



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109157742 B

(45) 授权公告日 2022.04.05

(21) 申请号 201810714885.X

(22) 申请日 2010.08.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109157742 A

(43) 申请公布日 2019.01.08

(30) 优先权数据
61/273,389 2009.08.03 US

(62) 分案原申请数据
201080034437.7 2010.08.03

(73) 专利权人 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 米尔·哈什姆
艾米丽·安斯多夫

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int.Cl.

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/372 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

审查员 孙玉梅

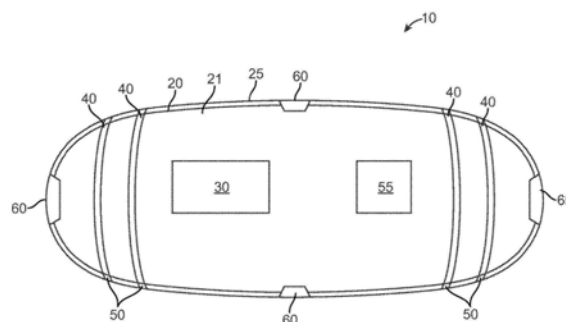
权利要求书2页 说明书10页 附图11页

(54) 发明名称

用于刺激肠道内肠促胰岛素产生的吞咽式
囊和方法

(57) 摘要

本发明涉及用于刺激肠道内肠促胰岛素产生的吞咽式囊和方法。本发明的实施方案提供了用于刺激肠道中的K细胞以生产肠促胰岛素的装置和方法,用于治疗包括糖尿病和肥胖症在内的病症。具体实施方案提供了吞咽式囊,当吞咽式囊移动经过肠道时刺激肠道内的K-细胞。吞咽式囊可以包括用于向K-细胞提供电刺激的两个或更多个电极,用于为吞咽式囊的一个或多个部件供电的电源,用于探测吞咽式囊在肠道内的位置的传感器,用于产生由电极发出的电信号的控制器和波形发生器,所述电信号刺激K-细胞分泌肠促胰岛素例如GLP-1以刺激胰岛素产生,用于调控糖尿病病症。



1. 用于刺激患者肠道内的K-细胞的吞咽式囊,所述吞咽式囊包含:
具有表面的囊体,所述囊体的大小可以被吞咽并经过患者的肠道;
置于囊体表面上的至少一对电极,其用于对K-细胞实施电刺激;
与囊体偶联的至少一个传感器,其用于探测肠道的性质以确定囊在肠道内的位置;
与所述至少一对电极和所述至少一个传感器偶联的控制器,所述控制器置于囊体内并被构造成接收来自所述至少一个传感器的输入信号、根据输入确定囊在肠道内的位置并产生输出到所述至少一对电极的第一波形和第二波形,所述第一波形被构造成对囊位置附近的K-细胞实施电刺激以产生分泌的多肽,而不引起肠道的蠕动性收缩,而所述第二波形被构造成导致所述吞咽式囊附近的一部分肠道的蠕动性收缩,以使得所述吞咽式囊在肠道内前进;其中,所述控制器包括信号发生器,该信号发生器产生所述第一波形和所述第二波形,所述第一波形具有0.1-10V范围内的电压、10 μ A至2mA范围内的电流和1Hz-100 Hz范围内的频率,所述第二波形具有2-5mA范围内的电流;
与所述控制器偶联的电源;以及
其中该囊被构造成当该囊移动经过肠道时沿着肠道的整个长度电刺激K-细胞。
2. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中分泌的多肽是肠促胰岛素或GLP-1中的一种。
3. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述控制器被构造成当囊到达肠道内的被选择位置时启动所述第一波形的产生。
4. 根据权利要求3所述的吞咽式囊,其中所述被选择位置在小肠附近。
5. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述第一波形由囊与肠壁的接触来激活。
6. 根据权利要求5所述的吞咽式囊,其中接触通过位于所述囊体表面上的所述至少一对电极或接触传感器或压力传感器中的至少一种来检测。
7. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极的纵轴相对于所述囊体的纵轴排列。
8. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极的纵轴相对于所述囊体的径向轴排列。
9. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极包含环形电极。
10. 根据权利要求9所述的吞咽式囊,其中所述环形电极具有相对于所述囊体纵轴的同轴排列。
11. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极具有间隔,所述间隔被构造成使肠道黏膜层下方的组织的电刺激达最低。
12. 根据权利要求11所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极具有间隔,所述间隔被构造成使肠道黏膜层表面下方超过3mm至5mm的组织的电刺激达最低。
13. 根据权利要求11所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极之间的间隔在0.01英寸至0.2英寸的范围内。
14. 根据权利要求11所述的吞咽式囊,其中所述至少一对电极之间的间隔在0.05英寸至0.2英寸的范围内。
15. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述信号发生器包含脉冲发生器或H-桥中的一种。
16. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述信号发生器被构造成产生脉冲信号。

17. 根据权利要求16所述的吞咽式囊,其中所述脉冲信号具有在1Hz至100Hz范围内的频率。

18. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一个传感器包含压力传感器,用于探测肠道内的收缩或收缩力。

19. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一个传感器包含pH传感器,用于当囊移动经过肠道时探测肠道的pH或肠道的pH变化。

20. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述至少一个传感器包含pH传感器和压力传感器。

21. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述控制器包含传感器调制电路,用于调制来自于至少一个传感器的输入。

22. 根据权利要求21所述的吞咽式囊,其中所述调制电路包含带通滤波器、高通滤波器或低通滤波器中的至少一种。

23. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述电源包含电容器或者电池。

24. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述电源包含锂电池。

25. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述电源包含锂离子电池。

26. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述电源包含压电电源,其被构造成由囊经过肠道的移动或囊与肠道或肠道内含物的机械相互作用产生电能。

27. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述第一波形被构造成用于刺激距囊体表面5cm以内的K-细胞。

28. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述第一波形被构造成用于刺激距囊体表面2cm以内的K-细胞。

29. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述第一波形被构造成用于刺激距囊体表面1cm以内的K-细胞。

30. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其还包含:

用于探测所述吞咽式囊经过肠道的移动的加速度计,所述加速度计与所述控制器偶联。

31. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述第二波形响应输入被激活,所述输入指示所述吞咽式囊经过肠道移动的速度低于最小值。

32. 根据权利要求31所述的吞咽式囊,其中输入来自于与所述控制器偶联的加速度计。

33. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述第一波形和所述第二波形利用电子储存在所述控制器或与所述控制器偶联的存储器资源内的算法产生。

34. 根据权利要求1所述的吞咽式囊,其中所述分泌的多肽调节所述患者体内的胰岛素释放。

35. 根据权利要求34所述的吞咽式囊,其中所述胰岛素释放是通过对所述K-细胞的所述电刺激来调节的,从而在所述刺激的30分钟内引起血浆胰岛素的增加。

用于刺激肠道内肠促胰岛素产生的吞咽式囊和方法

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2010/044265于2012年2月3日进入中国国家阶段、申请号为201080034437.7、发明名称为“用于刺激肠道内肠促胰岛素产生的吞咽式囊和方法”的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2009年8月3日提交的题为“用于刺激肠道内肠促胰岛素产生的吞咽式囊和方法 (SWALLOWABLE CAPSULE AND METHOD FOR STIMULATING INCRETIN PRODUCTION WITHIN THE INTESTINAL TRACT)”的美国临时专利申请No.61/,273,389的优先权益。上面提到的优先权申请在此以其全文引为参考。

技术领域

[0004] 本文描述的实施方案涉及对GI系统中的细胞实施电刺激,以产生用于治疗各种病症例如糖尿病和肥胖症的多肽的装置和方法。更具体来说,本发明的实施方案涉及通过对胃肠(GI)系统中的细胞实施电刺激以产生葡萄糖调节激素例如肠促胰岛素(cretin),来治疗糖尿病。

背景技术

[0005] 由于越来越多的消费西方饮食中存在的高脂肪和/或高卡路里食物,在美国和其他发达国家,糖尿病和肥胖症盛行。糖尿病是其中身体不生产足够的胰岛素这种在胰腺中产生的激素,或者不能对胰岛素正确响应的疾病。为将糖和其他食物转变成能量而需要胰岛素。在糖尿病中,身体不制造足够的胰岛素或者不能正常地使用自身的胰岛素,或同时出现这两种情况。这引起糖在血液中积累,通常导致各种并发症。美国糖尿病联合会(The American Diabetes Association)在2009年报道,在美国有2360万儿童和成年人(相当于总人口的约7.8%)患有糖尿病。尽管估计仅在美国就有1790万人被诊断患有糖尿病,但接近四分之一(570万)的糖尿病患者没有意识到他们患有这种疾病。

[0006] 糖尿病的主要类型包括1型糖尿病、2型糖尿病和妊娠糖尿病。1型糖尿病源于身体不能生产胰岛素。据估计,5-10%的被诊断患有糖尿病的美人具有1型糖尿病。目前,几乎所有患有1型糖尿病的人必须采用胰岛素注射。

