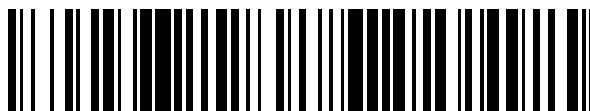


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 115**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)

A61B 1/04 (2006.01)

A61B 5/07 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2012** **PCT/US2012/045138**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013** **WO13003824**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012** **E 12803759 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020** **EP 2726091**

54 Título: **Preparados de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos**

30 Prioridad:

29.06.2011 US 201161571679 P
29.06.2011 US 201161571633 P
29.06.2011 US 201161571687 P
29.06.2011 US 201161571641 P
29.06.2011 US 201161571634 P
29.06.2011 US 201161571686 P
29.06.2011 US 201161571643 P
29.06.2011 US 201161571632 P
30.06.2011 US 201161571652 P
30.06.2011 US 201161571648 P
30.06.2011 US 201161571649 P
30.06.2011 US 201161571631 P
30.06.2011 US 201161571619 P
30.06.2011 US 201161571650 P
30.06.2011 US 201161571642 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2020

73 Titular/es:

RANI THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
2051 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131, US

72 Inventor/es:

IMRAN, MIR

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 773 115 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparados de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad con respecto a la solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 61/571679 titulada *Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device* («Preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos»), presentada el 29 de junio de 2011; una solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 61/571634 titulada *Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device* («Preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos»), presentada el 29 de junio de 2011; y una solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 61/571633 titulada *Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device* («Preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos»), presentada el 29 de junio de 2011; y una solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 61/571642 titulada *Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device* («Preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos»), presentada el 29 de junio de 2011; y la solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 61/571641 titulada *Device, System and Method for the Oral of Therapeutic Compounds* («Dispositivo, sistema y método para la administración por vía oral de compuestos terapéuticos»), presentada el 29 de junio de 2011, y esta solicitud es también una continuación en parte de las siguientes solicitudes de patente estadounidenses. La solicitud de patente estadounidense con número de serie 12/978233 titulada *Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery* («Dispositivo tragable para la administración de fármacos y métodos de administración de fármacos»), presentada el 23 de diciembre de 2010; la solicitud de patente estadounidense con número de serie 12/978164 titulada *Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device* («Preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos»), presentada el 23 de diciembre de 2010; y la solicitud de patente estadounidense con número de serie 12/978301 titulada *Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery* («Dispositivo tragable para la administración de fármacos y métodos de administración de fármacos»), presentada el 23 de diciembre de 2010;

[0002] La presente solicitud es también una continuación en parte de las siguientes solicitudes de patente estadounidenses. La solicitud de patente estadounidense con número de serie 12/978233 titulada *Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery* («Dispositivo tragable para la administración de fármacos y métodos de administración de fármacos»), presentada el 23 de diciembre de 2010; la solicitud de patente estadounidense con número de serie 12/978164 titulada *Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device* («Preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una luz del tubo intestinal utilizando un dispositivo tragable para la administración de fármacos»), presentada el 23 de diciembre de 2010; la solicitud de patente estadounidense con número de serie 12/978301 titulada *Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery* («Dispositivo tragable para la administración de fármacos y métodos de administración de fármacos»), presentada el 23 de diciembre de 2010; y la solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 61/571.641 titulada *Device, System and Method for the Oral of Therapeutic Compounds* («Dispositivo, sistema y métodos para la administración por vía oral de compuestos terapéuticos»), presentada el 29 de junio de 2011.

[0003] Esta solicitud también está relacionada con el expediente de abogado número (introducir el número de expediente para la solicitud de utilidad de la solicitud 61/571641) que se presenta al mismo tiempo que la presente solicitud.

55

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0004] Campo de la invención. Las realizaciones de la invención se refieren a dispositivos tragables para la administración de fármacos. Más en concreto, las realizaciones de la invención se refieren a dispositivos de administración tragables para la administración de fármacos al intestino delgado.

