



(51) МПК

A61K 9/22 (2006.01)**A61M 31/00** (2006.01)**A61M 37/00** (2006.01)**A61N 1/365** (2006.01)**A61N 1/375** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2005127045/14**, **29.01.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.01.2004(30) Конвенционный приоритет:
29.01.2003 US 60/443,173(43) Дата публикации заявки: **27.02.2006**(45) Опубликовано: **27.09.2008 Бюл. № 27**(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **RU 2097073 C1**, **27.11.1997. RU 2153367**
C2, **27.07.2000. US 5279607 A**, **18.01.1994. US**
4239040 A, **16.12.1980.**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.08.2005(86) Заявка РСТ:
IL 2004/000093 (29.01.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/066903 (12.08.2004)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр. 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

ГРОСС Есси (IL),**СЕЛА Ерам (IL)**

(73) Патентообладатель(и):

И-ПИЛЛ ФАРМА ЛТД. (IL)**(54) АКТИВНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к пероральной системе доставки лекарственных средств. Устройство для введения лекарственного средства включает принимаемую внутрь капсулу. Капсула содержит лекарственное средство, которое помещается внутрь капсулы, чувствительный к окружающей среде механизм, например покрытие, способный изменять свое состояние в ответ на положение капсулы в

желудочно-кишечном тракте субъекта, механизм абсорбции, в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма способный продвигать лекарственное средство непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта, и саморасширяющуюся часть, обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом на ее поверхности. 10 н. и 42 з.п. ф-лы, 30 ил., 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)**A61M 31/00** (2006.01)**A61M 37/00** (2006.01)**A61N 1/365** (2006.01)**A61N 1/375** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005127045/14, 29.01.2004**(24) Effective date for property rights: **29.01.2004**(30) Priority:
29.01.2003 US 60/443,173(43) Application published: **27.02.2006**(45) Date of publication: **27.09.2008 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **29.08.2005**(86) PCT application:
IL 2004/000093 (29.01.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/066903 (12.08.2004)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**(72) Inventor(s):
**GROSS Essi (IL),
SELA Eram (IL)**(73) Proprietor(s):
I-PILL FARMA LTD. (IL)(54) **ACTIVE DELIVERY OF MEDICATION IN GASTROINTESTINAL TRACT**

(57) Abstract:

FIELD: medical equipment.

SUBSTANCE: device for medication introduction includes capsule which is to be taken-in. Capsule contains medication placed therein, environment ally sensitive mechanism, for instance, coating capable of changing its state in response to position of capsule in gastrointestinal tract of

individual, absorption mechanism, which is capable of moving medication directly through endoepithelial layer of gastrointestinal tract in response to change of state of environment sensitive mechanism, and self-expanding part.

EFFECT: improvement of contact between gastrointestinal tract wall and electrode on its surface.

52 cl, 30 dwg, 1 tbl

Текст описания приведен в факсимильном виде.

ОПИСАНИЕ

ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Объем притязаний данной заявки включает преимущества Предварительной заявки на патент США № 60/443173, поданной 29 января 2003 г., которая включена сюда путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к пероральной системе доставки лекарственных средств, в частности, к принимаемой внутрь капсуле, которая играет роль носителя препарата и улучшает абсорбцию препарата через стенки желудочно-кишечного тракта.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Абсорбция лекарственного средства (или пролекарства) в кровообращение большого круга определяется физико-химическими свойствами лекарственного средства, его составом и путем введения, т.е. тем, вводится ли оно перорально, ректально, местно, путем ингаляции или внутривенно. Пероральное введение включает глотание, разжевывание, рассасывание, а также буккальный (т.е. помещение лекарственного средства между щекой и деснами) и подъязычный прием (т.е. помещение лекарственного средства под язык). Необходимым условием абсорбции является растворение лекарственного средства.

Абсорбция введенных через рот лекарственных средств во внутреннюю среду организма обычно почти всецело происходит в

тонкой кишке. Тонкая кишка выстлана слоем эпителиальных клеток, плотно соединенных между собой. Для того чтобы попасть из просвета тонкой кишки во внутреннюю среду организма, а оттуда - в большой круг кровообращения, растворенное лекарственное средство должно проникнуть или сквозь полупроницаемые мембраны эпителиальных клеток (т.е. трансклеточное прохождение), или через плотные соединения между эпителиальными клетками. В общем случае скорость трансклеточного прохождения мала. Исключение составляют лишь небольшие, липидорастворимые молекулы. Кроме того, плотные соединения, как правило, препятствуют проникновению большинства молекул растворенных веществ. Лекарственное средство может преодолеть биологический барьер путем пассивной диффузии или другим естественным путем переноса, например, путем облегченной пассивной диффузии, активного транспорта или пиноцитоза. В другом случае возможно применение искусственных средств, способствующих прохождению лекарственного средства через биологический барьер.

При пассивной диффузии перенос зависит от градиента концентрации растворенного вещества по обе стороны биологического барьера. Поскольку молекулы лекарственного вещества быстро уносятся кровотоком большого круга, концентрация лекарственного вещества в крови в окрестности места введения оказывается малой по сравнению с концентрацией в самом месте введения. В результате этого возникает большой градиент концентрации. Скорость диффузии лекарственного средства прямо пропорциональна этому градиенту. Скорость диффузии лекарственного средства также зависит от других факторов,

например, размера молекулы и растворимости в липидах. Поскольку
клеточная мембрана – липоид, липидорастворимые лекарственные
5 средства диффундируют быстрее, чем относительно нерастворимые в
липидов вещества. Аналогично, малые молекулы лекарственных
средств быстрее преодолевают биологические барьеры, чем большие.

10 Другим естественным режимом переноса является облегченная
пассивная диффузия, наблюдаемая для молекул некоторых веществ,
15 таких как глюкоза. Считается, что компонент-носитель обратимо
соединяется с молекулой субстрата на внешней стороне клеточной
мембраны. Такой комплекс носитель-субстрат быстро диффундирует
20 через мембрану, высвобождая субстрат на внутренней поверхности.
Данный процесс характеризуется избирательностью и насыщением:
Носитель взаимодействует только с субстратами, обладающими
25 относительно специфической молекулярной конфигурацией, а сам
процесс ограничен наличием носителей.

30 Активный транспорт, представляющий собой еще один
естественный процесс переноса, ограничивается, по всей
видимости, лекарственными средствами, которые по своей структуре
35 близки к эндогенным веществам. Активный транспорт
характеризуется избирательностью и насыщением, а также требует
от клетки энергозатрат. Он наблюдается для различных ионов,
40 витаминов, сахаров и аминокислот.

Еще одним естественным режимом переноса является пиноцитоз,
45 при котором клетка поглощает жидкости или частицы. Клеточная
мембрана окружает жидкость или частицы, затем соединяется вновь,
образуя пузырек, который после этого отделяется от нее и
50 перемещается во внутреннюю часть клетки. Подобно активному

транспорту такой процесс требует затрат энергии. Известно, что он играет определенную роль в переносе белковых лекарственных средств.

Приведенное выше касается естественных режимов переноса. В случае их недостаточности, например, в случае макромолекул и полярных соединений, которые не способны эффективно преодолеть биологический барьер, могут применяться искусственные средства обеспечения транспорта лекарственного средства.

Электротранспортом, как правило, называют индуцированное электрическими процессами прохождение лекарственного средства (или пролекарства) через биологический барьер. Известны несколько механизмов электротранспорта, а именно:

При ионтофорезе происходит транспорт заряженных ионов, индуцированный электрическими процессами – протеканием небольшого постоянного тока через раствор препарата. Поскольку одинаковые заряды отталкиваются, протекание положительного тока вызывает движение положительно заряженных молекул от электрода в ткани; аналогично, отрицательный ток вынуждает отрицательно заряженные ионы проникать в ткани. Ионтофорез представляет собой эффективный и быстрый способ доставки растворимых в воде ионизированных лекарственных препаратов. Если же лекарственное средство само по себе не растворимо в воде, могут применяться специальные покрытия (например, лаурилсульфат натрия (SLS)), обеспечивающие образование водорастворимых структур.

При электроосмосе под воздействием электрического поля происходит прохождение растворителя и средства через мембрану.

Электрофорез основан на движении заряженных частиц в

электромагнитном поле. При приложении электромагнитного поля
заряженные ионы, молекулы и частицы создают ток в растворе.
5 Заряженные частицы движутся по направлению к электроду
противоположного заряда. Величины напряжения для проведения
непрерывного электрофореза весьма высоки (несколько сотен
10 вольт).

Электропорация – это процесс, при котором биологический
барьер подвергается воздействию высоковольтного броска
15 напряжения переменного тока или импульса. Такой импульс
переменного тока создает временные отверстия в биологической
оболочке, в частности, между ее клетками. Эти отверстия
20 позволяют крупным молекулам, таким как белки, ДНК, РНК и
плазмиды, преодолеть биологический барьер.

Ионтофорез, электроосмос и электрофорез представляют собой
процессы диффузии, при которых последняя усиливается за счет
30 электрических и электромагнитных движущих сил. В отличие от этих
процессов, электропорация физически нарушает целостность
биологического барьера вдоль краев клеток, позволяя крупным
35 молекулам проникнуть сквозь эпителий.

В целом, процесс электротранспорта включает в себя сразу
несколько из названных отдельных процессов наряду с пассивной
40 диффузией и другими естественными процессами переноса. Поэтому
под электротранспортом подразумевают, по меньшей мере, один, а,
45 возможно, и несколько из перечисленных выше механизмов переноса,
дополняющих естественные режимы переноса.

Медицинские устройства, обеспечивающие доставку лекарства
50 путем электротранспорта, описаны, например, в патенте США

№ 5674196, выданном Donaldson и др., патенте США № 5961482, выданном Chien и др., патенте США № 5983131, выданном Weaver и др., патенте США № 5983134, выданном Ostron, и патенте США № 6477410, выданном Henley и др. Раскрытие всех из них включено в данное описание путем ссылки.

Помимо перечисленных выше процессов электротранспорта существуют и другие механизмы доставки лекарственных средств с применением электрических свойств. Среди них следует назвать:

Сонофорез, т.е. применение ультразвука, вызывающего увеличение и колебания воздушных полостей. Это явление еще называют кавитацией. В результате происходит дезорганизация липидных двойных слоев, что улучшает перенос. Для эффективного транспорта лекарственного средства необходимо применять не терапевтические частоты, а низкие частоты в диапазоне от 20 кГц и до менее 1 МГц. Устройства для сонофореза описаны, например, в патентах США №№ 6002961, 6018678 и 6002961, выданных Mitragotri и др., патентах США №№ 6190315 и 6041253, выданных Kost и др., патенте США № 5947921, выданном Johnson и др., и патентах США №№ 6491657 и 6234990, выданных Rowe и др. Раскрытие всех их включено в данное описание путем ссылки.

Абляция представляет собой еще один способ облегчения прохождения лекарственного средства через биологический барьер. Помимо механической абляции, например, с использованием подкожных игл, методы абляции включают лазерную, криогенную, тепловую, микроволновую, радиочастотную, жидкоструйную и электрическую абляцию.

В патенте США № 6471696, выданном Berube и др., раскрыт

микроволновый абляционный катетер, который может применяться в качестве устройства для доставки лекарственного средства. В патенте США № 6443945, выданном Marchitto и др., описано устройство для доставки лекарственного препарата с использованием лазерной абляции. В патенте США № 4869248, выданном Narula, описан катетер для проведения локализованной тепловой абляции с целью введения лекарственного средства. В патентах США №№ 6148232 и 5983135, выданных Avrahami, раскрыты системы доставки лекарственных средств с применением электрической абляции. Раскрытие всех этих патентов включено в данное описание путем ссылки.

Пероральное введение - распространенный путь доставки лекарственных средств. Биодоступность перорально введенных лекарственных средств, т.е. степень доступности препарата для ткани-мишени, зависит от растворения лекарственного средства, его расщепления в желудочно-кишечном (ЖК) тракте и абсорбции.

Растворение лекарственного средства зависит от его формы (соль, кристаллы или гидрат). Для улучшения растворения в процессе производства препарата в него часто добавляют агенты, вызывающие дезинтеграцию, и другие наполнители, такие как разбавители, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества (вещества, повышающие скорость растворения путем улучшения смачивания, растворимости и диспергируемости лекарственного вещества), связывающие вещества или диспергаторы.

Расщепление лекарственного средства в ЖК тракте происходит за счет ЖК секреции, низких значений pH и расщепляющих ферментов. Поскольку значения pH в просвете отличаются в

различных частях ЖК тракта, лекарственное средство должно "противостоять" разным значениям pH. Кроме того, на препарат
5 может оказывать влияние взаимодействие с кровью, пищей, слизью и желчью. Реакции, которые могут влиять на лекарственное средство и снижать его биодоступность, включают: (a)
10 комплексообразование, например, между тетрациклином и многовалентными ионами металлов; (b) гидролиз под действием желудочной кислоты или расщепляющих ферментов, например,
15 гидролиз пенициллина и хлорамфеникола пальмитата; (c) конъюгация в стенке кишки, например, сульфоконъюгация изопротеренола; (d)
20 адсорбция одних лекарственных средств другими, например, как в случае дигоксина и холестирамина; и (e) метаболизм просветной микрофлорой.

Под абсорбцией принятых перорально лекарственных средств понимают их транспорт через биологические барьеры,
30 представленные эпителиальными клетками в ЖК тракте. Природа кишечного эпителия обычно препятствует всасыванию лекарственных препаратов. Как видно на Фиг.1 (взято из Martinit F. H., соавт.,
35 Human Anatomy [Анатомия человека], Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1995), кишечный эпителий в тонкой кишке имеет вид множества пальцевидных выступов, называемых кишечными ворсинками. Они покрыты столбчатым эпителием с микроворсинками. Эпителиальные
40 клетки вдоль микроворсин прочно связаны друг с другом плотными соединениями, также называемыми zona occludens (запирающей зоной). Такие плотные соединения надежно отделяют внутреннюю
45 среду организма от кишечного просвета. У людей величина промежутков между плотными соединениями составляет около 8 нм в

тощей кишке и около 0,3 нм в подвздошной кишке и ободочной кишке. Поэтому частицы с диаметром, превышающим приблизительно
 5 11,5 ангстрем и/или несколько тысяч дальтон, как правило, не могут пройти через эти промежутки.

В целом, низкая биодоступность чаще всего наблюдается для
 10 пероральных дозированных форм, плохо растворимых в воде, и медленно абсорбируемых лекарственных средств. Другой частой
 15 причиной низкой биодоступности является недостаточное время нахождения в ЖК тракте. Принятое внутрь лекарственное средство находится в ЖК тракте не более 1-2 дней, а в тонкой кишке -
 20 только около 2-4 часов. Если лекарственный препарат плохо растворяется или не может быстро проникать через эпителиальные мембраны, его биодоступность будет низкой. Возраст, пол, образ
 25 жизни, генетический фенотип, стрессы, заболевания (например, ахлоргидрия, синдромы пониженного всасывания) или ранее проведенное хирургическое вмешательство в ЖК тракте также могут
 30 оказывать влияние на биодоступность лекарства.

В приведенной ниже Таблице 1 (взятой из Encyclopedia of
 35 Controlled Drug Delivery [Энциклопедия контролируемой доставки лекарственных средств], под ред. Edirh Mathiowitz) подытожены
 40 некоторые параметры, влияющие на биодоступность лекарственного средства при пероральном методе введения.

Таблица 1

Участок	Площадь, м ²	Секреция жидкости, л/день	Значение pH	Время прохождения, час
Ротовая полость	~0,05	0,5-2	5,2-6,8	Малое
Желудок	0,1-0,2	2-4	1,2-3,5	1-2

Двенадцатиперстная кишка	~0,04	1-2	4,6-6,0	1-2
Тонкая кишка	4500 (включая микроворсины)	0,2	4,7-6,5	1-10
Толстая кишка	0,5-1	~0,2	7,5-8,0	4-20

Помимо физического барьера в виде эпителиальных клеток, на абсорбцию лекарственного средства влияют химический и ферментный барьеры.

Известна принимаемая внутрь капсула, которая содержит лекарственное средство и химическое вещество, косвенным образом облегчающее прохождение препарата через эндотелиальный слой. Например, такое химическое вещество может индуцировать изменения в эндотелиальном слое, временно делающие его более проницаемым для лекарственного средства, благодаря чему препарат проникает сквозь эндотелиальный слой путем диффузии (чему косвенно способствует действие химического вещества).

Другим значительным препятствием абсорбции лекарственного средства является пресистемный метаболизм, в первую очередь - печеночный обмен веществ. Преобладающими ферментами в этом метаболизме являются мультигенные семейства цитохрома P450, играющие основную роль в усвоении лекарственных веществ. Показано, что отличия в P450 у людей приводят к тому, что их организмы в различной степени способны усваивать одно и то же лекарственное средство.

Кроме того, множественная лекарственная устойчивость (МЭК) также может препятствовать абсорбции препарата. Множественная лекарственная устойчивость, будучи основной причиной неудач в лечении рака, представляет собой явление, при котором раковые

клетки приобретают обширную устойчивость к широкому спектру химиотерапевтических средств. Множественную лекарственную
5 устойчивость связывают с избыточной экспрессией Р-гликопротеина или MRP-белка (связанного с множественной лекарственной устойчивостью) - двух молекул, осуществляющих трансмембранный
10 транспорт и играющих роль насоса, выводящего токсичные лекарственные вещества из опухолевых клеток. Р-гликопротеин действует как односторонний выводящий насос в мембране клеток
15 острой миелоидной лейкемии (AML) и снижает внутриклеточную концентрацию цитотоксических агентов, "выкачивая" их наружу из лейкозных клеток. Еще он обеспечивает устойчивость к ряду
20 химиотерапевтических средств, в том числе даунорубицину.

Известны принимаемые внутрь "радиопиллюли", представляющие
25 собой принимаемые внутрь капсулы, содержащие передатчик и другие электрические компоненты. В 1964 г. исследовательская группа из Гейдельбергского Университета разработала пиллюлю для мониторинга
30 pH в ЖК тракте. (Noller, H. G., "The Heidelberg Capsule Used For the Diagnosis of Peptic Diseases," [Гейдельбергская капсула для диагностики заболеваний пищеварительной системы] Aerospace
35 Medicine, Feb., 1964, стр. 115-117.)

В патенте США № 4844076 "Ingestible size continuously
40 transmitting temperature monitoring pill" [Пиллюля пригодного для принятия внутрь размера, непрерывно передающая данные о
45 температуре], выданном в июле 1989 г. Lesho и др., раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описан реагирующий на температуру передатчик, заключенный в капсулу
50 пригодного для принятия внутрь размера. Данная капсула

предназначена для мониторинга средней температуры тела изнутри.

Такая пилюля-термометр пригодного для принятия внутрь размера
5 может иметь конструкцию, предполагающую подзарядку. В этом
варианте осуществления изобретения в пилюле предусмотрена
катушка индуктивности в параллельном колебательном контуре,
10 действующем в качестве магнитного "приемника" для подзарядки
никель-кадмиевого аккумулятора.

В патенте США № 5279607 "Telemetry capsule and process"
15 [Телеметрическая капсула и способ применения], выданном Schentag
и др., раскрытие которого включено в данное описание путем
20 ссылки, описана принимаемая внутрь капсула и способ доставки, в
частности, повторяющейся доставки лекарственного препарата в
пищеварительный тракт. Принимаемая внутрь капсула по существу
25 является неперевариваемой и содержит средства передачи
электрической энергии, средства передачи радиосигнала, средства
30 хранения лекарственного препарата и дистанционно приводимые в
действие средства высвобождения лекарственного препарата. По
ходу продвижения в пищеварительном тракте (по предварительно
35 определенному пути) капсула подает сигнал дистанционному
приемнику. По достижении требуемого места дистанционно
40 запускается механизм высвобождения дозы лекарственного средства.

В патенте США № 5395366 "Sampling capsule and process"
[Капсула для забора проб и способ применения], выданном D'Andrea
45 и др., раскрытие которого включено в данное описание путем
ссылки, описана аналогичная принимаемая внутрь капсула и способ
взятия проб жидкостей в пищеварительном тракте.

50 Известно применение электростимулирующих капсул для

содействия перистальтике. В РСТ публикациях WO 97/31679 Dirin и
WO 97/26042 Terekhin, раскрытие которых включено в данное
5 описание путем ссылки, раскрыты принимаемые внутрь капсулы для
электростимуляции пищеварительного тракта, предназначенные для
применения, например, для послеоперационного лечения,
10 профилактики заболеваний пищеварительного тракта или для
усиления перистальтики.

В РСТ публикации WO 97/31679 также говорится о том, что в
15 Авторском свидетельстве СССР № 1223922, межд. кл. A61N1/36,
Бюллетень № 14 "Gastrointestinal tract Electrostimulator"
20 [Электростимулятор желудочно-кишечного тракта], выданном
Rekarasky и др., которое также включено в данное описание путем
ссылки, описана проглатываемая капсула, предназначенная для
25 электростимуляции пищеварительного тракта для проведения
послеоперационного лечения, профилактики заболеваний
30 пищеварительного тракта или для усиления перистальтики, причем в
данной капсуле также предусмотрена возможность высвобождения
лекарственного препарата.

35 Способы слежения за принимаемыми внутрь устройствами, такими
как "радиопилюли", описаны, например, в указанном выше патенте
США № 5279607, выданном Schentag и др., указанном выше патенте
40 США № 5395366, выданном D'Andrea и др., и патенте США № 6082366,
выданном Andrii и др., озаглавленном "Method and arrangement for
45 determining the position of a marker in an organic cavity"
[Способ и устройство для определения местоположения маркера в
полости организма]. Раскрытие всех этих способов включено в
50 данное описание путем ссылки.

Известны принимаемые внутрь устройства для визуального исследования ЖК тракта. В патенте США № 5984860 "Pass-through duodenal enteroscopic device" [Сквозной дуодентальный энтероскопический прибор], выданном Shan, раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описана проглатываемая привязная энтероскопическая видеокамера, которая под действием естественного волнообразного сокращения тонкой кишки проходит через нее со скоростью, приблизительно равной скорости перемещения других объектов по тонкой кишке. На переднем конце видеокамеры расположен источник света. Объектив камеры и источник света покрывает прозрачный надуваемый шар, которые слегка раздвигает тонкую кишку непосредственно перед камерой с целью получения лучшего изображения. Кабель с сигнальными жилами и жилами электропитания, имеющий малый диаметр, разматывается из отверстия с задней стороны камеры по мере ее продвижения в тонкой кишке. После завершения перемещения через тонкую кишку кабель автоматически отделяется, благодаря чему возможно его извлечение через желудок и кишечник. Сама камера продолжает двигаться через толстый кишечник и выходит из организма пациента через прямую кишку.

В патенте США № 5604531 "In vivo video camera system" [In vivo система с видеокамерой], выданном Iddan и др., раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описана система с видеокамерой, заключенная в принимаемую внутрь капсулу. Эта система проходит через весь пищеварительный тракт, выполняя функцию автономного видеоэндоскопа. Проглатываемая капсула содержит камеру и оптическую систему для визуализации

представляющей интерес области камерой, а также передатчик, который передает видеосигнал камеры в экстракорпоральную приемную систему. Источник света расположен в отверстии в оптической системе.

Аналогично, в заявке на патент США № 2001/0035902 Iddan и др. "Device and system for in vivo imaging" [Устройство и система для визуализации *in vivo*], раскрытие которой включено в данное описание путем ссылки, описана система и способ получения изображений *in vivo*. Система содержит систему визуализации и очень маломощный радиочастотный передатчик для передачи сигналов от КМОП-камеры принимающей системе, расположенной вне тела пациента.

Кроме того, в патенте США № 6428469 "Energy management of a video capsule" [Регулирование энергопотребления видеокапсулой], выданном Iddan и др., раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описано энергосберегающее устройство для получения *in vivo* изображений желудочно-кишечного тракта. Устройство, такое как автономно работающая капсула, содержит, по меньшей мере, один блок формирования изображения, блок управления, соединенный с блоком формирования изображения, и источник питания, к которому подключен блок управления. В состав блока управления входит коммутационный прибор, с которым соединен датчик осевого перемещения и который отключает источник питания, предотвращая получение излишних (и ненужных) изображений.

В патенте США № 6632216, выданном Houzego и др., раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описано

принимаемое внутрь устройство для доставки вещества в требуемое место в ЖК тракте. Устройство содержит приемник электромагнитного излучения для обеспечения питания с целью перемещения открываемой части устройства в открытое положение и высвобождения вещества. Приемник содержит витки провода, получающие энергию поля, причем такая катушка выполнена с воздушным или ферритовым сердечником. Это устройство необязательно содержит защелку, образованную терморезистором и плавящимся ограничителем. Устройство может также включать гибкий элемент, который может выполнять одну или обе функции: активировать цепь передатчика с целью высвобождения вещества и удерживать поршень, применяемый для выталкивания вещества.

В РСТ публикации WO 02/094369 Walla, включенной в данное описание путем ссылки, описано устройство для нанесения веществ, таких как лекарственные препараты в жидкой форме, в виде мази или геля, на кожу с целью проникновения сквозь нее, в частности, посредством ионтофореза. Всасывание вещества происходит под действием постоянного тока. В данной публикации также описана капсульная герметическая емкость для введения в отверстия тела. Данное устройство имеет, по меньшей мере, два электрода для создания непрерывного электрического поля с внешней стороны. Устройство, содержащее вводимое вещество, находится над электродами. Емкость приводится в соприкосновение со слизистой оболочкой и/или кожей в отверстии тела, в частности, в мочеполовом тракте, влагалище и/или заднем проходе и/или в полости рта, уха и/или носа.

В патенте США № 5217449, выданном Yuda и др., который

включен в данное описание путем ссылки, описана капсула, включающая внешний цилиндр и поршень, перемещающийся во внешнем цилиндре, причем поршень приводится в движение подаваемым извне 5 сигналом и высвобождает наружу из капсулы лекарственный препарат или засасывает жидкость тела для взятия пробы. Капсула снабжена дистанционно управляемыми средствами, включающими нормально разомкнутый переключатель, подключающий источник питания к 10 активирующим средствам в ответ на поданный извне магнитный сигнал, инициируя таким образом действие капсулы.

В патенте США № 5464395, выданном Фахон и др., раскрытие 20 которого включено в данное описание путем ссылки, описан катетер для доставки терапевтических и/или диагностических средств непосредственно в ткань, окружающую проход в теле. Катетер 25 содержит, по меньшей мере, одну канюлю с иглой, способной выходить наружу катетера и доставлять требуемое вещество в ткань. Предпочтительно, катетер также включает один или 30 несколько надуваемых шаров.

В патенте США № 4239040, выданном Hosoya и др., раскрытие 35 которого включено в данное описание путем ссылки, описана капсула для высвобождения лекарственных веществ внутри тела или для взятия проб из внутренних участков тела. Капсула содержит 40 внешний цилиндр с установленным в нем с возможностью скольжения внутренним цилиндром. Внутренний цилиндр удерживается плавкой нитью, расположенной на одном конце внешнего цилиндра. Ей 45 противодействует смещающая сила пружины сжатия. После расплавления нити пружина воздействует на скользящий внутренний 50 цилиндр, сдвигая его к противоположному краю внешнего цилиндра.

В процессе данного скользящего перемещения лекарственное средство выталкивается из внешнего цилиндра, находясь перед
5 движущимся внутренним цилиндром, или проба втягивается во внешний цилиндр следом за движущимся внутренним цилиндром. Электрическая цепь, включающая настраиваемый приемник, реагирует
10 на переданный извне электрический сигнал, подавая питание на нагреватель, который расплавляет нить, и, таким образом, обеспечивая скольжение внутреннего цилиндра в нужный момент
15 времени.

В патенте США № 4425117, выданном Hugemann и др., раскрытие
20 которого включено в данное описание путем ссылки, описана капсула для высвобождения вещества в определенном или требуемом месте пищеварительного тракта. В капсуле имеется разделительная
25 стенка, образующая первую и вторую камеру, причем в стенке первой камеры имеется отверстие. Пружина сжатия в сжатом состоянии прикреплена к корпусу во второй камере. Игла
30 установлена на пружине сжатия и направлена к разделительной стенке. Резонансный контур во второй камере настроен на электромагнитное поле высокой частоты. Резонансный контур
35 включает катушку связи, расположенную вокруг корпуса; конденсатор, соединенный с одним концом катушки и проходящий из первой камеры; а также обладающий сопротивлением провод, соединенный с катушкой связи и конденсатором. Плавкий провод
40 соединен с пружиной сжатия, проходит через продольное отверстие в корпусе и соединен с краем корпуса, обращенным в сторону от первой камеры. Плавкий провод контактирует с плавким проводом.
50 Шар в надутом состоянии находится в первой камере. Когда

устройство подвергается действию внешнего электромагнитного поля высокой частоты, на которую настроен резонансный контур, плавкий
5 провод нагревается и разрывается. Сжатая пружина высвобождается и выталкивает острие иглы через разделительную стенку и шар, который лопається и высвобождает вещество, содержащееся в первой
10 камере.

В патенте США № 4507115, выданном Kambara и др., который
15 включен в данное описание путем ссылки, раскрыта капсула, включающая корпус капсулы с образованной внутри него камерой и канал связи для установления связи с камерой извне; подвижный
20 элемент, который перемещается между положением приема жидкости, в котором объем указанной камеры достигает максимума, и положением выталкивания жидкости, в котором объем указанной
25 камеры становится минимальным; а также свернутый в спираль исполнительный элемент, изготовленный из сплава с памятью формы, который нагревается под действием ультразвуковой волны и
30 перемещает подвижный элемент, соответственно, в положение приема и положение выталкивания жидкости.

В патенте США № 5951538, выданном Joshi и др., раскрытие
35 которого включено в данное описание путем ссылки, описано устройство контролируемой доставки для вмещения и введения
40 биологически активного вещества. Устройство имеет корпус с первой концевой частью, второй концевой частью и отверстием, связанное с корпусом. Внутри корпуса находится вытесняющий
45 элемент, химический или электрохимический элемент - генератор газа, а также схемы активации и управления. Электрохимический
50 или химический элемент генерирует газ внутри корпуса, что

заставляет вытесняющий элемент воздействовать на полезные вещества, находящиеся внутри корпуса, и выталкивать их через
5 выходное отверстие в полость тела с предварительно заданной скоростью. Фиксирующий механизм может быть связан с корпусом для закрепления корпуса внутри полости тела.

10 В патентах США № 5167626 и № 5170801, выданных Casper и др., раскрытие которых включено в данное описание путем ссылки, раскрыта капсула для высвобождения вещества в определенном месте
15 ЖК тракта. Корпус капсулы имеет одно или несколько отверстий в своей кольцевой стенке, а вращательно позиционируемый золотниковый клапан имеет ответное одно или несколько отверстий
20 в его кольцевой стенке. Золотниковый клапан содержит катушку и электрически соединенный нагреваемый резистор, функционально связанный с исполнительным элементом, изготовленным из сплава с
25 памятью формы, реагирующего на тепло и переходящего из ненагретой первой формы в нагретую вторую. В корпусе капсулы предусмотрены упоры для исполнительного элемента, с которыми он
30 входит в зацепление во время перехода из ненагретой первой формы во вторую нагретую форму, поворачивая золотниковый клапан в
35 открытое положение.