[0007] 2型糖尿病源于身体不能正确使用胰岛素并组合有相对胰岛素缺乏的状况。大多数被诊断患有糖尿病的美人患有2型糖尿病。许多最终发展成2型糖尿病的人经历许多年的糖尿病前期状态:被称为“美国最大的保健流行病”,一种当人体血糖水平高于正常但高得尚不足以诊断为2型糖尿病时出现的状况。到2009年止,有5700万美国人具有糖尿病前期状态。在发达国家中,糖尿病是非老年人中成年人失明的最显著原因,并且是成年人中非创伤截肢的主因。此外,在美国,糖尿病性肾病是需要肾脏透析的主要疾病。

[0008] 自从在二十世纪二十年代胰岛素变得可医疗使用以来,大多数形式的糖尿病已经可被治疗。目前,许多糖尿病人使用血糖仪监测其血糖,并且每天对其自身进行一次或多次胰岛素注射。然而,由于过低或过高递送胰岛素以及长期不能调节血糖,这种方法具有许多

并发症。如果疾病没有得到足够控制,可能发生急性并发症,包括低血糖症、糖尿病性酮酸中毒或非酮症高渗昏迷。严重的长期并发症包括心血管疾病、慢性肾衰竭、视网膜损伤(其可能引起失明)、神经损伤和微血管损伤(其可能引起勃起功能障碍和伤口愈合不良)。伤口、特别是足部伤口的愈合不良,可能引起坏疽,并可能引起截肢。

[0009] 其他形式的药物治疗也可获得,例如二甲双胍(被称为甲福明二甲双胍(GLUCOPHAGE))。然而,这种药物仅仅被处方用于治疗II型非胰岛素依赖型糖尿病,并具有许多副作用,包括各种胃肠副作用。此外,它不可用于患有肾病的患者。其他形式的治疗包括植入式胰岛素泵;然而,它们成本高,并最终变得被身体排斥。因此,对于糖尿病和其他葡萄糖调节障碍的改进的治疗形式,存在着需求。

[0010] 由体重指数(BMI)高于30所定义的肥胖症,在美国和其他国家是重要的健康担忧。据估计,三分之一的美国人以及全世界超过3亿人肥胖。肥胖症的并发症包括许多严重和威胁生命的疾病,包括高血压、糖尿病、冠状动脉疾病、卒中、充血性心力衰竭、肺功能不全、多种骨科问题、各种癌症和预期寿命显著降低。有许多疗法试图治疗肥胖症,包括饮食、药物和更侵入性治疗例如胃间隔手术(stomach stapling)。然而,许多疗法由于不能唤起指示人们何时吃饱的饱食信号途径而失败。现在,研究显示,由食品工业供应的许多食品,包括盐、糖和脂肪高的食品,在脑中唤起保持进食的强烈信号应答。因此,对于改进形式的肥胖症治疗,包括能够刺激饱食信号和/或食欲抑制信号以使人们停止进食或抑制其食欲的治疗方法,存在着需求。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明的实施方案提供了用于刺激小肠的L-细胞以产生肠促胰岛素和其他肽类的装置和方法,用于治疗各种疾病和病症,包括糖尿病和肥胖症。许多实施方案提供了通过电刺激L-细胞以分泌胰高血糖素样蛋白(GLP,在本文中也称为胰高血糖素样肽)和其他肠促胰岛素,从而刺激胰岛素的产生来治疗肥胖症、糖尿病和其他葡萄糖调节障碍的方法和装置。具体实施方案提供了吞咽式囊,用于当吞咽式囊移动经过肠道时对肠道内的L-细胞实施电刺激以分泌GLP。吞咽式囊的实施方案可以包括用于向L-细胞提供电刺激的两个或更多个电极,用于探测吞咽式囊在肠道中的位置的传感器,用于为吞咽式囊内的一个或多个电部件供电的电源例如电池,以及用于控制吞咽式囊的一种或多种操作的控制器和用于产生由电极递送至组织的电信号的信号/波形发生器,所述电信号刺激L-细胞以产生肠促胰岛素例如胰高血糖素样肽1(GLP-1)。信号典型地包含具有可选择的脉冲持续时间的波形例如矩形波,并可以通过结合到或偶联到控制器的信号/波形发生器来产生。理想情况下,信号被构造成使得它刺激L-细胞以分泌肠促胰岛素例如GLP-1,但是不引起吞咽式囊附近的肠部位或肠道中任何其他位置蠕动性收缩。然而,在一些实施方案中,波形发生器也可以被构造成产生两种波形,一种波形用于刺激L-细胞而不引起蠕动性收缩,以及第二波形用于引起蠕动性收缩以使吞咽式囊沿着肠道前进。在后面的这些实施方案中,吞咽式囊可以包括用于检测吞咽式囊何时停止移动或正以低于所需速度阈值移动的加速度计。在使用中,后面的这些实施方案允许吞咽式囊在具有非常慢的肠道移动的患者,例如患有肠神经病或其他相关病症例如肠坏死的患者中前进。当控制器接收到来自加速度计的指示吞咽式囊已经停止或移动太慢的输入时,控制器可以发送用于波形发生器的信号,以在吞咽式囊附近的区域中产生引起肠蠕动性收缩的第二波形,其反过来推动吞咽式囊向远端通过肠。

当需要时,该过程可以以可选择的延迟重复,以虑及蠕动性收缩的不应期。

[0013] 电极典型地包括至少一对电极,其可以以各种不同位置和取向位于吞咽式囊表面上。这可以包括相对于吞咽式囊的纵轴或径向轴的纵向方式。在具体实施方案中,电极可以包含一对或多对位于吞咽式囊表面上的环电极。电极可以包含本技术领域已知的各种导电金属,包括例如银-氯化银或铂。电极的间隔可以被构造成使对肠道黏膜层下方的组织的电刺激达最低。在具体实施方案中,间隔可以被构造成将肠壁的电刺激限制到5mm或更小的深度。

[0014] 在各种实施方案中,至少一个传感器可以包括一个或多个用于检测吞咽式囊从胃通过进入小肠的pH传感器,和用于探测肠的蠕动性收缩以便检测吞咽式囊何时在肠中的压力传感器(独立于来自pH传感器的输入或与其组合)。压力传感器也可用于检测肠何时与吞咽式囊接触(例如囊何时在蠕动性收缩期间被挤压),因此检测何时开始刺激时段。特定实施方案可以包括pH传感器和压力传感器两者,以便确定从胃至肠的pH变化以及蠕动性收缩,为确定传感器在肠道中的位置提供增加的准确度水平。还考虑到了其他传感器例如温度、O₂、CO₂、光学传感器等。来自多个传感器的输入也可以组合以得出集合的传感输入,用于控制器对吞咽式囊的位置进行确定。在各种实施方案中,可以将传感器调制电路(例如带通滤波器)与控制器偶联,以在传感器信号被输入到控制器之前对其进行调制。

[0015] 在使用方法的示例性实施方案中,本发明的吞咽式囊可用于刺激L-细胞分泌各种蛋白例如GLP,以促进胰岛素释放和/或增强其在体内的活性。在这些以及其他相关实施方案中,用户可以在用餐之前、期间或之后吞咽吞咽式囊。在摄入后,吞咽式囊穿过胃前进并进入小肠。吞咽式囊中的传感器允许检测囊在体内的相对位置。例如,用于pH、压力或其他相关指标的传感器,允许吞咽式囊确定它何时到达小肠。一旦进入小肠,吞咽式囊被控制器(典型地位于吞咽式囊内)激活以提供电刺激,使小肠的L细胞分泌GLP-1或其他肠促胰岛素(GIP、PYY等)。GLP-1和/或其他肠促胰岛素然后引发胰岛素分泌和/或促进身体利用胰岛素。激活吞咽式囊以提供电刺激,可以由吞咽式囊中的内部指令和/或程序指导,或者可以由吞咽式囊的外部控制来提供。优选情况下,吞咽式囊在用餐前不久或与餐食一起摄入,以便GLP-1和/或其他肠促胰岛素分泌的刺激与来自消化食物的营养物质的吸收协调进行,使得随后胰岛素的生产也与葡萄糖、脂肪和其他营养物质流入血流协调进行。通过这种方式,可以将餐后患者的血糖水平控制到更接近近似于正常的非糖尿病个体的血糖水平。

[0016] 本发明的这些和其他实施方案和特点的其他详细情况,将在下面参考随附的附图中进行更充分的描述。

附图说明

[0017] 图1是示出了小肠以及L-细胞沿肠壁的分布的图。

[0018] 图2是小肠的横截面图,示出了L-细胞在肠壁中的位置。

[0019] 图3是示意图,图示了L-细胞的生物化学和生理学功能,包括激素分泌和细胞内信号传导。

[0020] 图4是侧视图,示出了本发明的吞咽式囊的实施方案。

[0021] 图5是横截面图,图示了肠道中的吞咽式囊刺激L-细胞分泌肠促胰岛素的实施方案的应用。

[0022] 图6是侧视图,示出了吞咽式囊实施方案的电极之间的间隙。

[0023] 图7a-7d是示出了吞咽式囊上的电极构造的不同实施方案的图;图7a是侧视图,示出了具有环电极的吞咽式囊的实施方案;图7b是侧视图,示出了具有横向定向电极的实施方案;图7c是横截面图,示出了具有多个横向定向电极的实施方案;图7d是侧视图,示出了具有环电极和横向定向电极两种电极的实施方案。