60

[0005] Aunque en los últimos años ha tenido lugar un aumento en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades, la aplicación de muchos de estos es limitada porque no se pueden administrar por vía oral. Esto se debe a varias razones, entre otras, la escasa tolerabilidad por vía oral con complicaciones, incluidas la hemorragia y la irritación gástrica; la descomposición/degradación de los compuestos farmacológicos en el estómago; y la absorción escasa, lenta o irregular del fármaco. Los métodos alternativos convencionales de administración de fármacos como, por ejemplo, la administración por vía intravenosa e intramuscular poseen varios

65

inconvenientes, incluidos el dolor y el riesgo de infección por un pinchazo de aguja, los requerimientos de que se utilice una técnica aséptica, y los requerimientos y los riesgos asociados al mantenimiento de una vía i.v. en un paciente durante un período prolongado de tiempo. Aunque se han adoptado otros enfoques de administración de fármacos, como, por ejemplo, las bombas implantables para la administración de fármacos, para estos enfoques es necesaria la implantación semipermanente de un dispositivo y también pueden tener muchas de las limitaciones de la administración por vía i.v. Por ejemplo, en las patentes EP1980290 y WO2006/077528 se dan a conocer cápsulas tragables con liberación de fármacos, y en la patente WO2010/7093834 se da a conocer la administración de insulina a través de la piel como agente sólido. Por lo tanto, existe una necesidad de un mejor método para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

[0006] Algunas realizaciones de la invención proporcionan dispositivos, sistemas, kits y métodos para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos a diversas ubicaciones en el cuerpo. En muchas realizaciones se proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos dentro del tubo gastrointestinal (GI). Determinadas realizaciones proporcionan un dispositivo tragable como, por ejemplo, una cápsula para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino delgado u otra pared de órganos GI. Las realizaciones de la invención resultan particularmente útiles para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos que se absorben mal, apenas se toleran y/o se degradan en el tubo GI. Además, las realizaciones de la invención se pueden utilizar para administrar fármacos que previamente solo se podían administrar o se administraban preferentemente por vía intravenosa u otra forma de administración por vía parenteral, incluidas diversas formas inyectadas de manera no vascular, como por vía intramuscular o subcutánea.

[0007] En un aspecto de la invención, la invención proporciona un preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una pared del tubo intestinal, donde el preparado comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de al menos un agente terapéutico. El preparado tiene una forma y consistencia del material para estar contenido en la cápsula tragable u otro dispositivo, y administrarse a partir de la cápsula hacia el interior de la pared intestinal para liberar la dosis de agente terapéutico desde el interior de la pared intestinal.

[0008] En otra realización, la invención proporciona un preparado de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de una pared del tubo intestinal, como la pared del intestino delgado, donde el preparado comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de al menos un agente terapéutico. El preparado está configurado para estar contenido en una cápsula tragable y acoplado operativamente a un accionador, un globo expansible u otro dispositivo que tiene una primera configuración y una segunda configuración. El preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración, y avanza fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración para administrar el agente terapéutico hacia el interior de la pared intestinal.

[0009] En otras realizaciones, la invención proporciona un método para administrar un agente terapéutico hacia el interior de la pared del intestino delgado, lo que comprende tragarse un dispositivo de administración de fármacos que comprende una cápsula, un accionador y una realización del preparado de agentes terapéuticos. El accionador es sensible a una condición en el intestino delgado, como el pH, para accionar la administración del preparado de agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino delgado. En determinadas realizaciones, el accionador puede comprender un elemento de liberación o un recubrimiento en la cápsula que se degrada mediante un pH seleccionado en el intestino delgado. Una vez degradado, el elemento o recubrimiento inicia la administración del preparado de agentes terapéuticos mediante uno o más medios de administración, como mediante la expansión de uno o más globos que están acoplados operativamente a miembros de penetración en el tejido que contienen el preparado de agentes terapéuticos y están configurados para penetrar y ser avanzados hacia el interior de la pared intestinal cuando el globo se expande. Una vez los miembros de penetración en el tejido están en la pared intestinal, estos se degradan para liberar el agente terapéutico al torrente sanguíneo. Debido a que el preparado de agentes terapéuticos se administra directamente hacia el interior de la pared del intestino delgado, el período de tiempo para alcanzar la concentración máxima de agente terapéutico en el torrente sanguíneo u otra ubicación del organismo (a la que se hace referencia en la presente memoria como C_{max}) es más corto que el período de tiempo correspondiente para alcanzar dicha concentración máxima cuando el agente terapéutico se inyecta al organismo de manera no vascular, como mediante inyección intramuscular o subcutánea. En diversas realizaciones, el período de tiempo para alcanzar la C_{max} mediante la introducción del preparado terapéutico en la pared intestinal con una o más realizaciones de la invención (como una realización del dispositivo tragable) puede ser un 80%, un 50%, un 30%, un 20% o incluso un 10% del período de tiempo para alcanzar una C_{max} mediante el uso de una inyección no vascular del agente terapéutico. En otras realizaciones, la C_{max} alcanzada mediante la introducción del preparado terapéutico en la pared intestinal utilizando una o más realizaciones de la invención, como una realización del dispositivo tragable, puede ser mayor que una C_{max} alcanzada cuando se toma una forma convencional por vía oral del agente terapéutico (por ejemplo, una píldora) en la que el agente terapéutico no se introduce en la pared intestinal. En diversas realizaciones, la C_{max} alcanzada mediante la introducción del preparado terapéutico en la pared intestinal utilizando una o más realizaciones de la invención (como una realización del dispositivo tragable) puede ser 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces más elevada que cuando el agente terapéutico se administra en una píldora u otra forma por vía oral. En otras realizaciones relacionadas, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo del agente terapéutico con una $t_{1/2}$ seleccionable, que es el período de tiempo requerido para que la

