元件,不论结构如何。因此,本本发明的范围不希望限制于本文示出和描述的例示性方面。相对地,本本发明的范围和精神是通过所附权利要求体现。

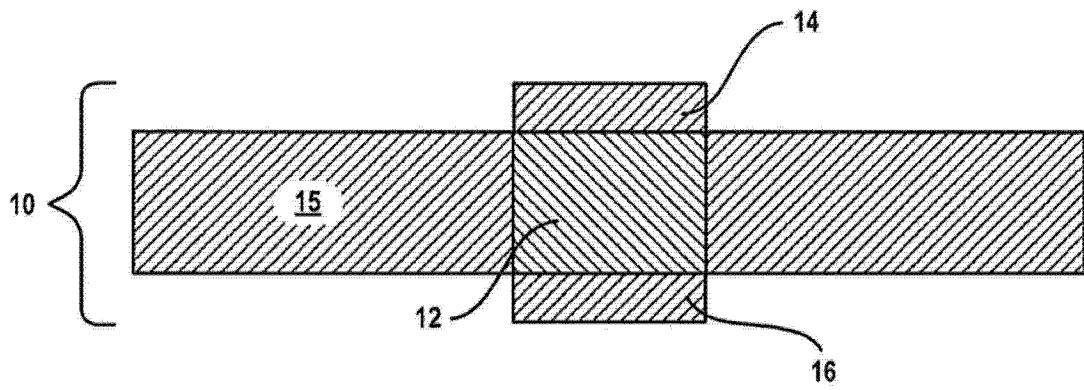


图 1A

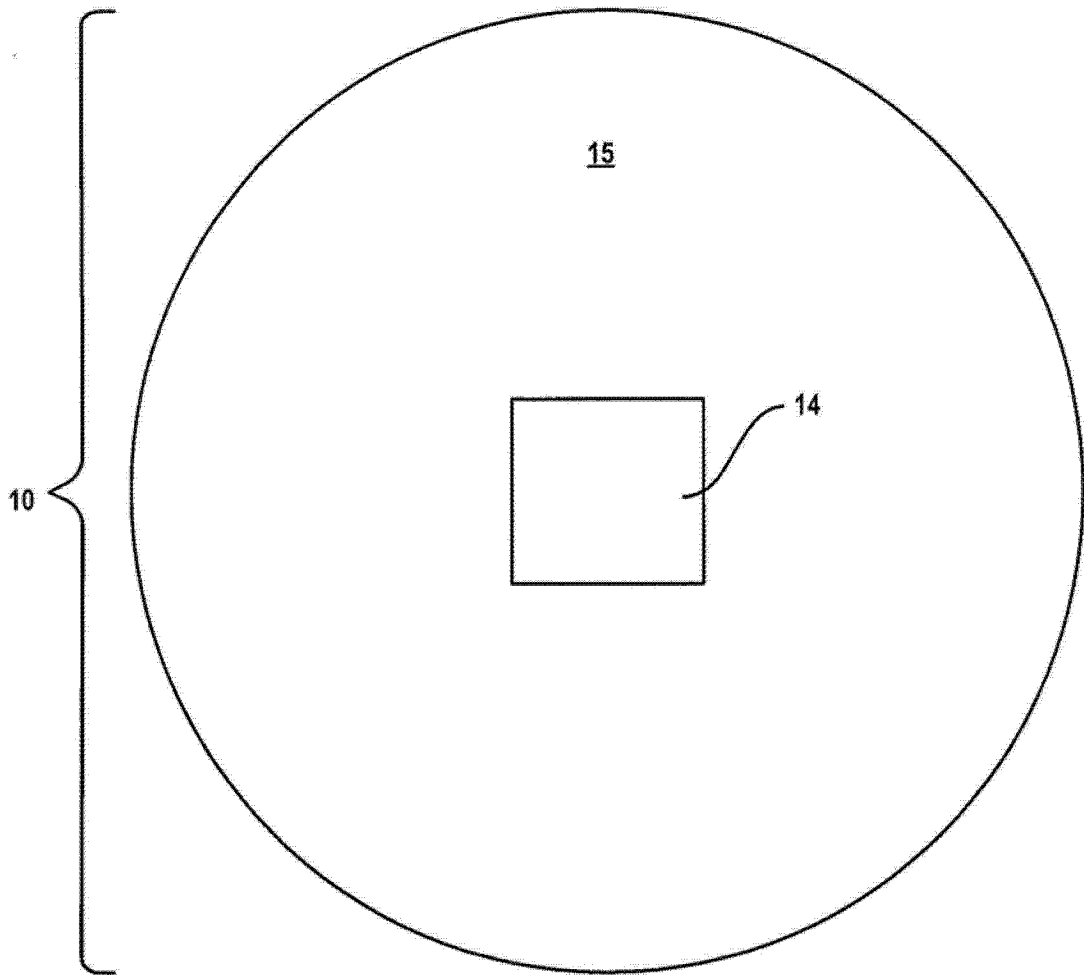