[0024] 图8是框图,示出了用于控制吞咽式囊的一种或多种功能的电子体系结构的实施方案。

[0025] 图9a-9d是侧视图,示出了使用从吞咽式囊发出的电刺激波形唤起蠕动波,以使吞咽式囊移动经过肠道。

[0026] 图10是条形图,示出了电刺激对分化的NCI-H716细胞体外产生GLP-1的影响。

[0027] 图11是时间过程图,示出了电刺激对分化的NCI-H716细胞体外产生GLP-1的影响。

发明内容

[0028] 本文描述的实施方案提供了用于刺激小肠中的细胞以分泌胰高血糖素样蛋白(在本文中也称为胰高血糖素样肽)和其他激素和分泌的化合物的方法和装置,用于治疗包括糖尿病和肥胖症在内的各种病症。

[0029] 现在参考图1-3,包括小肠和大肠的肠道黏膜表面衬有大量细胞,包括L-细胞(LC)和K-细胞(KC)。L-细胞包括黏膜下部分SP和腔突出部分LP,后者从黏膜M的表面伸出并结合有包括葡萄糖在内的各种分子。L-细胞和K-细胞分泌被称为肠促胰岛素的各种胃肠激素,包括胰高血糖素样蛋白(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽GIP和胃泌酸调节素(OXM)。

[0030] 激素GIP可以增强GLP-1的分泌。GIP在肠胆碱能神经元的某种程度的控制下,由近端十二指肠中的所谓“K”细胞分泌。L-细胞以及K-细胞对暴露于葡萄糖下做出响应而分泌GLP-1和GIP。GIP反过来起到增加GLP-1的释放的作用。正如在下文讨论的,GLP-1反过来起到增加胰岛素产生的作用。肠促胰岛素产生其他有益效果,例如食欲抑制、体重减轻、恢复身体组织的胰岛素敏感性和保护胰腺的 β -细胞。肠促胰岛素被肾脏和肽酶快速代谢/降解(半衰期GLP-1<2分钟,GIP<7分钟)。

[0031] 肠促胰岛素被认为在体内葡萄糖控制中发挥重要作用,其中肠促胰岛素例如GLP-1在被称为“肠促胰岛素效应”的现象中以葡萄糖依赖性方式增加胰岛素分泌。事实上,约50%或更高的对进餐的胰岛素响应归因于肠促胰岛素效应。肠促胰岛素效应通常在葡萄糖摄入后前30分钟内引起血浆胰岛素的相当快速的增加。许多患有2型糖尿病的患者具有明显降低的肠促胰岛素效应,包括GLP-1分泌的减少和GIP促胰岛素活性的显著降低。这导致糖尿病患者中胰岛素产生的速率和量显著降低。

[0032] 可以设想几种用于逆转在包括II型糖尿病在内的糖尿病中发生的肠促胰岛素效应的丧失的方法。这些方法包括增加GIP和/或GLP-1的产生。正如上面讨论的,在患有II型糖尿病的患者中,GIP失去其促胰岛素活性,因此不再能够调节葡萄糖依赖性胰岛素分泌,即使在高于生理学(药理学)血浆水平时。这种活性的丧失不利于胰腺 β -细胞产生胰岛素,特别是在进餐后。因此,增加GIP产生可能不是可行的选项。然而,在II型糖尿病中GLP-1仍然具有促胰岛素活性,尽管具有明显降低的水平。因此,增加GLP-1的水平似乎是在包括患有II型糖尿病的患者在内的糖尿病患者中增加胰岛素产生的方法。

[0033] 因此,本发明的各种实施方案设想了通过在摄入餐食的同时或实质上同时对肠的部分实施电刺激,来增加GLP-1和其他肠促胰岛素的产生。这可以通过在进餐之前、期间或之后摄入吞咽式囊来实现,其中吞咽式囊被构造成对肠的部分实施电刺激以刺激L-细胞分泌GLP-1和其他肠促胰岛素,从而增加胰岛素产生。理想情况下,吞咽式囊以与餐食的摄入相协调的方式吞咽(例如在摄入餐食之前、期间或之后的选定时间中,例如摄入餐食之前或之后1-30分钟),使得GLP-1或其他肠促胰岛素的分泌与营养物质吸收进入血流中协调进行。吞咽式囊与餐食摄入的协调或定时,也可以被选择成产生其他效应,例如本文中描述的食欲抑制。

[0034] 现在参考图4-8,用于刺激肠道IT中的L-细胞和其他细胞分泌肠促胰岛素的吞咽式囊10的实施方案包括吞咽式囊体20,用于向期望细胞提供电刺激的至少两个或多个电极40,用于控制吞咽式囊的一种或多种操作并产生由电极递送至组织的电信号的控制器30,用于为吞咽式囊的一个或多个部件例如控制器供电的电源55,以及用于确定吞咽式囊在肠道中的位置和/或GI道中的各种事件和条件的至少一个传感器60。在本文中讨论的各种实施方案中,吞咽式囊10也可以包括用于测量吞咽式囊经过肠道IT的移动速率并确定无移动的时间长度的加速度计65。

[0035] 理想情况下,吞咽式囊体20(在本文中也称为囊体20)的尺寸和形状能够被用户(在本文中也被称为患者)吞咽并完全通过具有正常蠕动运动的肠道。囊体20包括囊体表面25和用于各种部件例如控制器30等的内腔21。囊体20可以由本技术领域已知的各种生物相容的惰性塑料制成,并且也可以包括各种包衣(例如肠溶包衣)。

[0036] 电极40可以包含各种生物相容导电材料,包括银-氯化银、铂或不锈钢。也可以设想本技术领域已知的其他导电材料,例如各种导电聚合物。电极40也可以具有层压结构,在表面上具有更耐腐蚀的材料。典型情况下,电极40将包括电极的至少一个电极对50,其可以被构造成双极性电极。设想了电极40的多个电极对50,包括2个、3个、4个或更多个数量的电极对。

[0037] 电极40可以以各种方式安置于吞咽式囊体20的表面25上。这包括相对于吞咽式囊的半径20r以纵向方式,如图7a的实施方案中所示。图7a还示出了其中电极40包含位于吞咽式囊表面上的一对或多对环电极40r的实施方案。环电极40r的多个电极对50可以沿着吞咽式囊20的长度分布,其中每对可以由控制器30或其他开关电路开关。这样的实施方案允许控制器30开关单个电极对50,以便根据各种因素、例如当在吞咽式囊的一个部分而不是另一个部分上检测到蠕动性收缩或挤压时来优化L-细胞的刺激。

[0038] 在其他实施方案中,电极40可以相对于吞咽式囊20的纵轴20L以纵向方式定向,如图7b的实施方案中所示。在优选实施方案中,吞咽式囊20可以包括相对于横轴20L定向的电极40的多个电极对50,使得它们围绕吞咽式囊的周边20p分布,如图7c的实施方案中所示。在其他实施方案中,吞咽式囊20可以包括横向定位电极和径向定位电极的组合,如图7d的实施方案中所示。这样的实施方案可用于刺激不同类型的细胞(例如L-细胞和K-细胞)、不同位置中的细胞,或者如本文中所讨论,用于刺激L-细胞并且也刺激肠的肌肉组织以引起蠕动性收缩。

[0039] 理想情况下,单个电极之间的间隔或间隙45被构造成使肠道黏膜层下方的组织的电刺激达最低,如图6的实施方案中所示。间隔45可以被构造成将肠壁的电刺激限制到5mm

或更小、更优选3mm或更小、更优选1mm或更小的深度。在具体实施方案中,间隙45可以在约0.05英寸至约0.2英寸的范围内,其中特定实施方案为0.1英寸、0.15英寸。可以使用更近的间距来获得更浅的刺激效应。具体的实施方案可以在电极对50之间具有变化的间距,其中一些电极对被构造成用于较浅的刺激效应,而其他被构造成用于更深的刺激效应。在后一种情况下,较深的刺激效应可以被构造成用于刺激肠的肌肉组织以引起肠的蠕动性收缩,正如在本文中所讨论的。

[0040] 电源55典型地包含小型化学电池例如锂或锂离子电池。对于电源55的电池实施方案来说,电池可以被构造成提供至少5个小时或更长时间的电池寿命。控制器30可以包括各种电源管理电路,以优化电池寿命。在各种可选实施方案中,电源55还可以包含使用压电材料的压电电源,其被构造成由吞咽式囊移动经过肠道时吞咽式囊的压缩或变形收获能量。在其他实施方案中,电源可以包含热电电源例如珀耳帖效应电源装置,其被构造成使用来自患者身体的热量产生电力。在这样的实施方案中,吞咽式囊的全部或一部分可以包括热传导层或其他导热元件,其被构造成将热传导至珀耳帖效应装置。