concentración de agente terapéutico en el torrente sanguíneo u otra ubicación del organismo alcance la mitad de su valor de $C_{\max}$ original tras haber alcanzado la $C_{\max}$. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

5 [0010] En un aspecto, la invención proporciona un dispositivo tragable para administrar un fármaco u otro
preparado de agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino grueso o delgado, u otro órgano del tubo
gastrointestinal. El dispositivo comprende una cápsula dimensionada para que se pueda tragar y pasar a través del
10 tubo gastrointestinal, un alineador desplegable posicionado dentro de la cápsula para alinear un eje longitudinal de la
cápsula con un eje longitudinal del intestino delgado, un mecanismo de administración para administrar el agente
terapéutico hacia el interior de la pared intestinal y un miembro de despliegue para desplegar el alineador o los
alineadores, o el mecanismo de administración. La pared de la cápsula se puede degradar mediante el contacto con
líquidos del tubo GI, pero también puede incluir un recubrimiento o capa externa que solo se degrada en el pH más
15 elevado del intestino delgado, y sirve para proteger la pared de la cápsula subyacente frente a la degradación en el
estómago antes de que la cápsula alcance el intestino delgado, en cuyo momento se inicia la administración del
fármaco mediante la degradación del recubrimiento. Cuando se usan, dichos materiales permiten la administración
selectiva de un agente terapéutico en una porción seleccionada del tubo intestinal como, por ejemplo, el intestino
delgado. Entre los recubrimientos externos adecuados se pueden incluir diversos recubrimientos entéricos como, por
ejemplo, diversos copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo.

20 [0011] Otra realización de la cápsula incluye al menos un tubo de guía, uno o más miembros de penetración en
el tejido posicionados en el tubo de guía o los tubos de guía, un miembro de administración y un mecanismo de
accionamiento. El miembro de penetración en el tejido por lo general comprenderá una aguja hueca u otra estructura
similar, y tendrá una luz y un extremo de penetración en el tejido para penetrar una profundidad seleccionable en la
pared intestinal. En diversas realizaciones, el dispositivo puede incluir un segundo y un tercer miembro de penetración
25 en el tejido, aunque también se contemplan números adicionales. Cada uno de los miembros de penetración en el
tejido pueden incluir el mismo fármaco o un fármaco distinto. En realizaciones preferidas que tienen múltiples miembros
de penetración en el tejido, los miembros de penetración en el tejido pueden estar distribuidos simétricamente
alrededor del perímetro de la cápsula para anclar la cápsula en la pared intestinal durante la administración del
fármaco. En algunas realizaciones, la totalidad o una porción del miembro de penetración en el tejido (por ejemplo, el
30 extremo del miembro de penetración en el tejido) pueden estar fabricadas a partir del propio preparado farmacológico.
En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el preparado farmacológico puede tener una estructura de
en forma de aguja o de dardo (con o sin púas) configurada para penetrar y ser retenida en la pared intestinal.