图 1B

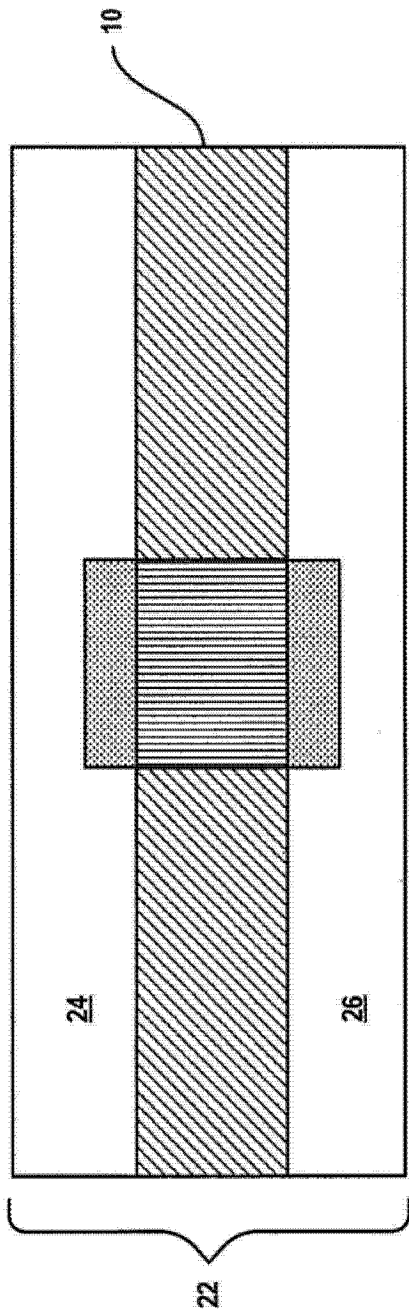


图 2

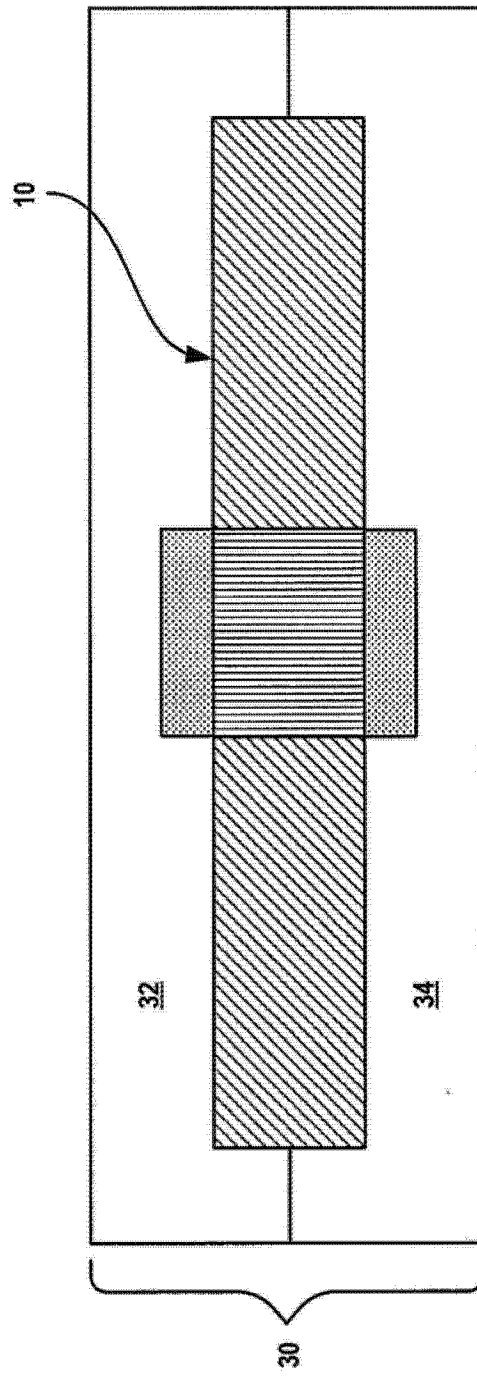


图 3

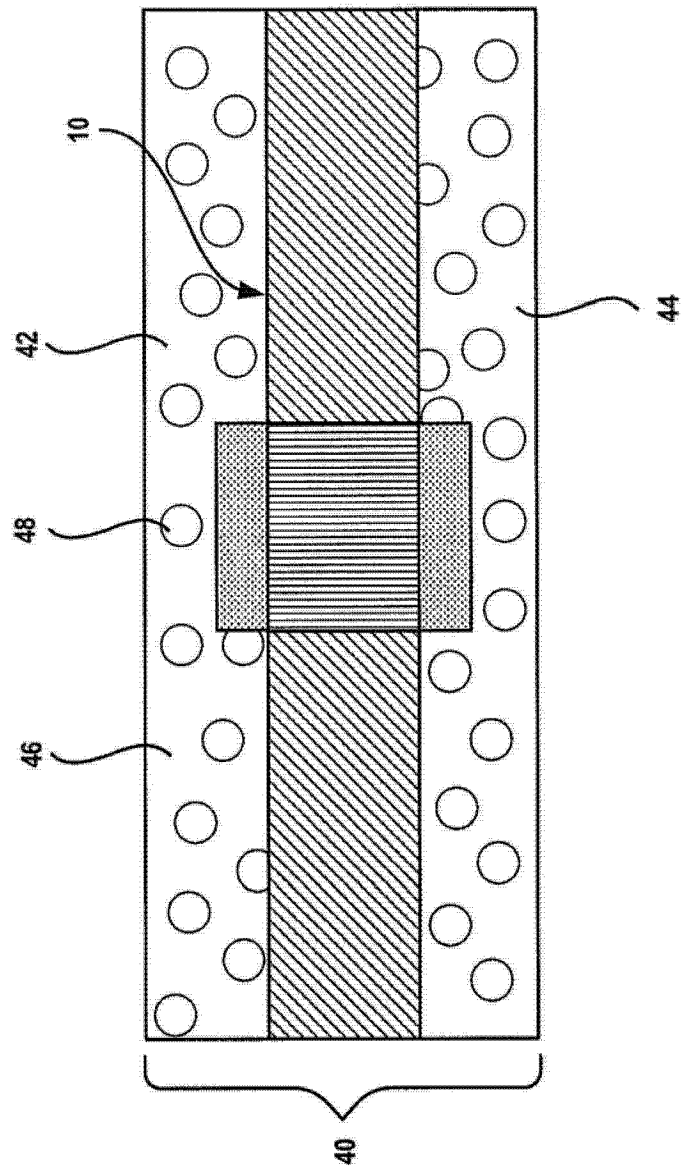


图 4