40 В РСТ публикации WO 01/45552 Houzего и др., раскрытие которой включено в данное описание путем ссылки, описан запирающий элемент для резервуара с веществом капсулы для
45 доставки лекарственного вещества в определенное место (SSDC). Такая капсула (SSDC) содержит фиксатор, обеспечивающий нелинейное усилие, противодействующее открытию запирающего
50 элемента. Нелинейное усилие обеспечивает то, что запирающий

элемент открывает резервуар только, когда открывающее усилие превышает максимальное значение противодействующего усилия, благодаря чему предотвращается преждевременное или случайное открытие резервуара и выход его содержимого. Предпочтительными средствами обеспечения противодействующего усилия является вращающееся эластомерное уплотнительное кольцо, которое дополнительно уплотняет запирающий элемент в области отверстия.

В патенте США № 6344027, выданном Goll, раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описаны способы доставки и инъекции жидкости в сердечную ткань с использованием инъекции под высоким давлением, благодаря чему улучшается удерживание инъецированного вещества (жидкости) в сердечной ткани. Описан катетер, включающий стержень с проходящим через него инфузионным просветом, в котором проксимальный конец стержня соединен с источником находящейся под давлением жидкости, временно развивающим давление более 1000 фунт/кв. дюйм. Дистальный конец стержня содержит наконечник с выпускным отверстием, связанный с возможностью перемещения жидкости с инфузионным просветом, таким образом, что находящаяся под давлением жидкость из источника может быть доставлена в сердечную ткань с достаточно высокой скоростью на выходе, чтобы частично проникнуть в сердечную ткань.

В патенте США № 6369039, выданном Palasis и др., раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описан способ доставки лекарственного средства в определенное место в полости тела, сосудистой сети или ткани. Способ включает: обеспечение медицинского устройства с находящимся в нем по существу

насыщенным раствором лекарственного средства; введение
медицинского устройства в полость тела, сосудистую сеть или
5 ткань; высвобождение порции раствора лекарственного средства из
медицинского устройства в заданном месте под давлением от
приблизительно 0 до приблизительно 5 атмосфер в течение до
10 приблизительно 5 минут; и извлечение медицинского устройства из
полости тела, сосудистой сети или ткани. В патенте также описана
система для доставки лекарственного препарата в полость тела,
15 сосудистую сеть или ткань, включающая медицинское устройство с
находящимся в нем по существу насыщенным раствором
20 лекарственного средства.

В патенте США № 5964726, выданном Korenstein и др., который
включен в данное описание путем ссылки, описаны способы введения
25 молекул и макромолекул в мембранный пузырек, клетку или ткань
путем (а) приложения последовательности униполярных импульсов
малого напряжения или импульсов малого переменного напряжения к
30 молекулам/макромолекулам и клеткам, (b) повышения концентрации
молекул/макромолекул на поверхности клеток, что вызывает
35 усиление взаимодействия молекул/макромолекул с мембраной клетки,
а также электрофоретическое перемещение заряженных белков и
липидов в мембрану клетки и (с) обеспечения дестабилизации
40 мембраны клетки, благодаря чему молекулы/макромолекулы проникают
в цитозоль посредством эндоцитозного процесса и диффузии через
45 дефекты структуры в липидном двойном слое мембраны.

В РСТ публикации WO 02/098501 Keisari и др., включенной в
данное описание путем ссылки, описан способ лечения опухолевой
50 ткани, включающий приложение к клеткам опухолевой ткани

электрического поля в виде импульсов, амплитуда, частота следования и ширина которых выбрана таким образом, чтобы индуцировать опосредованную эндоцитозом клеточную смерть и, таким образом, проводить лечение опухолевой ткани.

В патенте США № 3659600, выданном Merrill, раскрытие которого включено в данное описание путем ссылки, описана имплантируемая капсула, которая для высвобождения лекарственного средства активируется силой магнитного поля. В патентах США № 3485235, выданном Felson, № 3315660, выданном Abella, № 3118439, выданном Perrenoud, и № 3057344, выданном Abella и др., раскрытие которых включено в данное описание путем ссылки, описаны капсулы для введения в ЖК тракт с терапевтической и/или диагностической целью.

В статье "Autonomous telemetric capsule to explore the small bowel" [Автономная телеметрическая капсула для исследования тонкой кишки] Med Biol Eng Comput 29(2):191-6 (1991), включенной в данное описание путем ссылки, описана кишечная телеметрическая капсула, разработанная для изучения тонкой кишки человека. Она состоит из цилиндра (диаметром 11 мм и длиной 39 мм), содержащего датчик положения, радиопередатчик, литиевую батарейку и сменный наконечник. После проглатывания пациентом капсула проходит через весь кишечник и выводится с калом. В процессе прохождения через тонкую кишку радиопередатчик передает данные, которые позволяют отслеживать расстояние, пройденное от привратника желудка, а также направление и скорость перемещения. Кроме того, в зависимости от используемого типа сменного наконечника, можно с помощью дистанционного управления получать

пробы внутрипросветной жидкости объемом 0,5 мл для последующего анализа или высвобождать 1 мл любого жидкого вещества в точно
5 определенном месте для фармакологических исследований.

Значительные перспективы открываются для новых систем и способов доставки перорально вводимых лекарственных средств,
10 обеспечивающих доставку лекарств, которые в настоящее время вводятся лишь путем инъекций или имеют низкую и непостоянную биодоступность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения
20 принимаемая внутрь система активной доставки лекарственного средства содержит электрические и/или механические средства улучшения абсорбции введенного лекарственного средства в
25 желудочно-кишечном (ЖК) тракте. Для некоторых применений такие средства включают устройство для осуществления электротранспорта лекарственного средства с целью его активной доставки через
30 стенку ЖК тракта. В других вариантах или дополнительно данные средства включают механический движущий механизм, активно продвигающий лекарственное средство сквозь стенку ЖК тракта. Как
35 правило, система доставки лекарственного средства включает капсулу, которая имеет форму и размеры пилюли, содержит средства доставки и удерживает лекарственное средство до его
40 высвобождения в ЖК тракте.

Обычно активное продвижение лекарственного средства через
45 стенку ЖК тракта достигается за счет: (а) продвижения лекарственного вещества сквозь стенку путем его прохождения
50 через плотные соединения в эпителиальном слое тонкой кишки и/или

(b) продвижения лекарственного вещества сквозь стенку путем проникновения в сами эпителиальные клетки. Таким образом, терапевтически значимая часть лекарственного средства непосредственно контактирует с сетью капилляров ЖК тракта, а оттуда попадает в большой круг кровообращения. Следует отметить, что в таком варианте осуществления в кровоток в общем случае попадают молекулы лекарственного вещества, которые при обычных условиях большей частью туда бы не попали (например, ввиду своего размера или химических свойств).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения система доставки лекарственного средства содержит механизм, срабатывающий в ответ на окружающую среду, такой, как, например, чувствительное к pH покрытие. Такое покрытие обычно выполняется (с применением известных из уровня техники способов) таким образом, чтобы оно растворялось после попадания в тонкую кишку пациента. В соответствии с другими вариантами осуществления данного изобретения реагирующий на окружающую среду механизм содержит, например, датчик (такой, как электронный датчик), таймер, передатчик/приемник или камеру.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения растворение покрытия приводит к активации движущих средств, которые, в свою очередь, активно перемещают лекарственное средство через стенку ЖК тракта. В некоторых применениях покрытие выполняется таким, чтобы оно растворялось в среде с диапазоном значений pH, типичных для тонкой кишки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения покрытие первой толщины наносят на первую часть капсулы, а

покрытие второй толщины - на вторую часть капсулы. В ином варианте или дополнительно, разные типы покрытий наносят на различные части капсулы, например, для того, чтобы соответствующие части капсулы открывались в тонкой кишке в разное время.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения движущий механизм содержит генератор газа и подвижный элемент, такой как мембрана. Мембрана движется внутри капсулы под действием создаваемого генератором газа. В других вариантах подвижный элемент содержит поршень. Однако в других вариантах подвижный элемент может отсутствовать, а вместо этого генератор газа непосредственно воздействует на лекарственное средство.

В некоторых применениях растворение покрытия активирует генератор газа, который выпускает газ, отклоняющий мембрану. Такое отклонение, в свою очередь, создает давление на лекарственное средство, выталкивающее его из капсулы (как правило, через отверстие в ней) через эпителиальный слой ЖК тракта в сеть капилляров ЖК тракта.

Для некоторых применений генератор газа содержит источник питания (например, батарею), имеющий положительный и отрицательный полюса, соединенные с соответствующими электродами. Один из электродов обычно находится в контакте с жидкостью, например, солевым раствором, находящимся внутри капсулы. Этот раствор, в свою очередь, обычно находится в контакте с мембраной или иным образом механически с ней связан. Другой электрод обычно находится на наружной поверхности капсулы внутри ее покрытия. Кроме того, капсула имеет электрод, первый

контакт которого электрически связан с раствором, а второй контакт расположен на внешней стороне капсулы.

5 В этих вариантах осуществления покрытие, как правило, обладает очень низкой электропроводностью, и потому можно считать, что оно в целом играет роль электрического изолятора. 10 Таким образом, пока покрытие еще имеется (т.е. до принятия внутрь и пока капсула находится в желудке пациента), потребление тока от батареи будет минимальным или, по существу, нулевым. 15 После попадания капсулы в тонкую кишку и растворения покрытия установленный снаружи электрод и установленный снаружи контакт электрода электрически соединяются через богатые ионами жидкости, естественно присутствующие в тонкой кишке. Благодаря 20 наличию батареи, ток может протекать от электрода, находящегося в контакте с солевым раствором, через раствор к контакту электрода, электрически связанному с раствором. Протекание тока 25 через раствор связано с электролизом воды и приводит к образованию газа. Газ, образованный в ходе этого процесса, отклоняет мембрану и выталкивает лекарственное средство наружу 30 через отверстие, как уже было описано выше. 35

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения генератор газа содержит гидрофильную мембрану и вещество, обычно 40 находящееся рядом с гидрофильной мембраной. Гидрофильная мембрана обычно встроена во внешнюю поверхность капсулы или иным образом связана с ней. Вещество обычно располагается внутри 45 капсулы и обладает свойством быстро высвобождать газ при контакте с жидкостью ЖК тракта. Гидрофильная мембрана защищена 50 от жидкости ЖК тракта покрытием, пока капсула не достигнет

требуемого участка ЖК тракта, такого как часть тонкой кишки с определенным значением pH. После этого покрытие растворяется, и гидрофильная мембрана позволяет жидкости ЖК тракта проникнуть в капсулу, где она входит в контакт с веществом. В результате реакции жидкости ЖК тракта с веществом быстро выделяется газ. Лекарственное вещество, в свою очередь, выбрасывается с высоким давлением и скоростью через отверстие и проникает через стенку тонкой кишки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения генератор газа содержит гидрофильную мембрану, как описано выше, и два электрода, обычно (но не обязательно) встроенные в корпус капсулы. Электроды обычно состоят из разных металлов. Проводник обеспечивает электрическую связь между электродами. Как правило, проводник и электроды находятся внутри изолятора, и все вместе образуют гальванический элемент. После растворения покрытия в ответ на определенное значение pH в тонкой кишке жидкость из ЖК тракта поступает в капсулу через гидрофильную мембрану. Попав внутрь капсулы, жидкость обеспечивает (а) путь с низким сопротивлением для протекания тока между электродами и, параллельно с этим, (б) источник воды для электролиза и соответствующего быстрого газообразования. Как описано выше, высвобожденный газ заставляет лекарственное средство выйти через отверстие наружу и пройти сквозь стенку кишечника.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения генератор газа содержит гидрофильную мембрану и один или несколько выделяющих газ элементов. После растворения покрытия выделяющие газ элементы реагируют с кислотной жидкостью ЖК

тракта, проходящей через гидрофильную мембрану. В ходе этой реакции быстро высвобождается газ, который выталкивает
5 лекарственное средство через отверстие капсулы и сквозь эпителиальный слой тонкой кишки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения
10 движущий механизм содержит поршень и его привод. Для некоторых применений привод поршня содержит механическую пружину. Для других применений привод поршня содержит источник сжатого
15 воздуха. В соответствии с данными вариантами осуществления, обычно в хранящейся капсуле привод поршня находится в напряженном состоянии. Высвободить энергию приводу поршня препятствует часть покрытия, которая расположена внутри капсулы
20 так, чтобы не допустить перемещение поршня. После принятия капсулы внутрь и растворения покрытия в тонкой кишке эта часть покрытия подвергается воздействию кислотной среды в тонкой
25 кишке, растворяется и высвобождает поршень. После того, как поршень освобожден, привод перемещает поршень, в результате чего лекарственное средство выталкивается через отверстие в капсуле и
30 сквозь стенку тонкой кишки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения
40 капсула содержит лекарственное средство в виде порошка. В дополнение к любым другим функциям, связанным с активацией движущего механизма (как было описано выше), гидрофильная
45 мембрана позволяет жидкости из ЖК тракта смешиваться с лекарственным средством. Как правило, капсула имеет такую конфигурацию, чтобы обеспечить данное смешивание до активации
50 движущего механизма. В одном из вариантов осуществления такое

предварительное смешивание лекарственного средства с жидкостью ЖК тракта обеспечивается меньшим размером первой толщины покрытия в окрестности гидрофильной мембраны по сравнению с размером второй толщины покрытия в окрестности движущего механизма. Таким образом, чувствительное к значению pH покрытие у гидрофильной мембраны, по существу, полностью растворяется, пропуская жидкость ЖК тракта внутрь капсулы, где она перемешивается с лекарственным средством. В ходе этого процесса часть покрытия у движущего механизма еще недостаточно мала, чтобы вызвать активацию движущего механизма. Потом часть покрытия у движущего механизма также растворяется, вызывая его активацию. Эта активация вызывает то, что лекарственное средство (теперь уже, по существу, в жидкой форме): (а) выталкивается из отверстия и (б) проталкивается сквозь стенку тонкой кишки под действием механического усилия, прилагаемого к нему движущим механизмом.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения капсула содержит полую иглу, расположенную рядом с отверстием и сообщающуюся с лекарственным средством. В такой фазе покоя один или несколько упругих элементов удерживают полую иглу обычно внутри капсулы, так чтобы острый кончик иглы не выступал за покрытие и, как правило, не выступал за внешнюю поверхность капсулы. В зависимости от конкретного случая, такие упругие элементы могут включать пружины, сходные с пружиной механические элементы или сжатый воздух.

После активации движущего механизма лекарственное средство со значительной силой действует на иглу. Эта сила превышает

силу, создаваемую упругими элементами, выталкивает полую иглу из корпуса капсулы и протыкает ей стенку тонкой кишки. Пока
5 давление внутри капсулы остается высоким, лекарственное средство проходит по каналу внутри полой иглы через эндотелиальный слой тонкой кишки в капиллярное ложе под ним. Затем давление
10 снижается, и сила, создаваемая упругими элементами, превышает силу движущего механизма, благодаря чему полая игла втягивается
15 внутрь капсулы.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения функции активации движущего механизма, выполняемые (как было
20 описано выше) покрытием, дополнены или заменены иными функциями активации. Для некоторых применений капсула содержит биологический датчик, определяющий биологический или
25 физиологический параметр и активирующий в ответ на него движущий механизм. В зависимости от конкретного случая биологический датчик может содержать один или несколько из перечисленных ниже
30 компонентов: ферментный датчик, датчик температуры, датчик pH или таймер (таймер обычно содержит химические вещества, реагирующие известным образом и активирующие движущий механизм в
35 заданное время, отсчитываемое от такого события, как сжатие капсулы пациентом или ее проглатывание). В ином варианте или
40 дополнительно капсула содержит камеру, регистрирующую изображение ЖК тракта для его анализа встроенными средствами и, если необходимо, активации движущего механизма в ответ на
45 определенное изображение.

Для некоторых применений капсула содержит
50 передающее/приемное устройство, предназначенное для передачи

сигнала в ответ на зарегистрированное камерой изображение и/или
в ответ на показание биологического датчика. Переданные данные,
5 как правило, анализируются в режиме реального времени, и на их
основании принимается решение (например, врачом или внешним по
отношению к пациенту компьютером), вводить ли лекарство и, если
10 вводить, то когда.

В соответствии с одним аспектом данного изобретения
15 реализована система доставки лекарственного вещества с помощью
электрических процессов, включающая:

биологически инертное и биологически совместимое устройство,
20 содержащее:

источник питания;

управляющий элемент, связанный для получения
25 электропитания с источником питания; и

по меньшей мере, один аппарат для транспорта
30 лекарственного вещества с помощью электрических процессов,
связанный для получения сигналов с управляющим элементом, а
для получения электропитания - с источником питания; и
35 лекарственное средство, прикрепленное к устройству.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего
40 изобретения лекарственное средство также содержит
фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для
улучшения абсорбции.

45 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего
изобретения лекарственное средство также содержит
фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для
50 улучшения биодоступности.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения лекарственное средство также содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для контролируемого высвобождения.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения лекарственное средство также содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для зависящего от pH контролируемого высвобождения.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения лекарственное средство также содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для зависящего от времени контролируемого высвобождения.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, по меньшей мере, один аппарат для транспорта лекарственного вещества с помощью электрических процессов содержит аппарат для осуществления, по меньшей мере, одного процесса электротранспорта.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения аппарат для электротранспорта также улучшает перистальтику путем электростимуляции.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения аппарат для транспорта лекарственного вещества с помощью электрических процессов содержит аппарат для осуществления, по меньшей мере, двух процессов электротранспорта.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, по меньшей мере, один аппарат для транспорта лекарственного

вещества с помощью электрических процессов содержит аппарат для осуществления сонофореза.

5 В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, по меньшей мере, один аппарат для транспорта лекарственного вещества с помощью электрических процессов содержит аппарат для
10 осуществления, по меньшей мере, одного процесса абляции.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, по меньшей мере, один аппарат для транспорта
15 лекарственного вещества с помощью электрических процессов содержит аппарат для осуществления, по меньшей мере, двух процессов, выбранных из группы, состоящей из электротранспорта,
20 сонофореза и абляции.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
25 устройство имеет, по меньшей мере, одну саморасширяющуюся часть для обеспечения хорошего контакта со стенками желудочно-кишечного (ЖК) тракта.
30

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения источник питания представляет собой гальванический элемент, в
35 котором в качестве электролита используются ЖК жидкости.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения в устройстве также предусмотрена полость для дозирования
40 лекарственного средства.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения полость для дозирования лекарственного средства приспособлена
45 для контролируемого высвобождения.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
50 полость для дозирования лекарственного средства приспособлена

для зависящего от pH контролируемого высвобождения.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
5 полость для дозирования лекарственного средства является
саморасширяющейся для обеспечения лучшего контакта со стенками
ЖК тракта.

10 В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
устройство содержит датчик pH.

15 В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
устройство содержит телеметрическую систему для связи с
экстракорпоральной станцией.

20 В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
устройство пригодно для принятия внутрь.

25 В соответствии с альтернативным аспектом данного изобретения
устройство присоединено к катетеру.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения
30 устройство содержит аппарат визуализации.

В соответствии с другим аспектом данного изобретения
реализован способ пероральной доставки лекарственного средства,
35 включающий:

пероральное введение лекарственного средства в ЖК тракт; и
40 индуцирование транспорта через стенки ЖК тракта способом,
выбранным из группы, состоящей из, по меньшей мере, одного
процесса электротранспорта, сонофореза, по меньшей мере, одного
45 процесса абляции и их сочетания.

Таким образом, в соответствии с вариантом осуществления
данного изобретения реализован аппарат для введения
50 лекарственного средства, включающий:

принимаемую внутрь капсулу, включающую:

лекарственное средство, находящееся в капсуле;

5 чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на положение капсулы в желудочно-кишечном тракте пациента, и

10 движущий механизм, который, в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма, продвигает лекарственное средство непосредственно через
15 эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления лекарственное средство
20 находится в капсуле в жидкой форме.

В одном из вариантов осуществления чувствительный к
о окружающей среде механизм приспособлен к тому, чтобы изменять
25 состояние, когда капсула находится в тонкой кишке пациента.

В одном из вариантов осуществления чувствительный к
о окружающей среде механизм приспособлен к тому, чтобы изменять
30 состояние, когда капсула находится в толстой кишке пациента.

В одном из вариантов осуществления чувствительный к
35 окружающей среде механизм приспособлен к тому, чтобы изменять состояние, когда капсула находится в желудке пациента.

40 В одном из вариантов осуществления чувствительный к окружающей среде механизм является почти полностью биологически разлагаемым.

45 В одном из вариантов осуществления движущий механизм является почти полностью биологически разлагаемым.

В одном из вариантов осуществления:
50 чувствительный к окружающей среде механизм включает датчик,

предназначенный для определения расстояния, которое прошла капсула в желудочно-кишечном тракте, и

5 чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на определенное пройденное расстояние.

10 В одном из вариантов осуществления датчик включает инерционный датчик.

15 В одном из вариантов осуществления, по меньшей мере, 80% капсулы по массе биологически разлагаемо.

20 В одном из вариантов осуществления, по меньшей мере, 95% капсулы по массе биологически разлагаемо.

25 В одном из вариантов осуществления вся капсула является биологически разлагаемой.

30 В одном из вариантов осуществления капсула имеет саморасширяющуюся часть, которая способна расширяться в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

35 В одном из вариантов осуществления характеристический диаметр саморасширяющейся части увеличивается, по меньшей мере, на 100% в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

40 В одном из вариантов осуществления саморасширяющаяся часть способна расширяться в ответ на расширение газа внутри нее.

45 В одном из вариантов осуществления саморасширяющаяся часть способна расширяться в ответ на приток жидкости из желудочно-кишечного тракта.

50 В одном из вариантов осуществления:

характеристический диаметр саморасширяющейся части
непосредственно перед ее расширением меньше, чем
5 характеристический диаметр участка желудочно-кишечного тракта, в
котором находится капсула, и

характеристический диаметр саморасширяющейся части после ее
10 расширения имеет, по меньшей мере, такой же размер, как
характеристический диаметр участка желудочно-кишечного тракта, в
15 котором находится капсула.

В одном из вариантов осуществления:

капсула содержит электрод на внешней поверхности
20 саморасширяющейся части, и

движущий механизм способен подавать ток через электрод,
когда саморасширяющаяся часть находится в расширенном состоянии.
25

В одном из вариантов осуществления:

саморасширяющаяся часть включает первую саморасширяющуюся
30 часть на первом конце капсулы,

капсула включает вторую саморасширяющуюся часть на втором
конце капсулы,
35

капсула имеет электрод на внешней поверхности второй
саморасширяющейся части.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит третью
40 саморасширяющуюся часть, расположенную между первой и второй
саморасширяющимися частями.

В одном из вариантов осуществления капсула имеет электрод на
45 внешней поверхности третьей саморасширяющейся части.

В одном из вариантов осуществления капсула не имеет
50 электродов на внешней поверхности третьей саморасширяющейся

части.

В одном из вариантов осуществления чувствительный к
5 окружающей среде механизм включает покрытие на поверхности
капсулы.

В одном из вариантов осуществления покрытие содержит
10 чувствительное к значению pH покрытие.

В одном из вариантов осуществления чувствительное к значению
pH покрытие является чувствительным к pH, характерному для
15 тонкой кишки.

В одном из вариантов осуществления:
20 покрытие выполнено так, чтобы закрывать часть движущего
механизма до изменения его состояния таким образом, чтобы в
значительной степени предотвращать контакт движущего механизма с
25 первой жидкостью в желудочно-кишечном тракте, и

покрытие выполнено так, чтобы открывать часть движущего
30 механизма в ответ на контакт покрытия со второй жидкостью в
желудочно-кишечном тракте.

В одном из вариантов осуществления движущий механизм
35 выполнен так, чтобы продвигать лекарственное средство
непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного
тракта в ответ на открытие части движущего механизма.
40

В одном из вариантов осуществления чувствительный к
окружающей среде механизм включает таймер, способный изменять
45 состояние чувствительного к окружающей среде механизма в ответ
на длительность пребывания капсулы в желудочно-кишечном тракте.

В одном из вариантов осуществления таймер содержит
50 электронный таймер.

В одном из вариантов осуществления таймер содержит химический таймер, способный изменять состояние чувствительного к окружающей среде механизма в ответ на химическую реакцию.

В одном из вариантов осуществления чувствительный к окружающей среде механизм содержит камеру, предназначенную для визуализации желудочно-кишечного тракта, а движущий механизм выполнен так, чтобы продвигать лекарственное средство через эндотелиальный слой в ответ на полученное камерой изображение.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит управляющий элемент, предназначенный для интерпретации полученного изображения и активации движущего механизма в ответ на него.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит передатчик/приемник, предназначенный для передачи данных в ответ на полученное изображение, получения инструкции в ответ на осуществленную передачу данных и активации движущего механизма в ответ на полученную инструкцию.

В одном из вариантов осуществления чувствительный к окружающей среде механизм содержит датчик, предназначенный для определения характеристики желудочно-кишечного тракта, а движущий механизм предназначен для продвижения лекарственного средства через эндотелиальный слой в ответ на определенную датчиком характеристику.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит управляющий элемент, предназначенный для интерпретации определенной датчиком характеристики и активации движущего механизма в ответ на нее.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит передатчик/приемник, предназначенный для передачи данных в ответ на определенную датчиком характеристику, получения инструкции в ответ на осуществленную передачу данных и активации движущего механизма в ответ на полученную инструкцию.

В одном из вариантов осуществления датчик включает ферментный датчик.

В одном из вариантов осуществления датчик включает оптический датчик.

В одном из вариантов осуществления датчик включает датчик температуры.

В одном из вариантов осуществления датчик включает датчик pH. В одном из вариантов осуществления датчик pH способен определять значения pH от приблизительно 4,7 до приблизительно 6,5. В одном из вариантов осуществления датчик pH способен определять значения pH от приблизительно 1,2 до приблизительно 3,5. В одном из вариантов осуществления датчик pH способен определять значения pH от приблизительно 4,6 до приблизительно 6,0. В одном из вариантов осуществления датчик pH способен определять значения pH от приблизительно 7,5 до приблизительно 8,0.

В одном из вариантов осуществления датчик включает датчик, способный выявлять патологическое состояние в желудочно-кишечном тракте. В одном из вариантов осуществления датчик включает датчик, способный выявлять кровотечение в желудочно-кишечном тракте. В одном из вариантов осуществления датчик включает датчик, способный выявлять воспаление в желудочно-кишечном

тракте.

В одном из вариантов осуществления:

капсула содержит иглу с острым кончиком, и
кончик иглы, предназначенный для контактирования с
эндотелиальным слоем желудочно-кишечного тракта в ответ на
изменение состояния чувствительного к окружающей среде
механизма.

В одном из вариантов осуществления указанная игла полая.

В одном из вариантов осуществления указанная игла не полая.

В одном из вариантов осуществления:

капсула содержит упругий элемент, предназначенный для
удерживания острого кончика иглы в исходном положении, т.е. по
существу внутри капсулы, до изменения состояния,

в ответ на действие движущего механизма упругий элемент
способен изменять форму таким образом, чтобы позволить острому
кончику иглы войти в контакт с эндотелиальным слоем желудочно-
кишечного тракта, и

упругий элемент выполнен таким образом, что в некоторый
момент времени после начала продвижения лекарственного средства
через эндотелиальный слой он вызывает отведение острого кончика
иглы в исходное положение.

В одном из вариантов осуществления движущий механизм
продвигает иглу, которая протыкает эндотелиальный слой
желудочно-кишечного тракта в месте прокола, в ответ на изменение
состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

В одном из вариантов осуществления движущий механизм
предназначен для продвижения лекарственного средства через место

прокола.

В одном из вариантов осуществления лекарственное средство
5 находится в капсуле в виде порошка.

В одном из вариантов осуществления капсула предназначена для
смешивания лекарственного средства в виде порошка с жидкостью в
10 ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде
механизма.

В одном из вариантов осуществления:

15 указанная жидкость включает жидкость желудочно-кишечного
тракта, и

20 капсула предназначена для смешивания лекарственного средства
в виде порошка с жидкостью желудочно-кишечного тракта в ответ на
изменение состояния чувствительного к окружающей среде
25 механизма.

В одном из вариантов осуществления:

30 указанная жидкость включает жидкость, которая находится
внутри капсулы отдельно от лекарственного средства в виде
порошка, и

35 капсула предназначена для смешивания лекарственного средства
в виде порошка с жидкостью, находящейся внутри капсулы, в ответ
40 на изменение состояния чувствительного к окружающей среде
механизма.

В одном из вариантов осуществления:

45 движущий механизм включает управляющий элемент, первый
электрод, второй электрод и третий электрод,

управляющий элемент предназначен для проведения
50 ионтофоретического тока между первым и вторым электродами, и

управляющий элемент предназначен для пропускания пульсирующего электрического тока через третий электрод.

5 В одном из вариантов осуществления:

движущий механизм включает управляющий элемент, первый электрод и второй электрод, и

10 управляющий элемент способен подавать ток между первым и вторым электродами в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

15 В одном из вариантов осуществления чувствительный к окружающей среде механизм включает покрытие на поверхности капсулы.

20 В одном из вариантов осуществления движущий механизм содержит первый и второй электроды и больше никаких других электродов.

25 В одном из вариантов осуществления движущий механизм включает более трех электродов.

30 В одном из вариантов осуществления управляющий элемент предназначен для обеспечения тока для абляции, по меньшей мере, части эндотелиального слоя желудочно-кишечного тракта.

35 В одном из вариантов осуществления управляющий элемент содержит батарею. В одном из вариантов осуществления эта батарея биологически разлагаема. В одном из вариантов осуществления батарея содержит цинк и диоксид марганца.

40 В одном из вариантов осуществления движущий механизм содержит третий электрод, а управляющий элемент способен подавать ток между первым и третьим электродами в ответ на
50 изменение состояния чувствительного к окружающей среде

механизма.

В одном из вариантов осуществления первый электрод физически
5 располагается на капсуле между вторым и третьим электродами.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
способен задавать ток между первым и вторым электродами, по
10 существу идентичный току, протекающему между первым и третьим
электродами.