[0012] El miembro de penetración en el tejido puede estar fabricado a partir de diversos materiales
35 biodegradables (por ejemplo, APLG, maltosa u otro glúcido) para degradarse dentro del intestino delgado y, por lo
tanto, proporcionar un mecanismo de seguridad para separar el miembro de penetración en el tejido de la pared
intestinal en caso de que este componente quedara retenido en la pared intestinal. Además, en estas realizaciones y
otras realizaciones relacionadas, se pueden fabricar porciones seleccionables de la cápsula a partir de dichos
materiales biodegradables para permitir que todo el dispositivo se degrade de forma controlada en piezas más
40 pequeñas. Dichas realizaciones facilitan el paso y la excreción de los dispositivos a través del tubo GI. En determinadas
realizaciones, la cápsula puede incluir juntas de material biodegradable que se degradan de manera controlada a
fin de producir piezas de la cápsula de un tamaño y forma seleccionables para facilitar el paso a través del tubo GI.
Las juntas se pueden pretensar, perforar o tratar de otra manera para acelerar su degradación. El concepto de usar
juntas biodegradables para producir una degradación controlada de un dispositivo tragable en el tubo GI también se
45 puede aplicar a otros dispositivos tragables como, por ejemplo, cámaras tragables para facilitar el paso a través del
tubo GI y reducir la probabilidad de que un dispositivo se atore en el tubo GI.

[0013] El miembro de administración está configurado para avanzar el fármaco desde la cápsula a través de la
50 luz del miembro de penetración en el tejido y hacia el interior de la pared intestinal. Por lo general, al menos una
porción del miembro de administración se puede avanzar dentro de la luz del miembro de penetración en el tejido. El
miembro de administración puede tener un pistón o una estructura similar dimensionada para caber dentro de la luz
del miembro de administración. El extremo distal del miembro de administración (el extremo que se avanza hacia el
interior del tejido) puede tener un elemento de émbolo que avanza el fármaco dentro de la luz del miembro de
penetración en el tejido y que también forma un cierre con la luz. El elemento de émbolo puede ser una parte integrante
55 del miembro de administración o estar fijado a este. Preferentemente, el miembro de administración está configurado
para desplazarse una distancia fija dentro de la luz de una aguja para administrar una dosis fija o medida de fármaco
hacia el interior de la pared intestinal. Esto se puede lograr mediante uno o más de la selección del diámetro del
miembro de administración (por ejemplo, el diámetro puede presentar un ahusamiento distal), el diámetro del miembro
de penetración en el tejido (que puede presentar un estrechamiento en su extremo distal), el uso de un tope y/o el
60 mecanismo de accionamiento. Para las realizaciones del dispositivo que tiene un miembro de penetración en el tejido
fabricado a partir de fármaco (por ejemplo, un dardo de fármaco), el miembro de administración está adaptado para
avanzar el dardo fuera de la cápsula y hacia el interior del tejido.

[0014] El miembro de penetración en el tejido se puede configurar para la administración de formas líquidas,
65 semilíquidas o sólidas del fármaco, o combinaciones de las tres. Las formas sólidas del fármaco pueden incluir tanto
polvo como pelets. Las formas semilíquidas pueden incluir una suspensión o una pasta. El fármaco puede estar

contenido dentro de una cavidad de la cápsula, o para las formas líquidas o semilíquidas, dentro de un depósito cerrado. En algunas realizaciones, la cápsula puede incluir un primer, un segundo o un tercer fármaco (o más). Dichos fármacos pueden estar contenidos dentro de la luz del miembro de penetración en el tejido (para sólidos o polvos) o en depósitos independientes dentro del cuerpo de la cápsula.

[0015] El mecanismo de accionamiento se puede acoplar al miembro de penetración en el tejido o al miembro de administración, o a ambos. El mecanismo de accionamiento está configurado para avanzar el miembro de penetración en el tejido una distancia seleccionable hacia el interior de la pared intestinal, así como avanzar el miembro de administración para administrar el fármaco y, a continuación, retirar el miembro de penetración en el tejido de la pared intestinal. En diversas realizaciones, el mecanismo de accionamiento puede comprender un mecanismo precargado con resorte que está configurado para ser liberado mediante el elemento de liberación. Entre los resortes adecuados se pueden incluir tanto los resortes helicoidales (incluidos los resortes con forma cónica) como los resortes de láminas, aunque también se contemplan otras estructuras con resorte. En realizaciones concretas, el resorte puede tener forma de cono para reducir la longitud del resorte en el estado comprimido incluso hasta el punto en que la longitud del resorte en estado comprimido es aproximadamente el grosor de varios resortes helicoidales (por ejemplo, dos o tres) o únicamente un resorte helicoidal.