[0041] 在各种实施方案中,至少一个传感器60可以包括一个或多个pH传感器和压力/力量传感器。pH传感器可以被构造成用于检测吞咽式囊从胃通过进入小肠,正如当吞咽式囊通过幽门瓣并进入十二指肠时pH的快速升高所指示的。可以利用本技术领域已知的各种小型pH传感器。压力传感器60可用于探测肠的蠕动性收缩,以便检测吞咽式囊何时处于肠中。压力传感器60可用于检测肠何时与吞咽式囊接触(例如当它在蠕动性收缩或蠕动性挤压期间被挤压时),因此检测何时开始刺激时段。可以使用各种小型固态压力/力量传感器,例如各种小型应变计传感器,包括基于应变计或其他相关压力/力量传感器的各种微-电-机械系统(MEMS)。特定实施方案可以包括pH和压力传感器两者,以便确定从胃道肠的pH变化和蠕动性收缩,为确定传感器在消化道中的位置提供更高的准确度水平。在各种实施方案中,多个pH传感器和压力传感器60可以分布在吞咽式囊体表面25上,以便确定吞咽式囊的一个部分何时进入肠,或者确定一个部分何时被蠕动性收缩挤压(并且因此可以打开该区段中的电极)或者吞咽式囊位置或状态变化的其他压差不活动。

[0042] 还设想其他传感器,例如温度、 O_2 、 CO_2 、光学、声学传感器等。此外,可以将来自多个传感器的输入组合,以便为控制器产生集合的传感输入,以确定吞咽式囊的位置。此外,正如在本文中所讨论的,在各种实施方案中,传感器调制电路63可以与控制器30偶联,以在传感器信号61被输入到控制器30之前对其进行调制。

[0043] 现在参考图5,在使用方法的一个实施方案中,本发明的吞咽式囊10可用于促进胰岛素释放和/或增强其在体内的活性。在摄入后,吞咽式囊10通过胃前进到小肠SI中。吞咽式囊10中的传感器60允许检测其在身体中的相对位置。例如,用于pH、压力或其他相关指标的传感器允许吞咽式囊确定它何时通过幽门括约肌并到达小肠。在pH测量的情况下,这可以通过吞咽式囊通过幽门括约肌并进入十二指肠后发生的pH的急剧升高来确定。

[0044] 一旦进入小肠后,吞咽式囊10被激活以提供电刺激,使得小肠的L-细胞分泌GLP-1或其他肠促胰岛素(GIP、PYY等)。GLP-1和/或其他肠促胰岛素然后引发胰岛素的分泌和/或促进身体使用胰岛素。吞咽式囊的提供电刺激的激活,可以由置于吞咽式囊中的控制器或其他逻辑资源内的内部指令和/或程序来指导,或者可以由吞咽式囊的外部控制来提供。

[0045] 因为在一些患者中L-细胞倾向于在远端更集中(特别是在具有不均匀分布、其中

大部分位于远端的糖尿病患者中),因此在特定实施方案中,吞咽式囊控制器30在到达小肠后启动定时器,以便控制器可以估计吞咽式囊已在小肠中移动了多远。该距离可以使用通过肠道的平均通过时间,或者使用GI诊断技术领域已知的方法对特定患者进行通过时间的个体测量来估计。然后可以使用定时器功能来确定刺激启动的适合延迟。对于具有较长通过时间的患者,可以使用较长的延迟。在具有加速度计的实施方案中,可以计算吞咽式囊通过肠的实际速度,并将其用于确定在吞咽式囊已进入小肠后何时启动刺激信号。此外,正如下面讨论的,对于使用蠕动性收缩刺激信号的实施方案,可以对L-细胞刺激信号的定时作出调整。

[0046] 作为使用pH传感器确定吞咽式囊的位置、包括吞咽式囊何时进入小肠的可选或辅助方案,吞咽式囊10还可以包括压力传感器60,以检测肠壁何时挤压吞咽式囊,例如来自蠕动性收缩的挤压。指示肠挤压的适合的压力/力量水平可以从已知的生理测量值确定,或者可以通过寻找挤压压力的相对增加来确立(例如2倍、3倍、5倍或一个数量级或更高)。在一些实施方案中,肠壁挤压的检测也可以用作触发器来启动L-细胞的电刺激,因为可能希望使电极接触肠壁或接近肠壁。这样的接触或接近可用于更有效地将电流递送至L-细胞并使其去极化以产生GLP-1。此外,在相关实施方案中,一旦检测到压力降低(表明肠壁远离吞咽式囊的松弛),可以停止电刺激(最初的或在程序化延迟后),以便在刺激可能产生GLP-1或其他肠促胰岛素的亚最适释放的时间期间保存电池电力。因此,通过这种方式,可以随着肠(小肠或大肠)的每次蠕动性收缩打开并关闭来自电极的刺激信号,直到吞咽式囊通过肠的全部或所选部分。

[0047] 优选情况下,吞咽式囊与餐食一起摄入,以便刺激L-细胞(或其他细胞)分泌GLP-1和/或其他肠促胰岛素与来自餐食的营养物质的吸收协调进行,使得随后胰岛素的产生也与葡萄糖、脂肪和其他营养物质流入血流协调进行。通过这种方式,胰岛素以模拟食物消化后胰岛素的正常生理递送的方式被递送,从而实现改进的血糖管理。通过使用标准的葡萄糖监测方法(例如血糖计)监测餐后血糖水平,然后对刺激信号的延迟或其他定时作出调整,可以对该过程进行进一步改进。在一些实施方案中,吞咽式囊可以被构造成允许用户向吞咽式囊输入将消费的食物量和类型(例如高糖或高脂肪餐食,其更可能产生血糖尖峰)。然后驻留在吞咽式囊10内的控制器30或其他逻辑资源内或与其偶联的软件模块可以调整L-细胞刺激信号的定时和顺序,以便响应消费的食物来准确确定产生的胰岛素水平。向吞咽式囊的输入可以通过手持装置发出信号,例如蜂窝电话或使用蓝牙或本技术领域已知的其他无线连接或方案的类似装置。在这些以及相关的实施方案中,吞咽式囊10可以包含RF通信芯片。

[0048] 现在参考图8,将对用于控制吞咽式囊10的一种或多种功能的电路体系结构100的实施方案进行讨论。体系结构100典型地将包含控制器30、传感器60(例如压力传感器和pH传感器)、传感器调制电路63、刺激信号源70(本文中称作信号源70)、H-桥或类似装置80。控制器30典型地包含微控制器例如微处理器或状态装置,并且可以与吞咽式囊10中的一个或多个其他部件连接,正如在图8的实施方案中所示。此外,正如图中所示,电源55可以与体系结构100的一个或多个部件(例如控制器30、传感器60、刺激信号源70等)相连,以便向那些部件提供电能。传感器调制电路63可以包括本技术领域已知的标准电路,并用于调制(例如通过高通滤波器或低通滤波器过滤)从传感器60接收到的输入61。信号源信号70包含各

种能量转换电路,其将来自电池或其他电源55的固定DC电压转变成可编程的能量模态。适合用于信号源70的能量转换电路可以包括下列一种或多种:可编程电流源,可编程电压源,DC-DC转换器或DC-AC转换器。H-桥装置80向电极40提供信号,并且可以被构造成改变电极40之间的电流流动方向以产生双相刺激信号(在下面讨论)以及完全停止电流流动(通过可由控制器30传动(actuable)的一个或多个开关手段)。

[0049] 合在一起,控制器30、刺激信号源70和H-桥80构成信号发生器110,也称为波形发生器110,其产生被递送至电极40然后传导至肠组织(例如肠壁)的刺激信号200,用于刺激L-细胞(或其他细胞)产生肠促胰岛素例如GLP,以刺激胰岛素产生或增强胰岛素的效应。理想情况下,信号200被构造成使得它刺激L-细胞产生肠促胰岛素例如GLP-1,但是不引起吞咽式囊200附近的肠部位或肠道中任何其他位置的蠕动性收缩。正如本文中所述,这种品质可以通过控制信号的电流、电压和/或频率中的一种或多种以及脉冲信号的脉冲持续时间来实现。出于L-细胞(和K-细胞)刺激的目的,信号200可以具有约0.1-10V范围内的电压、约10 μ A至2mA范围内的电流和1Hz-100Hz范围内的频率。电压、电流和频率也可以精细调节,或针对治疗病症(例如糖尿病、肥胖症等)、病症的严重性(例如I型对II型糖尿病)和患者的其他病症(例如肠神经病)进行调整。

[0050] 信号200可以具有各种波形,例如矩形波、正弦波、锯齿、梯形。在优选实施方案中,信号200可以包含双相信号200b,其可以使用上述的H-桥装置80产生。在许多实施方案、包括具有矩形波形的实施方案中,信号200可以包括脉冲信号200p。脉冲信号200p可以具有10 μ s-100ms范围内的脉冲宽度。