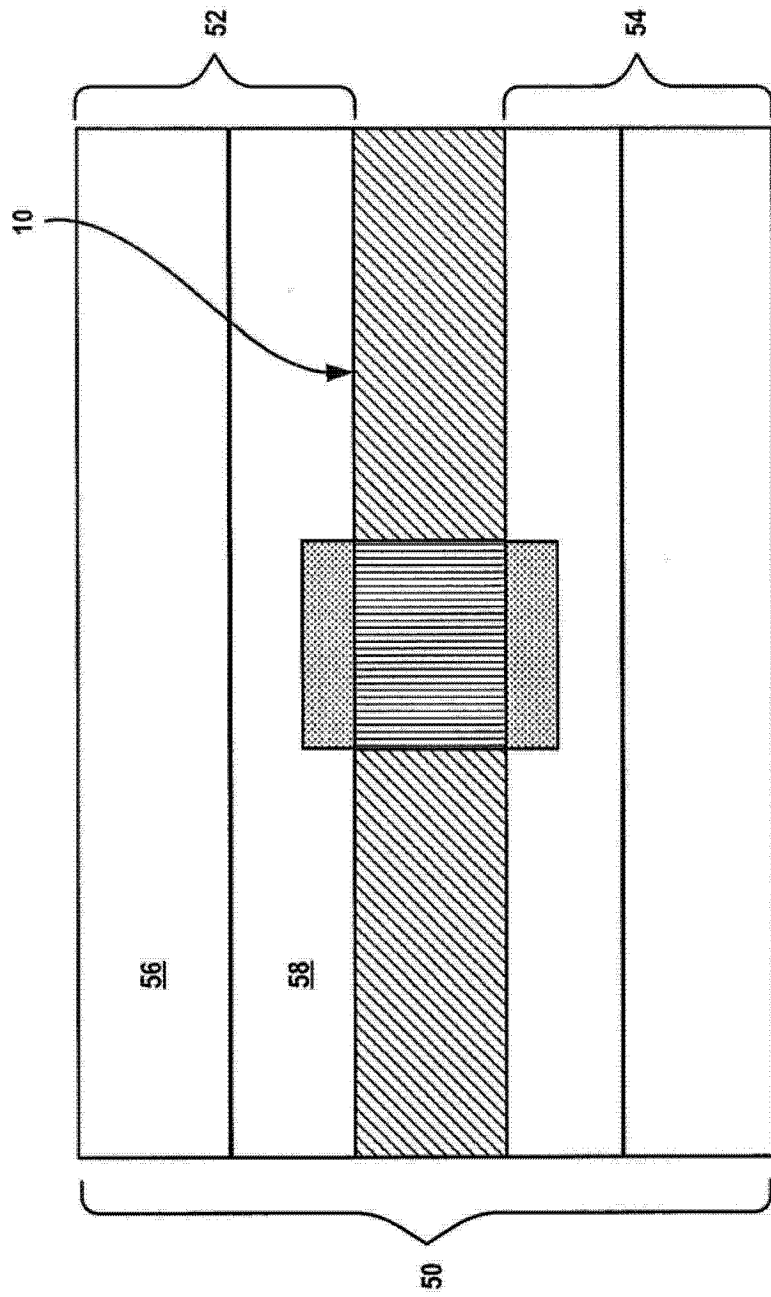


图 5A

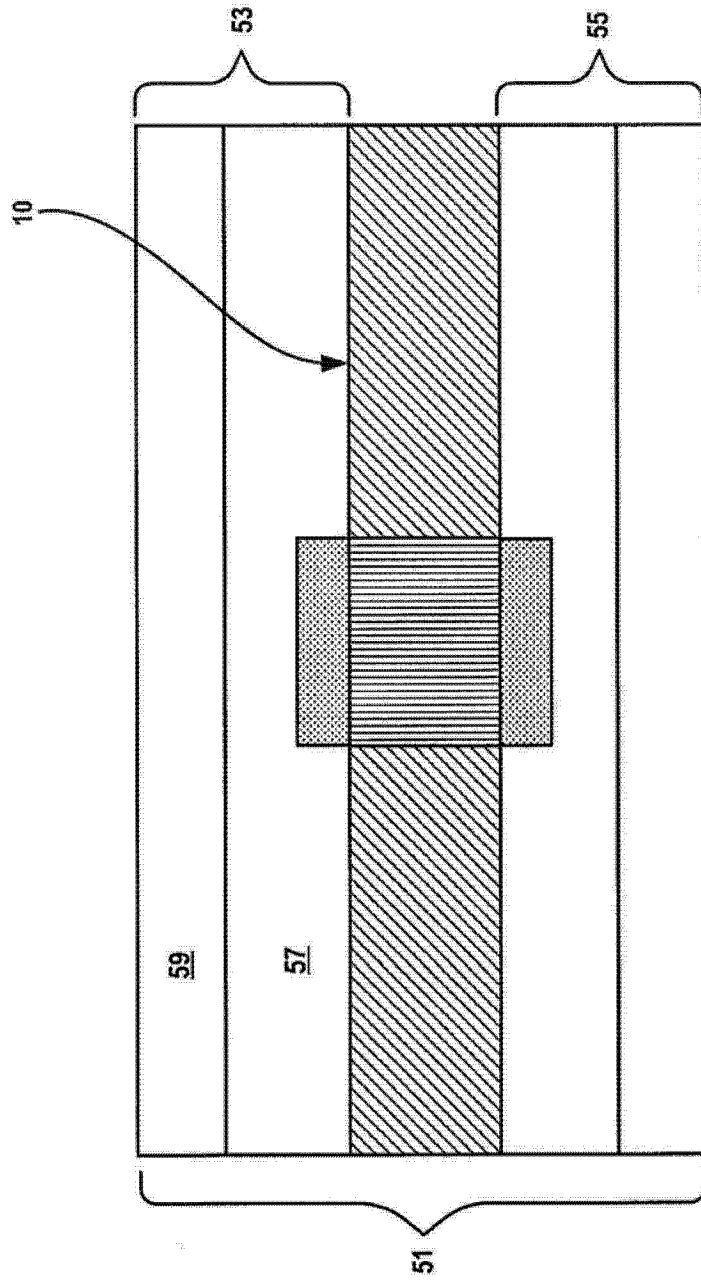


图 5B

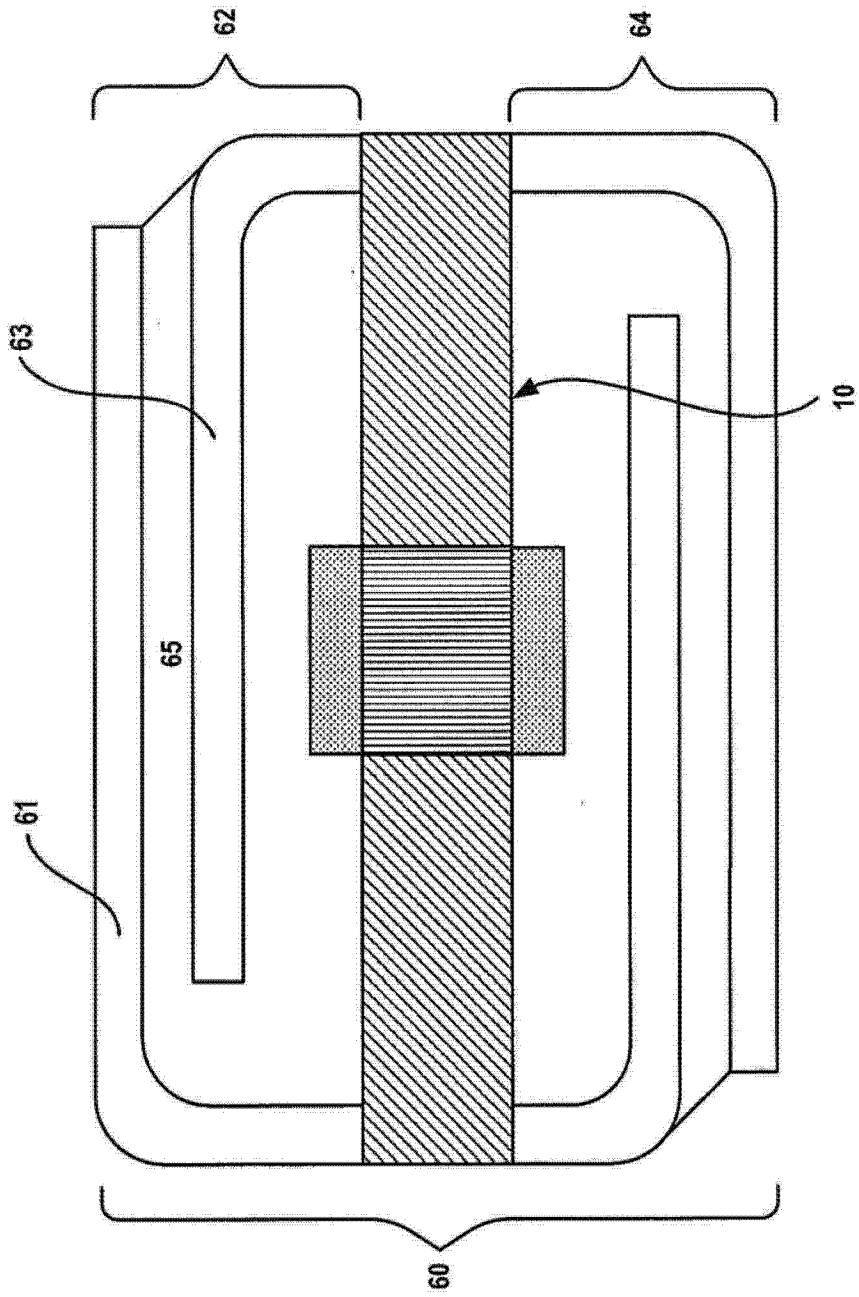


图 6