[0016] En realizaciones concretas, el mecanismo de accionamiento comprende un resorte, un primer convertidor de movimiento, un segundo convertidor de movimiento y un miembro de rastreo. El elemento de liberación se acopla al resorte para retener el resorte en un estado comprimido de manera que la degradación del elemento de liberación libere el resorte. El primer convertidor de movimiento está configurado para convertir el movimiento del resorte con el fin de avanzar y retirar el elemento de penetración en el tejido hacia el interior y el exterior del tejido. El segundo convertidor de movimiento está configurado para convertir el movimiento del resorte con el fin de avanzar el miembro de administración hacia el interior de la luz del miembro de penetración en el tejido. El resorte empuja los convertidores de movimiento, y se montan sobre una varilla u otro miembro de rastreo que sirve para guiar la trayectoria de los convertidores. Estos se acoplan al miembro de penetración en el tejido y/o al miembro de administración (directa o indirectamente) para producir el movimiento deseado. Estos están convenientemente configurados para convertir el movimiento del resorte a lo largo de su eje longitudinal en un movimiento ortogonal del miembro de penetración en el tejido y/o miembro de administración, aunque también se contempla la conversión en otras direcciones. Los convertidores de movimiento pueden tener una forma de cuña, trapezoidal o curvada, aunque también se contemplan otras formas. En realizaciones concretas, el primer convertidor de movimiento puede tener una forma trapezoidal e incluir una ranura que se acopla a un perno en el miembro de penetración en el tejido que se monta en la ranura. La ranura puede tener una forma trapezoidal que imita o se corresponde de otra manera con la forma global del convertidor y que sirve para empujar el miembro de penetración en el tejido durante la porción con inclinación ascendente del trapecioide y, a continuación, tira de este hacia atrás durante la porción con inclinación descendente. En una variación, uno o ambos de los convertidores de movimiento pueden comprender una leva o un dispositivo similar a una leva que se gira mediante el resorte y que se acopla al miembro de penetración en el tejido y/o de administración.

[0017] En otras variaciones, el mecanismo de accionamiento también puede comprender un dispositivo/mecanismo electromecánico, como un solenoide o un dispositivo piezoeléctrico. En una realización, un dispositivo piezoeléctrico puede comprender un elemento piezoeléctrico conformado que tiene un estado no desplegado y un estado desplegado. Este elemento puede estar configurado para pasar al estado desplegado cuando se aplica un voltaje y, a continuación, volver al estado no desplegado cuando se retira el voltaje. Esta realización y otras realizaciones relacionadas permiten que el mecanismo de accionamiento se mueva de manera recíproca para avanzar el miembro de penetración en el tejido y, a continuación, retirarlo.

[0018] El elemento de liberación está acoplado a un mecanismo de accionamiento o a un muelle acoplado al mecanismo de accionamiento, o a ambos. En realizaciones concretas, el elemento de liberación está acoplado a un resorte posicionado dentro de la cápsula para retener el resorte en un estado comprimido. La degradación del elemento de liberación libera el resorte para accionar el mecanismo de accionamiento. En muchas realizaciones, el elemento de liberación comprende un material configurado para degradarse al ser expuesto a las condiciones químicas del intestino grueso o delgado, como el pH. Por lo general, el elemento de liberación está configurado para degradarse al ser expuesto a un pH seleccionado del intestino delgado, como, por ejemplo, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 8,0 o superior. Sin embargo, también se puede configurar para degradarse en respuesta a otras condiciones en el intestino delgado. En realizaciones concretas, el elemento de liberación puede estar configurado para degradarse en respuesta a determinadas condiciones químicas en los fluidos del intestino delgado, como las que se dan tras la ingestión de una comida (por ejemplo, una comida con un elevado contenido en grasas o proteínas).