В одном из вариантов осуществления:

15 управляющий элемент способен задавать ток между первым и
вторым электродами, по существу, состоящий из ионтофоретического
тока, и

управляющий элемент способен задавать ток между первым и
третьим электродами, по существу, состоящий из пульсирующего
25 электрического тока.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
30 способен подавать ток между первым и вторым электродами,
величина которого достаточна для ионтофоретического продвижения
лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-
35 кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
40 предназначен для обеспечения падения напряжения между первым и
вторым электродами приблизительно менее 3 В.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
45 предназначен для обеспечения протекания тока, который, по
существу, является постоянным током.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
50 способен задавать ток с характеристической частотой менее

приблизительно 50 Гц. В одном из вариантов осуществления
управляющий элемент способен задавать ток с характеристической
5 частотой меньше приблизительно 5 Гц.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
способен задавать ток с амплитудой меньше приблизительно 5 мА. В
10 одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен
задавать ток с амплитудой больше приблизительно 0,5 мА.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
15 способен задавать ток, повышающий прохождение лекарственного
средства через плотные соединения эндотелиального слоя
желудочно-кишечного тракта с помощью электрических импульсов.
20

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
предназначен для обеспечения падения напряжения между первым и
25 вторым электродами в диапазоне приблизительно от 3 до 12 В.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
30 предназначен для обеспечения падения напряжения между первым и
вторым электродами в диапазоне приблизительно от 12 до 50 В.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
35 способен задавать ток с характеристической частотой меньше
приблизительно 300 Гц. В одном из вариантов осуществления
управляющий элемент способен задавать ток с характеристической
40 частотой меньше приблизительно 100 Гц. В одном из вариантов
осуществления управляющий элемент способен задавать ток с
45 характеристической частотой больше приблизительно 1 Гц. В одном
из вариантов осуществления управляющий элемент способен задавать
ток с характеристической частотой больше приблизительно 10 Гц. В
50 одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен

задавать ток с характеристической частотой меньше приблизительно 20 Гц. В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен задавать ток с характеристической частотой больше приблизительно 10 Гц.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен задавать ток, который: (a) имеет величину, достаточную для ионтофоретического продвижения лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта, и (b) повышает прохождение лекарственного средства через плотные соединения эндотелиального слоя желудочно-кишечного тракта с помощью электрических импульсов.

В одном из вариантов осуществления:

ток включает ионтофоретический ток и пульсирующий электрический ток,

управляющий элемент способен подавать ионтофоретический ток между первым и вторым электродами, и

управляющий элемент способен подавать импульсный электрический ток между первым и вторым электродами.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен задавать ток, имеющий высокочастотную составляющую и низкочастотную составляющую. В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен задавать высокочастотную составляющую и низкочастотную составляющую так, чтобы их частоты соответственно были больше и меньше приблизительно 5 Гц.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен подавать одновременно высокочастотную и низкочастотную составляющие.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен подавать высокочастотную составляющую до низкочастотной составляющей. В одном из вариантов осуществления управляющий элемент способен инициировать высокочастотную составляющую, по меньшей мере, за 30 секунд до начала протекания низкочастотной составляющей.

В одном из вариантов осуществления движущий механизм включает поршень и привод поршня, а последний способен приводить в действие поршень с целью продвижения лекарственного средства из капсулы.

В одном из вариантов осуществления привод поршня содержит сжатый газ, который расширяется в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

В одном из вариантов осуществления привод поршня содержит сходный с пружиной механический элемент.

В одном из вариантов осуществления движущий механизм содержит генератор газа, который, в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма, генерирует газ, который при расширении выполняет работу над лекарственным средством таким образом, что выталкивает лекарственное средство из капсулы и продвигает его непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления генератор газа в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма способен в течение около 1 минуты изменить давление в капсуле как минимум на 0,2 атмосферы.

В одном из вариантов осуществления генератор газа в ответ на

изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма способен в течение около 20 минут изменить давление в капсуле как минимум на 0,2 атмосферы.

В одном из вариантов осуществления:

капсула содержит гибкую мембрану между генератором газа и лекарственным веществом,

мембрана способна отклоняться в ответ на генерирование газа, и

в результате своего отклонения мембрана продвигает лекарственное средство через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления генератор газа находится в одной части с лекарственным средством, и газ, создаваемый генератором газа, непосредственно контактирует с лекарственным средством, выталкивает его из капсулы и продвигает непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления генератор газа в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма способен изменить давление в капсуле как минимум приблизительно на 0,1 атмосферы.

В одном из вариантов осуществления генератор газа в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма способен изменить давление в капсуле менее чем приблизительно на 5 атмосфер.

В одном из вариантов осуществления генератор газа в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма

способен изменить давление в диапазоне приблизительно от 0,5 атмосферы до 3 атмосфер.

5 В одном из вариантов осуществления генератор газа способен изменить давление в течение менее приблизительно 1 минуты. В одном из вариантов осуществления генератор газа способен
10 изменить давление в течение интервала от приблизительно 1 минуты до 10 минут. В одном из вариантов осуществления генератор газа способен изменить давление в течение интервала от приблизительно
15 10 минут до 120 минут.

В одном из вариантов осуществления генератор газа способен
20 облегчить попадание в капсулу жидкости желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма и генерировать газ в ответ на
25 попадание жидкости желудочно-кишечного тракта в капсулу.

В одном из вариантов осуществления:

30 генератор газа содержит вещество, и

генератор газа способен генерировать газ в результате
установления контакта жидкости желудочно-кишечного тракта с
35 указанным веществом в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

40 В одном из вариантов осуществления указанное вещество содержит вещество, выбранное из списка, состоящего из элементарного натрия и элементарного кальция.

45 В одном из вариантов осуществления:

генератор газа содержит вещество, pH которого превышает 7, и

50 генератор газа способен генерировать газ в результате облегчения контакта указанного вещества и жидкости желудочно-

кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

5 В одном из вариантов осуществления вещество содержит бикарбонат натрия.

10 В одном из вариантов осуществления генератор газа содержит мембрану, расположенную рядом с веществом, способную облегчить поступление жидкости желудочно-кишечного тракта в капсулу через мембрану в ответ на изменение состояния чувствительного к
15 окружающей среде механизма.

20 В одном из вариантов осуществления мембрана включает гидрофильную мембрану.

В одном из вариантов осуществления мембрана выполнена заодно с внешней поверхностью капсулы.

25 В одном из вариантов осуществления генератор газа содержит гальванический элемент.

30 В одном из вариантов осуществления гальванический элемент включает первый электрод, содержащий цинк, и второй электрод, содержащий диоксид марганца.

35 В одном из вариантов осуществления гальванический элемент включает первый и второй электроды гальванического элемента, предназначенные для пропускания через жидкость желудочно-
40 кишечного тракта тока, величина которого достаточна для проведения электролиза жидкости и генерирования газа.

45 В одном из вариантов осуществления генератор газа содержит мембрану, способную облегчить поступление жидкости желудочно-кишечного тракта в капсулу через нее и контактирование с первым
50 и вторым электродами гальванического элемента в ответ на

изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

В одном из вариантов осуществления:

внешняя поверхность капсулы имеет форму, определяющую отверстие с кромкой, причем эта кромка отверстия обычно вступает в контакт с частью желудочно-кишечного тракта сразу после изменения состояния чувствительного к окружающей среде механизма, и

генератор газа и лекарственное средство расположены внутри капсулы таким образом, что образование газа продвигает лекарственное средство через отверстие, а оттуда - через участок желудочно-кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления капсула имеет уплотнение, блокирующее отверстие до изменения состояния чувствительного к окружающей среде механизма и способное удаляться из отверстия в ответ на генерирование газа генератором газа.

В одном из вариантов осуществления уплотнение включает пробку, предназначенную для:

установки в отверстии перед изменением состояния чувствительного к окружающей среде механизма,

препятствования выталкиванию из отверстия при начальном увеличении давления внутри капсулы, происходящем в ответ на генерирование газа генератором газа, и

выталкивания из отверстия, когда давление в капсуле превышает пороговое значение.

В одном из вариантов осуществления капсула имеет такую форму, что характеристический диаметр отверстия составляет

приблизительно от 20 до 400 микрон. В одном из вариантов осуществления капсула имеет такую форму, что характеристический диаметр отверстия составляет приблизительно от 20 до 50 микрон.

В одном из вариантов осуществления капсула имеет такую форму, что характеристический диаметр отверстия составляет приблизительно от 50 до 300 микрон.

В одном из вариантов осуществления генератор газа содержит источник электропитания, предназначенный для пропускания тока через жидкость таким образом, что в результате электролиза жидкости образуется газ.

В одном из вариантов осуществления:

источник питания имеет первый и второй полюс,

генератор газа содержит жидкость,

первый полюс источника питания непосредственно электрически связан с жидкостью,

генератор газа включает соединительный электрод, электрически связанный со вторым полюсом источника питания,

генератор газа включает второй электрод, электрически связанный через жидкость с первым полюсом источника питания и, по существу, электрически изолированный от соединительного электрода перед изменением состояния чувствительного к окружающей среде механизма, и

чувствительный к окружающей среде механизм предназначен для того, чтобы в ответ на изменение своего состояния устанавливать электрический контакт между соединительным электродом и вторым электродом.

В одном из вариантов осуществления жидкость содержит

жидкость желудочно-кишечного тракта, а генератор газа предназначен для пропускания тока через жидкость желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

В соответствии с вариантом осуществления данного изобретения также реализован аппарат для введения лекарственного средства, включающий:

принимаемую внутрь капсулу, предназначенную для хранения лекарственного средства и включающую:

чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на положение капсулы в желудочно-кишечном тракте пациента, и

движущий механизм, который, в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма, продвигает лекарственное средство непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с вариантом осуществления данного изобретения также реализован аппарат для введения лекарственного средства, включающий:

принимаемый внутрь чувствительный к окружающей среде механизм, изменяющий свое состояние в ответ на его положение в желудочно-кишечном тракте пациента, и

движущий механизм, который, в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма, продвигает лекарственное средство непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с вариантом осуществления данного изобретения также реализован аппарат, включающий:

капсулу, предназначенную для перемещения через желудочно-кишечный тракт пациента и включающую:

первый и второй электроды; и

управляющий элемент, предназначенный для обеспечения пропускания в каждом из множества участков, продольно распределенных вдоль желудочно-кишечного тракта, ионтофоретического тока, проходящего от первого электрода через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта ко второму электроду.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент предназначен для обеспечения протекания ионтофоретического тока, пока капсула перемещается.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент предназначен для обеспечения падения напряжения между первым и вторым электродами приблизительно менее 3 В и обеспечения характеристической частоты ионтофоретического тока, меньшей чем приблизительно 5 Гц.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит саморасширяющуюся часть, а первый электрод находится на внешней поверхности саморасширяющейся части.

В одном из вариантов осуществления капсула содержит вторую саморасширяющуюся часть, и второй электрод находится на внешней поверхности второй саморасширяющейся части.

В одном из вариантов осуществления капсула имеет на своей внешней стороне покрытие, а управляющий элемент предназначен для

инициирования протекания ионтофоретического тока в ответ на изменение состояния покрытия.

5 В соответствии с вариантом осуществления данного изобретения также реализован аппарат, включающий:

капсулу, предназначенную для перемещения через желудочно-
10 кишечный тракт пациента и включающую:

первый и второй электроды; и

управляющий элемент, способный на каждом из множества
15 участков, продольно распределенных вдоль желудочно-кишечного тракта, пропускать пульсирующий электрический ток, проходящий от первого электрода через эндотелиальный слой
20 желудочно-кишечного тракта ко второму электроду.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
25 проводит пульсирующий электрический ток во время движения капсулы.

В одном из вариантов осуществления управляющий элемент
30 предназначен для обеспечения падения напряжения между первым и вторым электродами, большего чем приблизительно 3 В и
35 обеспечения характеристической частоты тока электропульсаций в диапазоне приблизительно от 1 Гц до 30 Гц.

40 В одном из вариантов осуществления капсула содержит саморасширяющуюся часть, а первый электрод находится на внешней поверхности саморасширяющейся части.

45 В одном из вариантов осуществления капсула содержит вторую саморасширяющуюся часть, и второй электрод находится на внешней
50 поверхности второй саморасширяющейся части.

В одном из вариантов осуществления капсула имеет на своей

внешней стороне покрытие, а управляющий элемент способен инициировать протекание пульсирующего электрического тока в
5 ответ на изменение состояния покрытия.

В соответствии с вариантом осуществления данного изобретения также реализован аппарат, включающий:

10 капсулу, предназначенную для перемещения через желудочно-кишечный тракт пациента и включающую:

15 первый и второй электроды;

покрытие на внешней поверхности капсулы; и

управляющий элемент, способный пропускать
20 ионтофоретический ток, проходящий от первого электрода через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта ко второму электроду, в ответ на изменение состояния покрытия.

25 В одном из вариантов осуществления капсула содержит первую и вторую саморасширяющиеся части на соответствующих концах капсулы, а первый и второй электроды находятся на внешних поверхностях первой и второй саморасширяющихся частей.

35 В соответствии с вариантом осуществления данного изобретения дополнительно реализован способ введения лекарственного средства, включающий:

40 введение пациенту принимаемой внутрь капсулы, содержащей лекарственное средство;

45 определение местоположения капсулы в желудочно-кишечном тракте пациента; и

50 в ответ на определение местоположения продвижение лекарственного средства непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта.

В одном из вариантов осуществления продвижение лекарственного средства включает ионтофоретическое продвижение лекарственного вещества.

В одном из вариантов осуществления продвижение лекарственного средства включает пропускание пульсирующего электрического тока, сформированного так, чтобы облегчить продвижение лекарственного вещества.

В одном из вариантов осуществления продвижение лекарственного средства включает расширение части капсулы в ответ на определение местоположения.

В одном из вариантов осуществления определение местоположения включает обеспечение взаимодействия между покрытием на внешней поверхности капсулы с жидкостью в желудочно-кишечном тракте.

Варианты осуществления настоящего изобретения успешно преодолевают недостатки известных из уровня техники конструкций, предлагая обычно принимаемую внутрь систему доставки лекарственных средств с помощью электрических или механических средств, которая играет роль носителя лекарственного препарата и использует электрические или механические средства для улучшения абсорбции лекарственного препарата через стенки ЖК тракта.

Если не указано иное, все употребляемые здесь технические и научные термины имеют значение, обычно воспринимаемое специалистами с обычным уровнем подготовки в области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя в практике или тестировании данного изобретения могут использоваться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, ниже

описаны подходящие способы и материалы. В случае противоречия
решающее значение имеет описание изобретения к патенту, включая
5 определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются
иллюстративными и не предназначены для установки каких-либо
ограничений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Далее изобретение описано в этом документе только в виде
15 примера со ссылкой на прилагаемые чертежи. В подробном описании
приведены ссылки на конкретные чертежи, однако подчеркиваем, что
конкретные детали изображены лишь в качестве примера и для
20 иллюстрированного описания вариантов осуществления данного
изобретения. Они приведены с целью представления того, что
авторы считают наиболее полезным и понятным описанием принципов
25 и концептуальных аспектов данного изобретения. В этом смысле не
делается попытка более подробного отображения структурных
30 деталей изобретения, чем это требуется для фундаментального
понимания изобретения. Таким образом, описание вместе с
чертежами ясно показывает специалистам в данной области техники,
35 как различные варианты изобретения могут реализовываться на
практике.

40 На чертежах изображено следующее:

Фиг.1 – схематическое изображение стенки кишечника;

На Фиг.2 приведено схематическое изображение устройства для
45 доставки лекарственного вещества с помощью электрических
процессов в соответствии с некоторыми вариантами осуществления
данного изобретения;

50 На Фиг. 3А и 3В приведены схематические изображения

принимаемых внутрь систем для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения;

На Фиг.4 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы, имеющей ряд электродов, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.5 приведено схематическое изображение другой принимаемой внутрь системы, имеющей ряд электродов, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг. 6А и 6В приведены схематические изображения принимаемой внутрь системы, имеющей саморасширяющиеся части, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.7 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы, имеющей ряд электродов, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.8 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы, имеющей ряд электродов и саморасширяющиеся части, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.9 приведено схематическое изображение другой принимаемой внутрь системы, имеющей ряд электродов и

саморасширяющиеся части, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.10 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы, имеющей ряд электродов и саморасширяющиеся части, для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, находящейся в желудочно-кишечном тракте, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг. 11A-1D приведены схематические изображения принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, в которой полости для дозирования лекарственного вещества выполнены как саморасширяющиеся части, в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения;

На Фиг.12 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, имеющей полость для лекарственного средства с биоразлагаемой крышкой, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.13 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, в которой лекарственное средство спрессовано во встроенную в систему таблетку, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг. 14A и 14B приведены схематические изображения принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества

с помощью электрических процессов, способной создавать осмотический насос в желудочно-кишечном тракте, в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения;

На Фиг.15 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, имеющей зависящее от значения pH контролируемое высвобождение лекарственного средства, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.16 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, в которой контролируемое высвобождение лекарственного средства активируется электронными средствами в зависимости от значения pH, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.17 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, способной осуществлять сонофорез, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.18 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, способной осуществлять абляцию, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.19 приведено схематическое изображение принимаемой внутрь системы доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов, способной осуществлять телеметрическую связь, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг.20 приведено схематическое изображение принимаемой
внутри системы доставки лекарственного вещества с помощью
5 электрических процессов, способной образовывать гальванический
элемент в теле, в соответствии с вариантом осуществления данного
изобретения;

10 На Фиг. 21А и 21В приведены схематические изображения
системы для доставки лекарственного вещества, содержащей
15 капсулу, в соответствии с вариантами осуществления данного
изобретения;

На Фиг. 22А и 22В приведены схематические изображения
20 системы для доставки лекарственного вещества, содержащей
генератор газа, в соответствии с вариантом осуществления данного
изобретения;

25 На Фиг. 23А и 23В приведены схематические изображения
системы для доставки лекарственного вещества, содержащей
30 генератор газа с источником питания, в соответствии с вариантом
осуществления данного изобретения;

35 На Фиг. 24А и 24В приведены схематические изображения
системы для доставки лекарственного вещества, содержащей
генератор газа с гидрофильной мембраной, в соответствии с
40 вариантом осуществления данного изобретения;

На Фиг. 25А и 25В приведены схематические изображения другой
системы для доставки лекарственного вещества, содержащей
45 генератор газа с гидрофильной мембраной, в соответствии с
вариантом осуществления данного изобретения;

50 На Фиг. 26А и 26В приведены схематические изображения еще
одной системы для доставки лекарственного вещества, содержащей

генератор газа с гидрофильной мембраной, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

5 На Фиг. 27А и 27В приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного вещества, содержащей поршень, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

10 На Фиг. 28А, 28В и 28С приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного вещества, содержащей лекарственное средство, хранящееся в виде порошка, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения; и

20 На Фиг. 29А и 29В приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного вещества, включающей иглу, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения;

25 На Фиг.30 приведено схематическое изображение системы для доставки лекарственного вещества в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

35 Варианты осуществления данного изобретения включают, как правило, принимаемую внутрь систему доставки лекарственного вещества, действующую при помощи электрических или механических процессов. В частности, данные варианты осуществления настоящего изобретения выполняют функцию носителя лекарственного препарата с использованием электрических или механических средств для

40 улучшения абсорбции лекарственного средства через стенки желудочно-кишечного (ЖК) тракта.

50 Принципы и действие обычно принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических или

механических процессов, в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения, можно лучше понять из описания и содержащихся в нем ссылок на прилагаемые чертежи.

Прежде, чем приступить к подробному пояснению, как минимум, одного варианта осуществления изобретения, следует понять, что изобретение не ограничено в своих применениях деталями конструкции и расположением компонентов, указанными в следующем описании или изображенными на чертежах. Возможны также другие варианты осуществления изобретения, его практическая реализация и выполнение. Следует также понимать, что примененные здесь формулировки и терминология используются для описания и не должны рассматриваться, как ограничивающие.

Далее рассмотрены чертежи. На Фиг.2 приведено схематическое изображение устройства 10 для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов в соответствии с некоторыми вариантами осуществления данного изобретения. Устройство 10 является биологически инертным и биологически совместимым устройством, обычно предназначенное для принятия внутрь. Устройство 10 содержит источник питания 12, управляющий элемент 14, связанный для получения электропитания с источником питания 12, и, по меньшей мере, один аппарат 17 для транспорта лекарственного вещества с помощью электрических процессов, связанный для получения сигналов с управляющим элементом 14, а для получения электропитания - с источником питания 12. Управляющим элементом 14 может быть специальная схема, контроллер или микрокомпьютер, известные из уровня техники.

Для некоторых применений аппарат 17 содержит генератор

импульсов 15 и, по меньшей мере, два электрода 16, сконструированных для осуществления электротранспорта. В
5 альтернативном варианте электродов 16 может быть четыре или больше. Аппарат 17 может быть сконструирован, например, как устройство для электротранспорта, описанное в любом из
10 перечисленных далее патентов или их сочетаниях: патент США № 5674196, выданный Donaldson и др., патент США № 5961482, выданный Chien и др., патент США № 5983131, выданный Weaver и
15 др., патент США № 5983134, выданный Ostrow, и патент США № 6477410, выданный Henley и др. Раскрытие всех из них включено в данное описание путем ссылки.
20

В дополнительном или альтернативном варианте аппарат 17 сконструирован для осуществления сонофореза или сочетания
25 сонофореза и электротранспорта и содержит, по меньшей мере, один ультразвуковой преобразователь 22. Аппарат 17 может быть сконструирован, например, как устройство для сонофореза,
30 описанное в любом из перечисленных далее патентах или их сочетании: патенты США № 6002961, 6018678 и 6002961, выданные Mitragotri и др., патенты США № 6190315 и 6041253, выданные Kost
35 и др., патент США № 5947921, выданный Johnson и др., и патенты США № 6491657 и 6234990, выданные Rowe и др. Раскрытие всех их включено в данное описание путем ссылки.
40

В ином варианте или дополнительно аппарат 17 сконструирован
45 для осуществления абляции или осуществления сочетания абляции и электротранспорта, абляции и сонофореза или абляции, электротранспорта и сонофореза и содержит, по меньшей мере, один
50 аппарат для абляции 24. Процессом абляции может быть, например,

любой из перечисленных или их сочетание: лазерная, криогенная, тепловая, микроволновая, радиочастотная (РЧ), электрическая и жидкоструйная абляция. Аппарат 17 может быть сконструирован, например, как устройство для абляции, описанное в любом из перечисленных далее источников или их сочетании: патент США № 6471696, выданный Verube и др. (описывает микроволновый абляционный катетер, который может применяться в качестве устройства доставки лекарственного средства), патент США № 6443945, выданный Marchitto и др. (описывает устройство для доставки лекарственного препарата с применением лазерной абляции), патент США № 4869248, выданный Narula (описывает катетер для проведения локализованной тепловой абляции с целью введения лекарственного средства), и патенты США № 6148232 и 5983135, выданные Avrahami (описывают системы доставки лекарственных средств с применением электрической абляции). Всех эти патенты включены в данное описание путем ссылки.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данного изобретения устройство 10 также содержит, по меньшей мере, один датчик 18. Датчик 18 может быть, например, физическим датчиком, таким как датчик температуры или давления. В альтернативном варианте датчик 18 может быть химическим датчиком, таким как датчик значения pH или концентрации лекарственного средства. В альтернативном варианте датчик 18 может быть биологическим датчиком, таким как датчик глюкозы или количества бактерий. Для некоторых применений используют несколько датчиков 18. Они могут быть одного типа или разных типов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данного

изобретения устройство 10 также содержит телеметрическую систему 20, работающую, например, с РЧ, инфракрасным излучением или
5 ультразвуком, для обеспечения связи с экстракорпоральной станцией 21, например, с помощью дистанционного управления. В ином варианте или дополнительно, экстракорпоральная станция 21
10 содержит компьютерную систему. В ином варианте или дополнительно, телеметрическая система 20 содержит известный из уровня техники преобразователь мощности (такой, как катушка),
15 способный принимать электромагнитное излучение, переданное экстракорпоральной станцией 21, и преобразовывать это излучение в ток, обеспечивающий питание для работы устройства доставки
20 лекарственного средства 10. В зависимости от конкретного случая, преобразователь мощности может заменять собой источник питания 12 или дополнять его работу.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данного
30 изобретения устройство 10 также содержит, по меньшей мере, один электронный клапан для высвобождения лекарственного вещества, например, в ответ на входной сигнал от датчика 18.

35 Далее рассмотрены Фиг. 3А и 3В, каждая из которых иллюстрирует принимаемую внутрь систему доставки лекарственного вещества 30 с помощью электрических процессов в соответствии с
40 вариантами осуществления данного изобретения; Система 30 содержит устройство 10, заключенное в биосовместимый, биологически инертный корпус 32, выполненный, например, из
45 нержавеющей стали, силикона или другого биосовместимого, инертного материала. Устройство 10 согласно данному варианту
50 осуществления обычно содержит, по меньшей мере, источник питания

12, управляющий элемент 14, генератор импульсов 15 и, по меньшей мере, два электростимулирующих электрода 16 для осуществления электротранспорта.

В варианте осуществления, изображенном на Фиг.3А, корпус 32 устройства 10 имеет внутреннюю полость, в которой размещены компоненты устройства 10. В варианте осуществления, изображенном на Фиг.3В, корпус 32 не имеет полости, а сформирован в виде отливки, например, из силикона, в которой размещены компоненты устройства 10.

Система 30 также содержит лекарственное средство 36, прикрепленное к устройству 10 и заключенное в оболочку 34, которая заключает в капсулу как устройство 10, так и лекарственное средство 36. В альтернативном варианте оболочка 34 заключает в капсулу только лекарственное средство 36. Лекарственное средство 36 находится в полостях для дозирования лекарственного средства 23, которые обычно выполнены с двух концов системы 30 или на одном ее конце. Оболочка 34 обычно выполнена из биологически совместимого, биологически инертного полимерного материала, такого как ацетат целлюлозы или этилцеллюлоза, позволяющего лекарственному средству 36 диффундировать в ЖК тракте. В альтернативном варианте оболочка 34 выполнена из смеси водорастворимых частиц в нерастворимой в воде матрице. В качестве примера можно назвать поливинилацетат или сополимеры акриловой кислоты. Таким образом, растворимые в воде частицы растворяются в ЖК тракте, оставляя микропоры в матрице, и лекарственное средство 36 диффундирует через эти микропоры. В альтернативном варианте оболочка 34 выполнена из

биологически разлагаемого материала, который разлагается при
соприкосновении с водой или при определенном значении pH и тем
самым высвобождает лекарственное средство 36 в ЖК тракт, где
5 лекарственное средство 36 перемещается вместе с устройством 10,
пока лекарственное средство не абсорбируется. Например,
10 биологически разлагаемый материал может содержать
гидроксипропилцеллюлозу или бегенат глицерина. При прохождении
системы 30 по ЖК тракту электроды 16 устройства 10 обеспечивают
15 электротранспорт, улучшающий абсорбцию через эпителий кишечника.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления
20 настоящего изобретения электротранспорт может включать любой из
перечисленных далее процессов или их сочетание, а именно:
ионтофорез, электроосмос и электрофорез, которые улучшают
25 процессы диффузии через эпителиальные клетки, а также, для
некоторых применений, еще и электропорацию, при которой
30 происходит физическое нарушение целостности или открытие
биологических барьеров вдоль плотных соединений по краям
эпителиальных клеток, благодаря чему становится возможным
35 прохождение крупных молекул через эпителий.

Параметрами, соответствующими электростимуляции, могут быть
40 постоянное напряжение до 3 В или прямоугольные импульсы с
амплитудой до 3 В, следующие с низкой частотой от 1 до 50 Гц.
Такие параметры обычно подходят для ионтофореза. В
45 альтернативном варианте параметром может быть переменное
напряжение от 3 до 50 В с частотой от 1 до 300 Гц. Такие
параметры обычно подходят для электропорации. Кроме того, в
50 некоторых случаях постоянное напряжение или низкочастотная

последовательность прямоугольных импульсов и переменное напряжение могут использоваться совместно для того, чтобы
5 обеспечить протекание сразу двух или большего числа процессов электротранспорта.

Следует понимать, что, по аналогии, возможно применение
10 импульсов другой формы и (или) с другим коэффициентом заполнения импульсной последовательности. Кроме того, указанные выше
15 параметры приведены в качестве примеров; в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения могут применяться другие - большие или меньшие - значения параметров.

Следует понимать, что в общем случае параметры
20 электротранспорта, подходящие для переноса лекарственных средств через эпителиальные клетки ЖК тракта, имеют меньшие значения,
25 чем параметры трансдермального транспорта лекарственного средства, поскольку в ЖК тракте нет барьера в виде рогового
30 слоя, присутствующего в коже.

Далее рассмотрены Фиг. 4 и 5, на которых изображены
35 принимаемые внутрь системы для доставки лекарственного вещества 30 с помощью электрических процессов в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения. В данных вариантах
40 осуществления система доставки лекарственного средства 30 содержит ряд электродов 16. Например, в конфигурации, изображенной на Фиг.4, система 30 содержит один катод 16А и два
45 анода 16В или один анод 16А и два катода 16В. В альтернативном варианте, показанном на Фиг.5, система 30 содержит ряд анодов и
50 катода 16.

На Фиг. 6А и 6В приведено изображение принимаемой внутрь

системы для доставки лекарственного вещества 30 с помощью электрических средств, соответственно, в состоянии покоя и на
5 этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления устройство 10 содержит саморасширяющиеся части 33,
10 заключенные в биологически инертную и биосовместимую эластичную пленку 39, например, выполненную из натурального или искусственного тонкого каучука. Для некоторых применений
15 электроды 16 нанесены на эластичную пленку 39 для обеспечения лучшего контакта между электродами 16 и стенками ЖК тракта. Эффект саморасширения может достигаться, например, за счет
20 реакции химического вещества 35 (Фиг.6А), приводящей к образованию газа 37, такого как CO_2 (Фиг.6В). В данном варианте осуществления полости для дозирования лекарственного средства 23
25 могут располагаться между саморасширяющимися частями 33 и основным корпусом устройства 10. Для некоторых применений система 30 согласно настоящему изобретению используется для облегчения контакта между электродами 16 и стенками ободочной
30 кишки ЖК тракта.

Для некоторых применений, устройство 10 содержит центральную саморасширяющуюся часть 33а, расположенную между
40 саморасширяющимися частями 33, на которых имеются электроды 16. Обычно саморасширяющаяся часть 33а расширяется до тех пор, пока не коснется внутренних стенок желудочно-кишечного тракта. Таким
45 образом, саморасширяющаяся часть 33а обычно способна расширяться, по меньшей мере, до такого же диаметра, как и саморасширяющиеся части 33, и таким образом препятствовать
50

протеканию тока через жидкость в просвете желудочно-кишечного
тракта и (в случае постоянного напряжения) способствовать
5 протеканию большего тока в самой ткани желудочно-кишечного
тракта. По мере необходимости аналогичные центральные
саморасширяющиеся части 33а могут применяться в вариантах
10 осуществления данного изобретения, описанных со ссылкой на один
или несколько других рисунков, приведенных в данной патентной
заявке.