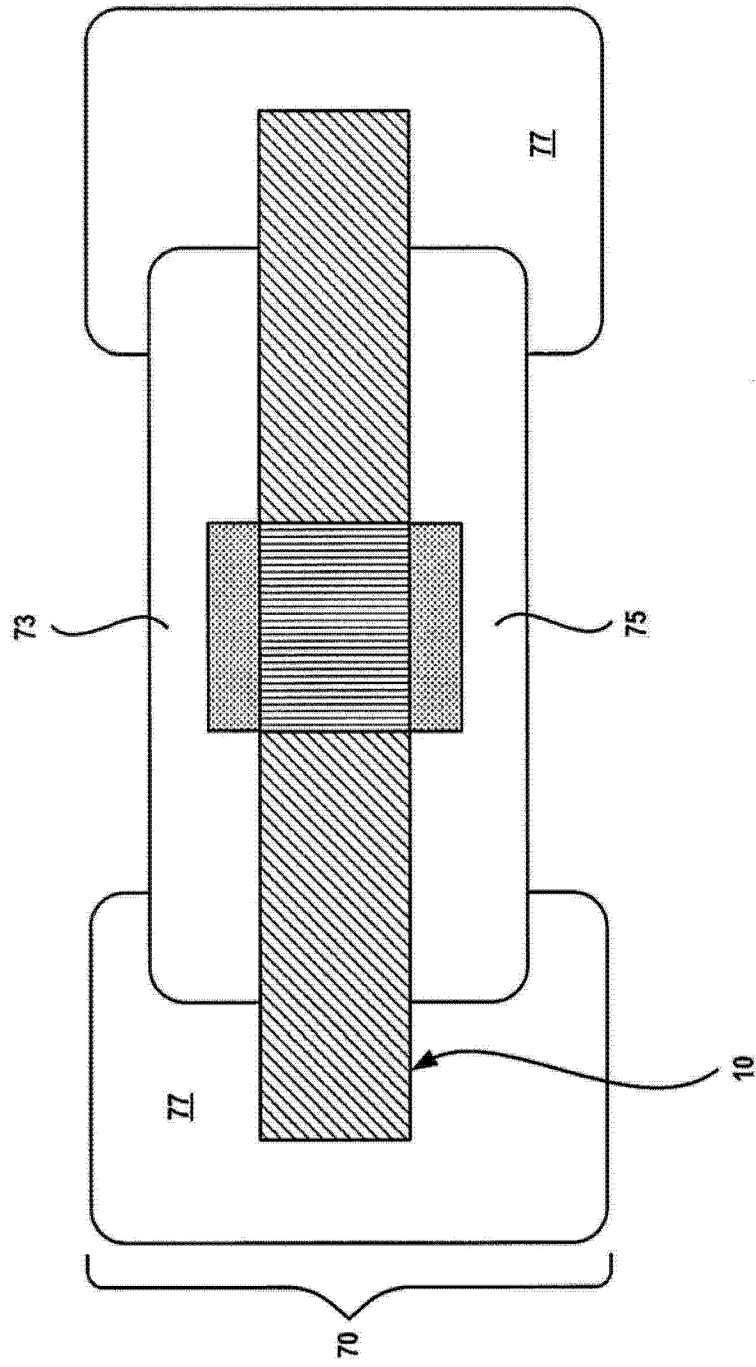


图 7

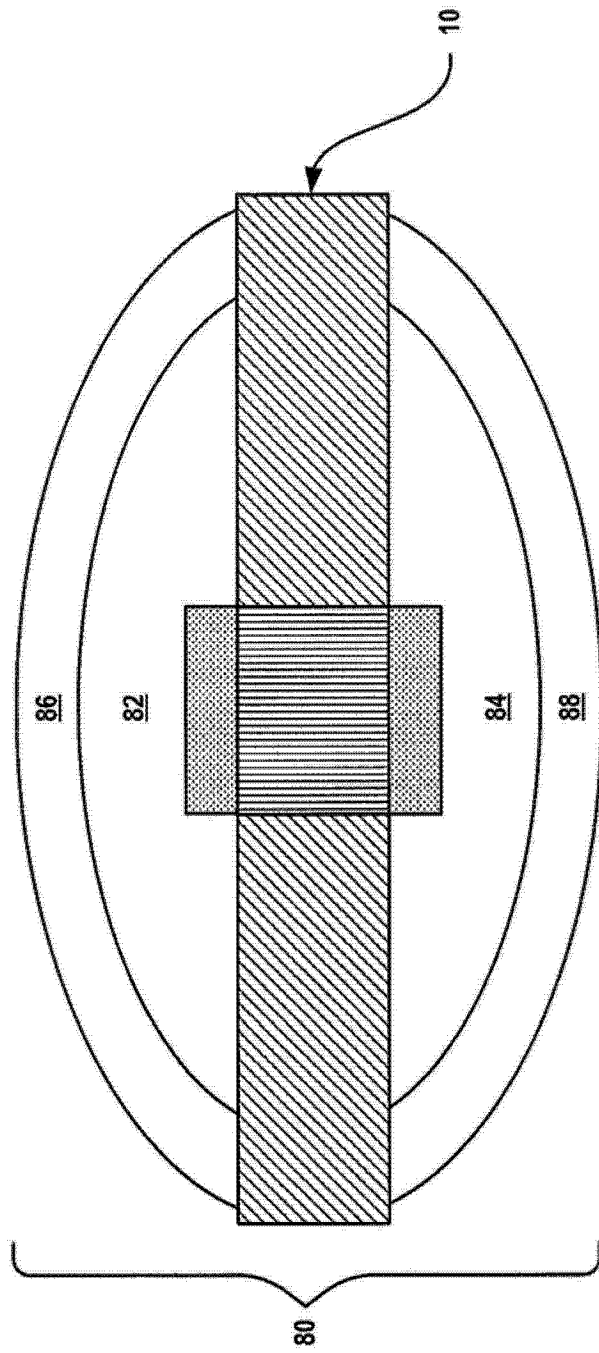


图 8

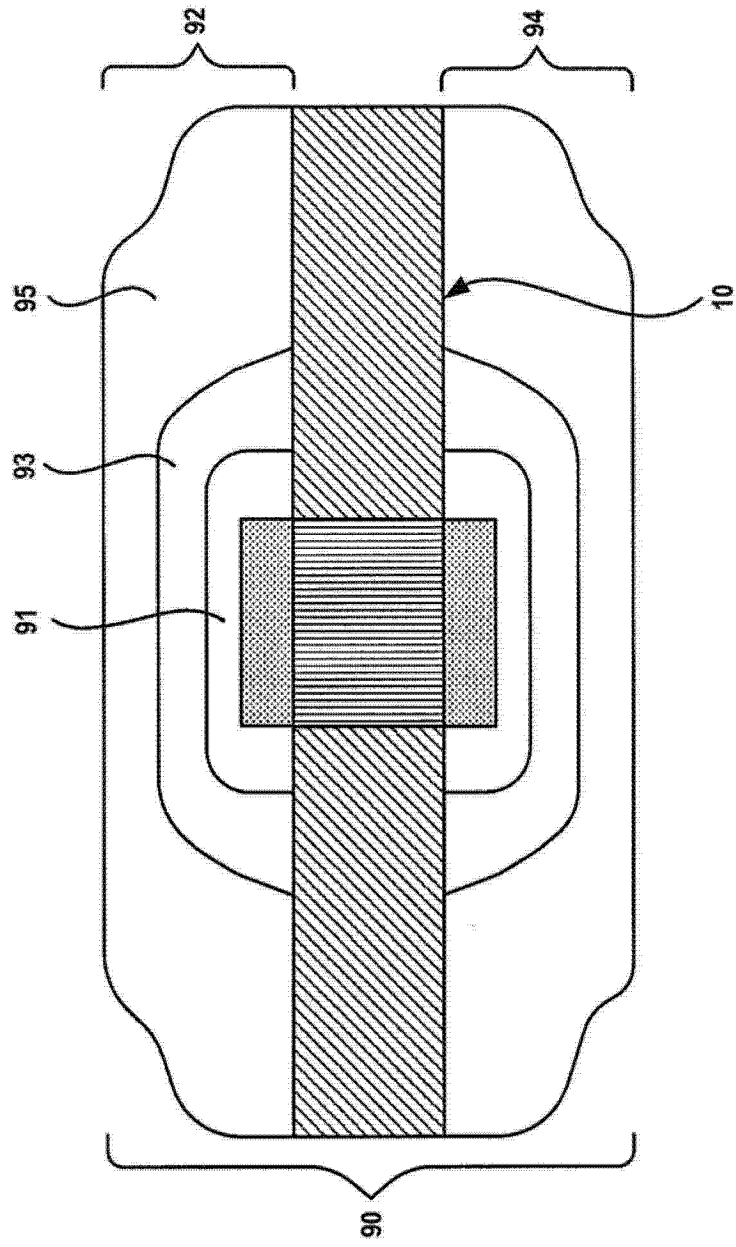


图 9