[0019] La biodegradación del elemento de liberación debido a una o más condiciones en el intestino delgado (u otra ubicación del tubo GI) se puede lograr mediante la selección de materiales para el elemento de liberación, el grado de reticulación de esos materiales, así como el grosor y otras dimensiones de los elementos de liberación. Cantidades menores de reticulación y/o dimensiones más finas pueden aumentar la tasa de degradación, y viceversa. Los materiales adecuados para el elemento de liberación pueden comprender materiales biodegradables, como diversos materiales entéricos que están configurados para degradarse al ser expuestos a un pH más elevado u a otras condiciones en el intestino delgado. Los materiales entéricos pueden estar copolimerizados o, si no, mezclados con

uno o más polímeros para obtener varias propiedades materiales determinadas además de la biodegradación. Dichas propiedades pueden incluir, entre otras, la rigidez, la resistencia, la flexibilidad y la dureza.

[0020] En realizaciones concretas, el elemento de liberación puede comprender una película o un tapón que encaja sobre o, si no, bloquea el tubo de guía y retiene el miembro de penetración en el tejido dentro del tubo de guía. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el miembro de penetración en el tejido está acoplado a un mecanismo de accionamiento con resorte de manera que cuando el elemento de liberación se degrada lo suficiente, este libera el miembro de penetración en el tejido, que a continuación se sale del tubo de guía para penetrar en la pared intestinal. En otras realizaciones, el elemento de liberación puede estar conformado para funcionar como un pasador que sujeta el elemento de penetración en el tejido en su sitio. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el elemento de liberación puede estar ubicado en el exterior o en el interior de la cápsula. En las realizaciones del interior, la cápsula y/o los tubos de guía están configurados para permitir la entrada de fluidos intestinales en la cápsula interior con el fin de permitir la degradación del elemento de liberación.

[0021] En algunas realizaciones, el mecanismo de accionamiento se puede accionar mediante un sensor, como un sensor de pH u otro sensor químico que detecta la presencia de la cápsula en el intestino delgado y envía una señal al mecanismo de accionamiento (o a un controlador electrónico acoplado al mecanismo de accionamiento para accionar el mecanismo). Las realizaciones de un sensor de pH pueden comprender un sensor con electrodos o pueden ser un sensor mecánico como, por ejemplo, un polímero que se encoge o se expande cuando es expuesto al pH o a otras condiciones químicas del intestino delgado. En realizaciones relacionadas, un sensor expansible/contráctil también puede comprender el propio mecanismo de accionamiento mediante el uso del movimiento mecánico procedente de la expansión o la contracción del sensor.

[0022] Según otra realización para detectar que el dispositivo está en el intestino delgado (u otra ubicación del tubo GI), el sensor puede comprender un indicador de deformación u otro sensor de presión/fuerza para detectar el número de contracciones peristálticas a las que la cápsula está siendo sometida dentro de una ubicación determinada del tubo intestinal. En estas realizaciones, la cápsula está convenientemente dimensionada para ser agarrada por el intestino delgado durante una contracción peristáltica. En ubicaciones distintas dentro del tubo GI, el número de contracciones peristálticas es distinto. En el intestino delgado tienen lugar de 12 a 9 contracciones por minuto, y la frecuencia disminuye a medida que avanzamos hacia abajo a lo largo del intestino. Por lo tanto, según una o más realizaciones, la detección del número de contracciones peristálticas se puede utilizar no solo para determinar si la cápsula está en el intestino delgado, sino también para determinar la ubicación relativa dentro del intestino.

[0023] Como una alternativa o un complemento a la administración del fármaco activada internamente, en algunas realizaciones, el usuario puede activar externamente el mecanismo de accionamiento para administrar el fármaco mediante medios de RF, magnéticos u otros medios inalámbricos de transmisión de señales conocidos en la técnica. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el usuario puede usar un dispositivo de mano (por ejemplo, un dispositivo de mano de RF) que no solo incluye medios de transmisión de señales, sino también medios para informar al usuario cuando el dispositivo está en el intestino delgado u otra ubicación del tubo GI. Esta última realización se puede llevar a cabo mediante la inclusión de un transmisor de RF en el dispositivo tragable para alertar al usuario cuando el dispositivo está en el intestino delgado u otra ubicación (por ejemplo, mediante la transmisión de una entrada del sensor). El mismo dispositivo de mano también se puede configurar para alertar al usuario cuando el mecanismo de accionamiento se ha activado y el fármaco o fármacos seleccionados se han administrado. De esta manera, se proporciona al usuario una confirmación de que el fármaco se ha administrado. Esto permite al usuario tomar otros fármacos/agentes terapéuticos adecuados, así como tomar otras decisiones relacionadas (por ejemplo, para los diabéticos comer o no una comida, y qué alimentos deben comer). El dispositivo de mano también se puede configurar para que envíe una señal al dispositivo tragable con el fin de desactivar el mecanismo de accionamiento y evitar, retrasar o acelerar la administración del fármaco. Cuando se usan, dichas realizaciones permiten al usuario intervenir para prevenir, retrasar o acelerar la administración del fármaco, con base en otros síntomas y/o acciones del paciente (por ejemplo, comer una comida, decidir irse a dormir, hacer ejercicio, etc.).