На Фиг. 7, 8 и 9 изображены принимаемые внутрь системы для
доставки лекарственного вещества с помощью электрических
20 процессов 30 в соответствии с вариантами осуществления данного
изобретения. В данных вариантах осуществления система 30
содержит ряд электродов 16 и саморасширяющиеся формы.

На Фиг.10 приведено изображение принимаемой внутрь системы
для доставки лекарственного вещества с помощью электрических
30 процессов 30, проходящей по ЖК тракту 50, в соответствии с
вариантом осуществления данного изобретения. Обе
саморасширяющиеся части системы 30 и ряд электродов 16,
35 покрывающих ее внешнюю часть, функционируют таким образом, чтобы
улучшить скользящий контакт между стенками ЖК тракта 50 и
40 системой 30, как это требуется для электростимуляции.

На Фиг. 11А-11D изображена принимаемая внутрь система для
доставки лекарственного вещества с помощью электрических
45 процессов 30 в соответствии с вариантами осуществления данного
изобретения. В данных вариантах осуществления применяется
саморасширяющаяся матрица лекарственного средства. Как правило,
50 лекарственное вещество 36 заключено в набухающий полимер 42,

который может быть биоразлагаемым, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или POLYOX™ (производства The Dow Chemical Company). Этот полимер расширяется при контакте с ЖК жидкостями. Обычно лекарственное вещество смешивают с набухающим полимером для того, чтобы оно набухло вместе с ним.

На Фиг.12 показана принимаемая внутрь система для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30, изготовленная в форме капсулы 45 и содержащая лекарственное средство 36 в виде микропеллет 43, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. Биоразлагаемая пленка 46 заключает в себе микропеллеты 43. По мере разрушения пленки 46 в ЖК тракте лекарственное средство 36 в виде микропеллет 43 высвобождается.

На Фиг.13 приведено изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления лекарственное средство 36 размещается не в пленке. Лекарственное средство 36 напрессовано на биосовместимую твердую основу 48 и медленно растворяется в ЖК тракте.

На Фиг. 14А и 14В приведено изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30, соответственно, в состоянии покоя и на этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления доставка лекарственного средства осуществляется путем осмоса. После растворения водорастворимой пробки 29

(Фиг.14А) отверстие 38 открывается (Фиг.14В). Попадание воды в полость для дозирования лекарственного средства 23 повышает осмотическое давление в системе. Увеличение градиента осмотического давления приводит к управляемому перемещению лекарственного средства через отверстие 38.

В альтернативном варианте оболочка 34 лекарственного средства 36 может быть изготовлена из ацетата целлюлозы в сочетании с полиэтиленгликолем (ПЭГ). После проглатывания ПЭГ растворяется, и лекарственное средство 36 остается покрытым полупроницаемой мембраной, управляющей высвобождением лекарственного средства посредством осмотического механизма. Присутствие в сердцевине с лекарственным средством осмотических добавок, таких как NaCl, и/или перфорация оболочки 34 могут улучшить управление процессом высвобождения. (Осмотикаты - это вещества, обычно соли, обладающие высокой растворимостью и способностью создавать высокое осмотическое давление для притягивания воды).

На Фиг.15 приведено изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления высвобождение лекарственного средства зависит от значения pH. Лекарственное средство 36 заключено, по меньшей мере, в одну пленку 46А, которая растворяется при определенном значении pH. В некоторых применениях значение pH выбирают из диапазона величин, типичных для тонкой кишки, например, приблизительно от 4,7 до 6,5, чтобы лекарственное средство 36 высвобождалось именно в тонкой кишке;

при этом, по существу, предотвращается его преждевременное высвобождение в желудке. В альтернативном варианте pH выбирают из диапазона значений, обычно наблюдаемых в другой части ЖК тракта, такой как толстая кишка. (Примерные значения pH приведены в Таблице 1 в разделе Предпосылки изобретения).

Для других применений значение pH выбирают из диапазона величин, типичных для желудка, например, приблизительно от 1,2 до 3,5, чтобы пленка 46А растворилась в желудке, высвобождая, по меньшей мере, часть 36А лекарственного средства 36. Система 30 необязательно может содержать вторую пленку 46В, растворяющуюся при pH, характерном для более дистальной части ЖК тракта, такой как тонкая кишка. Таким образом, там высвобождается вторая часть 36В лекарственного средства 36. Система 30 также необязательно может содержать третью пленку 46С, растворяющуюся при pH, характерном для еще более дистальной части ЖК тракта, такой как толстая кишка (например, значение pH приблизительно от 7,5 до 8,0 для толстой кишки), высвобождая третью часть 36С лекарственного средства 36. Таким образом, в разные части ЖК тракта могут доставляться определенные порции лекарственного средства или даже различные лекарственные средства 36А, 36В, и 36С. В ином варианте или дополнительно, значения pH выбирают таким образом, чтобы высвобождение первой части лекарственного средства 36 происходило в тонкой кишке, а второй - в толстой.

На Фиг.16 приведено изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления высвобождение

лекарственного средства зависит от значения pH. Лекарственное средство 36 находится в корпусе 32 в двух или более полостях для дозирования лекарственного средства, таких как изображенные три полости для дозирования лекарственного средства 23А, 23В и 23С, соответственно, закрытые тремя электронными клапанами 26А, 26В и 26С. Работой клапанов управляет управляющий элемент 14. Датчик pH 18 обычно определяет конкретное значение pH или диапазон значений и передает информацию управляющему элементу 14, который в ответ на это открывает один или несколько клапанов 26А, 26В и 26С.

На Фиг.17 приведено изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления устройство содержит ультразвуковой преобразователь 22 для проведения сонофореза в качестве механизма транспорта лекарственного средства. Следует понимать, что сонофорез может осуществляться как сам по себе, так и в сочетании с процессом электротранспорта с применением электродов 16.

На Фиг.18 приведено изображение принимаемой внутрь системы для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления устройство 10 содержит аппарат для абляции 24 для осуществления абляции, например, РЧ абляции, в качестве механизма транспорта лекарственного средства. Следует понимать, что абляция может осуществляться как сама по себе, так и в сочетании с процессом

электротранспорта с применением электродов 16.

Как правило, параметрами РЧ абляции является частота
5 приблизительно от 50 до 150 кГц и потенциалы, приблизительно в
диапазоне 3-100 В. Указанные параметры приведены в качестве
примеров; в соответствии с вариантами осуществления данного
10 изобретения могут применяться другие - большие или меньшие -
значения параметров.

В альтернативном варианте аппарат для абляции 24
15 осуществляет микроволновую, лазерную, криогенную, тепловую или
жидкоструйную абляцию.

На Фиг.19 приведено изображение принимаемой внутрь системы
20 для доставки лекарственного вещества с помощью электрических
процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного
25 изобретения. В данном варианте осуществления устройство 10
содержит телеметрическую систему 20 для обеспечения связи с
30 экстракорпоральной станцией 21 (Фиг.2). Например, датчик 18
может передавать экстракорпоральной станции 21 значения
температур в ЖК тракте. Эти значения можно использовать для
35 сообщения человеку, использующему систему 30, о внезапном или
локальном повышении температуры, которое может говорить о
40 наличии какого-либо нарушения. В альтернативном варианте датчик
18 может содержать датчик pH, а экстракорпоральная станция 21
может использоваться для дистанционного управления клапанами,
45 например, клапанами 26А, 26В и 26С, изображенными на Фиг.16.

На Фиг.20 приведено изображение принимаемой внутрь системы
50 для доставки лекарственного вещества с помощью электрических
процессов 30 в соответствии с вариантом осуществления данного

изобретения. В данном варианте осуществления источник питания 12
устройства 10 выполнен в виде гальванического элемента 60,
5 имеющего анод 64, катод 66 и отверстие 68. По ходу продвижения
системы 30 по ЖК тракту жидкость ЖК тракта 62 проникает в
гальванический элемент 60 через отверстие 68 и играет роль
10 электролита в этом гальваническом элементе.

В случае если период полувыведения лекарственного вещества
15 меньше желаемого, можно создать дозированную форму с
контролируемым высвобождением, которая позволит уменьшить
колебания концентрации лекарственного средства в плазме и
20 обеспечить более равномерное терапевтическое действие. Формы для
перорального введения с контролируемым высвобождением часто
выполняют таким образом, чтобы поддерживать терапевтические
25 концентрации лекарственного средства в течение, по меньшей мере,
12 часов. Можно использовать ряд механизмов контролируемого
30 высвобождения, как, например, описанные в Encyclopedia of
Controlled Drug Delivery [Энциклопедия контролируемой доставки
лекарственных средств], том 2, под ред. Edith Mathiowitz,
35 стр.838-841. Они основаны на применении определенных веществ,
как правило, полимеров, в качестве матриц или покрытий. В
зависимости от желаемого эффекта подбирают материалы, которые
40 быстро или медленно разрушаются в организме.

В соответствии с вариантами осуществления данного
45 изобретения высвобождение лекарственного средства 36
осуществляется контролируемым образом с применением одного или
нескольких из перечисленных способов:

50 - Лекарственное средство, которое может быть твердым

веществом, жидкостью или суспензией в жидкости, находится внутри капсулы из полимерного материала. Таким образом, высвобождение лекарственного средства определяется его диффузией через стенки капсулы.

- Частицы лекарственного вещества могут быть покрыты воском или малорастворимым материалом или же нерастворимым материалом (например, поливинилхлоридом), смешанным с растворимым в воде и образующим при своем растворении поры. Таким образом, высвобождение лекарственного средства определяется разрушением покрытия.

- Лекарственное средство может находиться в матрице замедленного высвобождения, которая может быть биоразлагаемой или нет. Таким образом, высвобождение лекарственного средства определяется диффузией через матрицу, разрушением матрицы или и тем, и другим.

- Лекарственное вещество может иметь вид комплекса с ионообменными смолами, что замедляет его высвобождение.

- Лекарственное средство может быть ламинировано (как желейный шарик) пленкой, например, из полимерного материала, которая может быть биоразлагаемой или нет. Таким образом, высвобождение лекарственного средства определяется диффузией, разрушением или и тем, и другим.

- Лекарственное средство может быть диспергировано в гидрогеле или веществе, образующем гидрогель в ЖК тракте. Таким образом, высвобождение лекарственного средства определяется его диффузией из набухшего от воды гидрогеля.

- Для контролируемого высвобождения лекарственного средства

может использоваться осмотическое давление. Попадание воды в дозированную форму повышает осмотическое давление в системе.

5 Нарастание градиента осмотического давления приводит к перемещению лекарственного средства через одно или несколько отверстий в дозированной форме, благодаря чему происходит
10 контролируемое высвобождение лекарственного средства.

- Лекарственное средство может иметь форму микропеллет с плотностью меньшей, чем у жидкости в ЖК тракте. Микропеллеты
15 могут плавать на поверхности длительное время, прежде чем растворятся.

20 - Лекарственное средство может содержать биоадгезивный полимер, который прилипает к поверхности эпителия и, таким образом, продлевает время нахождения лекарственного средства в
25 ЖК тракте.

- Лекарственное средство может быть химически связано с
30 полимером и высвобождаться путем гидролиза.

- Макромолекулярные структуры лекарственного средства могут быть образованы ионными или ковалентными связями. Таким образом,
35 высвобождение лекарственного средства будет определяться процессами гидролиза, термодинамической диссоциации или
40 микробного разложения.

- Лекарственное вещество может иметь покрытие, представляющее собой сочетание растворимых и нерастворимых
45 полимеров. При растворении растворимых частиц вокруг сердцевины лекарственного вещества образуется микропористый слой, вследствие чего лекарственное средство может медленно проникать
50 через микропоры. Скорость высвобождения зависит от пористости и

толщины слоя покрытия. Компоненты слоя покрытия могут подбираться таким образом, чтобы отсрочить высвобождение лекарственного средства до тех пор, пока дозированная форма не окажется в среде с определенным значением pH (например, в ободочной кишке).

10 - Лекарственное средство может быть покрыто слоем, растворяющимся при определенном значении pH, благодаря чему можно направить действие лекарства на определенную часть ЖК тракта.

20 - Лекарственное средство может быть покрыто несколькими слоями, каждый из которых растворяется при своем определенном значении pH, благодаря чему можно направить действие лекарства на различные части ЖК тракта, например, на ободочную кишку.

25 - Лекарственное средство может быть выполнено так, чтобы высвобождаться управляемым образом вне зависимости от pH, и изготовлено путем влажной грануляции кислотной или основной лекарственной смеси с буферным агентом и соответствующими наполнителями с последующим покрытием гранул проницаемой для жидкости ЖК тракта пленкой и прессованием в таблетки. После перорального введения жидкость из ЖК тракта проникает через пленочное покрытие, а буферные агенты доводят значение pH таблетки до величины, при которой лекарственное средство может растворяться и проникать наружу дозированной формы с постоянной скоростью и независимо от уровня pH в ЖК тракте.

50 - Лекарственная форма может находиться в нерастворимой капсуле, закрытой растворимой в воде пробкой и гидрогелевой пробкой. После проглатывания капсулы растворимая в воде пробка

растворяется в желудочном соке и обнажает гидрогелевую пробку, которая под воздействием среды начинает набухать. В заданное
5 время, отсчитываемое от момента приема капсулы внутрь, гидрогелевая пробка выталкивается, и заключенная в капсуле лекарственная форма высвобождается в пищеварительный тракт.

10 В ином варианте или дополнительно, используются и другие средства контролируемого высвобождения, известные из уровня техники.

15 При необходимости, вся капсула или ее части выполняются таким образом, чтобы подвергаться биоразложению под действием бактерий в ободочной кишке пациента.

20 Следует понимать, что в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения высвобождение лекарственного средства может иметь любую из следующих форм: контролируемое, замедленное, пульсирующее, хронотерапевтическое, немедленное
25 высвобождение, высвобождение с использованием энтеропокрытий (активация начинается в тонкой кишке, а реагирующее на pH покрытие защищает от воздействия кислотной среды в желудке).
30 Дозированные формы могут быть хронотерапевтическими (приспособленными к циркадному ритму) или могут обеспечивать доставку в ободочную кишку с использованием системы из
35 нескольких покрытий. Лекарственное средство может иметь форму твердой желатиновой капсулы, спрессованного порошка или любую
40 другую форму, известную из уровня техники, например, с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

45 В случае если лекарственное средство имеет пептидный или белковый состав, могут применяться функциональные
50

вспомогательные вещества, обеспечивающие оральную доставку.

Типичными веществами являются: ингибиторы протеазы,

5 стабилизаторы, вещества, усиливающие абсорбцию, и ингибиторы Р-гликопротеина (PGP), такие как верапамил или хинидин.

Кроме того, различные вспомогательные вещества могут
10 использоваться и с лекарственным средством 36. Они могут включать ингибиторы протеазы, защищающие от просветной щетки, краевые пептидазы, такие как ингибитор трипсина, хемостатин,
15 ингибитор Боумана-Бирка, апротинин, ингибитор трипсина из соевых бобов (SBTI) и поликарбофил.

20 Кроме того, могут использоваться усилители абсорбции, такие как нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), декановая кислота, салицилат натрия, лаурилсульфат натрия (SLS),
25 четвертичные аммониевые соли, желчные соли-Na-холат, каприловая кислота, глицериды, сапонины и/или жирные кислоты со средней
30 длиной цепочки.

Следует понимать, что во многих случаях химические вещества-
усилители взаимодействуют с пептидами и белками. Преимущество
35 некоторых вариантов осуществления данного изобретения состоит в возможности избежать такого взаимодействия путем применения электрических процессов усиления абсорбции вместо химических
40 веществ аналогичного действия.

Кроме того, можно применять такие стабилизаторы, как белки,
45 сахара, полиолы, аминокислоты, неорганические соли и/или поверхностно-активные вещества.

Дополнительно, возможно применение фармацевтических
50 адъювантов для пептидов, таких как буферные агенты и/или

антиоксиданты.

Среди подходящих полимеров для изготовления матрицы для
5 контролируемого или замедленного высвобождения перорально
вводимых лекарственных средств следует назвать: акрилаты,
сополимеры акриловой кислоты, акриловые полимеры типа Eudragit,
10 типа RL/RS, производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза,
гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза,
карбомеры, ацетат целлюлозы, поливинилацетат (PVA), камеди и
15 любые другие фармацевтически приемлемые полимеры.

Помимо полимеров, в качестве матрицеобразующих веществ могут
20 использоваться и определенные типы липидов, например, бегенат
глицерина или глицеролмоностеарат.

Следует понимать, что матрицеобразующие полимеры могут
25 помещаться в капсулы или прессоваться в таблетки.

Подходящие полимеры для функциональных покрытий принимаемых
30 внутрь лекарственных средств для контролируемого или
замедленного высвобождения лекарственного вещества включают:
этилцеллюлозу (Ethocel), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC),
35 Kollicoat (сочетания поливинилового спирта и
поливинилпирролидона), сложные эфиры ацетата целлюлозы (CA),
Eudragits и полимеры, относящиеся к типу кишечнорастворимых
40 покрытий (реагирующих на pH) (Eudragit L,S, CAP, HPMCP и т.п.).
Кроме того, могут использоваться и фармацевтически приемлемые
45 наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза (MCC),
лактоза и фосфат кальция.

Эти покрытия могут наноситься как на таблетки, так и на
50 капсулы.

Следует понимать, что тип покрытия определяется, исходя из вида лекарственного средства и требуемого режима высвобождения, такого как медленное, кишечное (в основном для пептидов), хронотерапевтическое, ободочнокишечное, осмотическое высвобождение и т.п.

Также следует понимать, что покрытие может дополнять матричные дозированные формы, как в виде таблеток, так и в виде капсул.

Лекарственные средства, которые могут применяться в вариантах осуществления данного изобретения, включают пептиды, белки, макромолекулы, гормоны, полярные соединения и малорастворимые соединения.

Примеры некоторых лекарственных средств, которые могут использоваться в качестве лекарственного средства 36 в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения, включают: интерлейкин 2, бета-трансформирующий фактор роста 3, гепарин, эритропоэтин, циклоспорин, противоопухолевые препараты, вирусные и невирусные векторы для доставки гена, фактор некроза опухолей (TNF), соматотропин, интерфероны, копаксон, рекомбинантные белки, иммуномодуляторы, моноклональные антитела (герцептин), вакцины, филгастрин, соматостатин, инсулины, антагонисты и аналоги освобождающего гормона гонадотропина (LHRH) (декапептид, лейпролид, госералин, кальцитонин, трипторелин, окситоцин и сандостатин.

Кроме того, могут применяться лекарственные средства, содержащие молекулы малого размера, такие как статины, иммунодепрессанты (например, сиролимус, такролимус), галантамин,

целобрекс и другие малорастворимые лекарственные средства или лекарственные средства с низкой доступностью. Этими 5 лекарственными средствами могут быть ингибиторы Сох 2, лекарства для ЦНС, антибиотики и любые другие средства, для которых необходимо повышение их пероральной биодоступности.

10 Кроме того, возможно использование других известных лекарственных средств, характеризующихся низкой абсорбцией.

15 Приведенные ниже примеры вместе с изложенным выше описанием иллюстрируют варианты осуществления данного изобретения, не ограничивая его объемов.

20 Пример 1

Устройство для доставки лекарственного вещества с помощью электрических процессов 10.

25 Действующее лекарственное вещество: Инсулин.

Наполнитель: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза.

30 Ингибитор протеазы: хемостатин, ингибитор трипсина.

Все компоненты перемешивают и прессуют в таблетки. Наносят 35 кишечнорастворимое покрытие для защиты от воздействия желудочной среды. Возможно использование сополимера метакриловой кислоты Eudragit L.

40 Пример 2

Аналогично Примеру 1, но с дополнительным содержанием усилителя абсорбции, такого как декановая кислота.

45 Пример 3

Капсула для пероральной доставки копаксона, приготовленная 50 согласно Примеру 1. Компоненты смешивают в сухом виде и заполняют ими капсулы, покрытые растворимым в кишечнике

полимером, например, гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMCP).

Пример 4

5 Таблетка для контролируемого высвобождения циклоспорина.

Устройство 10, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) и
лекарственное вещество смешиваются и прессуются в таблетки (См.
10 Фиг.13). Всю систему 30 затем покрывают этилцеллюлозой, которая
вместе с гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) задерживает и
15 контролирует высвобождение лекарственного вещества.

Пример 5

Осмотическое устройство. Таблетка согласно Примеру 4 может
20 быть покрыта ацетатом целлюлозы в сочетании с полиэтиленгликолем
(PEG). После проглатывания полиэтиленгликоль растворяется, и
таблетка остается покрытой полупроницаемой мембраной,
25 управляющей высвобождением лекарственного средства посредством
осмотического механизма. Присутствие в сердцевине лекарственного
30 средства осмогнатных добавок (определены выше), таких как NaCl,
и перфорация покрытия могут улучшить управление процессом
высвобождения.

35 Следует понимать, что в вариантах осуществления данного
изобретения возможно применение любых известных сочетаний
40 лекарственных средств и полимеров, а также дозированных форм.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления
настоящего изобретения система доставки лекарственного вещества
45 с помощью электрических процессов также содержит аппарат
визуализации, такой, как, например, описан в патенте США
№ 5984860, выданном Shan, патентах США №№ 5604531 и 6428469 и
50 заявке на патент США 2001/0035902 (все на имя Iddan и др.), все

из которых включены в данное описание путем ссылки.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления
5 настоящего изобретения система доставки лекарственного вещества
с помощью электрических процессов также повышает скорость
растворения лекарственных веществ, которые обычно растворяются
10 медленно. Например, сонофорез, вызывающий кавитацию, оказывает
абразивное действие, которое может улучшить растворение
малорастворимых лекарственных средств.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего
изобретения система доставки лекарственного вещества с помощью
20 электрических процессов принимается внутрь. Как правило, она
свободно проходит через ЖК тракт. В альтернативном варианте она
может быть прикреплена в части тела пациента, например, к зубу
25 или повязке вокруг головы пациента. В альтернативном варианте
система для доставки лекарственного вещества с помощью
электрических процессов может устанавливаться на катетер.

Варианты осуществления настоящего изобретения разработаны с
целью достижения ранее недоступной эффективности и
35 биодоступности принимаемых перорально белковых и пептидных
лекарственных средств. Следует понимать, что усовершенствование
в виде использования электрических процессов может дополнять или
40 оказывать синергическое действие вместе с известными усилителями
действия лекарственных средств и стабилизаторами.

На Фиг.21А приведено схематическое изображение системы для
45 доставки лекарственного вещества 100, включающей капсулу 102, в
соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.
Капсула 102 содержит механизм, реагирующий на окружающую среду,
50

такой, как, например, чувствительное к pH покрытие 104. Покрытие 104 обычно выполняется (с применением известных из уровня техники способов) таким образом, чтобы оно растворялось после попадания в тонкую кишку 120 пациента. В соответствии с другими вариантами осуществления данного изобретения, описанными здесь и/или изображенными на рисунках, реагирующий на окружающую среду механизм содержит, например, датчик (например, электронный датчик), таймер, передатчик/приемник или камеру.

Капсула 102 обычно содержит лекарственное средство 106, которое должно быть доставлено в определенное место или целый ряд мест в тонкой кишке пациента 120. Лекарственное средство 106 обычно находится внутри капсулы 102 в жидком состоянии, однако в других вариантах осуществления данного изобретения (некоторые из которых описаны здесь) лекарственное средство 106 может находиться в другой форме, например, в виде твердого вещества, порошка и/или геля.

Капсула 102 обычно снабжена движущим механизмом 108, расположенным внутри капсулы (как описано ниже) или на внешней поверхности капсулы (как описано выше). Движущий механизм 108 обычно активно продвигает лекарственное средство 106 через отверстие 110 в капсуле 108 и сквозь стенку тонкой кишки 120. Для некоторых применений отверстие имеет форму сопла, что содействует прохождению потока под высоким давлением/с высокой скоростью. Такие сопла известны, например, в области безыгольных инъекций лекарственных средств.

Обычно активное продвижение лекарственного средства 106 через стенку ЖК тракта достигается за счет: (а) продвижения

лекарственного вещества сквозь стенку путем его прохождения через плотные соединения в эпителиальном слое тонкой кишки и/или

5 (b) продвижения лекарственного вещества сквозь стенку путем проникновения в сами эпителиальные клетки. Таким образом, терапевтически значимая часть лекарственного средства 106
10 непосредственно контактирует с сетью капилляров ЖК тракта (например, тонкой кишки), а оттуда попадает в большой круг кровообращения. Следует отметить, что в таком варианте
15 осуществления в кровоток в общем случае попадают молекулы лекарственного вещества, которые при обычных условиях туда бы не попали (например, ввиду своего размера или химических свойств).

В зависимости от особенностей конкретного применения отверстие 110 может быть предусмотрено или нет. Например, в
25 случае электрических активных движущих механизмов, таких как были описаны выше, лекарственное средство 106 может, по меньшей мере, частично находиться на внешней поверхности капсулы 102 или
30 может выходить из капсулы через отверстие большее, чем отверстие 102.

35 В некоторых вариантах осуществления данного изобретения растворение покрытия 104 приводит к активации движущего механизма 108, который, в свою очередь, активно перемещает
40 лекарственное средство 106 через стенку тонкой кишки 120. В некоторых применениях покрытие 104 выполняется таким, чтобы оно растворялось в среде с диапазоном значений pH приблизительно от
45 4,7 до 6,5. Например, покрытие может быть выполнено таким, чтобы оно растворялось по прошествии приблизительно 5-90 минут
50 пребывания в среде с pH приблизительно 5 или 6. Для этих

применений покрытие 104 может содержать, например, сополимер метакриловой кислоты Eudragit или гидроксипропилметилцеллюлозу НРМСР и иметь толщину, как правило, несколько десятых микрона.

На Фиг.21В приведено схематическое изображение системы для доставки лекарственного вещества 100 в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения. В этом варианте осуществления покрытие 104 первой толщины наносят на первую часть капсулы 102 (например, поверх движущего механизма 108), а покрытие второй толщины - на вторую часть капсулы 102 (например, поверх отверстия 110). Как изображено для частного случая варианта осуществления на Фиг.21В, на второй части капсулы 102 покрытие 104 отсутствует (или, в альтернативном варианте, наносится покрытие 104 малой толщины). В ином варианте или дополнительно, разные типы покрытий наносят на различные части капсулы 102, например, для того, чтобы соответствующие части капсулы обнажались в тонкой кишке в разное время.

В одном из вариантов осуществления уплотняющий механизм, такой как пробка 111, расположен в отверстии 110 и автоматически удаляется из него после активации движущего механизма 108. Например, движущий механизм 108 может создавать давление внутри капсулы 102, которое выталкивает пробку 111 и обеспечивает быструю инъекцию лекарственного средства 106 через стенку тонкой кишки 120. Хотя пробка 111 изображена не на всех рисунках, следует понимать, что она при необходимости может присутствовать в любом из вариантов осуществления, предполагающих использование генератора газа, или других описанных здесь вариантах осуществления изобретения.

Следует отметить, что описанный уплотняющий механизм может присутствовать в сочетании с покрытием 104 различной толщины или
5 отдельно от него.

Также следует отметить, что на многих рисунках пространство между внешней поверхностью капсулы 102 и окружающей ее стенкой
10 тонкой кишки изображено малым, но это сделано лишь для наглядности. Реально капсула обычно контактирует со стенкой кишечника на всем протяжении ее прохождения через ЖК тракт под
15 действием механизма перистальтического продвижения кишечного содержимого.

На Фиг.22А приведено схематическое изображение системы для доставки лекарственного вещества 100 в соответствии с вариантом
20 осуществления настоящего изобретения. В этом варианте осуществления движущий механизм 108 содержит генератор газа 118 и подвижный элемент, такой как мембрана 122. Мембрана 122
25 движется внутри капсулы 102 под действием создаваемого генератором 118 газа. В других вариантах (не показаны) подвижный элемент содержит поршень. Также в других вариантах (не показаны)
30 подвижный элемент отсутствует, а вместо этого генератор газа 118 непосредственно воздействует на лекарственное средство 106.

На Фиг.22В приведено схематическое изображение системы для доставки лекарственного вещества 100, имеющей структуру согласно
40 варианту, показанному на Фиг.22А, но на этапе доставки лекарственного средства. В этом варианте осуществления растворение покрытия 104 активирует генератор газа 118, которые
45 выпускает газ, отклоняющий мембрану 122. Такое отклонение в свою очередь создает давление на лекарственное средство 106,
50

выталкивающее его через отверстие 110 сквозь эпителиальный слой тонкой кишки 120 в сеть капилляров тонкой кишки.

5 Для этих вариантов осуществления, а также для других описанных ниже вариантов, отверстие 110 обычно имеет характеристический диаметр приблизительно в пределах от 20 до 10 400 микрон. В зависимости от особенностей конкретного применения диаметр может иметь величину приблизительно в пределах от 20 до 50 микрон, от 50 до 150 микрон или от 150 до 400 микрон. 15 Создаваемое внутри капсулы давление обычно увеличивается приблизительно на 0,1-5 атмосфер, например, приблизительно на 0,5-1,5 атмосферы. Для некоторых применений изменение давления происходит меньше, чем за 1 минуту (например, в случае реакций 20 химических веществ, в результате которых выделяется газ). В других случаях (например, при использовании электролиза) изменение давления происходит в течение более длительного 25 времени, например, 1-20 минут или 20-60 минут. В приложениях, где повышение давления происходит в течение приблизительно более 1 секунды или в течение нескольких секунд, обычно, хотя и не 30 обязательно, используется пробка, такая как пробка 111. При необходимости характеристики системы 100 могут быть выбраны 35 таким образом, чтобы использовать способ безыгольной инъекции. 40

Теперь рассмотрим Фиг. 23А и 23В, на которых приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного 45 вещества 100, соответственно в состоянии покоя и на этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В этом варианте осуществления 50 генератор газа 118 содержит источник питания, например, батарею

128, имеющую положительный и отрицательный полюса, соединенные с соответствующими электродами 130 и 132. (В альтернативном варианте положительный и отрицательный полюса можно поменять местами).

Электрод 130 обычно находится в контакте с жидкостью, например, солевым раствором 140, находящимся внутри капсулы 102. Раствор 140, в свою очередь, обычно контактирует с мембраной 122 или иным образом связан с ней механически. Хотя батарейка 128 может находиться прямо в растворе 140, ее обычно помещают в отдельный отсек, снабженный перегородкой 138, которая защищает батарейку от действия раствора.

Электрод 132 обычно находится на наружной поверхности капсулы 102 внутри ее покрытия 104. Электрод 132 может выступать над поверхностью капсулы (как изображено на рисунке) или же может быть плоским и располагаться заподлицо с внешней поверхностью капсулы.

Кроме того, капсула 102 содержит электрод, первый контакт 136 которого электрически связан с раствором 140, а второй контакт 134 расположен на внешней стороне капсулы 102. В некоторых конфигурациях электродные контакты 134 и 136 выполнены как противоположные стороны плоской металлической поверхности, образующей часть корпуса капсулы 102.