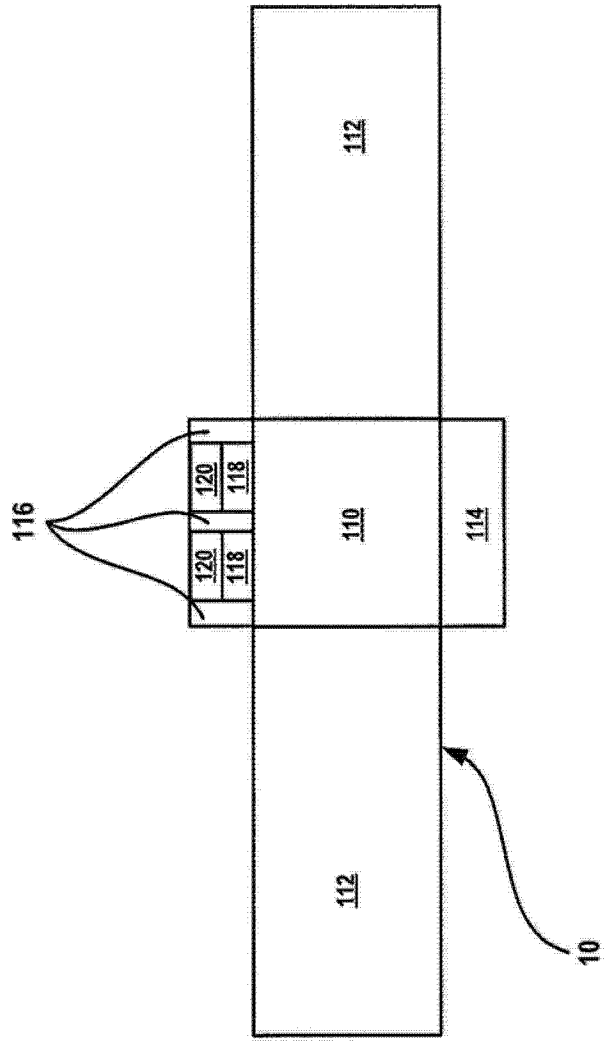


图 10

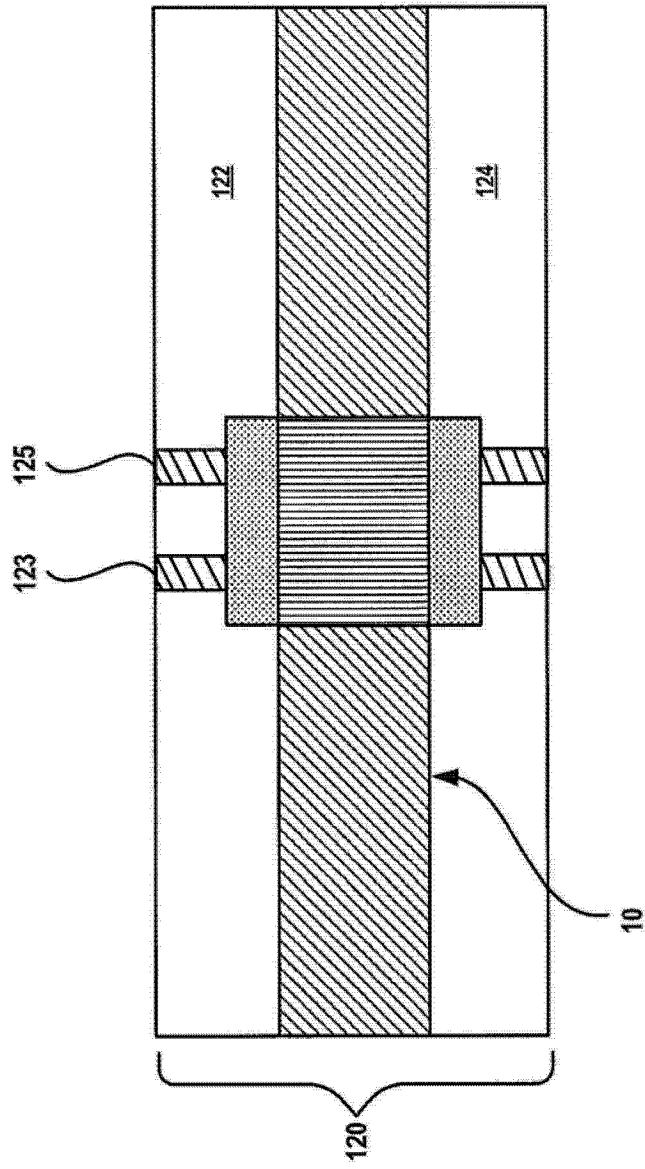


图 11

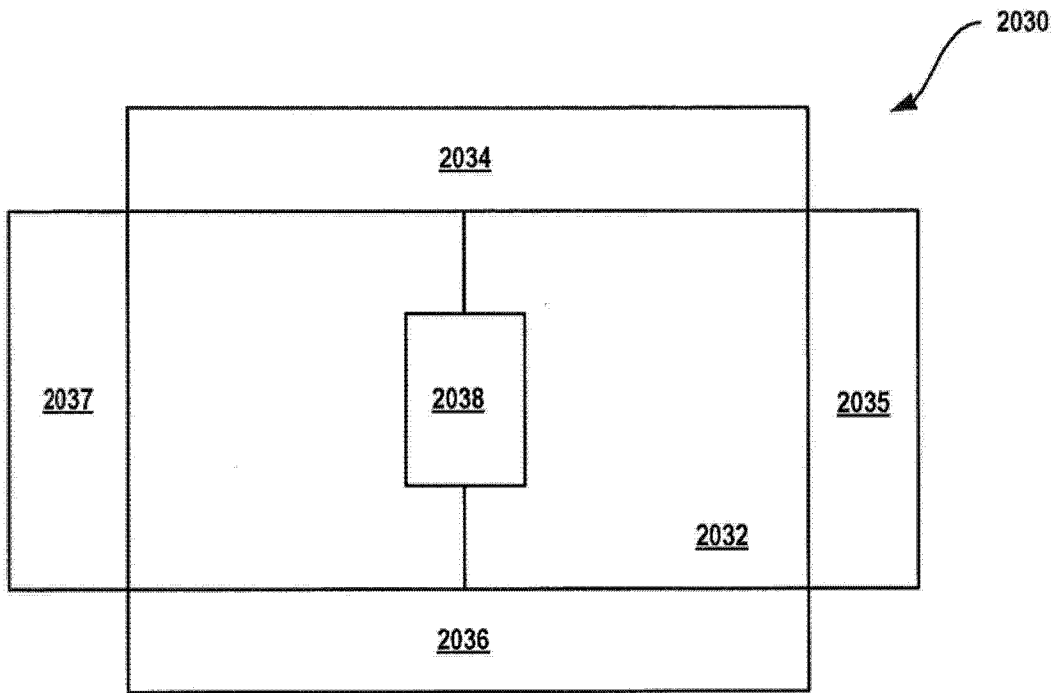


图 12

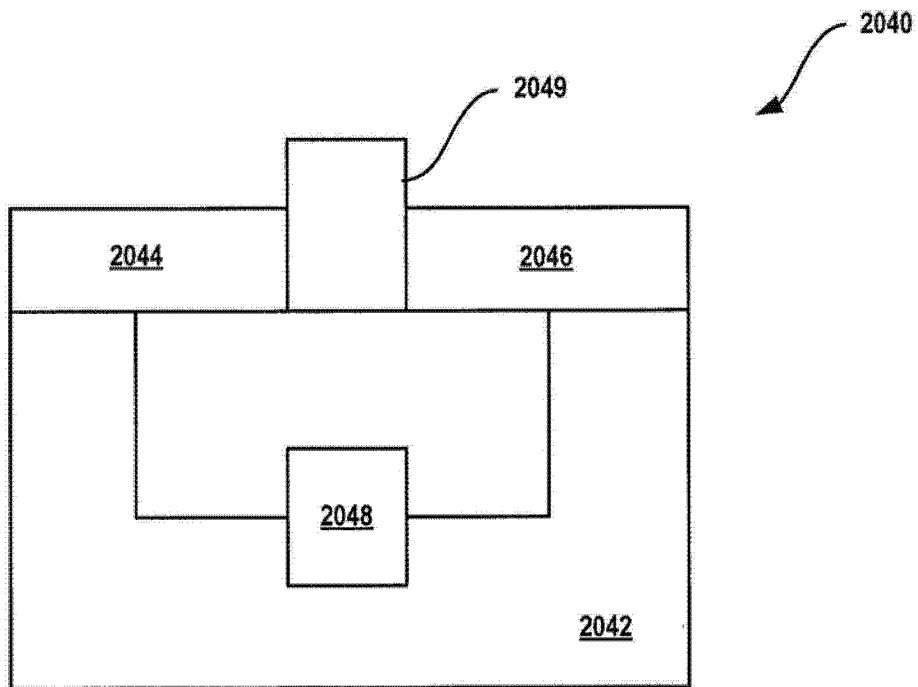