[0051] 如上所述,理想情况下,信号200被构造成使得它将刺激L-细胞(或其他相关细胞例如K-细胞)产生肠促胰岛素例如GLP-1,但是将不引起吞咽式囊附近的肠部位或肠道中的任何其他位置的蠕动性收缩。然而,在一些实施方案中,波形发生器110也可以被构造成产生两种波形,第一波形200用于刺激L-细胞而不引起蠕动性收缩,第二波形210用于引起蠕动性收缩以使吞咽式囊10沿着肠道前进。在后面的这些实施方案中,吞咽式囊可以包括加速度计65,用于检测吞咽式囊10何时已停止移动或正以低于所需速度阈值移动。在使用中,后面的这些实施方案允许吞咽式囊10在肠道移动非常慢的患者,例如患有肠神经病或其他相关病症例如肠坏死的患者中前进。当控制器30接收到来自加速度计65的指示吞咽式囊10已经停止或正移动过慢的输入66时,控制器可以为波形发生器110产生信号,以产生引起吞咽式囊附近区域中肠的蠕动性收缩的第二波形210,所述蠕动性收缩反过来推动吞咽式囊向远端通过肠。可以根据需要以可选的延迟重复该过程,以虑及蠕动性收缩的不应期。

[0052] 现在参考图9a-9d,将提出通过引起蠕动性收缩来推动吞咽式囊通过肠的方法的实施方案的讨论。正如本文中讨论的,一些患者、特别是糖尿病患者,具有被称为肠神经病的病症,其中食物通过小肠和/或大肠的通过时间由于支配肠的运动神经元的损伤而极大降低。因此,在特定实施方案中,控制器也可以被构造成产生两个刺激信号,一个信号具有刺激L-细胞而不引起蠕动性收缩的第一波形,第二信号具有用于引起蠕动性收缩以使吞咽式囊沿着肠道前进的第二波形。正如本文中讨论的,第二信号与第一信号相比可以具有更高的刺激电流,例如在2-5mA的范围内。在使用蠕动刺激信号的实施方案中,吞咽式囊10可以包括用于检测吞咽式囊何时已停止移动或正以低于所需速度阈值移动的加速度计65。当控制器30检测到吞咽式囊低于所需阈值或吞咽式囊已静止超过所需时间段(例如对于所设

想的较长或较短时间段来说为0.5至2分钟)时,它开始产生一种或多种蠕动刺激信号以引起蠕动性收缩,推动吞咽式囊向远端通过肠。然后,在递送L-细胞刺激信号之前可以建立起适合的延迟,以虑及蠕动性收缩的发生以及虑及肠的电不应期。如果需要,例如对具有特别缓慢的通过时间的患者或者当吞咽式囊刚刚进入小肠时,在递送L-细胞刺激信号之前可以产生多个蠕动唤起信号以引起一系列蠕动性收缩,以使吞咽式囊在肠道中向更远端移动。在使用中,这样的实施方案允许吞咽式囊在肠道移动非常慢的患者,例如患有肠神经病或其他相关病症例如肠坏死的患者中前进。当控制器接收到来自加速度计的指示吞咽式囊已经停止或正移动过慢的输入时,控制器产生引起吞咽式囊附近区域中肠的蠕动性收缩的第二波形,所述蠕动性收缩反过来推动吞咽式囊向远端通过肠。可以根据需要以可选的延迟重复该过程,以虑及蠕动性收缩的不应期。

具体实施方式

[0053] 实施例

[0054] 现在将参考下面的实施例对本发明的各种实施方案进行进一步说明。然而,应该认识到,提出这些实施例是出于说明的目的,并且本发明不受这些具体实施例或其中的详细情况的限制。

[0055] 实施例1-体外GLP-1释放的电刺激

[0056] 在冰上,通过加入50 μ l/cm²Matrigel (190 μ l,在24孔板中)对培养板进行包被。将板在37℃下加温30分钟,然后使用增补有2mM谷氨酰胺(每500ml中0.146g)、10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素-链霉素(Pen Strep)的高葡萄糖DMEM接种260,000个细胞。48小时后,每个孔有150-200万个细胞。初始细胞是NCI-H716细胞,其是分化不良的人类结肠直肠癌细胞。这些细胞在悬液中不分化地生长。然而,在上述的48小时处理后,细胞分化成GLP-1分泌细胞。这些GLP-1分泌细胞被用于下列实验。

[0057] 为了进行实验,将细胞培养基更换成增补有0.5%FBS和任选的一种下列供试试剂的HBSS:

[0058] 1.PMA(佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯)(1mg在1.6ml DMSO中的储用液=1mM;每ml培养基加入1 μ l,得到1 μ M的终浓度)

[0059] 2.1.5%蔗糖

[0060] 3.10%葡萄糖

[0061] 4.电刺激(250 μ A,5Hz,0.1、1.0或10毫秒的交变脉冲波)

[0062] 将细胞培养2小时。加入供试试剂并在各个不同时间点取出细胞上清液进行分析。向细胞上清液加入PMSF(10 μ l),其可以被冷冻或立即使用。通过将RIPA与10 μ l PMSF、10 μ l蛋白酶抑制剂和10 μ l sodium orthovate合并来制备裂解缓冲液。然后将200-300 μ l的RIPA裂解缓冲液与细胞上清液样品一起加入到孔中。用细胞刮刀刮擦孔,并将混合物吸取到1.5ml管中,然后反复吸取以破坏细胞和细胞膜。将管以全速离心5分钟,收集上清液,然后冷冻或立即分析。

[0063] GLP-1通过ELISA进行测定。将用链亲合素包被的孔与特异性结合GLP-1的生物素偶联的抗体温育。在与裂解的细胞上清液温育后,将样品与结合GLP-1的HRP(辣根过氧化物酶)偶联的抗体温育。然后使用由HRP引起的底物转化来进行GLP-1定量。结果示出在图10和

图11中。

[0064] 结论

[0065] 出于说明和描述的目的提出了上面本发明的各种实施方案的描述。不打算将本发明限于所公开的具体形式。对于本技术领域的专业技术人员来说,许多修改、改变和改良将是显而易见的。例如,吞咽式囊的大小可以改变以用于各种儿科应用。此外,波形也可以被构造成抑制以及刺激肠道中的各种细胞。例如,波形可以被构造成刺激一种细胞类型并抑制另一种细胞类型。此外,吞咽式囊的各种实施方案可以包括遥测装置,用于向外部监测和/或控制装置发送信号或从其接收信号。

[0066] 来自一个实施方案的要素、特点或行动可以容易地与来自其他实施方案的一种或多种要素、特点或行动重组或用其取代,以形成本发明范围内的大量其他实施方案。此外,与其他要素组合示出或描述的要素,在各种不同实施方案中可以作为独立要素存在。因此,本发明的范围不限于所描述的实施方案的细节,而是仅仅受到权利要求书的限制。