В этом варианте осуществления покрытие 104, как правило, обладает очень низкой электропроводностью, и потому можно считать, что оно играет роль электрического изолятора. Таким образом, пока покрытие 104 еще имеется (например, до принятия внутрь и пока капсула 102 находится в желудке пациента),

потребление тока от батареи 128 будет минимальным или, по существу, нулевым.

5 Как показано на Фиг.23В, после попадания капсулы 102 в тонкую кишку и растворения покрытия 104 электрод 132 и контакт электрода 134 электрически связываются через богатые ионами
10 жидкости, естественно присутствующие в тонкой кишке. Поэтому и благодаря питанию от батареи 128, ток может протекать от электрода 130 через раствор 140 к контакту электрода 136.
15 Протекание тока через раствор 140 связано с электролизом воды и приводит к образованию газа. Газ, образованный в ходе этого
20 процесса, отклоняет мембрану 122 и выталкивает лекарственное средство 106 наружу через отверстие 110, как уже было описано выше.

25 Для некоторых применений батарея 128 содержит биосовместимые/биоразлагаемые компоненты, такие как цинк и
30 диоксид марганца.

В одном из вариантов осуществления вместо батарейки 128 или в дополнение к ней в капсуле 102 имеется пьезоэлектрический
35 кристалл, соединенный с конденсатором. Конденсатор накапливает энергию, прилагаемую к капсуле 102 при желудочных сокращениях и на начальных стадиях перистальтического движения тонкой кишки.
40

Теперь рассмотрим Фиг. 24А и 24В, на которых приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного
45 вещества 100 соответственно в состоянии покоя и на этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В этом варианте осуществления
50 генератор газа 118 содержит гидрофильную мембрану 150 и вещество

152, обычно находящееся рядом с гидрофильной мембраной. Гидрофильная мембрана 150 обычно встроена или иным образом
5 связана с внешней поверхностью капсулы 102 на стороне мембраны 122, противоположной стороне мембраны 122, обращенной к лекарственному средству 106. Для некоторых применений подходящую
10 мембрану можно приобрести у Gelgard, Inc. (Шарлот, Северная Каролина).

15 Вещество 152 обычно располагается внутри капсулы 102 и обладает такой характеристикой, что при контакте с жидкостью ЖК тракта оно быстро высвобождает газ. Для некоторых применений
20 вещество 152 содержит бикарбонат натрия.

Гидрофильная мембрана 150 защищена от жидкости в ЖК тракте мембраной 104, пока капсула 102 не достигнет требуемой части ЖК
25 тракта, например, части тонкой кишки с определенным значением pH. В этот момент мембрана 104 растворяется, и гидрофильная мембрана 150 позволяет жидкости ЖК тракта проникнуть в капсулу,
30 где она входит в контакт с веществом 152. Как показано на Фиг.24В в результате реакции жидкости ЖК тракта с веществом 152
35 быстро выделяется газ. В свою очередь мембрана 122 отклоняется, и лекарственное вещество 106 выбрасывается с высоким давлением и скоростью через отверстие 110 и проникает через стенку тонкой
40 кишки.

Благодаря физическим свойствам гидрофильной мембраны 150
45 жидкость, проникающая через гидрофильную мембрану 150 и реагирующая с веществом 152, также смачивает гидрофильную мембрану. Смачивание гидрофильной мембраны 152 обычно
50 обеспечивает частичный или, по существу, полный барьер,

препятствующий выходу газа через гидрофильную мембрану. Таким образом улучшается желательная механическая работа, выполняемая генерируемым газом над мембраной 122 и лекарственным средством 106.

Теперь рассмотрим Фиг. 25А и 25В, на которых приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного вещества 100 соответственно в состоянии покоя и на этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В этом варианте осуществления генератор газа 118 содержит гидрофильную мембрану 150, как описано выше, и два электрода 160 и 162, обычно (но не обязательно) встроенные в корпус капсулы 102. Электроды 160 и 162 обычно содержат различные металлы, такие как цинк и диоксид марганца или цинк и оксид серебра. Проводник 166 обеспечивает электрическое соединение между электродами 160 и 162. Как правило, проводник 166 и электроды 160 и 162 находятся внутри изолятора 164, и все вместе образуют гальванический элемент.

Как показано на Фиг.25В, после растворения покрытия 104 в ответ на определенное значение pH в тонкой кишке жидкость из ЖК тракта поступает в капсулу 102 через гидрофильную мембрану 150. Попад внутрь капсулы, жидкость обеспечивает (а) путь с низким сопротивлением для тока между электродами 160 и 162 и, параллельно с этим, (b) источник воды для электролиза и соответствующего быстрого газообразования. Как описано выше, высвобожденный газ отклоняет мембрану 122 и заставляет лекарственное средство 106 пройти наружу через отверстие 110 и сквозь стенку кишечника.

Теперь рассмотрим Фиг. 26А и 26В, на которых приведены
схематические изображения системы для доставки лекарственного
5 вещества 100, соответственно, в состоянии покоя и на этапе
доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом
осуществления данного изобретения. В этом варианте осуществления
10 генератор газа 118 содержит гидрофильную мембрану 150 и один или
несколько выделяющих газ элементов 180. Для некоторых применений
выделяющие газ элементы 180 содержат элементарный натрий или
15 элементарный кальций, реагирующий с кислотной жидкостью ЖК
тракта, проходящей через гидрофильную мембрану 150 после
20 растворения покрытия 104. Как показано на Фиг.26В в результате
такой реакции быстро высвобождается газ, который заставляет
мембрану 122 выталкивать лекарственное средство 106 через
25 отверстие 110 и сквозь эпителиальный слой тонкой кишки.

Теперь рассмотрим Фиг. 27А и 27В, на которых приведены
30 схематические изображения системы для доставки лекарственного
вещества 100, соответственно, в состоянии покоя и на этапе
доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом
35 осуществления данного изобретения. В данном варианте
осуществления движущий механизм 108 (Фиг.21А) содержит поршень
40 202 и привод поршня 200. Для некоторых применений, привод поршня
200 содержит механическую пружину, подобную изображенной на
чертеже. В других приложениях привод поршня 200 содержит
45 источник сжатого воздуха.

В соответствии с данным вариантом осуществления настоящего
50 изобретения капсулу 202 обычно хранят в состоянии, в котором
привод поршня 200 находится в напряженном состоянии. Высвободить

энергию приводу поршня не дает часть 204 покрытия 104, так расположенная внутри капсулы 102, что предотвращает перемещение поршня 202. В этом варианте часть 204 представляет собой продолжение покрытия 104 и выполнена из того же материала, что и покрытие 104. В другом варианте часть 204 содержит чувствительный к pH клей, обладающий (до приема капсулы внутрь) достаточно сильными адгезивными свойствами, чтобы удерживать на месте поршень 202. После принятия капсулы внутрь и растворения покрытия 104 в тонкой кишке часть 204 покрытия подвергается воздействию кислотной среды в тонкой кишке, растворяется и освобождает поршень 202.

Как показано на Фиг.27В, после того, как часть 204 освобождает поршень 202, его привод 200 обеспечивает перемещение поршня 202, в результате которого лекарственное средство 106 выталкивается через отверстие 110 и сквозь стенку тонкой кишки.

Теперь рассмотрим Фиг. 28А, 28В и 28С, на которых приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного вещества 100, соответственно, в состоянии покоя, частично активированном состоянии и на этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. В данном варианте осуществления капсула 102 содержит лекарственное средство 106а (такое, как лекарственное средство 106), которое находится внутри капсулы 102 в виде порошка. В дополнение к любым другим функциям, связанным с активацией движущего механизма 108 (как было описано выше), гидрофильная мембрана 150 позволяет жидкости из ЖК тракта смешаться с лекарственным средством 106а. Как правило, капсула

102 конфигурируется таким образом, чтобы облегчить такое смешивание до активации движущего механизма 108. В одном из вариантов осуществления такое предварительное смешивание лекарственного средства 106а с жидкостью ЖК тракта обеспечивается путем выбора для толщины L1 покрытия 104 в области гидрофильной мембраны 150 значения меньшего, чем толщина L2 покрытия 104 в области движущего механизма 108.

Таким образом, как показано на Фиг.28В, чувствительное к значению pH покрытие 104 у гидрофильной мембраны 150, по существу, полностью растворяется, пропуская жидкость ЖК тракта внутрь капсулы, где она перемешивается с лекарственным средством 106а. В ходе этого процесса часть покрытия 104 у движущего механизма 108 меньше, чем показано на Фиг.28А, но еще не достаточно мала, чтобы вызвать активацию движущего механизма.

Затем, как показано на Фиг.28С, часть покрытия 104 у движущего механизма 108 также растворяется, вызывая его активацию. Эта активация вызывает то, что лекарственное средство 106а (теперь уже, по существу, в жидкой форме): (а) выталкивается из отверстия 110 и (b) проталкивается сквозь стенку тонкой кишки под действием механического усилия, приложенного к нему движущим механизмом 108.

Теперь рассмотрим Фиг. 29А и 29В, на которых приведены схематические изображения системы для доставки лекарственного вещества 100, соответственно, в состоянии покоя и на этапе доставки лекарственного вещества, в соответствии с вариантом осуществления данного изобретения. Для наглядности на Фиг.29В приведено увеличенное изображение части системы 100, показанной

на Фиг.29А.

В этом варианте осуществления капсула 102 содержит полую
5 иглу 220, расположенную поблизости от отверстия 110 и
сообщающуюся с лекарственным средством 106. В фазе покоя,
изображенной на Фиг.29А, один или несколько упругих элементов
10 222 удерживают полую иглу 220, как правило, внутри капсулы 102,
так чтобы острый кончик иглы не выступал за покрытие 104 и, как
правило, не выступал за внешнюю поверхность капсулы. В
15 зависимости от конкретного случая, упругие элементы 222 могут
содержать пружины, механические элементы пружинного действия или
сжатый воздух.
20

После активации движущего механизма 108, как показано на
Фиг.29В, лекарственное средство 106 действует на иглу 220 со
25 значительной силой. Эта сила превышает усилие, создаваемое
упругими элементами 222, выталкивает полую иглу 220 из корпуса
капсулы 102 и протыкает ей стенку тонкой кишки. Пока давление
30 внутри капсулы 102 остается высоким, лекарственное средство 106
проходит по каналу внутри полой иглы 220 через эндотелиальный
35 слой тонкой кишки в капиллярное ложе под ним. Затем давление
снижается (например, за время от нескольких секунд до
приблизительно минуты), и сила, создаваемая упругими элементами
40 222, превышает силу движущего механизма 108, в результате чего
полая игла 220 втягивается внутрь капсулы 102.

45 Для некоторых применений игла 220 не является полой. Вместо
этого она создает временное небольшое отверстие в стенке тонкой
кишки, через которое может пройти лекарственное средство 106.
50

На Фиг.30 приведено схематическое изображение системы для

доставки лекарственного вещества 100 в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения. В этом варианте
5 осуществления функции активации движущего механизма 108, выполняемые (как было описано выше) покрытием 104, дополнены или заменены иными функциями активации.

10 Для некоторых применений капсула 102 содержит биологический датчик 240, определяющий биологический или физиологический параметр и активирующий в ответ движущий механизм 108. В
15 зависимости от конкретного случая биологический датчик 240 может содержать один или несколько из перечисленных ниже компонентов:

20 (a) ферментный датчик, избирательно реагирующий на фермент, который указывает на пребывание капсулы в определенной части ЖК тракта, и/или чувствительный к патологическому состоянию, такому
25 как воспаление или кровотечение в ЖК тракте,

(b) датчик температуры, например, датчик, чувствительный к
30 повышенным температурам, связанным с воспалением,

(c) датчик pH, например, датчик pH, реагирующий на значения pH в диапазоне от приблизительно 4,7 до 6,5,
35

(d) таймер, обычно содержащий химические вещества, реагирующие известным образом и активирующие движущий механизм
40 108 в заранее заданное время, отсчитываемое от такого события, как сжатие капсулы пациентом или ее проглатывание.

В ином варианте или дополнительно, капсула 102 содержит
45 камеру 242, например, производимую Given Imaging, Ltd. (Израиль), регистрирующую изображение ЖК тракта для его анализа встроенными средствами и, если необходимо, активации движущего
50 механизма 108 в ответ на определенное изображение.

Для некоторых применений капсула 102 содержит передающее/приемное устройство 244, предназначенное для передачи сигнала в ответ на зарегистрированное камерой изображение и/или в ответ на полученное биологическим датчиком 240 показание. Переданные данные, как правило, анализируются в режиме реального времени, и на этом основании принимается решение (например, врачом или внешним по отношению к пациенту компьютером), вводить ли лекарство 106 и, если да, то когда.

Специалисту в данной области техники с обычным уровнем подготовки после прочтения этой патентной заявки станет ясно, что капсулу 102 можно сконфигурировать таким образом, чтобы контролировать количество вводимого лекарственного средства 106. Например, лекарственное средство 106 может находиться в нескольких отсеках внутри капсулы 102, а сигнал, переданный передатчиком/принятый приемником, может давать команду движущему механизму доставить лекарственное средство из одной, нескольких определенных или всех отсеков или же не доставлять его вообще.

Для некоторых применений описанные выше способы используются в сочетании со способами, изложенными в одной или нескольких перечисленных выше статьях, патентных заявках и/или патентах. В качестве примера и без ограничения объема изобретения можно отметить, что в вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых используется поршень или пружина, могут применяться способы освобождения пружины, описанные в одном или нескольких из этих патентов или патентных заявок.

Предполагаем, что за время существования данного патента в данной области будут разработаны многие лекарственные средства,

поэтому термин "лекарственное средство" априори включает все эти новые средства.

5 Употребляемый здесь термин "приблизительно" означает +/-10%.

В приведенном выше описании вариантов осуществления данного изобретения упомянуты различные дозированные формы для перорального введения, например, капсулы и таблетки. В формуле изобретения слово "капсула" следует понимать как означающее дозированные формы для перорального введения вообще, т.е. в это число входят капсулы, таблетки и аналогичные формы, например, изображенные на Фиг. 3-20 применительно к системе доставки лекарственного средства 30 или Фиг. 21-30 применительно к капсуле 102.

В контексте данной патентной заявки и формулы изобретения слово "лекарственное средство" означает любое натуральное или синтетическое химическое вещество, которое может вводиться в организм для диагностики, лечения, излечения, облегчения состояния или профилактики заболевания или иного аномального состояния, а также с целью улучшения состояния здоровья.

Дополнительные цели, преимущества и элементы новизны данного изобретения станут понятными специалисту в данной области техники с обычным уровнем подготовки после изучения приведенных здесь примеров, не ограничивающих объемов изобретения. Кроме того, каждый из вариантов осуществления и аспектов настоящего изобретения, описанных выше и указанных в приведенной ниже формуле изобретения, находит экспериментальное подтверждение в приведенных примерах.

50 Следует понимать, что некоторые составляющие данного

изобретения, для наглядности и ясности, описанные в контексте отдельных вариантов осуществления, могут быть реализованы вместе
5 в виде одного варианта осуществления. И наоборот, различные составляющие данного изобретения, для краткости, описанные в контексте одного варианта осуществления, могут быть реализованы
10 по отдельности или в виде подходящей подгруппы.

Хотя изобретение описано в связи с конкретными вариантами его осуществления, для специалистов в данной области техники
15 будут очевидны многие альтернативы, модификации или разновидности. Соответственно, все такие альтернативы, модификации и разновидности, отвечающие сущности и широкому
20 смыслу прилагаемой формулы изобретения, включены в его объем. Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в
25 описании, включены в него во всей их полноте путем ссылки и в такой же степени, в какой каждая из публикаций, патентов или
30 патентных заявок включена в данное описание путем ссылки с конкретным и отдельным упоминанием такого включения. Кроме того, упоминание или цитирование любой из ссылок в данной заявке не
35 должно истолковываться как допущение того, что такая ссылка является прототипом данного изобретения.

40 Формула изобретения

1. Устройство для введения лекарственного средства, включающее принимаемую внутрь капсулу, включающую лекарственное средство, содержащееся в капсуле; чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на положение капсулы в желудочно-кишечном тракте субъекта; механизм абсорбции, содержащий первый
45 электрод, причем данный механизм способен при помощи электрода усиливать абсорбцию лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма; саморасширяющуюся часть, содержащую первый электрод на ее поверхности и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и
50 электродом посредством расширения данной части.

2. Устройство по п.1, отличающееся тем, что чувствительный к окружающей среде механизм способен изменять свое состояние, когда капсула находится в тонкой кишке субъекта.

3. Устройство по п.1 или 2, отличающееся тем, что саморасширяющаяся часть способна расширяться в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

4. Устройство по п.1 или 2, отличающееся тем, что чувствительный к окружающей среде механизм включает покрытие на поверхности капсулы.

5. Устройство по п.4, отличающееся тем, что покрытие включает чувствительное к значению pH покрытие.

6. Устройство по п.4, отличающееся тем, что покрытие способно закрывать часть механизма абсорбции до изменения его состояния так, чтобы по существу предотвращать контакт механизма абсорбции с первой жидкостью в желудочно-кишечном тракте, и при этом покрытие способно открывать часть механизма абсорбции в ответ на контакт покрытия со второй жидкостью в желудочно-кишечном тракте.

7. Устройство по п.6, отличающееся тем, что механизм абсорбции способен усиливать абсорбцию лекарственного средства непосредственно через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта в ответ на открытие части механизма абсорбции.

8. Устройство по п.1 или 2, отличающееся тем, что капсула содержит иглу с острым кончиком, при этом кончик иглы предназначен для контактирования с эндотелиальным слоем желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

9. Устройство по п.1 или 2, отличающееся тем, что механизм абсорбции включает управляющий элемент и дополнительно второй электрод, и при этом управляющий элемент способен подавать ток между первым и вторым электродами в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

10. Устройство по п.9, отличающееся тем, что механизм абсорбции содержит третий электрод, а управляющий элемент способен подавать ток между первым и третьим электродами в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

11. Устройство по п.10, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток между первым и вторым электродами, по существу, состоящий из ионтофоретического тока, при этом управляющий элемент способен задавать ток между первым и третьим электродами, по существу, состоящий из электрического пульсирующего тока.

12. Устройство по п.9, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток, повышающий прохождение лекарственного средства через плотные соединения эндотелиального слоя желудочно-кишечного тракта с помощью электрических импульсов.

13. Устройство по п.12, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток с характеристической частотой, меньшей приблизительно 100 Гц.

14. Устройство по п.13, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток с характеристической частотой, большей приблизительно 1 Гц.

15. Устройство по п.9, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток, который (а) имеет величину, достаточную для ионтофоретического продвижения лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта, и (b) повышает прохождение лекарственного средства через плотные соединения эндотелиального слоя желудочно-кишечного тракта с помощью электрических импульсов.

16. Устройство по п.15, отличающееся тем, что ток включает ионтофоретический ток и пульсирующий электрический ток, при этом управляющий элемент способен подавать ионтофоретический ток между первым и вторым электродами, кроме того, управляющий элемент способен подавать пульсирующий электрический ток между первым и вторым электродами.

17. Устройство по п.1 или 2, отличающееся тем, что механизм абсорбции включает поршень и привод поршня, где привод поршня способен приводить в действие поршень для продвижения лекарственного средства из капсулы.

18. Устройство по п.17, отличающееся тем, что привод поршня содержит сжатый газ,

который расширяется в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

19. Устройство по п.17, отличающееся тем, что привод поршня включает механический элемент пружинного действия.

5 20. Устройство для введения лекарственного средства, включающее принимаемую внутрь капсулу, предназначенную для размещения лекарственного средства и включающую чувствительный к окружающей среде механизм, изменяющий свое состояние в ответ на положение капсулы в желудочно-кишечном тракте субъекта; механизм абсорбции, содержащий электрод, причем данный механизм способен при помощи
10 электрода усиливать абсорбцию лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма; саморасширяющуюся часть, содержащую электрод на ее поверхности и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом посредством расширения данной части.

15 21. Устройство для введения лекарственного средства, включающее принимаемый внутрь чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на его положение в желудочно-кишечном тракте субъекта; механизм абсорбции, содержащий электрод, причем данный механизм способен при помощи электрода усиливать абсорбцию лекарственного средства через эндотелиальный слой
20 желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма; саморасширяющуюся часть, содержащую электрод на ее поверхности и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом посредством расширения данной части.

22. Устройство для введения лекарственного средства, включающее капсулу, предназначенную для перемещения через желудочно-кишечный тракт субъекта и включающую первый и второй электроды; управляющий элемент, способный в каждый из
25 ряда участков, продольно распределенных вдоль желудочно-кишечного тракта, подавать ионтофоретический ток, проходящий от первого электрода через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта ко второму электроду; саморасширяющуюся часть, имеющую
30 на ее поверхности по меньшей мере один из первого и второго электродов и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом на саморасширяющейся части посредством расширения данной части.

23. Устройство для введения лекарственного средства, включающее капсулу, предназначенную для перемещения через желудочно-кишечный тракт субъекта и включающую первый и второй электроды; управляющий элемент, способный подавать в
35 каждый из ряда участков, продольно распределенных вдоль желудочно-кишечного тракта, пульсирующий электрический ток, проходящий от первого электрода через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта ко второму электроду; саморасширяющуюся часть, имеющую на ее поверхности по меньшей мере один из
40 первого и второго электродов и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом на саморасширяющейся части посредством расширения данной части.

24. Устройство по п.23, отличающееся тем, что управляющий элемент способен подавать пульсирующий электрический ток во время перемещения капсулы.

45 25. Устройство по п.23, отличающееся тем, что управляющий элемент способен создавать падение напряжения между первым и вторым электродами больше приблизительно 3В и характеристическую частоту пульсирующего электрического тока в диапазоне от приблизительно от 1 Гц до 30 Гц.

26. Устройство по любому из пп.23-25, отличающееся тем, что капсула имеет на своей
50 внешней стороне покрытие, а управляющий элемент способен инициировать протекание пульсирующего электрического тока в ответ на изменение состояния покрытия.

27. Устройство для введения лекарственного средства, включающее принимаемую внутрь капсулу, включающую лекарственное средство, хранящееся в капсуле;

чувствительный к окружающей среде механизм, изменяющий свое состояние в ответ на положение капсулы в желудочно-кишечном тракте субъекта; механизм абсорбции, содержащий первый электрод, причем данный механизм способен при помощи электрода усиливать абсорбцию лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма; саморасширяющуюся часть, содержащую первый электрод на ее поверхности и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом посредством расширения данной части.

28. Устройство по п.27, отличающееся тем, что чувствительный к окружающей среде механизм способен изменять свое состояние, когда капсула находится в тонкой кишке субъекта.

29. Устройство по п.27 или 28, отличающееся тем, что саморасширяющаяся часть расширяется в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

30. Устройство по п.27 или 28, отличающееся тем, что чувствительный к окружающей среде механизм включает покрытие на поверхности капсулы.

31. Устройство по п.30, отличающееся тем, что покрытие включает чувствительное к значению pH покрытие.

32. Устройство по п.30, отличающееся тем, что покрытие выполнено таким образом, чтобы закрывать часть механизма абсорбции до изменения состояния, по существу, избегая контакта механизма абсорбции с первой жидкостью в желудочно-кишечном тракте, и при этом покрытие открывает часть механизма абсорбции в ответ на контакт покрытия со второй жидкостью в желудочно-кишечном тракте.

33. Устройство по п.32, отличающееся тем, что механизм абсорбции способен облегчать абсорбцию лекарственного средства через слой желудочно-кишечного тракта в ответ на открытие части механизма абсорбции.

34. Устройство по п.27 или 28, отличающееся тем, что капсула содержит иглу с острым кончиком, при этом кончик иглы предназначен для контактирования со слоем желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

35. Устройство по п.27 или 28, отличающееся тем, что механизм абсорбции включает управляющий элемент и дополнительно второй электрод, при этом управляющий элемент способен подавать ток между первым и вторым электродами в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

36. Устройство по п.35, отличающееся тем, что механизм абсорбции содержит третий электрод, а управляющий элемент способен подавать ток между первым и третьим электродами в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

37. Устройство по п.36, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток между первым и вторым электродами, по существу, состоящий из ионтофоретического тока, кроме того, управляющий элемент способен задавать ток между первым и третьим электродами, по существу, состоящий из пульсирующего электрического тока.

38. Устройство по п.35, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток, улучшающий прохождение лекарственного средства через плотные соединения слоя желудочно-кишечного тракта с помощью электрических импульсов.

39. Устройство по п.38, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток с характеристической частотой, меньшей приблизительно 100 Гц.

40. Устройство по п.39, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток с характеристической частотой, большей приблизительно 1 Гц.

41. Устройство по п.35, отличающееся тем, что управляющий элемент способен задавать ток, который (а) имеет величину, достаточную для ионтофоретического продвижения лекарственного средства через слой желудочно-кишечного тракта, и (b)

повышает прохождение лекарственного средства через плотные соединения слоя желудочно-кишечного тракта с помощью электрических импульсов.

42. Устройство по п.41, отличающееся тем, что ток включает ионтофоретический ток и пульсирующий электрический ток, при этом управляющий элемент способен подавать ионтофоретический ток между первым и вторым электродами, кроме того, управляющий элемент способен подавать пульсирующий электрический ток между первым и вторым электродами.

43. Устройство по п.27 или 28, отличающееся тем, что механизм абсорбции включает поршень и привод поршня, а последний предназначен для приведения в действие поршня для продвижения лекарственного средства из капсулы.

44. Устройство по п.43, отличающееся тем, что привод поршня содержит сжатый газ, который расширяется в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма.

45. Устройство по п.43, отличающееся тем, что привод поршня включает механический элемент пружинного действия.

46. Устройство для введения лекарственного средства, включающее принимаемую внутрь капсулу, предназначенную для хранения лекарственного средства и включающую чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на положение капсулы в желудочно-кишечном тракте субъекта; механизм абсорбции, содержащий электрод, причем данный механизм способен при помощи электрода усиливать абсорбцию лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма; саморасширяющуюся часть, содержащую электрод на ее поверхности и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом посредством расширения данной части.

47. Устройство для введения лекарственного средства, включающее принимаемый внутрь чувствительный к окружающей среде механизм, способный изменять свое состояние в ответ на свое положение в желудочно-кишечном тракте субъекта; механизм абсорбции, содержащий электрод, причем данный механизм способен при помощи электрода усиливать абсорбцию лекарственного средства через эндотелиальный слой желудочно-кишечного тракта в ответ на изменение состояния чувствительного к окружающей среде механизма; саморасширяющуюся часть, содержащую электрод на ее поверхности и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом посредством расширения данной части.

48. Устройство для введения лекарственного средства, включающее капсулу, способную перемещаться через желудочно-кишечный тракт субъекта и включающую первый и второй электроды; управляющий элемент, способный на каждый из ряда участков, продольно распределенных вдоль желудочно-кишечного тракта, подавать ионтофоретический ток, проходящий от первого электрода через слой желудочно-кишечного тракта ко второму электроду; саморасширяющуюся часть, имеющую на ее поверхности по меньшей мере один из первого и второго электродов и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом на саморасширяющейся части посредством расширения данной части.

49. Устройство для введения лекарственного средства, включающее капсулу, предназначенную для перемещения через желудочно-кишечный тракт субъекта и включающую первый и второй электроды; управляющий элемент, способный в каждый из ряда участков, продольно распределенных вдоль желудочно-кишечного тракта, подавать пульсирующий электрический ток, проходящий от первого электрода через слой желудочно-кишечного тракта ко второму электроду; саморасширяющуюся часть, имеющую на ее поверхности по меньшей мере один из первого и второго электродов и обеспечивающую улучшение контакта между стенкой желудочно-кишечного тракта и электродом на саморасширяющейся части посредством расширения данной части.

50. Устройство по п.49, отличающееся тем, что управляющий элемент способен

подавать пульсирующий электрический ток во время перемещения капсулы.

51. Устройство по п.49, отличающееся тем, что управляющий элемент способен обеспечивать падение напряжения между первым и вторым электродами больше приблизительно 3В и задавать характеристическую частоту пульсирующего электрического тока в диапазоне от приблизительно 1 Гц до 30 Гц.

52. Устройство по любому из пп.49-51, отличающееся тем, что по меньшей мере один из первого и второго электродов находится на внешней поверхности саморасширяющейся части, и капсула имеет на своей внешней поверхности покрытие, а управляющий элемент способен инициировать протекание пульсирующего электрического тока в ответ на изменение состояния покрытия.