图 13

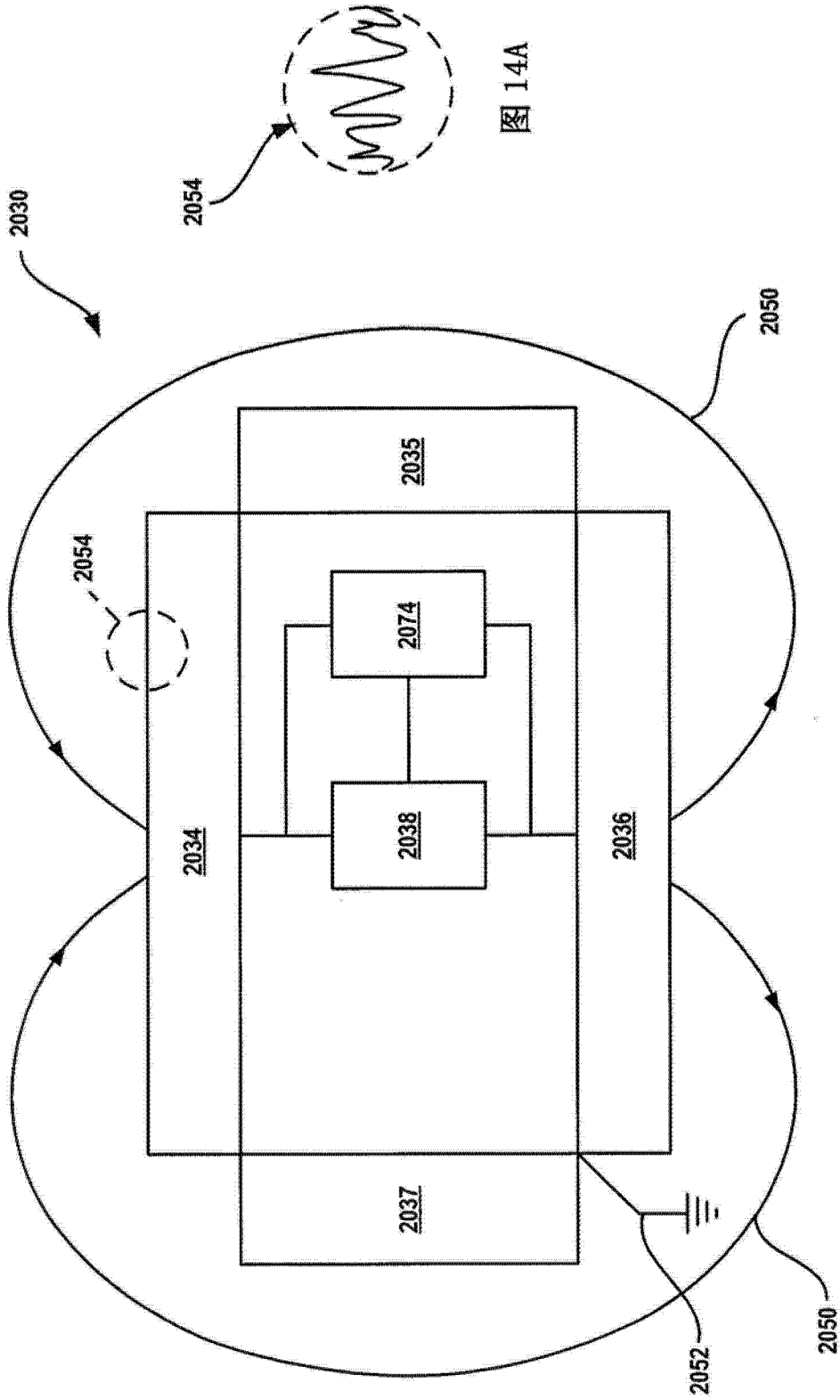


图 14A

图 14

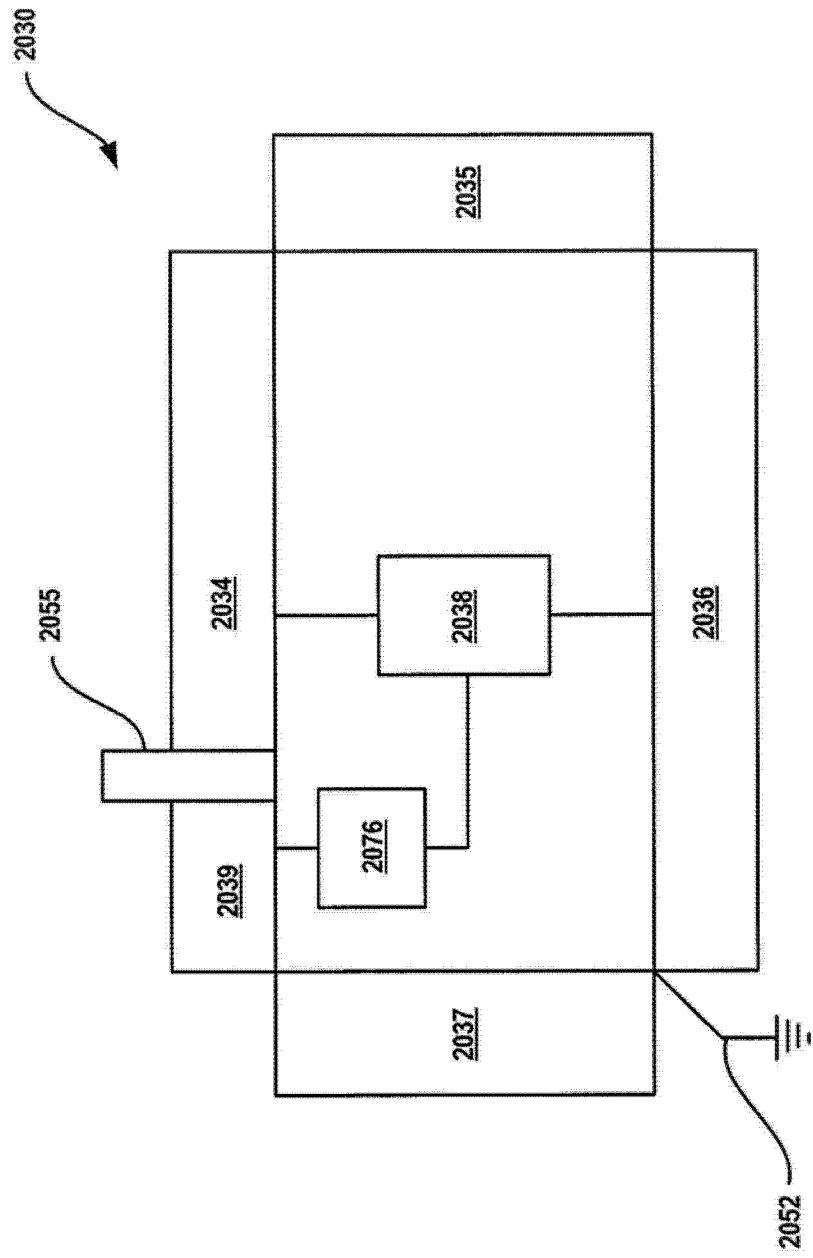


图 14B

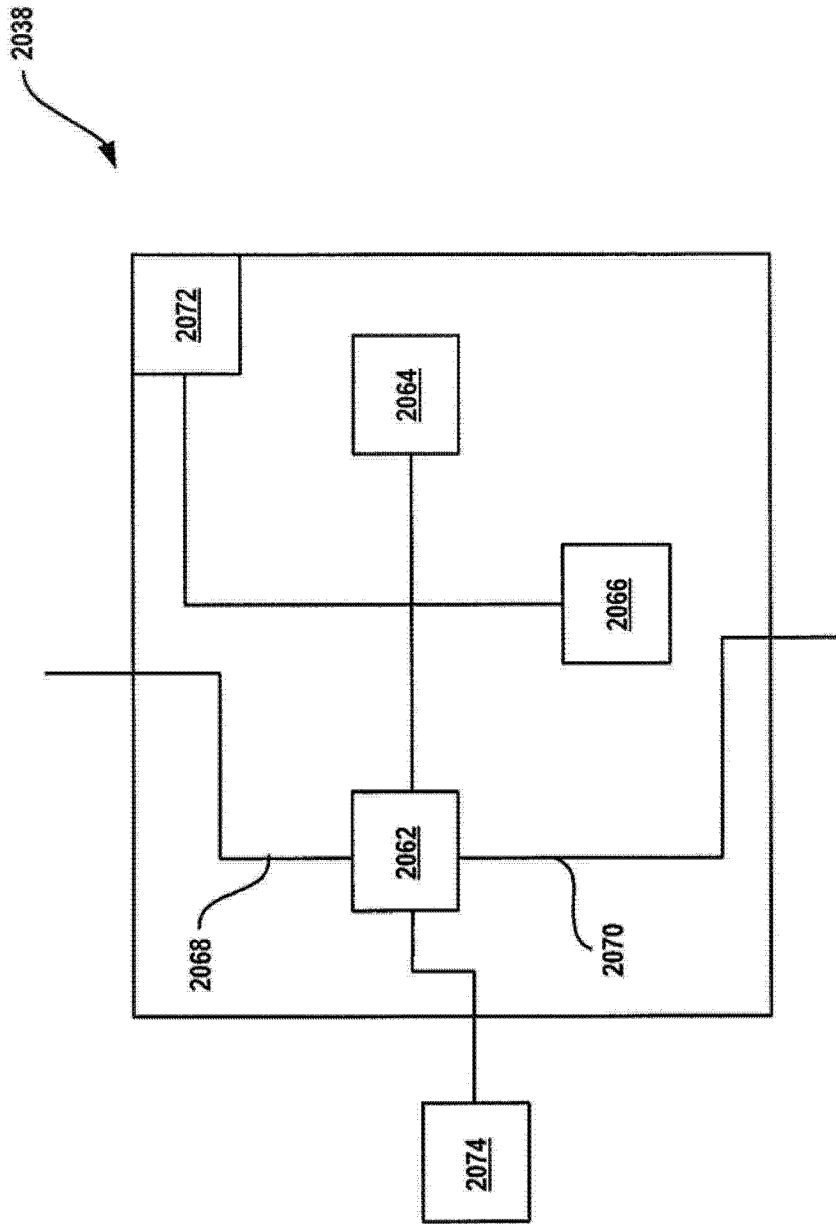