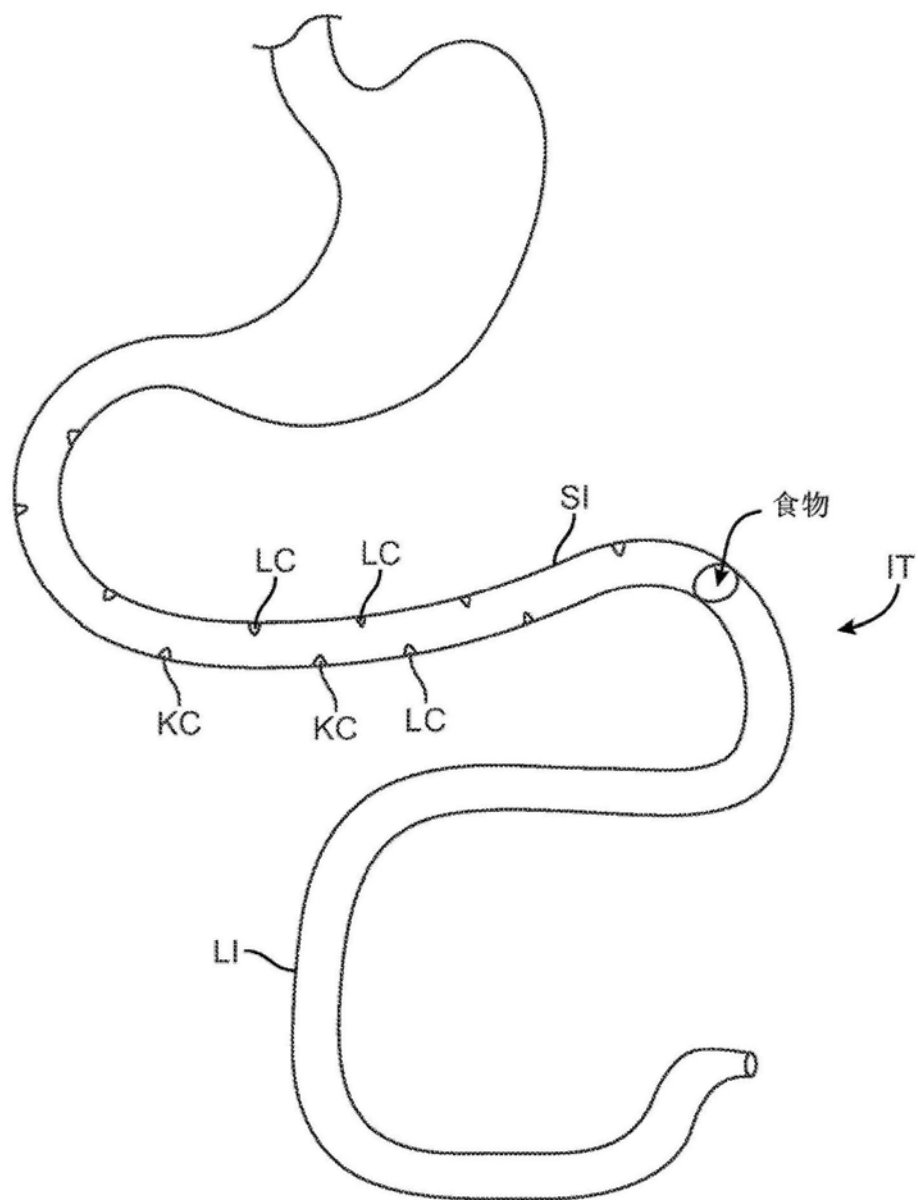


图1

在一段肠的横截面中示出的 L-细胞

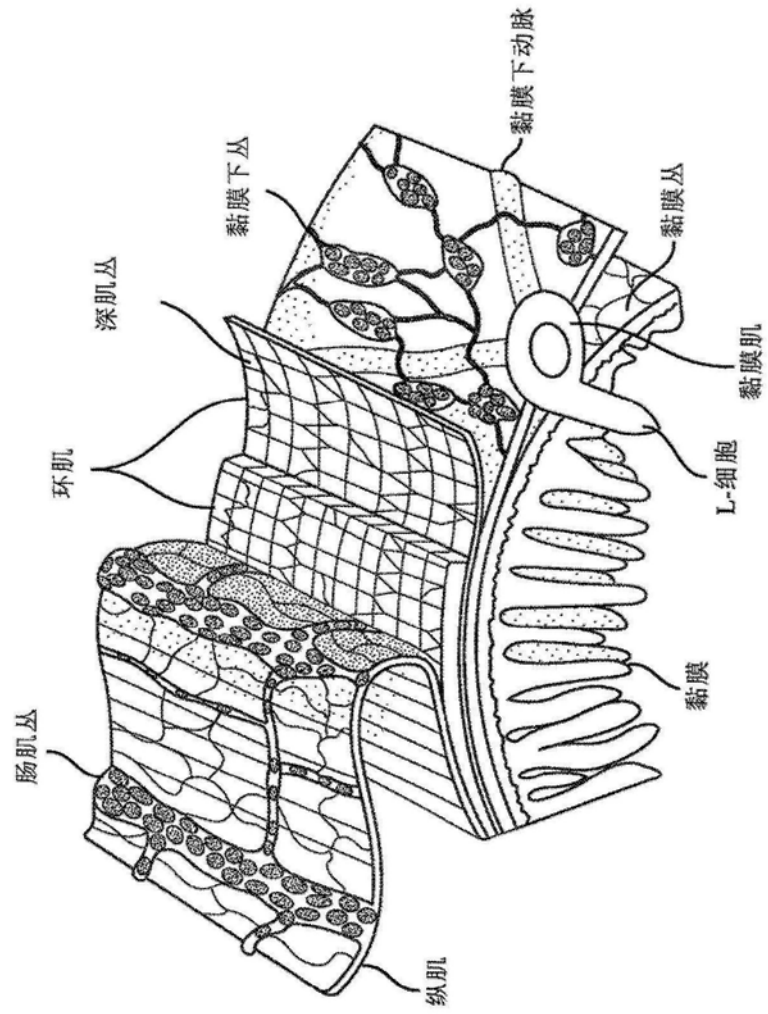


图2

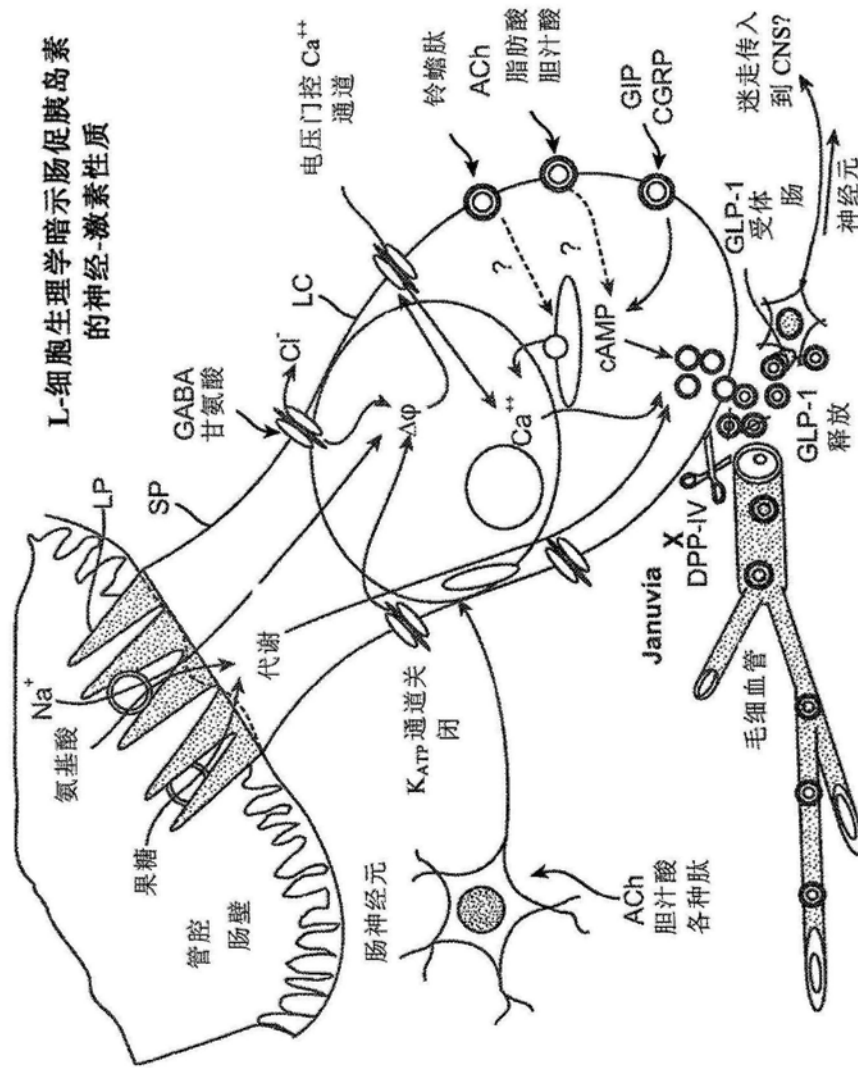


图3

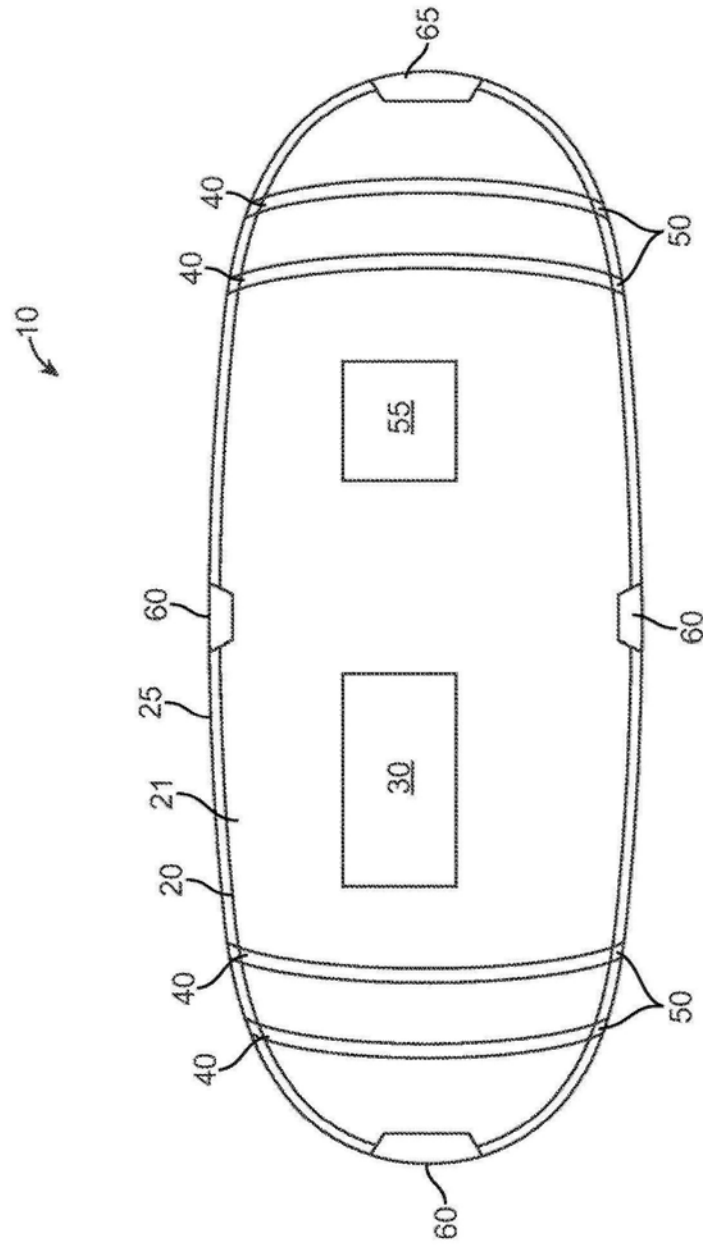


图4

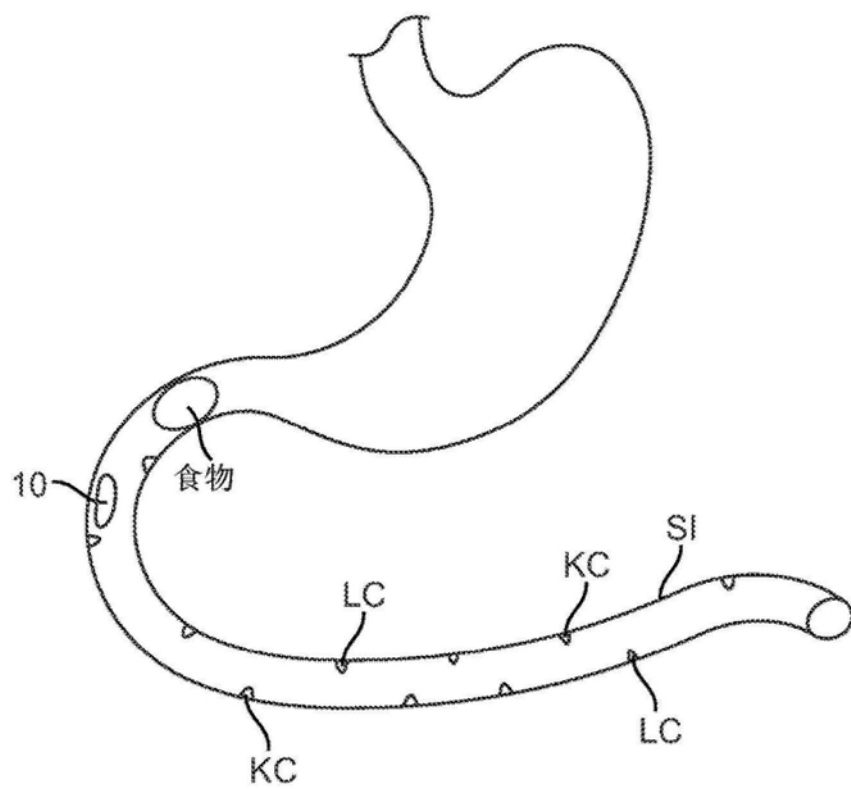