15

20

25

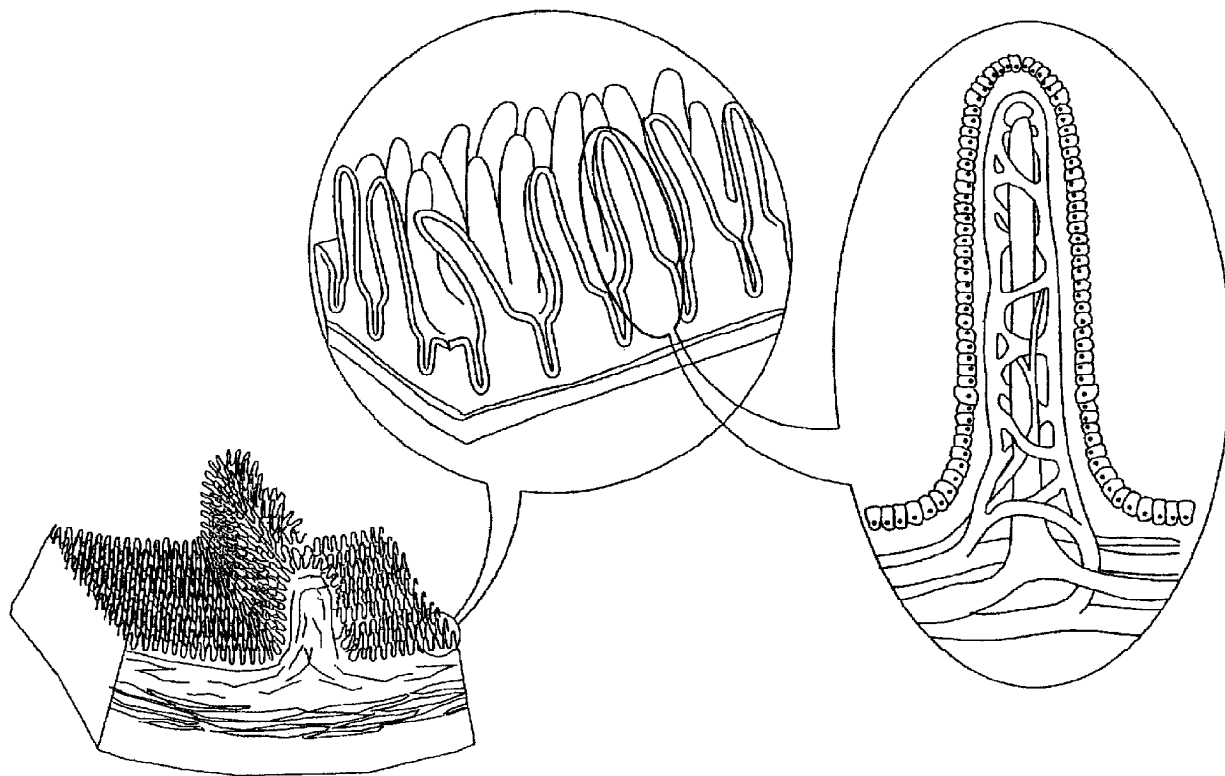
30

35

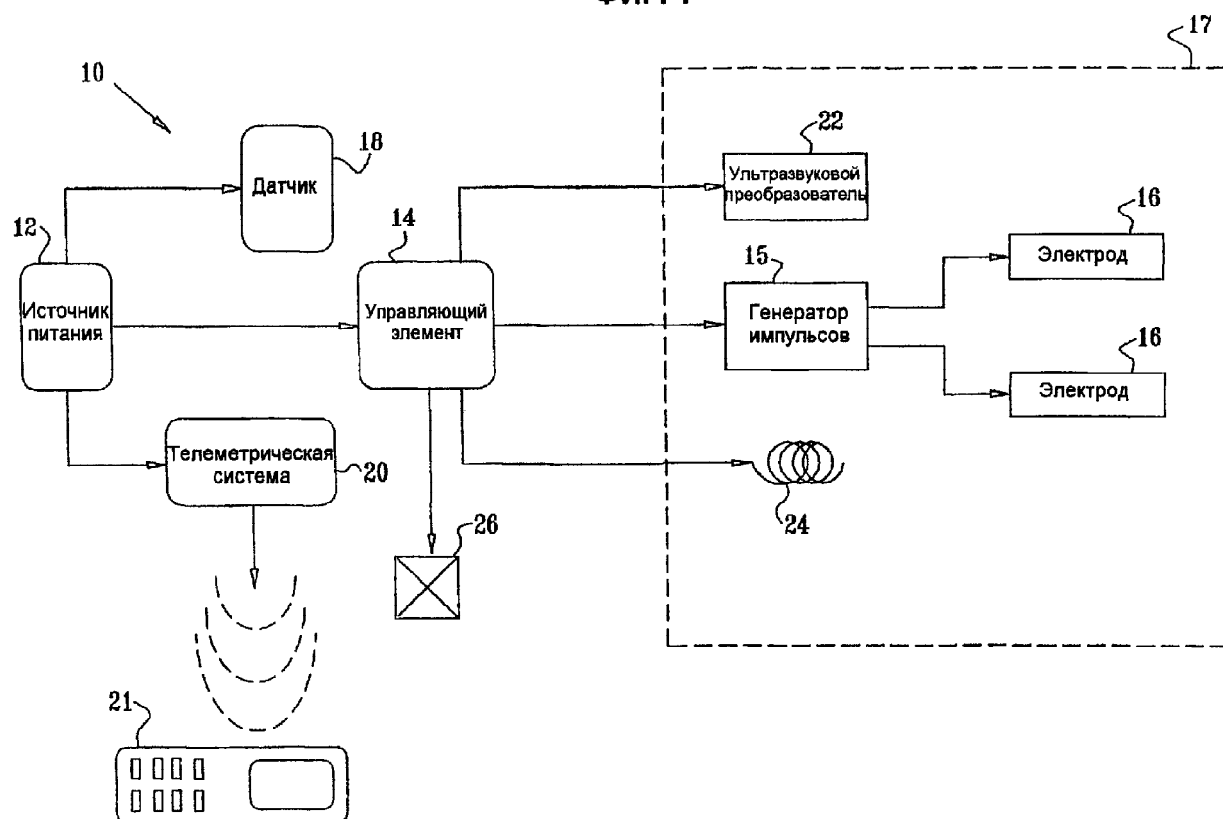
40

45

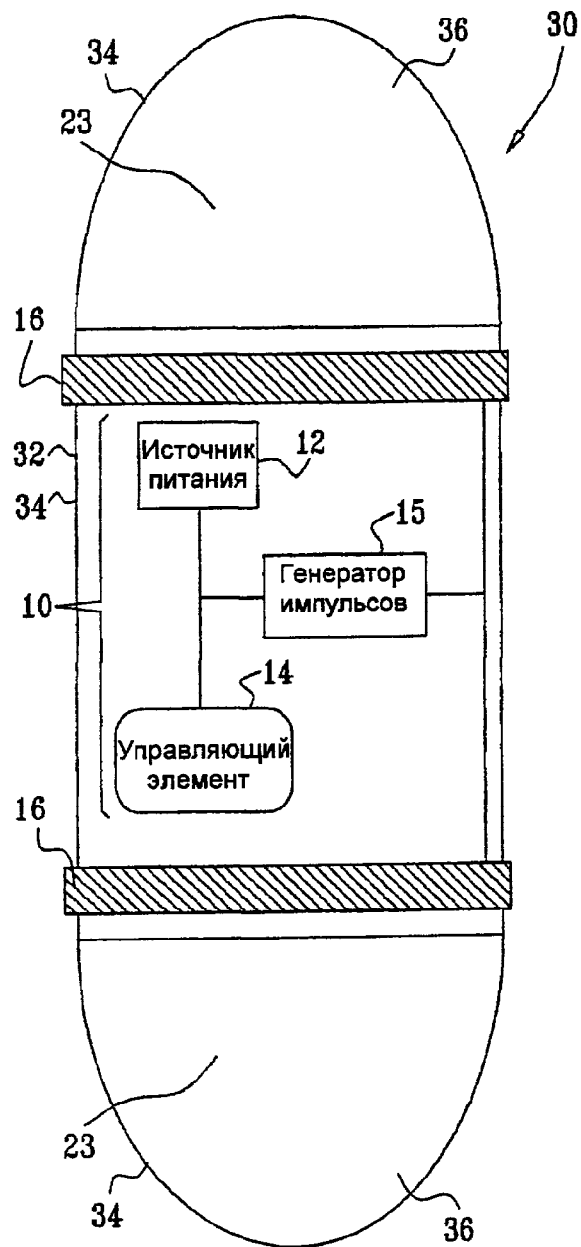
50



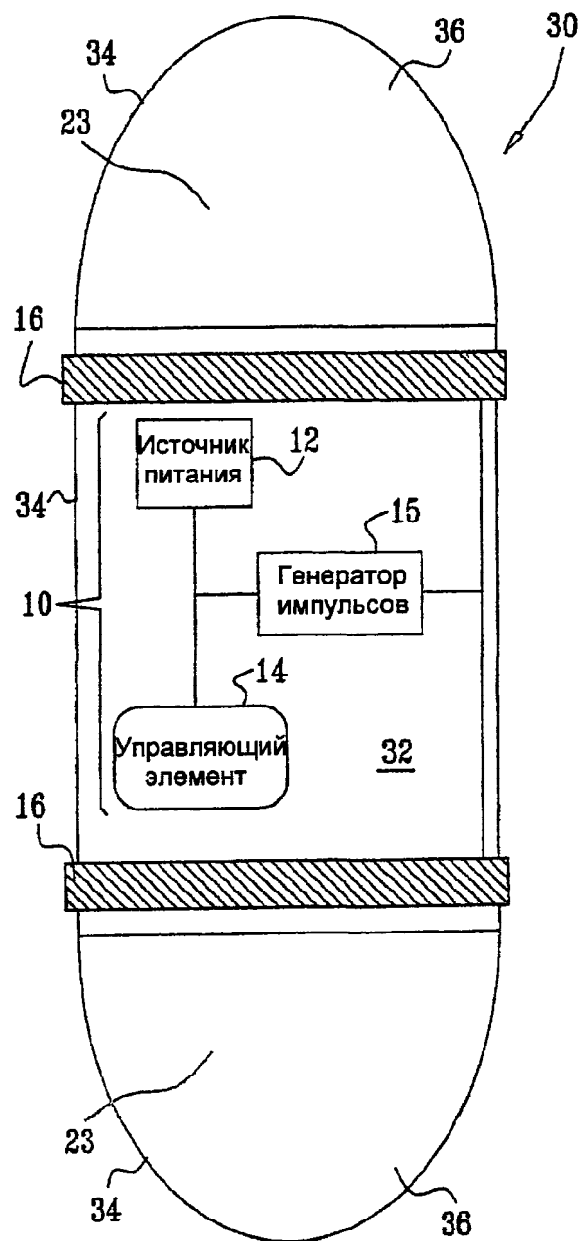
ФИГ. 1



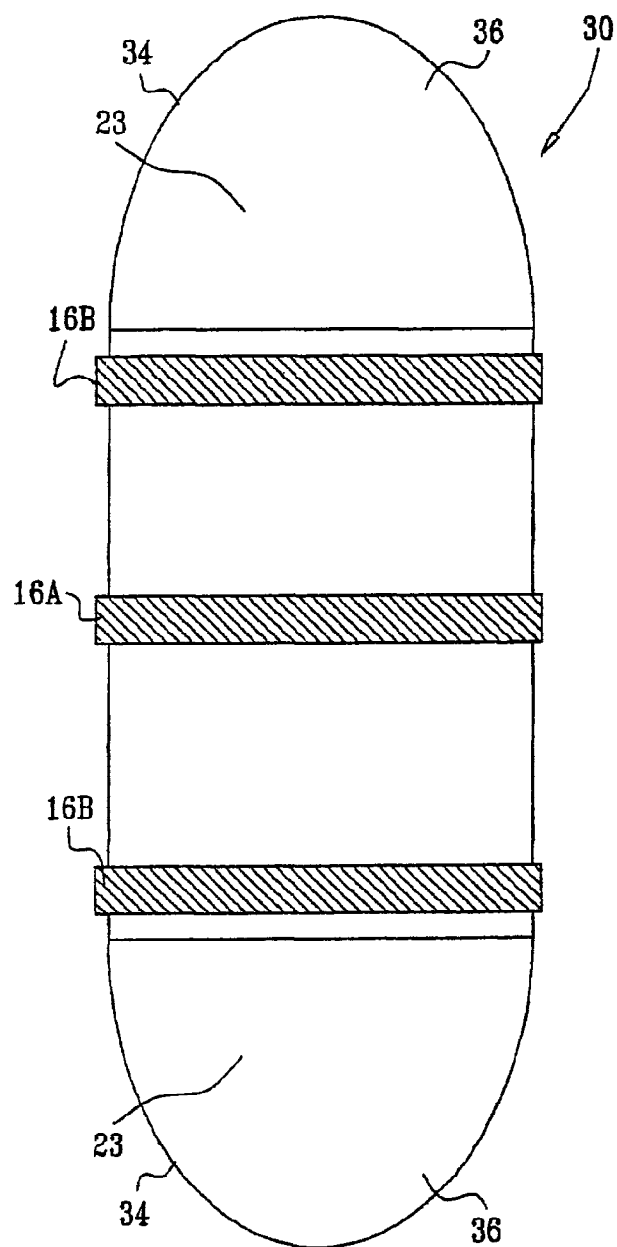
ФИГ. 2



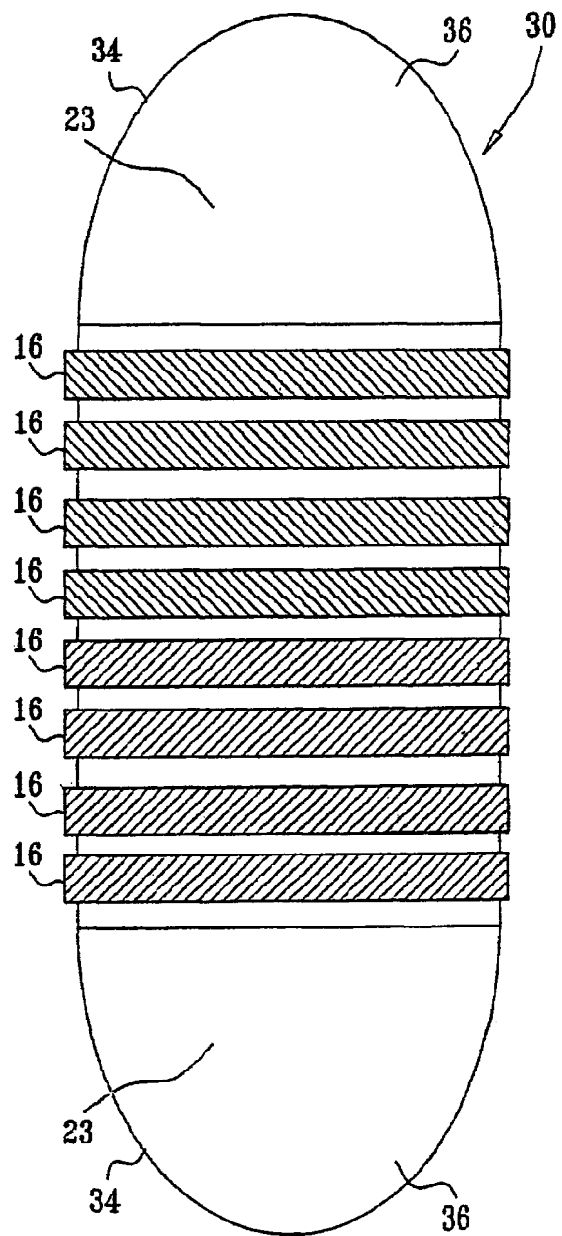
ФИГ. 3А



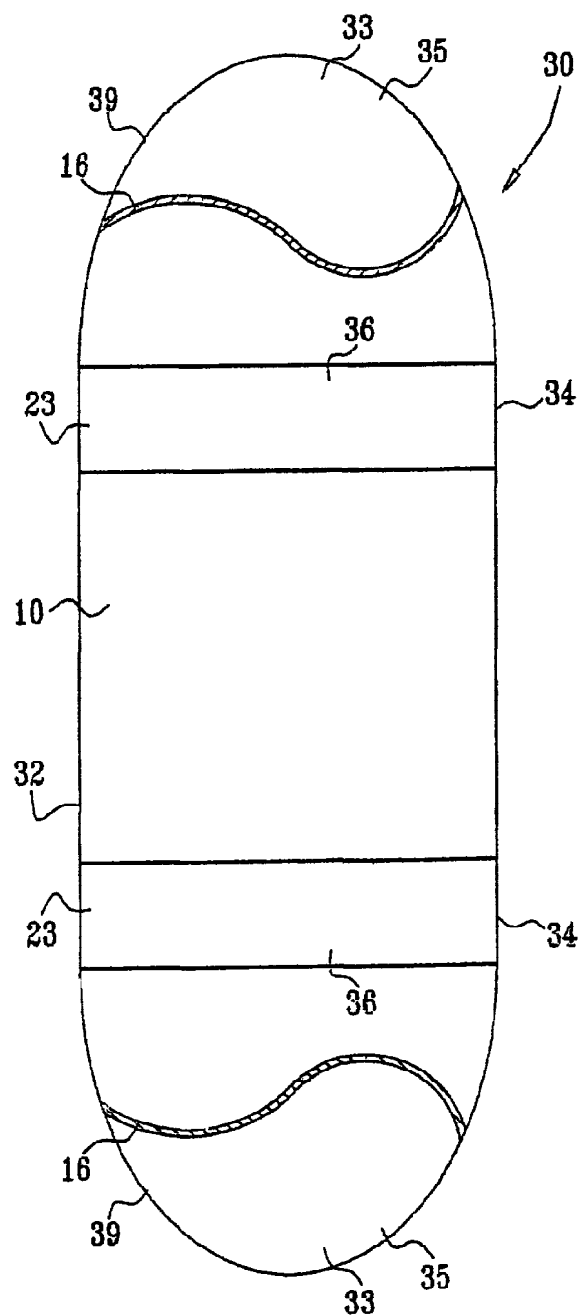
ФИГ. 3В



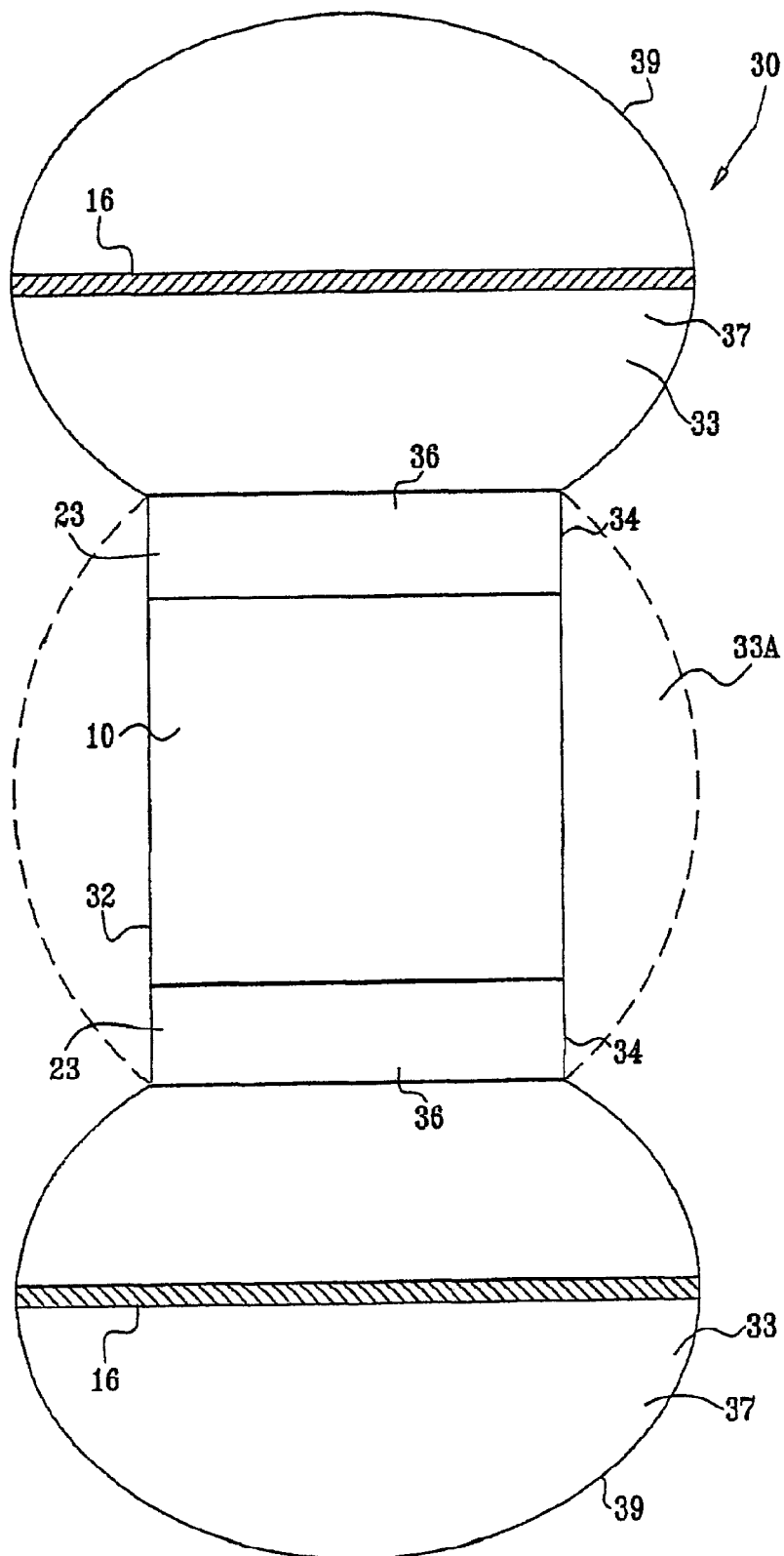
ФИГ. 4



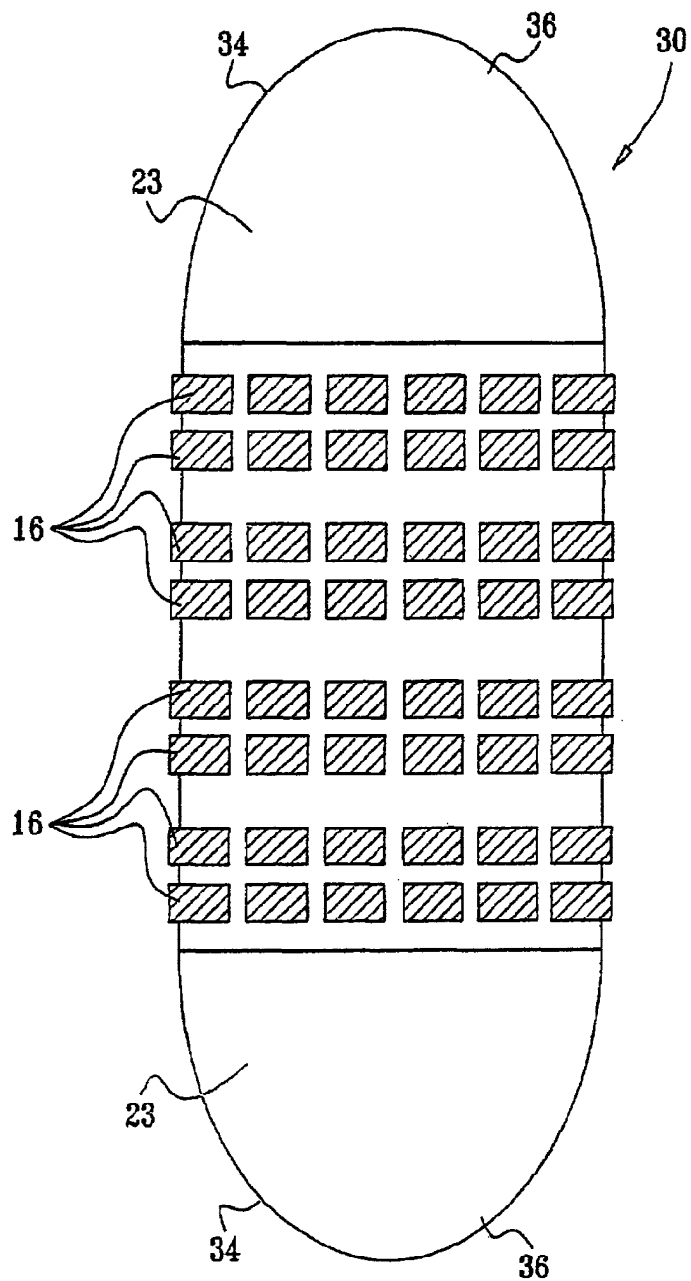
ФИГ. 5



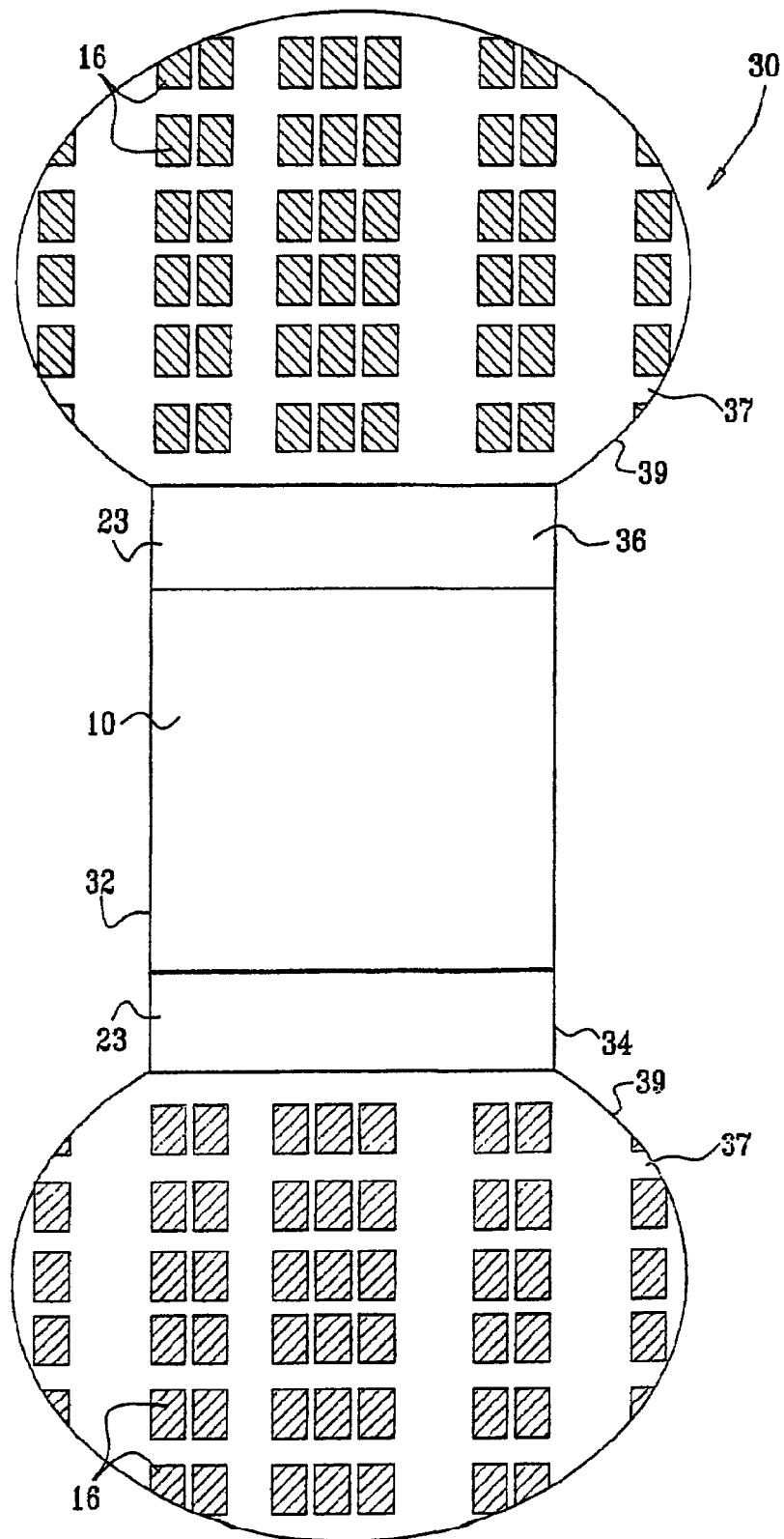
ФИГ. 6А



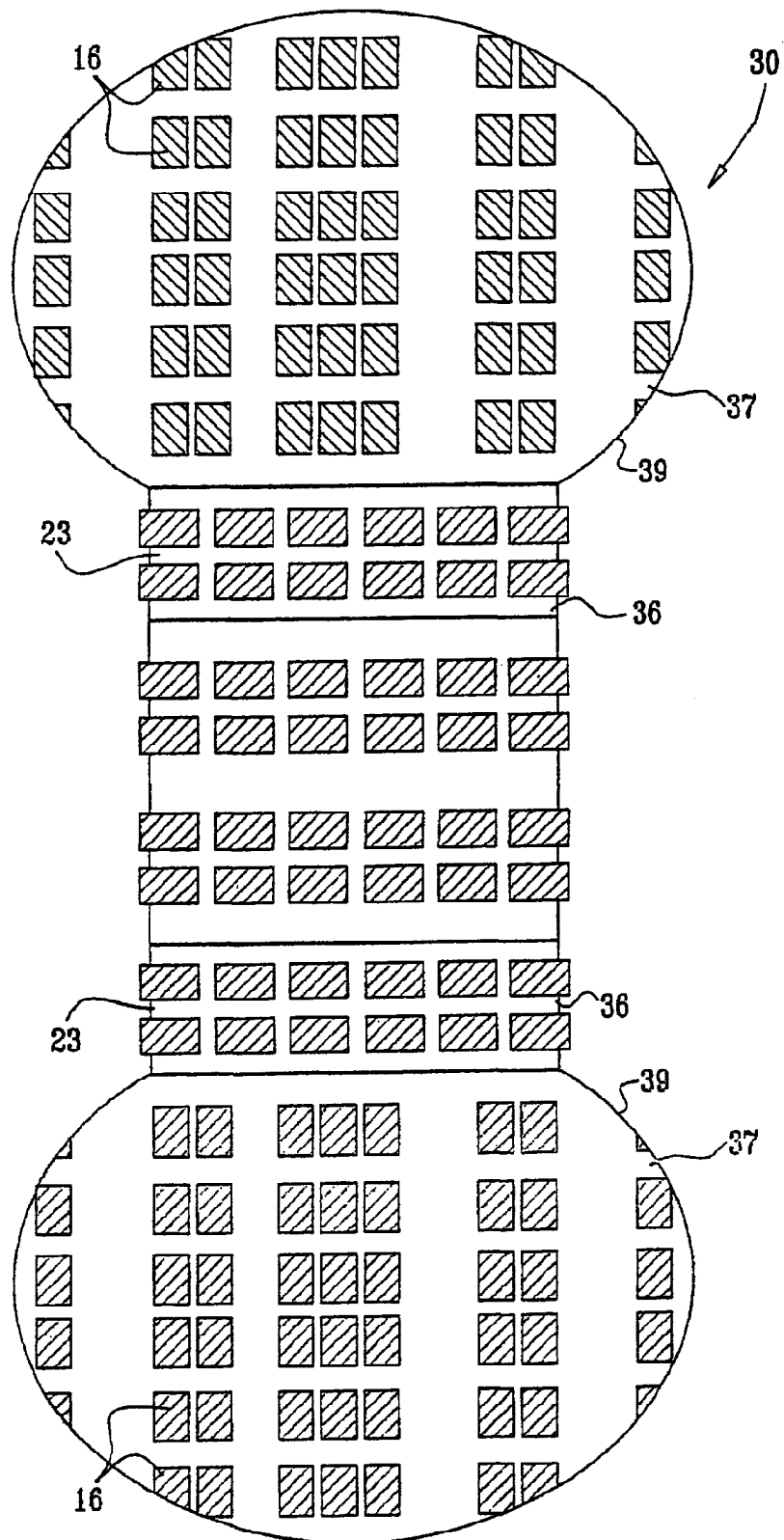
ФИГ. 6В



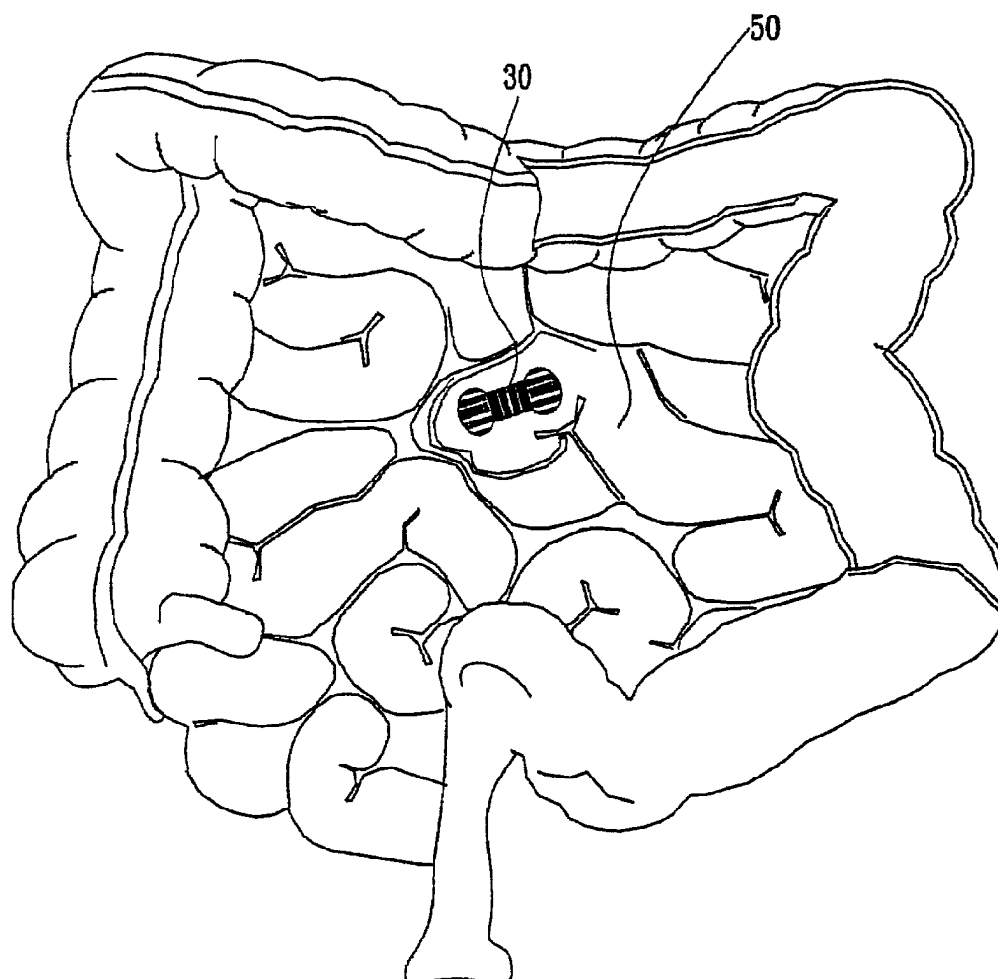
ФИГ. 7



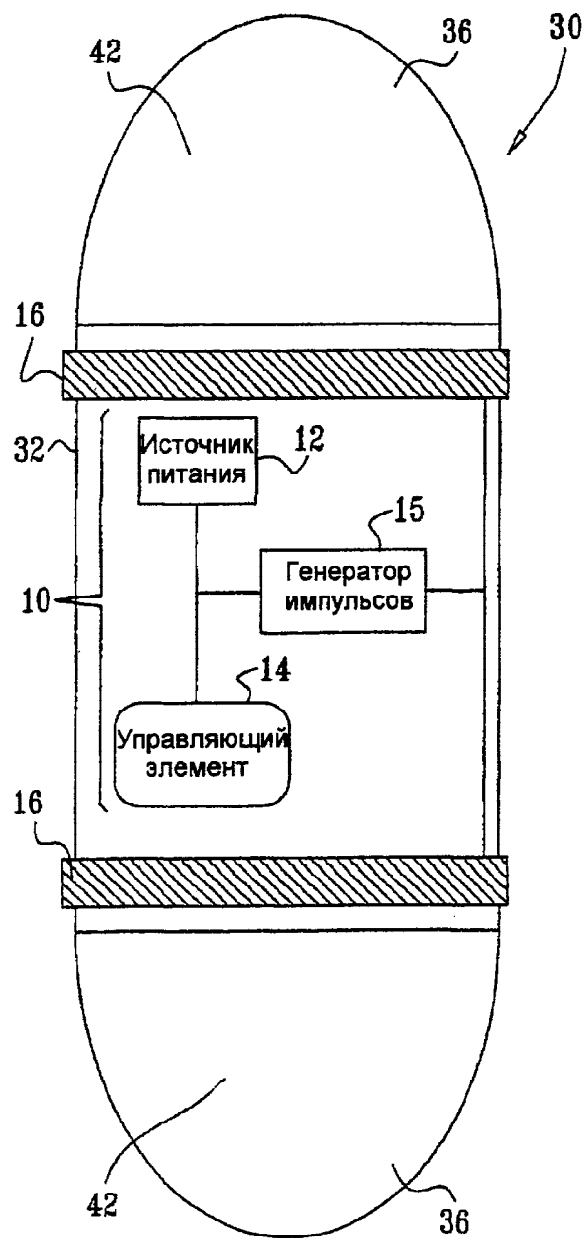
ФИГ. 8



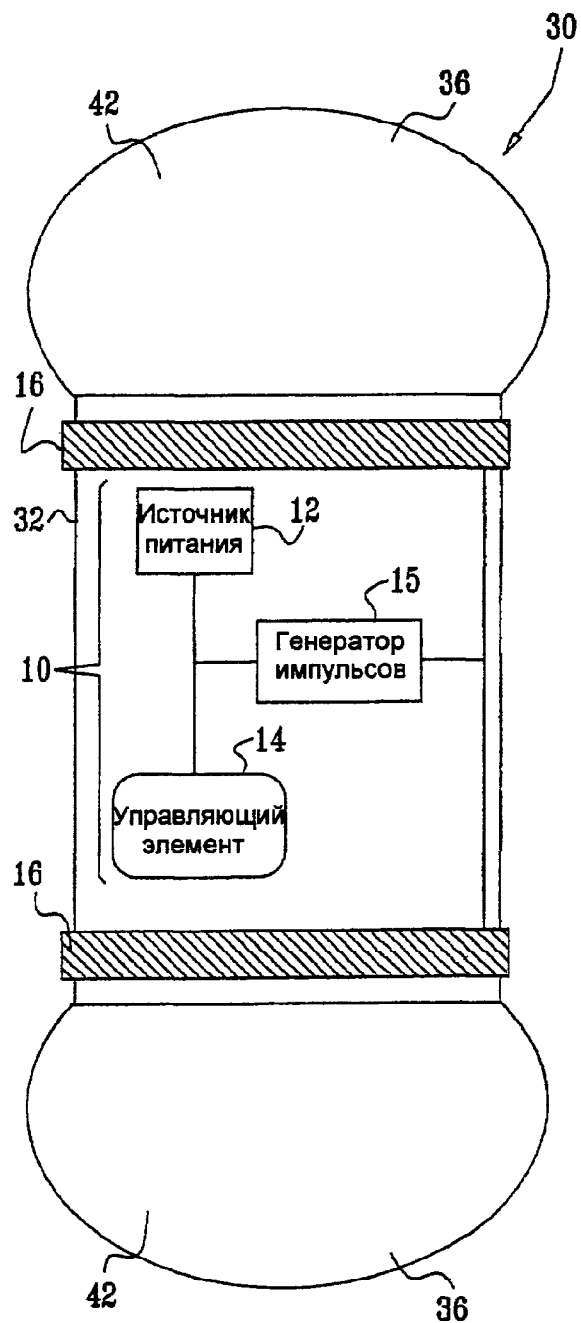
ФИГ. 9



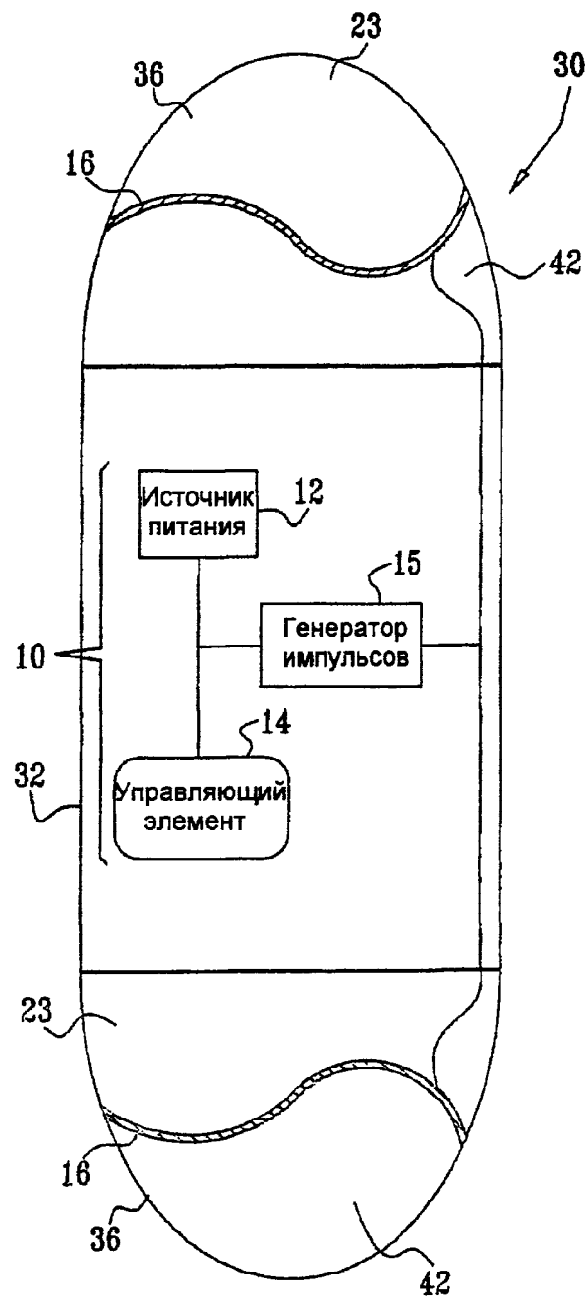
ФИГ. 10



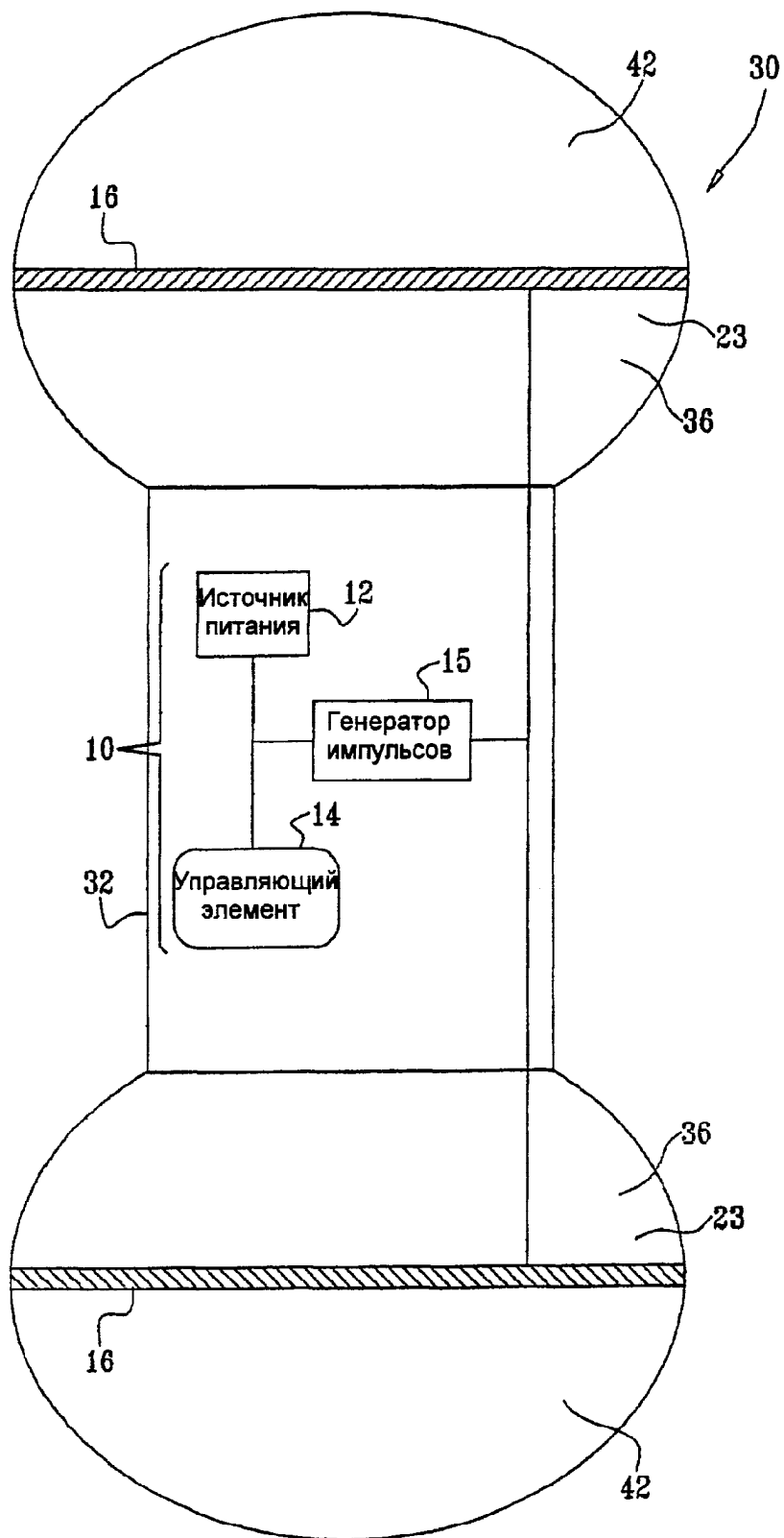