图 15

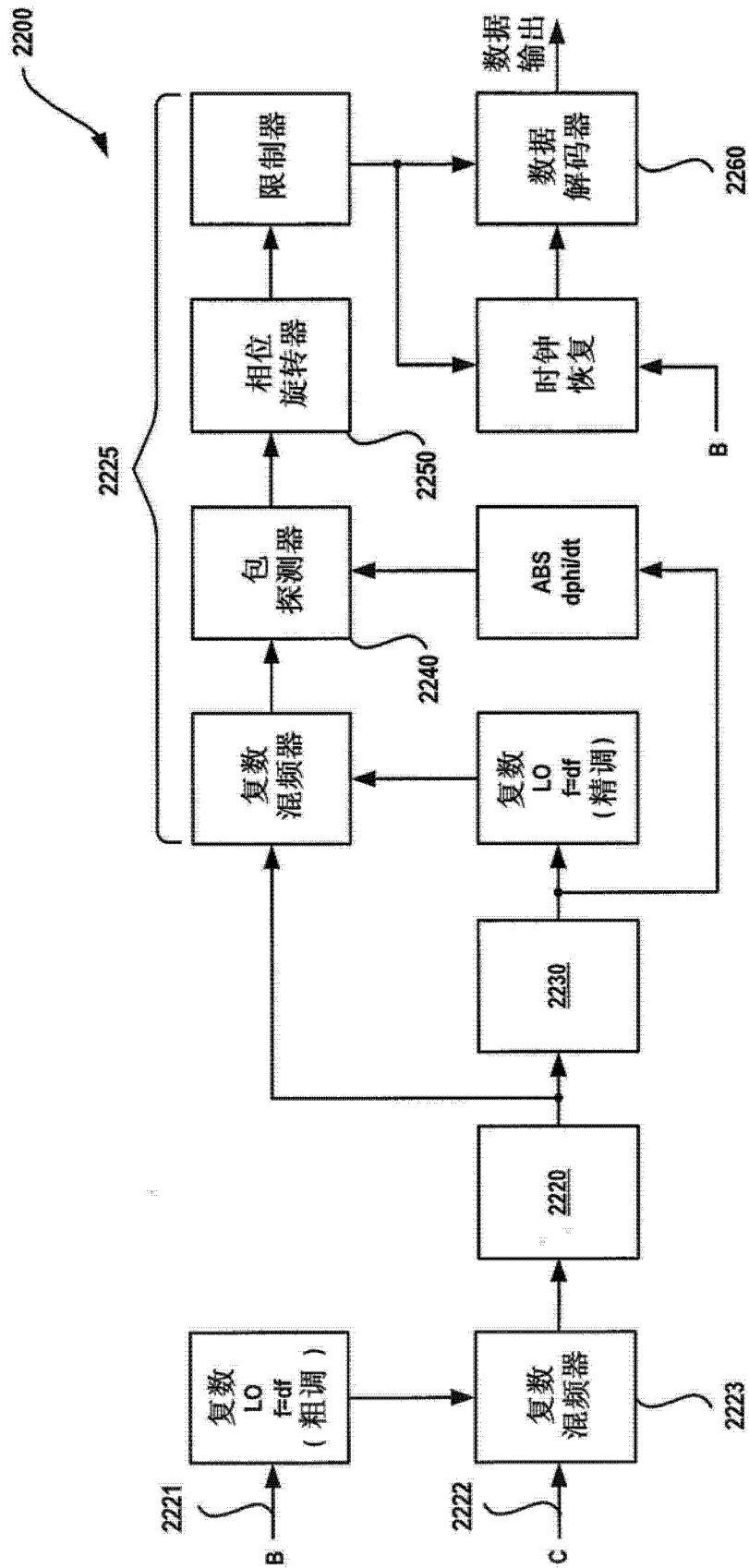


图 16

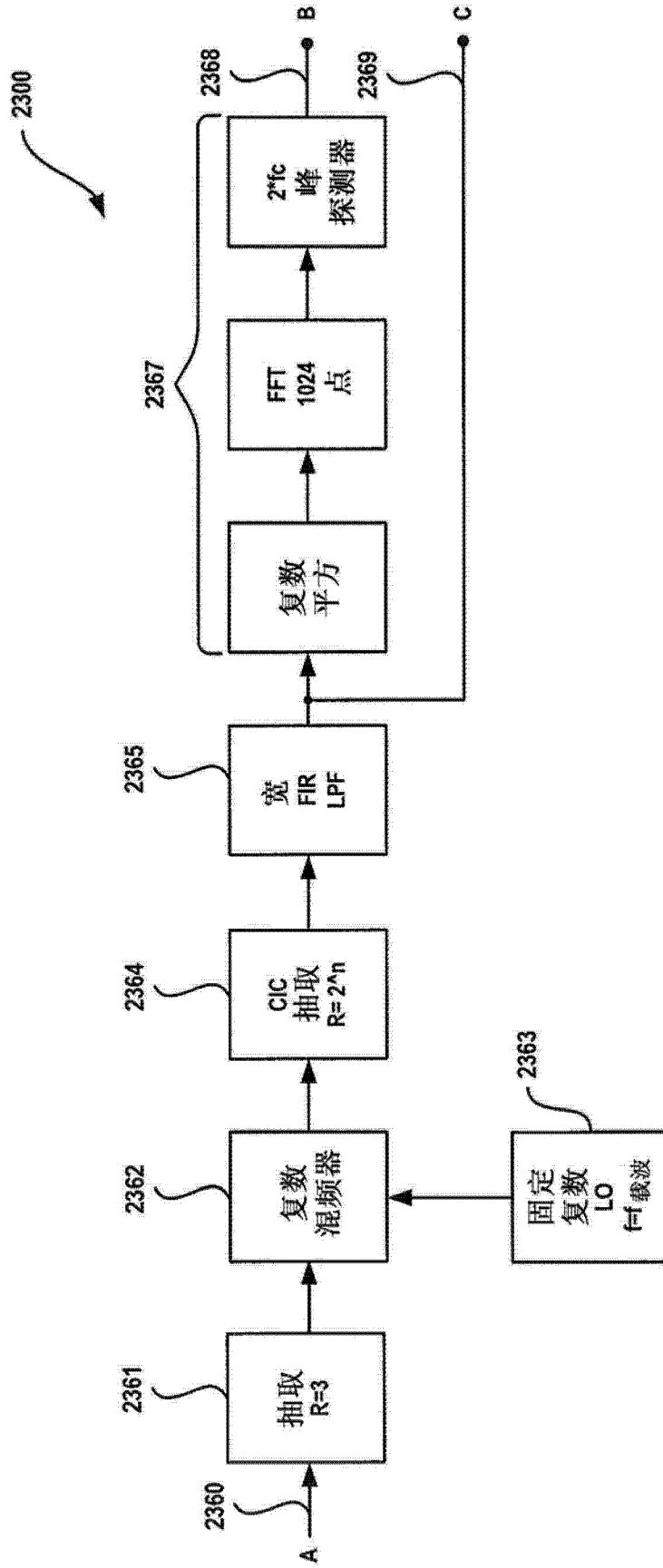


图 17

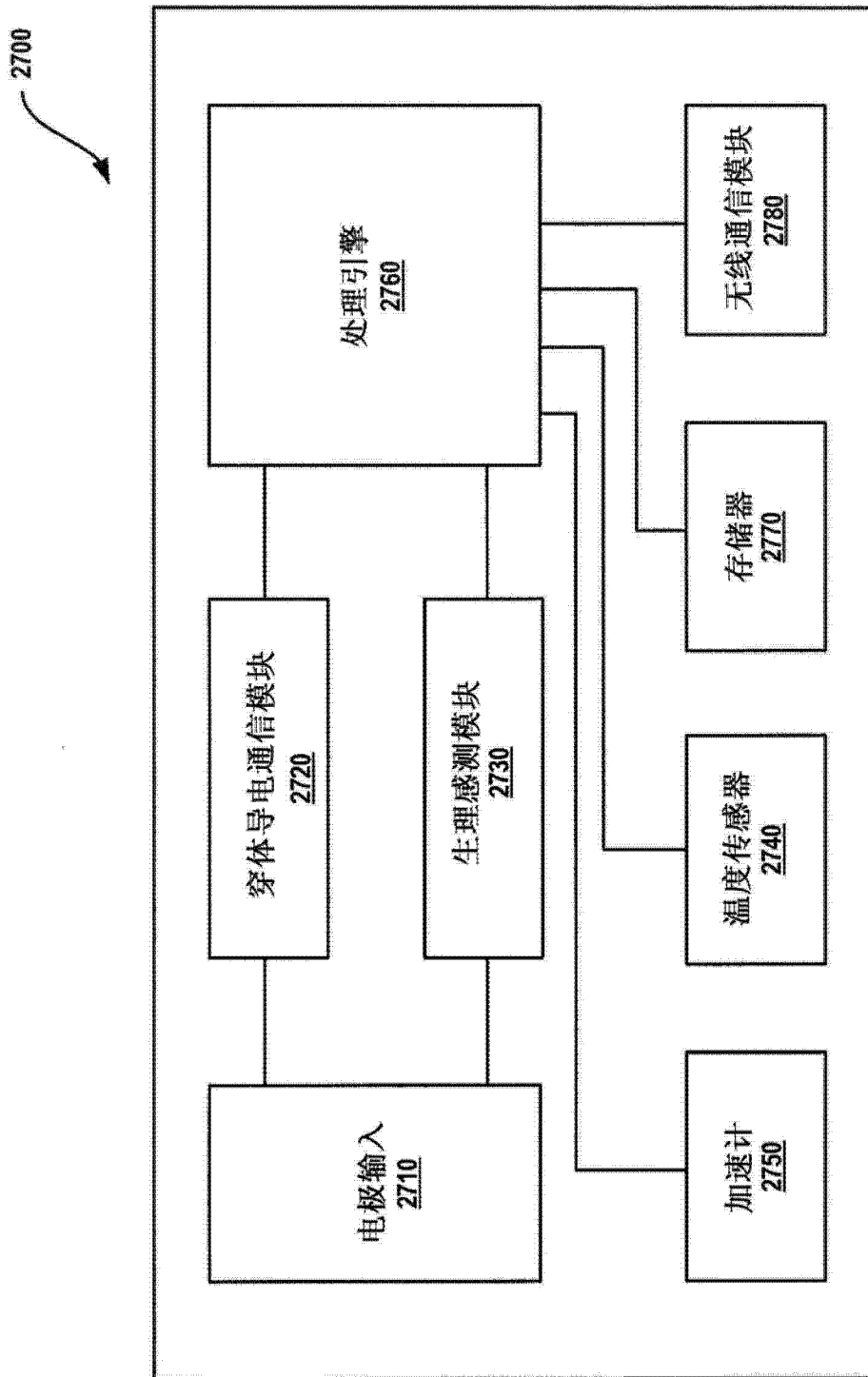