图5

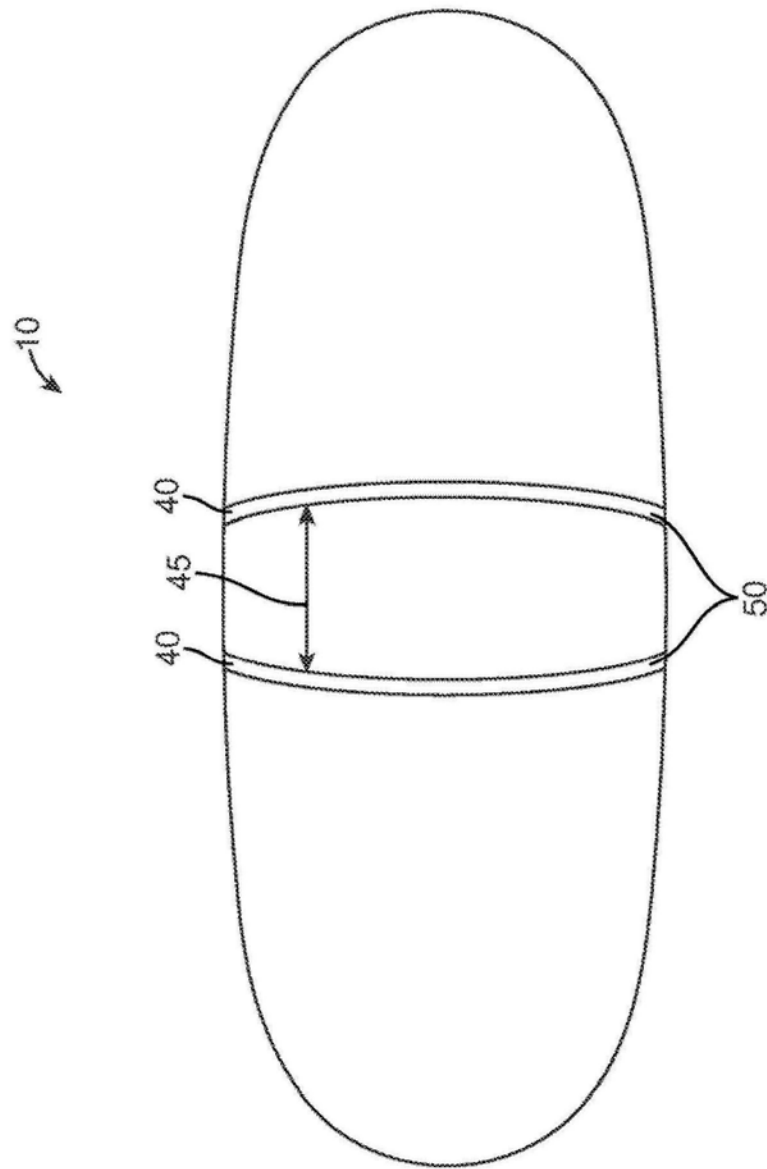


图6

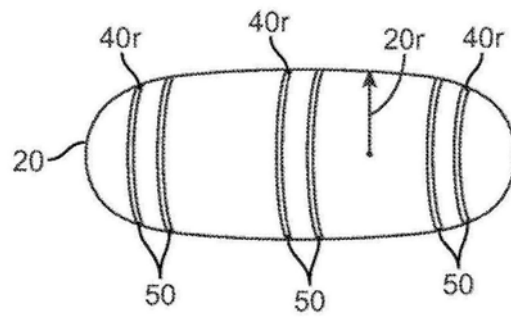


图7a

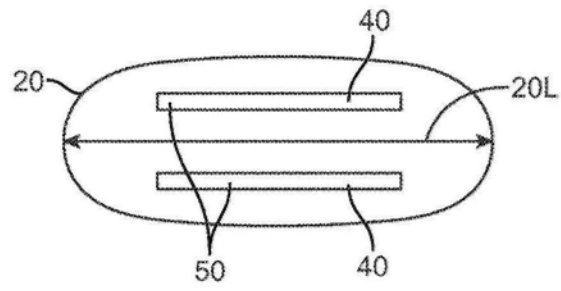


图7b

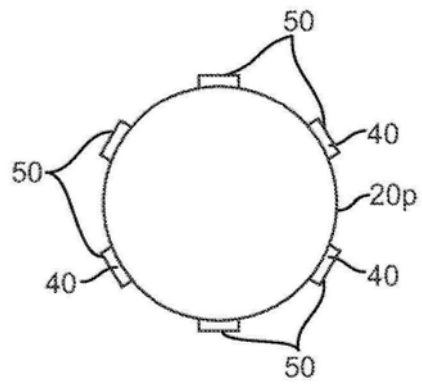


图7c

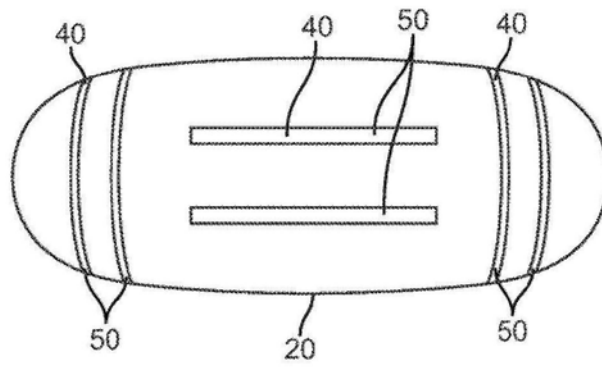


图7d