ФИГ. 11А



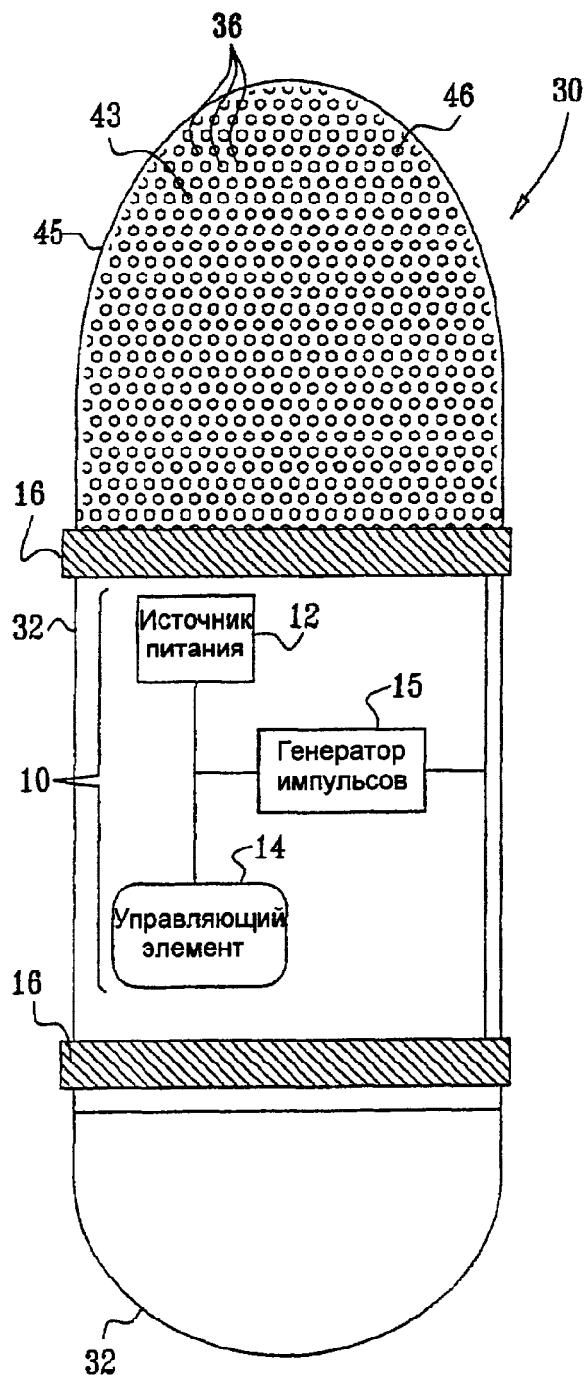
ФИГ. 11В



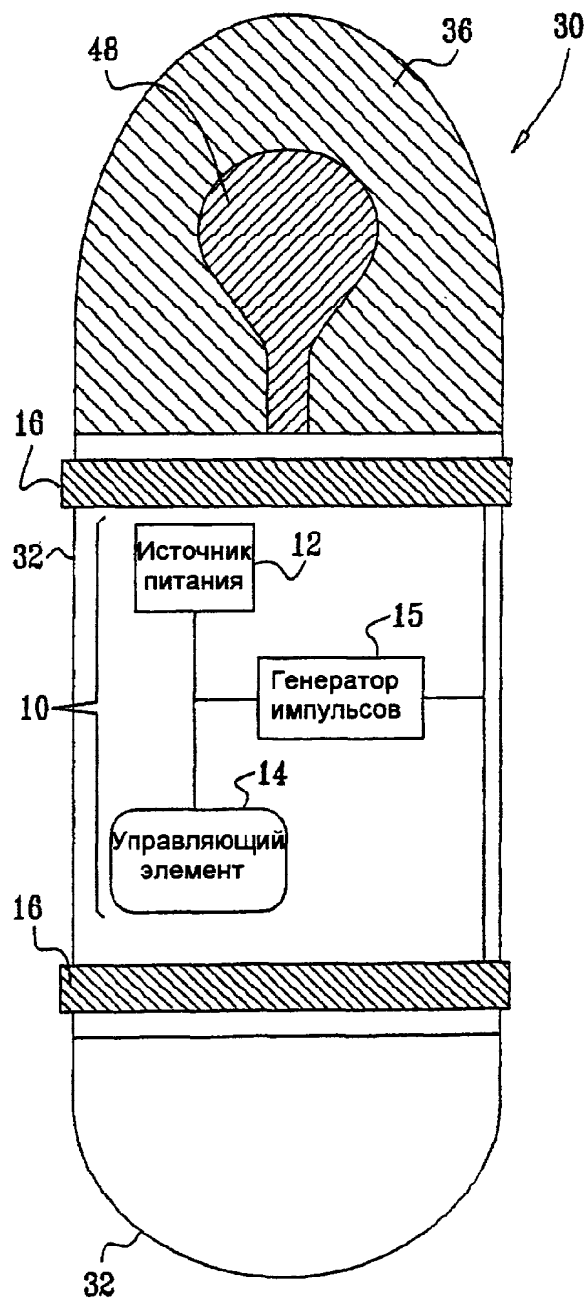
ФИГ. 11С



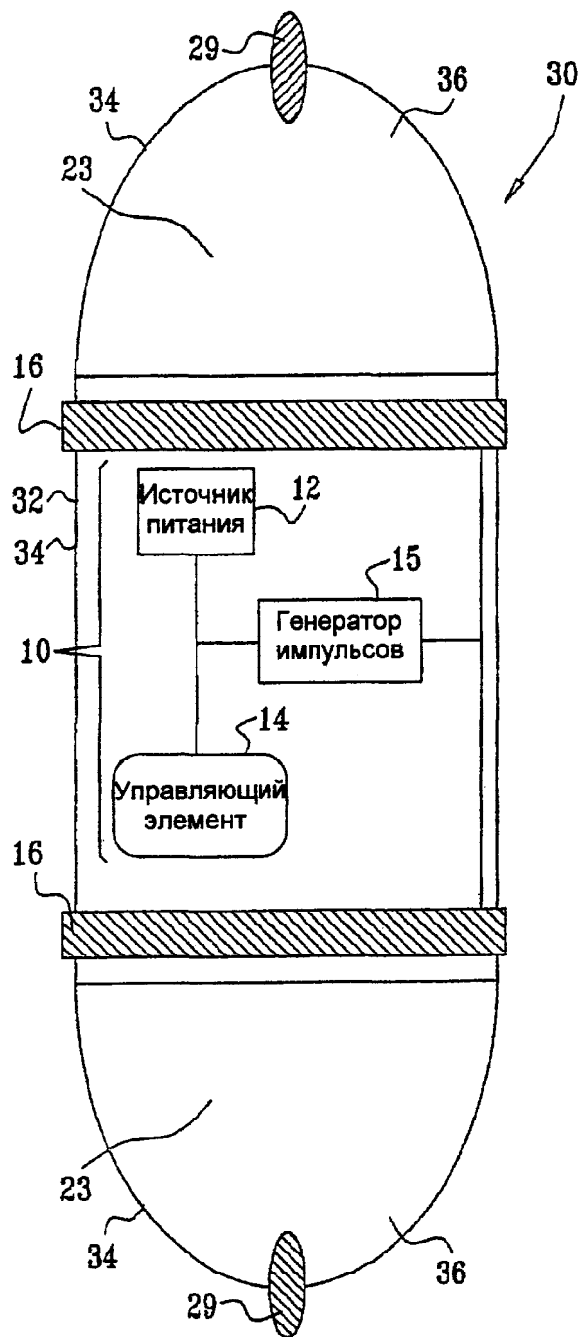
ФИГ. 11D



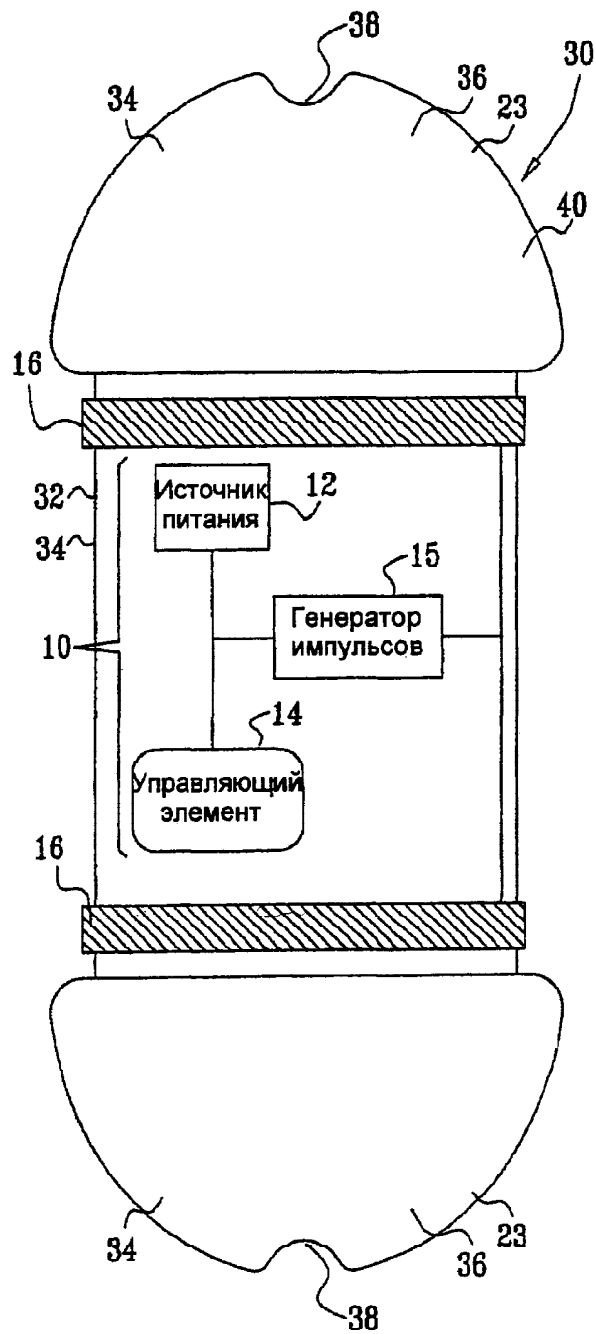
ФИГ. 12



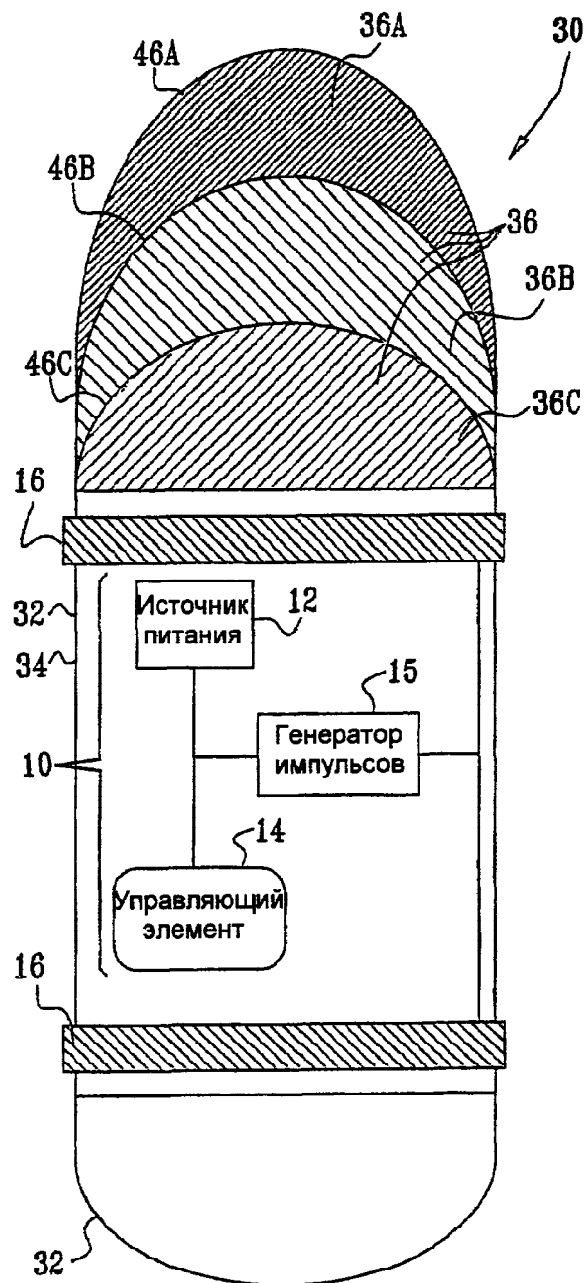
ФИГ. 13



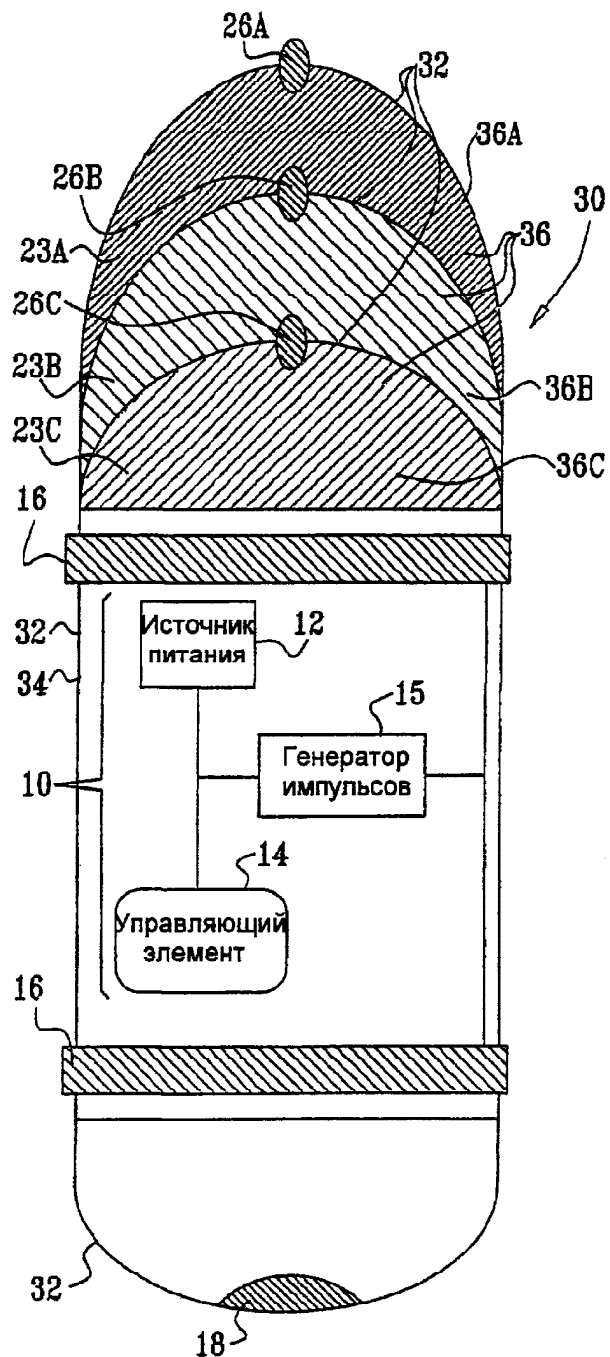
ФИГ. 14А



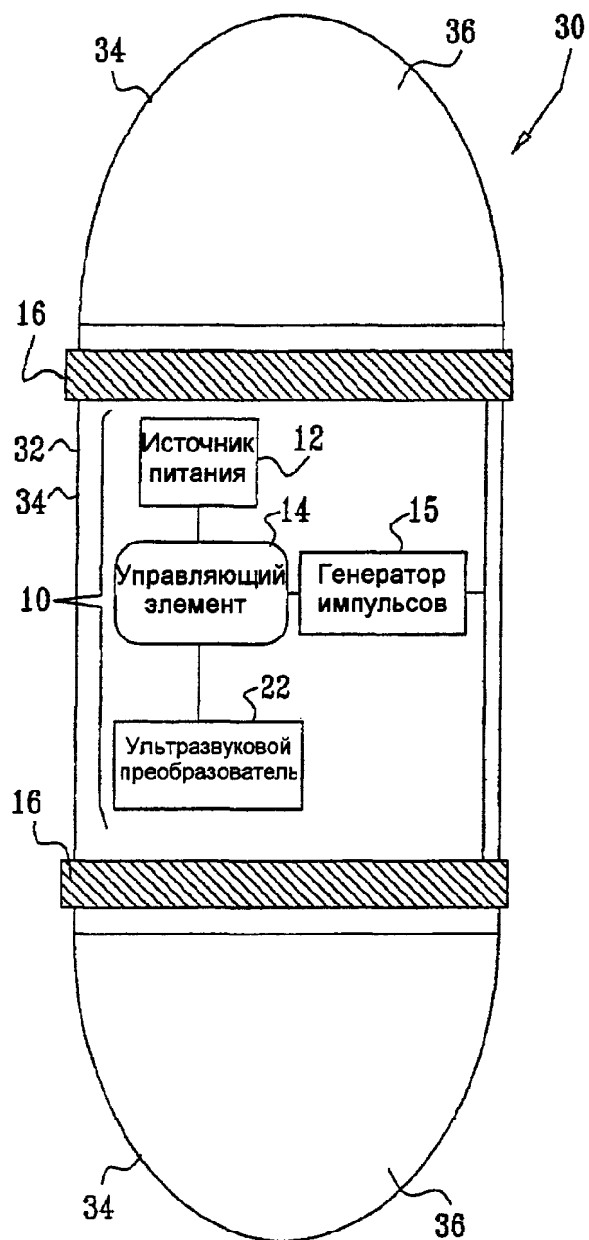
ФИГ. 14В



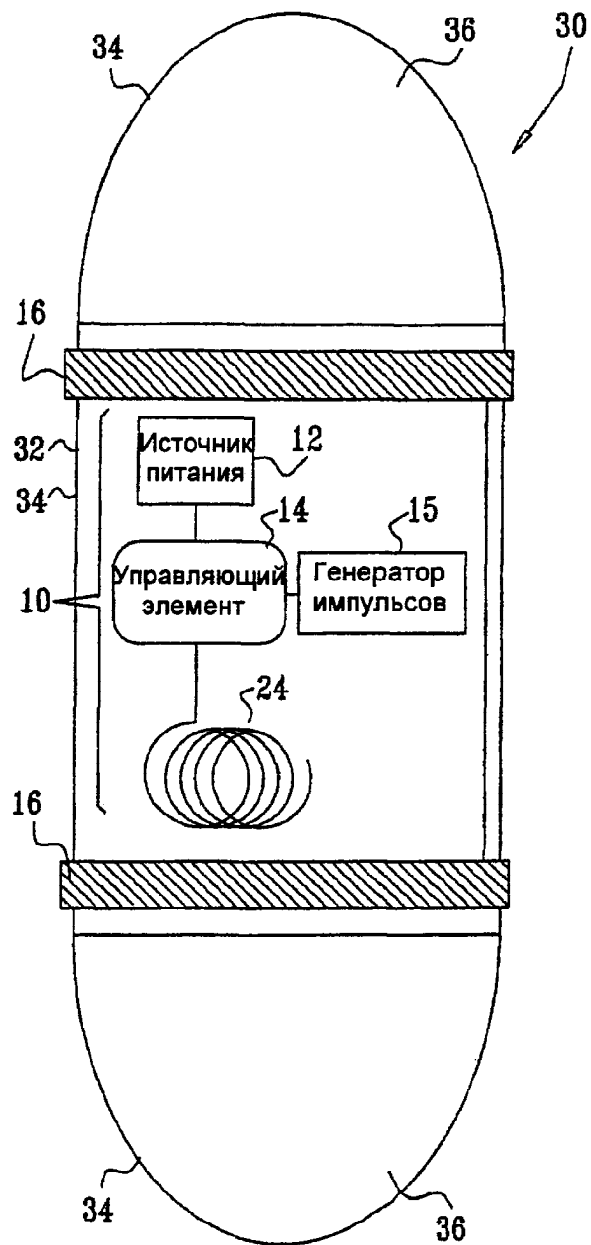
ФИГ. 15



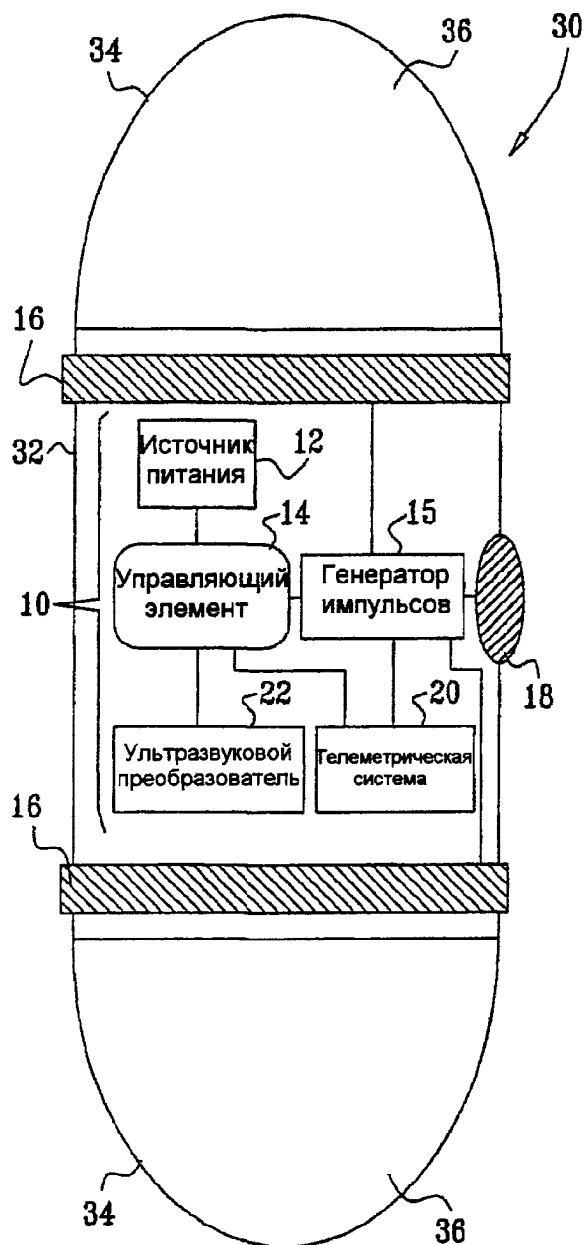
ФИГ. 16



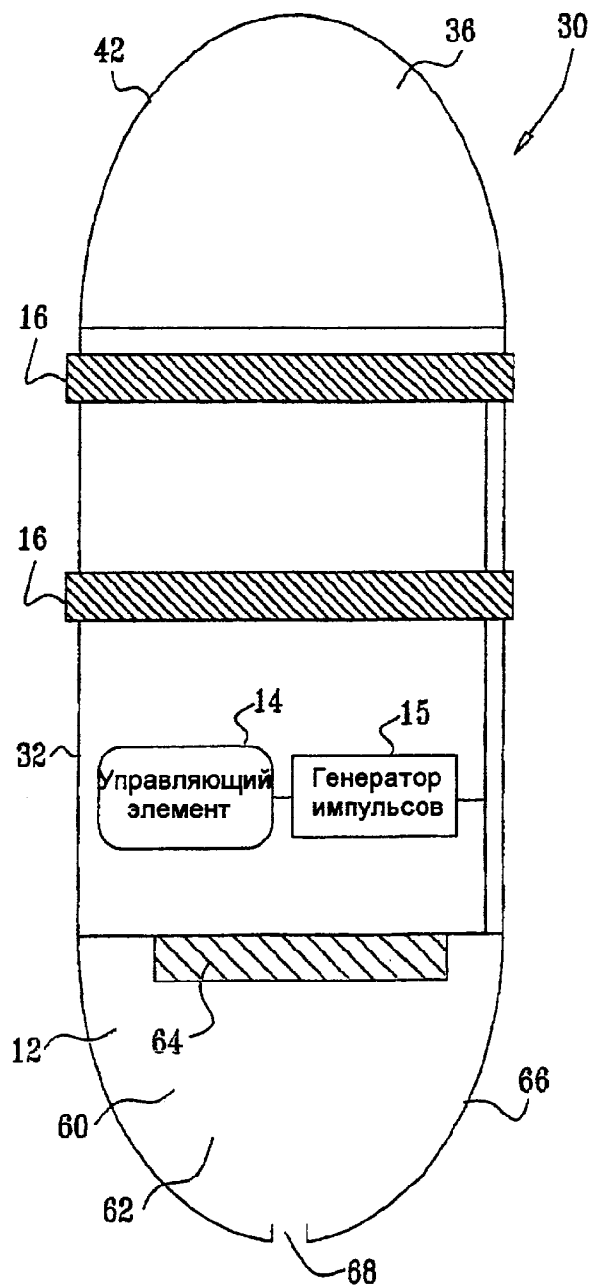
ФИГ. 17



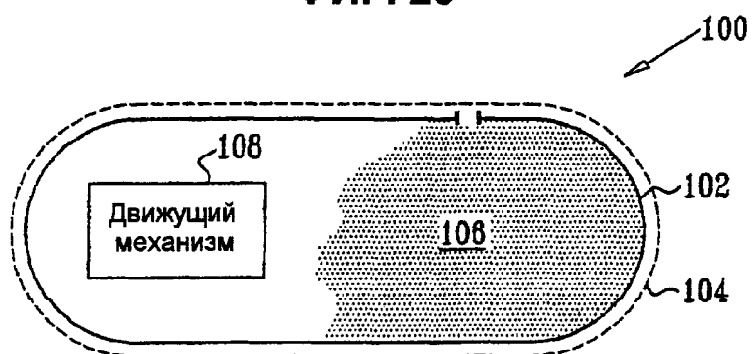
ФИГ. 18



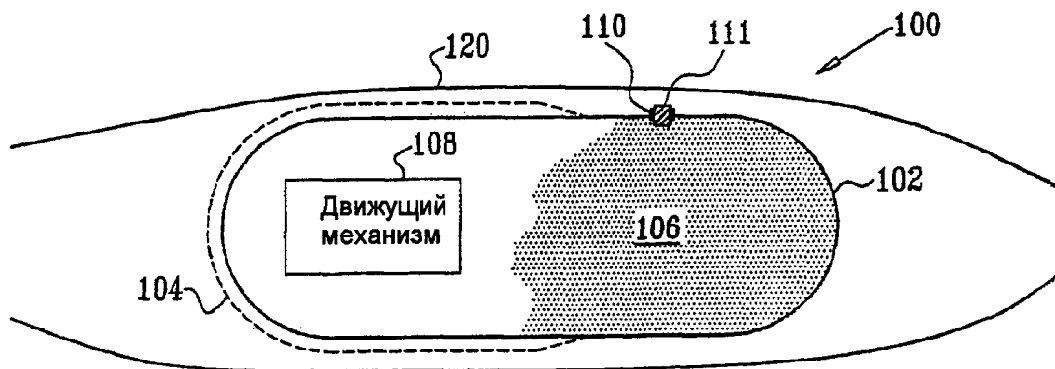
ФИГ. 19



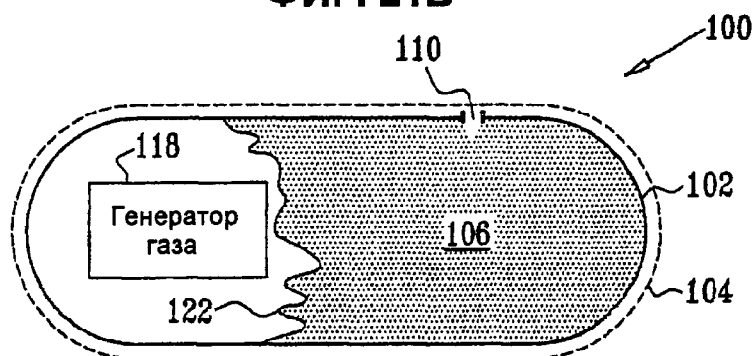
ФИГ. 20



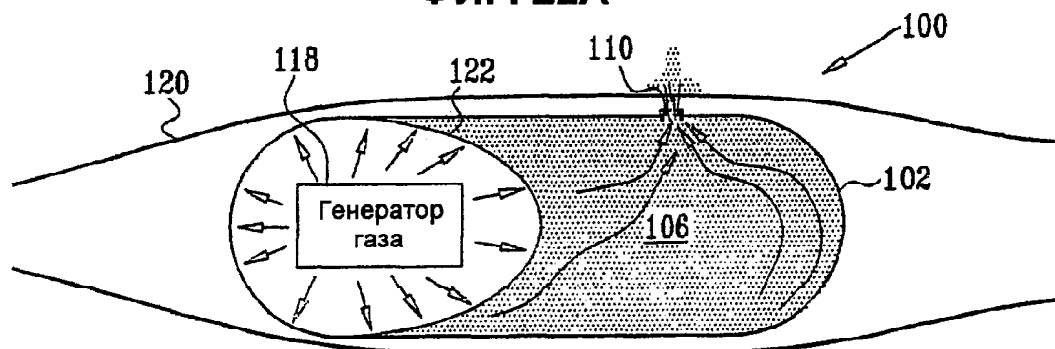
ФИГ. 21А



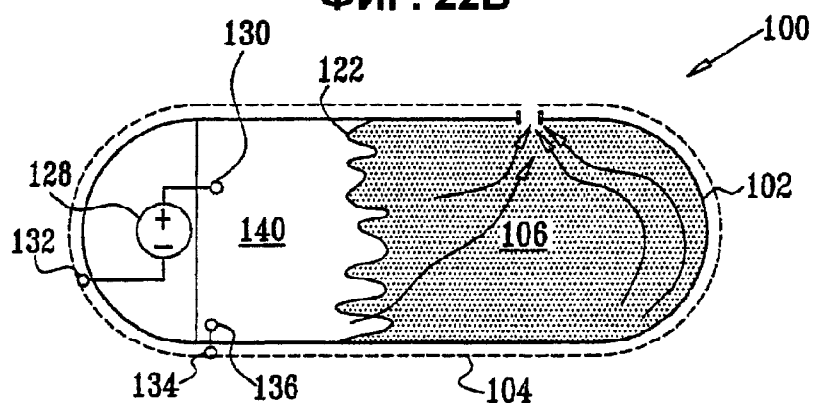
ФИГ. 21В