[0024] El usuario también puede activar externamente el mecanismo de accionamiento transcurrido un período de tiempo seleccionado tras haberse tragado la cápsula. El período de tiempo se puede correlacionar con un tiempo de tránsito o intervalo de tiempos de tránsito habituales para que la comida se desplace a través del tubo GI del usuario a una ubicación determinada del tubo, como, por ejemplo, el intestino delgado.

[0025] Otro aspecto de las invenciones proporciona preparados de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de la pared del intestino delgado (u otra pared del tubo intestinal) por medio de las realizaciones del dispositivo tragable descrito en la presente memoria. El preparado comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de al menos un agente terapéutico. Este puede comprender un sólido, un líquido o una combinación de ambos, y puede incluir uno o más excipientes farmacéuticos. El preparado tiene una forma y consistencia del material para estar contenido en realizaciones de la cápsula tragable, administrarse a partir de la cápsula hacia el interior de la pared intestinal y degradarse dentro de la pared para liberar la dosis de agente terapéutico. El preparado también puede tener una relación de área superficial/volumen seleccionable para potenciar o, si no, controlar la velocidad de degradación del preparado en la pared del intestino delgado u otra luz corporal. En diversas realizaciones, el preparado puede estar configurado para estar acoplado a un accionador como un elemento de liberación o un mecanismo de

accionamiento que tiene una primera configuración en la que el preparado está contenido en la cápsula y una segunda configuración en la que el preparado es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared del intestino delgado. La dosis del fármaco u otro agente terapéutico en el preparado se puede ajustar reduciéndola con respecto a la que se necesitaría para los métodos convencionales de administración por vía oral, de manera que los posibles efectos secundarios producidos por el fármaco se puedan reducir.

[0026] Por lo general, aunque no necesariamente, el preparado estará conformado y, si no, configurado para ser contenido en la luz de un miembro de penetración en el tejido, como una aguja hueca que está configurada para ser avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared del intestino delgado. El propio preparado puede comprender un miembro de penetración en el tejido configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared del intestino delgado u otra luz del tubo intestinal.

[0027] Otro aspecto de la invención proporciona métodos para la administración de fármacos y agentes terapéuticos hacia el interior de las paredes del tubo GI mediante las realizaciones de los dispositivos tragables para la administración de fármacos. Dichos métodos se pueden utilizar para la administración de cantidades eficaces desde el punto de vista terapéutico de diversos fármacos y otros agentes terapéuticos. Entre estos se incluyen varios péptidos de gran tamaño y proteínas que de otro modo requerirían una inyección, debido a su degradación química en el estómago, por ejemplo, la hormona del crecimiento, la hormona paratiroidea, la insulina, los interferones y otros compuestos similares. Entre los fármacos y otros agentes terapéuticos que se pueden administrar mediante las realizaciones de la invención se incluyen diversos agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, interferón), antibióticos, antivíricos, insulina y compuestos relacionados, péptidos análogos al glucagón (por ejemplo, GLP-1, exenatida), hormonas paratiroideas, hormonas del crecimiento (por ejemplo, IFG y otros factores del crecimiento), anticonvulsivos, inmunodepresores y antiparasitarios, como, por ejemplo, diversos antipalúdicos. La pauta posológica del fármaco en concreto se puede ajustar en función del peso del paciente, la edad del paciente, la afección u otro parámetro.