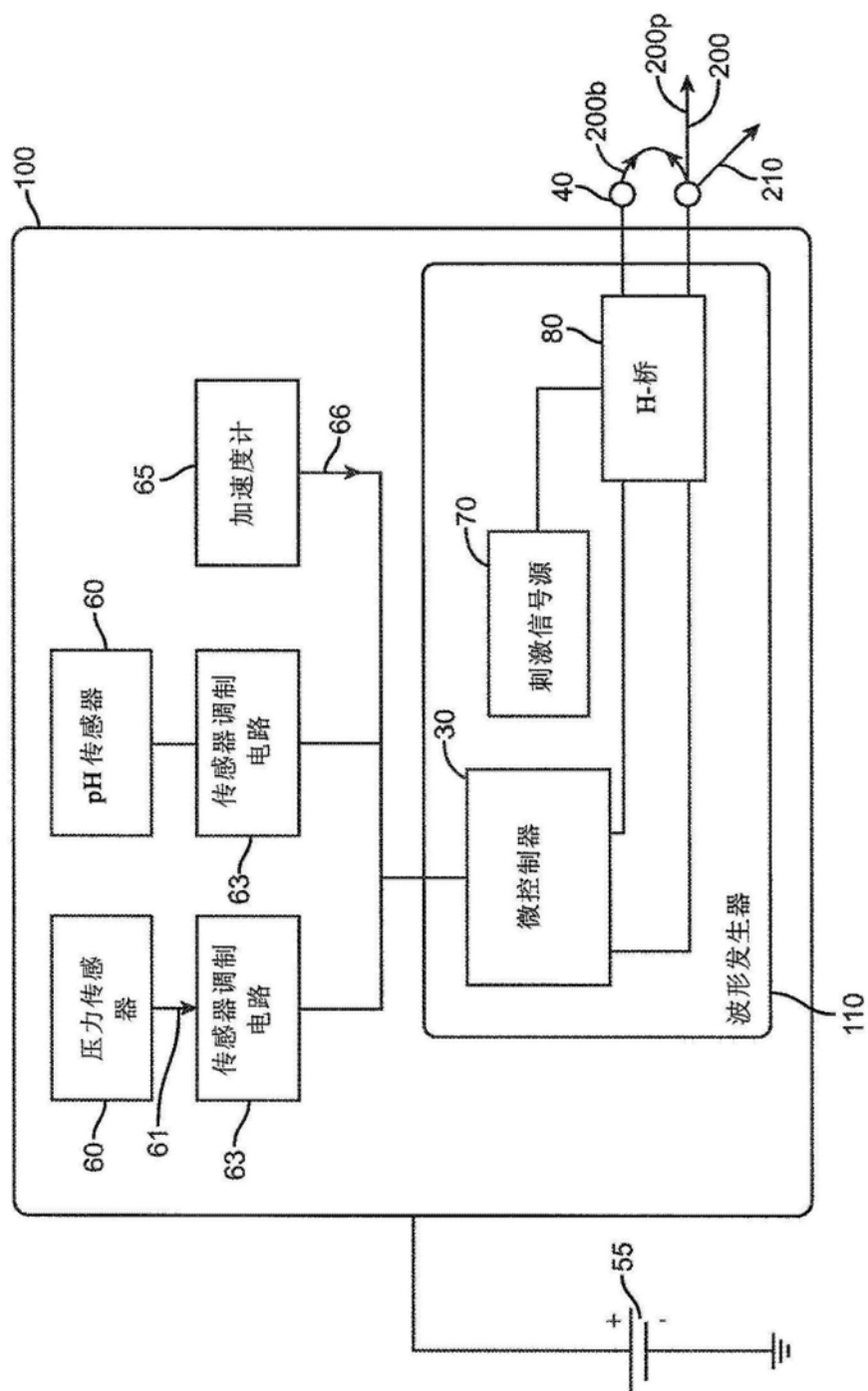


图8



图9a



图9b

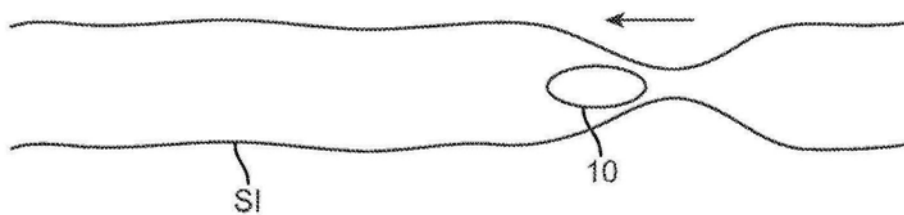


图9c

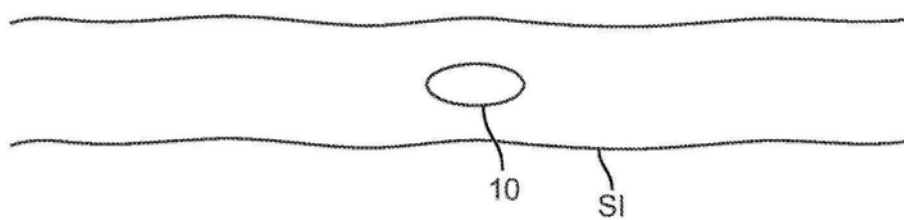


图9d

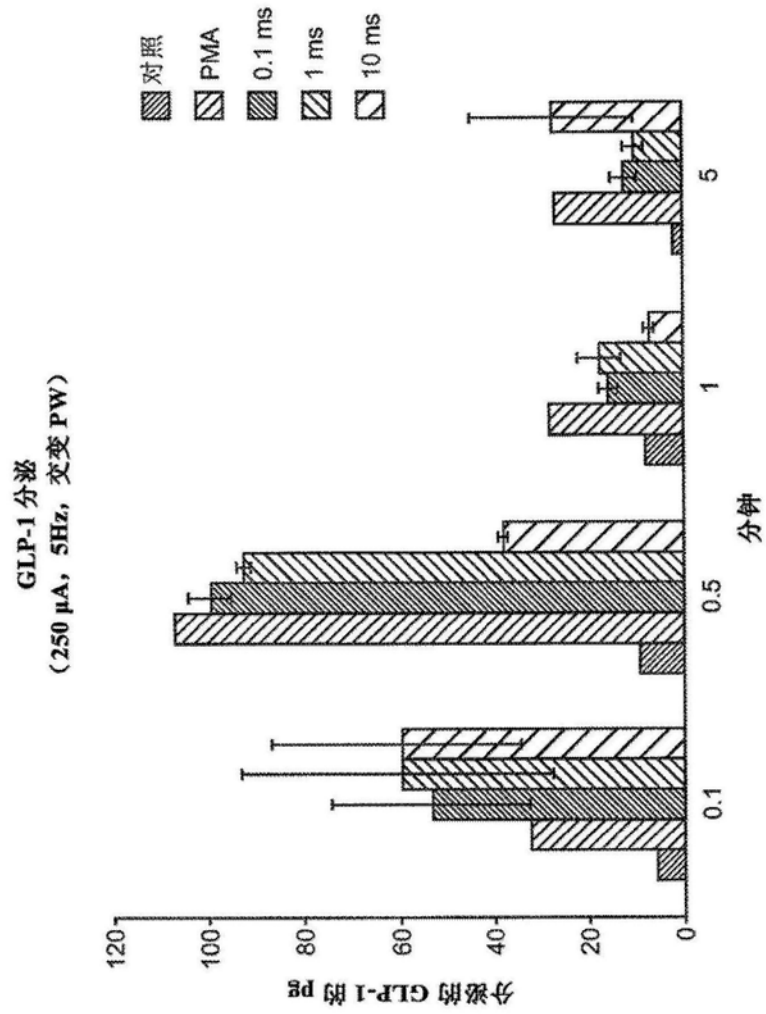


图10

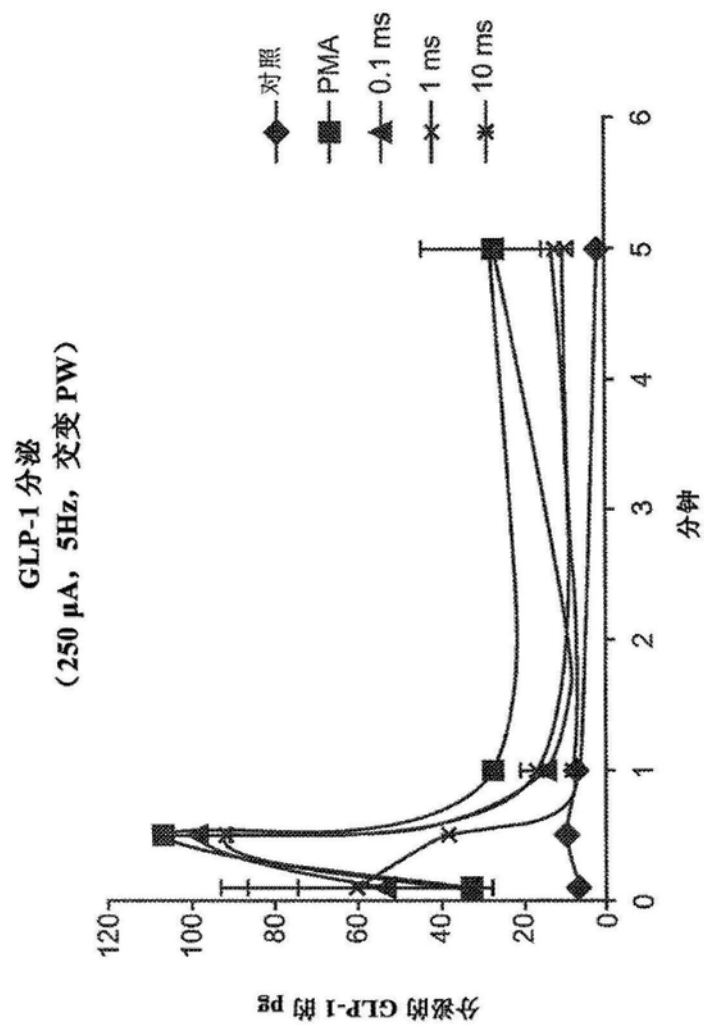


图11