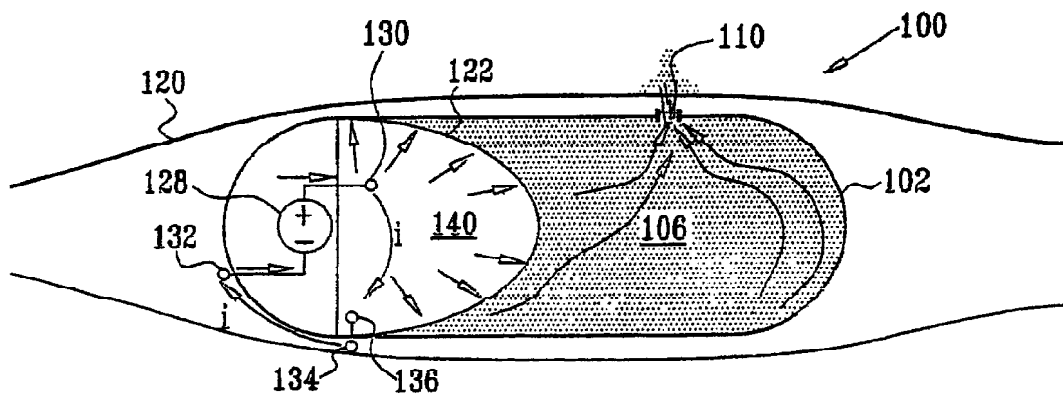
ФИГ. 22А



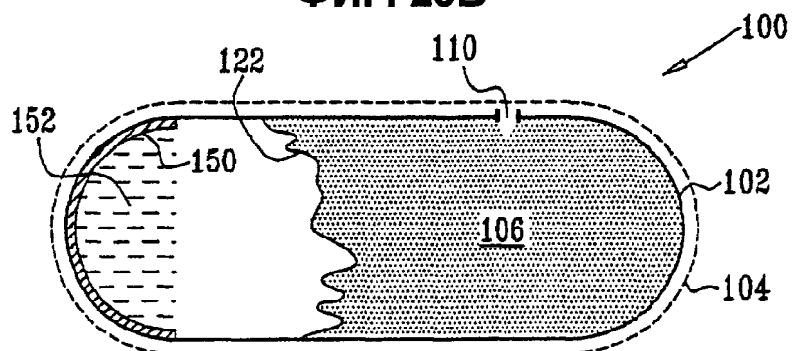
ФИГ. 22В



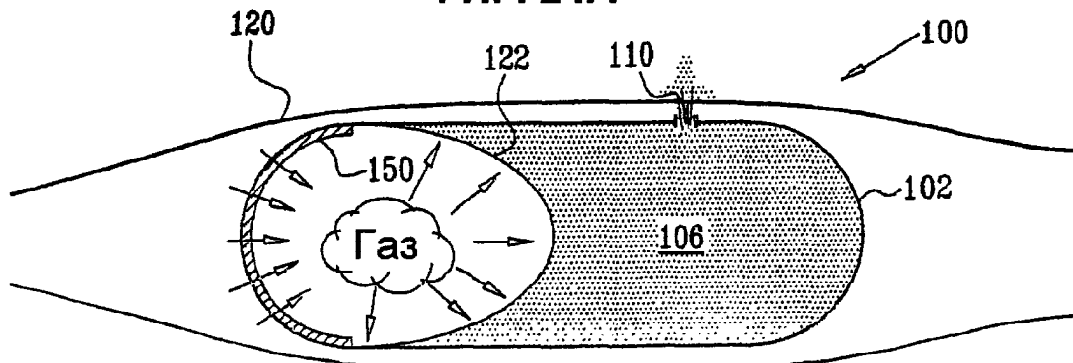
ФИГ. 23А



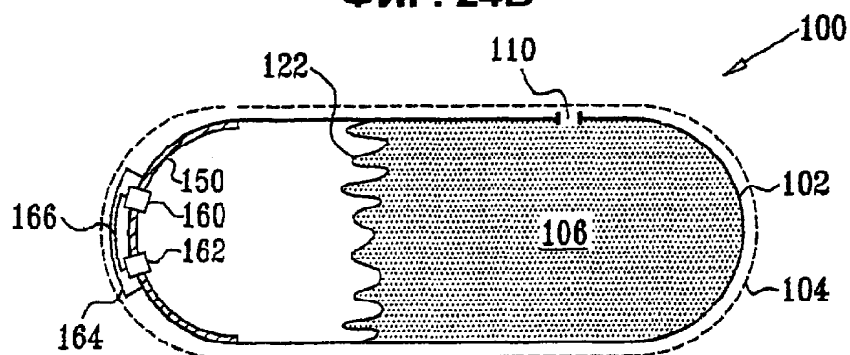
ФИГ. 23В



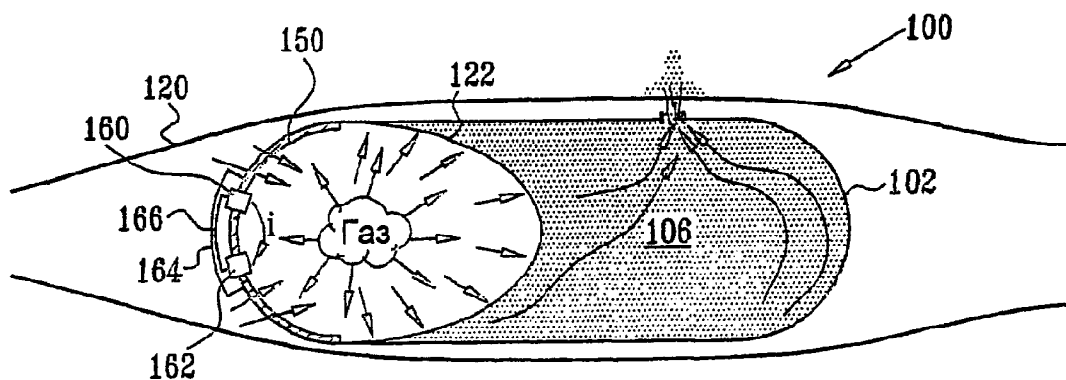
ФИГ. 24А



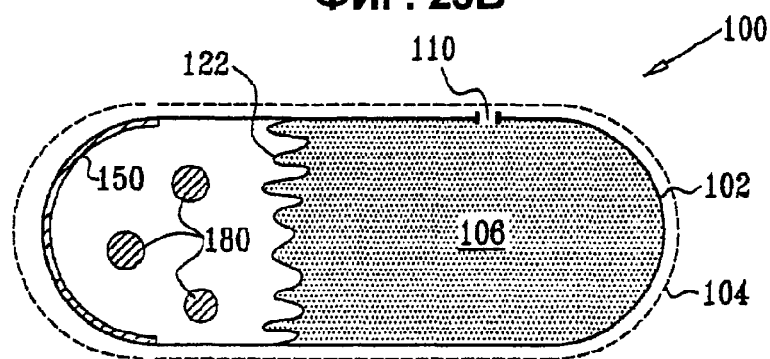
ФИГ. 24В



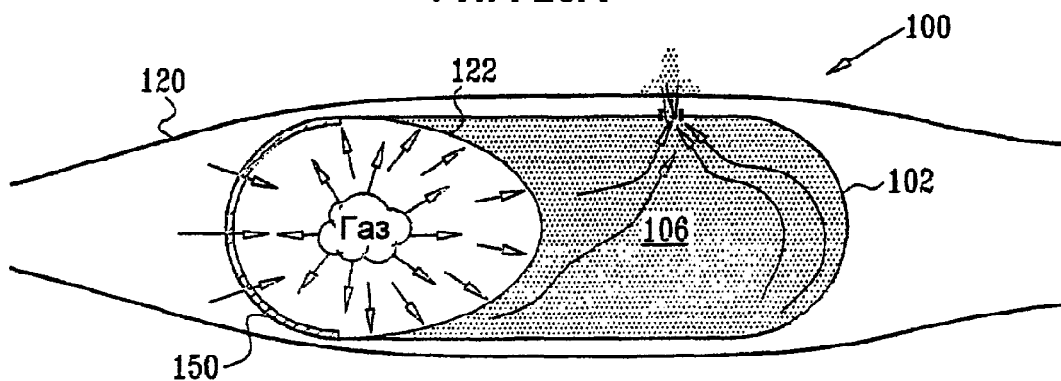
ФИГ. 25А



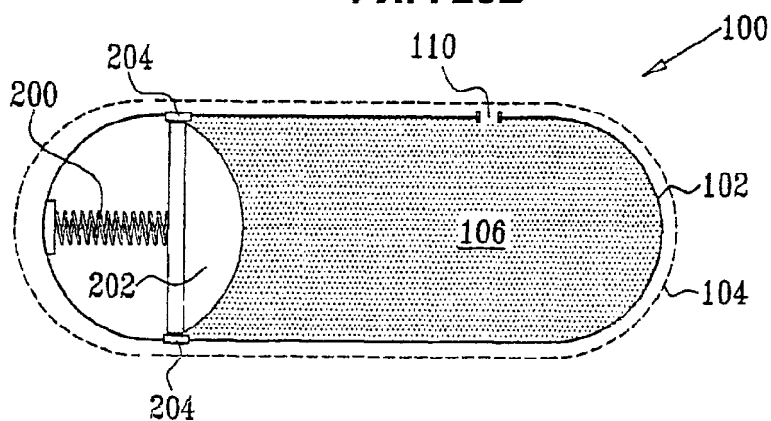
ФИГ. 25В



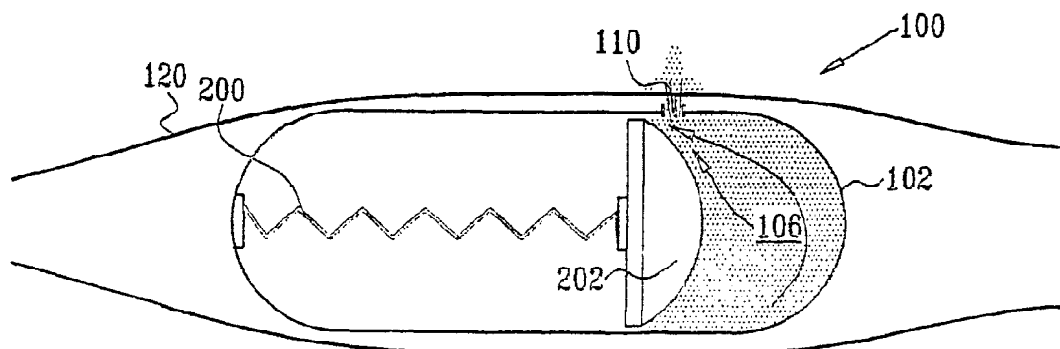
ФИГ. 26А



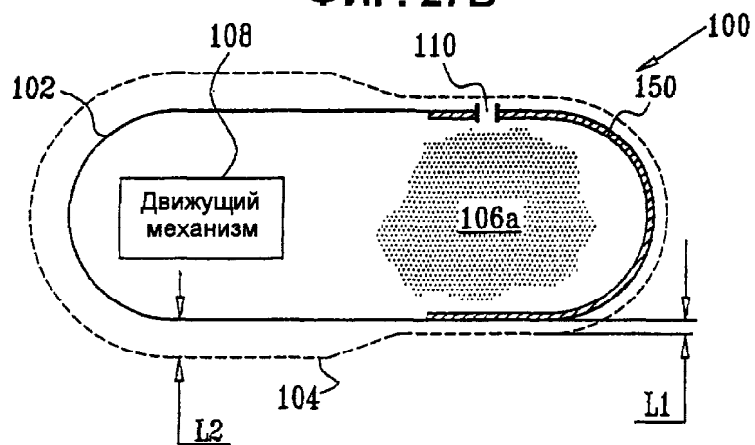
ФИГ. 26В



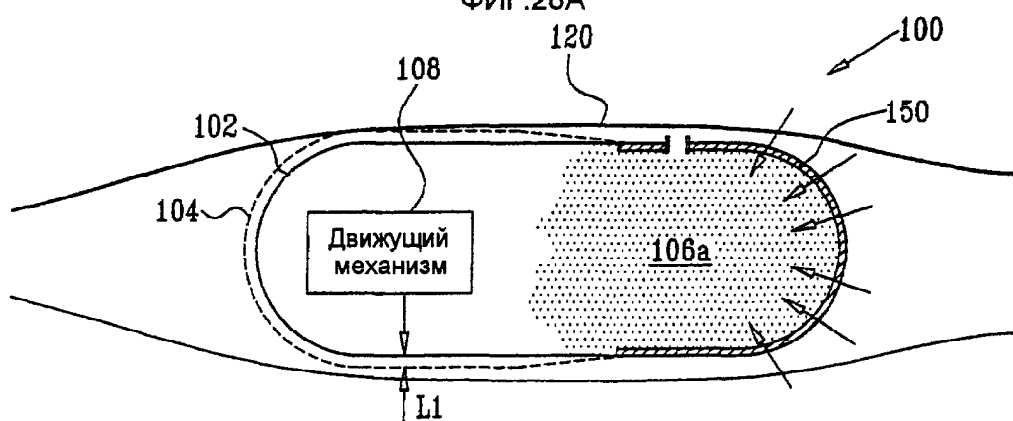
ФИГ. 27А



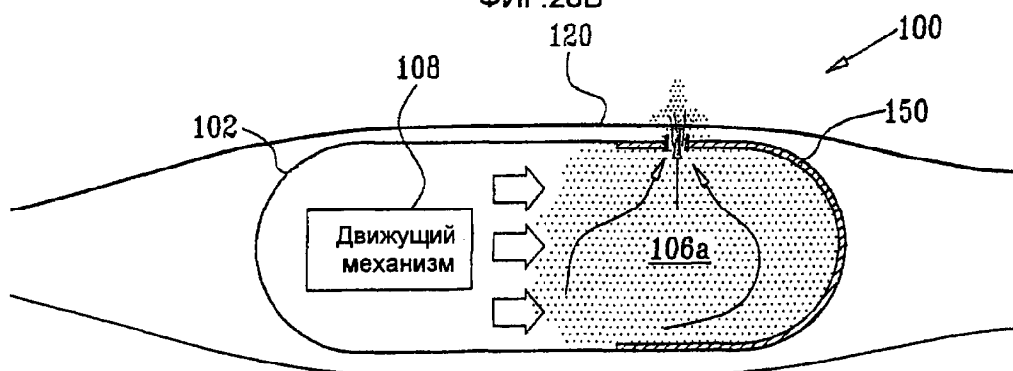
ФИГ. 27В



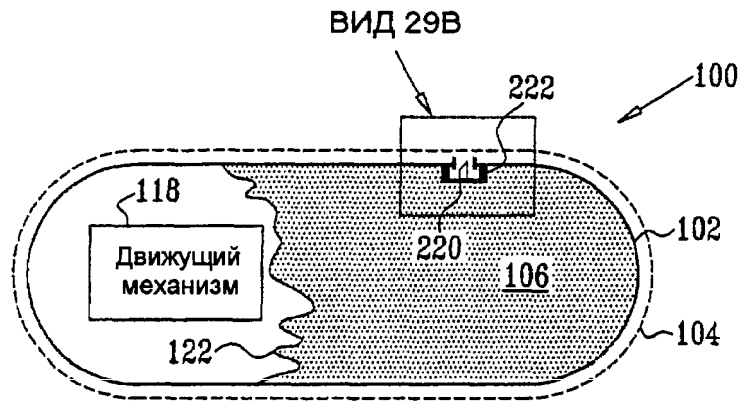
ФИГ.28А



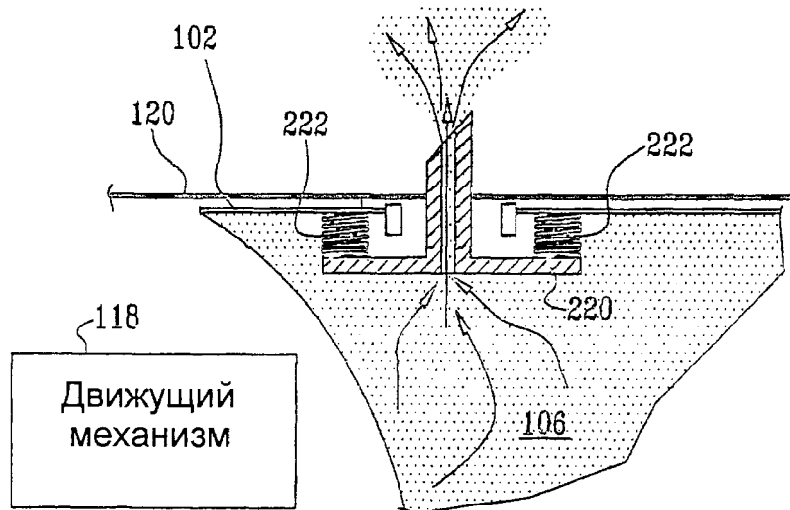
ФИГ.28В



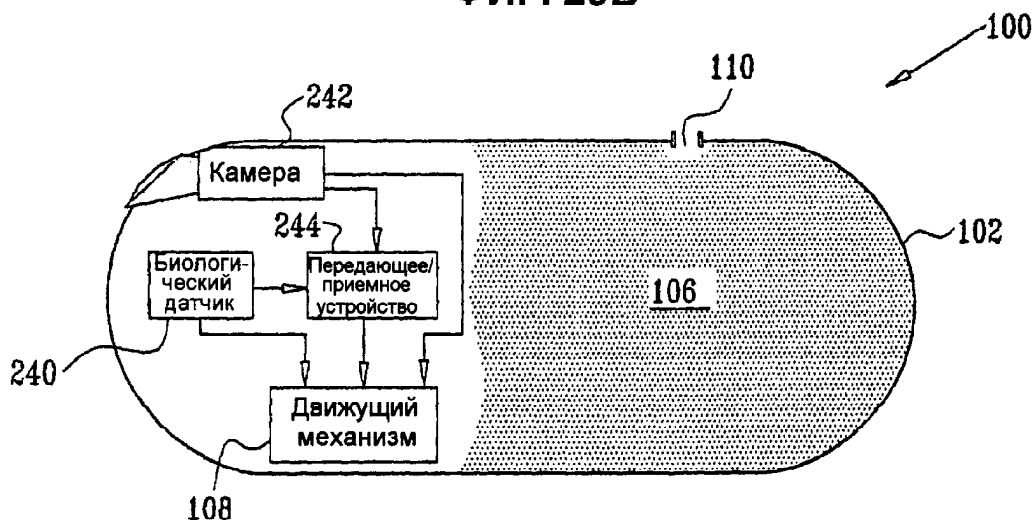
ФИГ.28С



ФИГ. 29А



ФИГ. 29В



ФИГ. 30