图 18

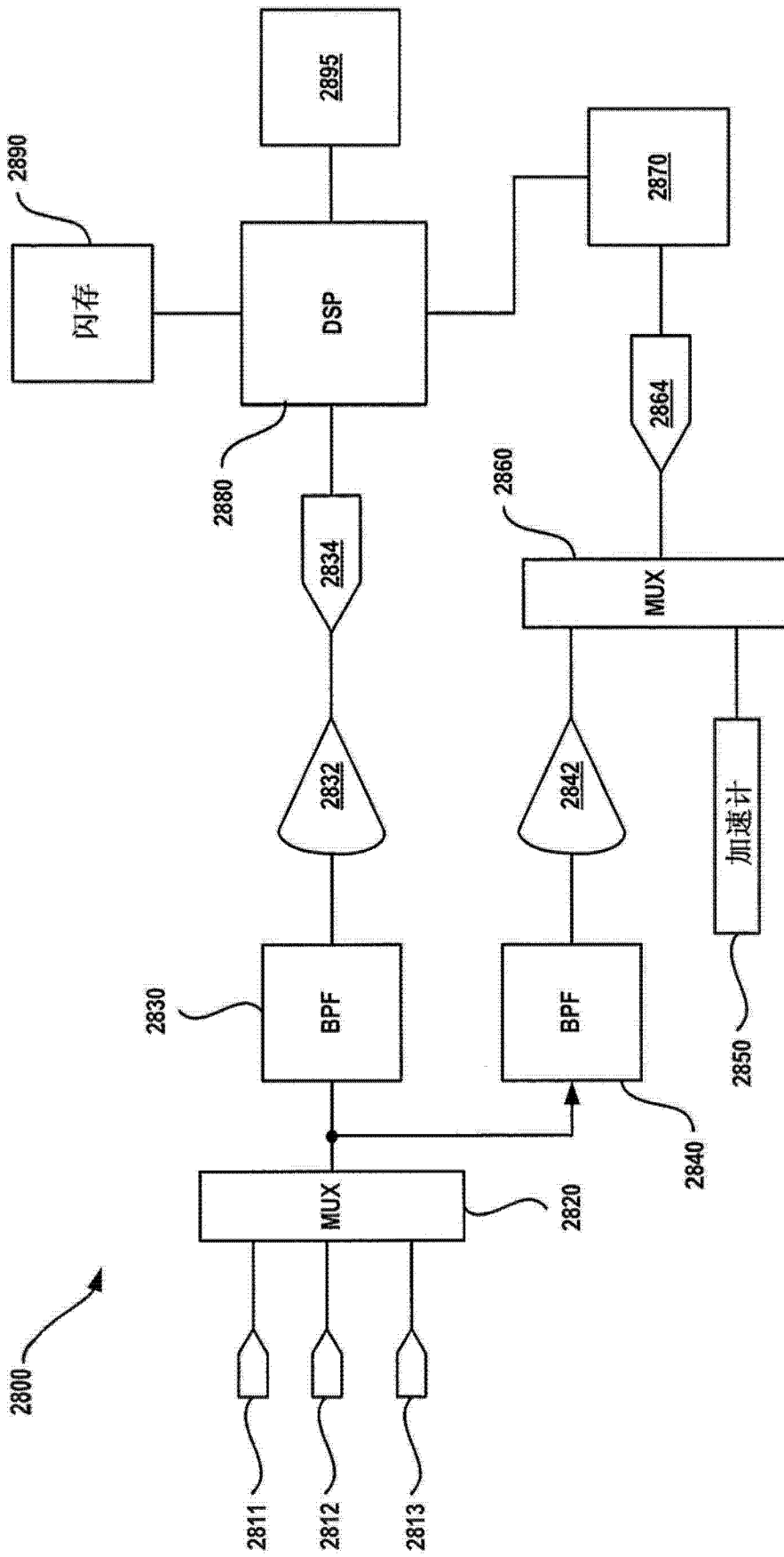


图 19

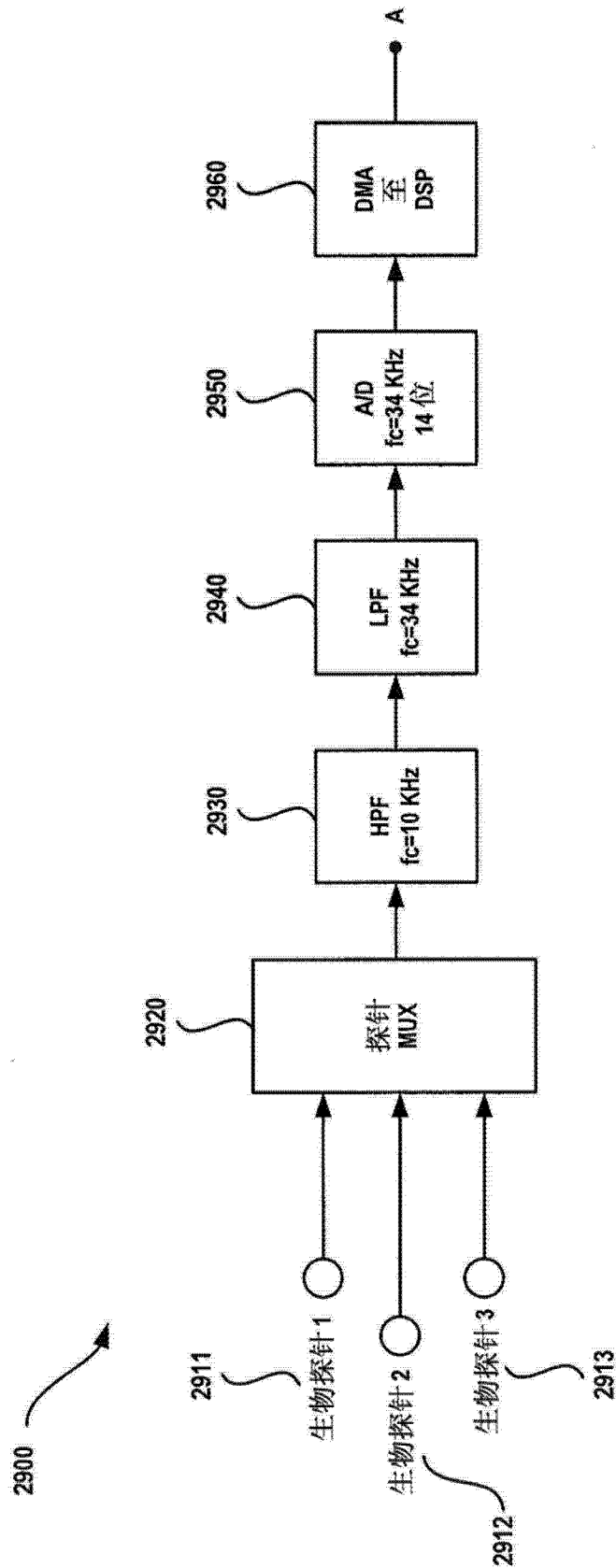


图 20

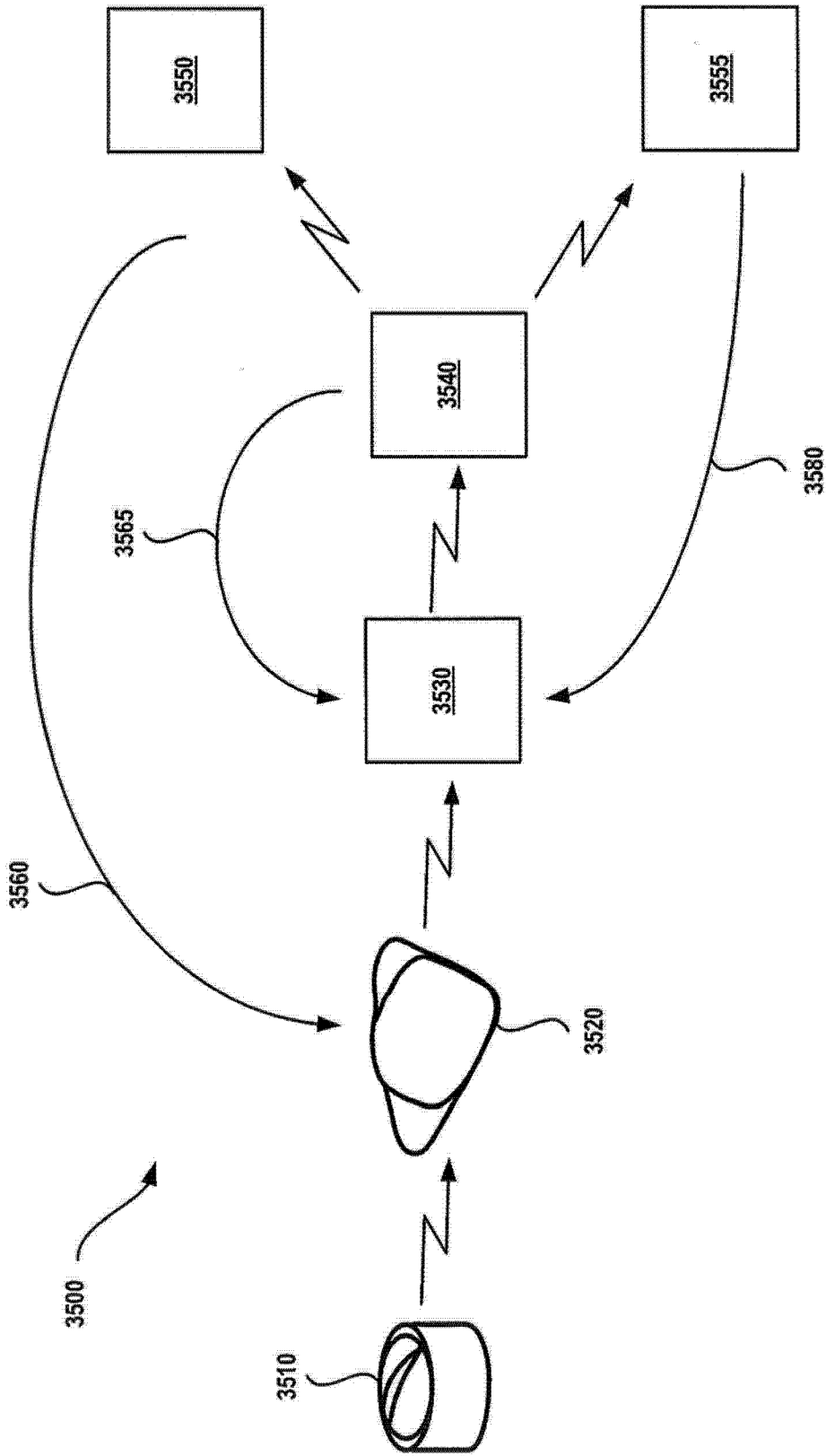


图 21