[0028] En diversas realizaciones de métodos, se pueden utilizar realizaciones del dispositivo tragable para la administración de fármacos con el fin de administrar una pluralidad de fármacos para el tratamiento de múltiples afecciones o para el tratamiento de una afección determinada (por ejemplo, una mezcla de inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH/SIDA). Cuando se usan, dichas realizaciones permiten que un paciente no necesite tomar múltiples medicamentos para una afección o afecciones determinadas. Asimismo, estas proporcionan un medio para facilitar que un régimen de dos o más fármacos se administre y se absorba hacia el interior del intestino delgado y, por lo tanto, en el torrente sanguíneo a aproximadamente el mismo tiempo. Debido a diferencias en la composición química, el peso molecular, etc., los fármacos se pueden absorber a través de la pared intestinal a velocidades distintas, lo que da lugar a curvas de distribución farmacocinética distintas. Las realizaciones de la invención abordan este problema mediante la inyección de mezclas del fármaco deseado a aproximadamente el mismo tiempo. Esto a su vez mejora la farmacocinética y, por lo tanto, la eficacia de la mezcla seleccionada de fármacos.

[0029] Más abajo se describen más exhaustivamente otros pormenores de estas y otras realizaciones y aspectos de la invención, con referencia a las figuras anexas de los dibujos. La invención está definida únicamente por las reivindicaciones anexas, mientras que la descripción con realizaciones y ejemplos tiene por objeto ilustrar la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0030] La Figura 1a es una vista lateral en la que se muestra una realización de un dispositivo tragable para la administración de fármacos.

[0031] La Figura 1b es una vista lateral en la que se muestra una realización de un sistema que incluye un dispositivo tragable para la administración de fármacos.

[0032] La Figura 1c es una vista lateral en la que se muestra una realización de un kit que incluye un dispositivo tragable para la administración de fármacos y un juego de instrucciones de uso.

[0033] La Figura 1d es una vista lateral en la que se muestra una realización de un dispositivo tragable para la administración de fármacos que incluye un depósito de fármacos.

[0034] La Figura 2 es una vista lateral en la que se ilustra una realización del dispositivo tragable para la administración de fármacos que tiene un mecanismo de accionamiento con resorte para avanzar los miembros de penetración en el tejido hacia el interior del tejido.

[0035] La Figura 3 es una vista lateral en la que se ilustra una realización del dispositivo tragable para la administración de fármacos que tiene un mecanismo de accionamiento con resorte que tiene un primer convertidor de movimiento.

[0036] La Figura 4 es una vista lateral en la que se ilustra una realización del dispositivo tragable para la administración de fármacos que tiene un mecanismo de accionamiento con resorte que tiene un primer y un segundo convertidor de movimiento.

[0037] La Figura 5 es una vista en perspectiva en la que se ilustra el acoplamiento del primer y segundo convertidores de movimiento con el miembro de penetración en el tejido y los miembros de administración.

5 [0038] La Figura 6 es una vista en sección transversal en la que se ilustra una realización del dispositivo tragable para la administración de fármacos que tiene un único miembro de penetración en el tejido y un mecanismo de accionamiento para avanzar el miembro de penetración en el tejido.

10 [0039] La Figura 7a es una vista en sección transversal en la que se ilustra una realización del dispositivo tragable para la administración de fármacos que tiene múltiples miembros de penetración en el tejido y un mecanismo de accionamiento para avanzar los miembros de penetración en el tejido.

15 [0040] La Figura 7b es una vista en sección transversal en la que se ilustra el despliegue de los miembros de penetración en el tejido de la realización de la Figura 7a para administrar la medicación en un sitio de administración y anclar el dispositivo en la pared intestinal durante la administración.

20 [0041] Las Figuras 8a-8c son vistas laterales en las que se ilustra el posicionamiento del dispositivo de administración de fármacos en el intestino delgado y el despliegue de los miembros de penetración en el tejido para administrar el fármaco; en la Figura 8a se muestra el dispositivo en el intestino delgado antes de un despliegue de los miembros de penetración en el tejido con el elemento de liberación intacto; en la Figura 8b se muestra el dispositivo en el intestino delgado con el elemento de liberación degradado y los elementos de penetración en el tejido desplegados; y en la Figura 8c se muestra el dispositivo en el intestino delgado con los elementos de penetración en el tejido retraídos y el fármaco administrado.

25 [0042] En la Figura 9a se muestra una realización de un dispositivo tragable para la administración de fármacos que incluye una cápsula que tiene juntas biodegradables posicionadas para producir la degradación controlada de la cápsula en el tubo GI.

30 [0043] En la Figura 9b se muestra la realización de la Figura 9a una vez se ha degradado en el tubo GI en piezas más pequeñas.

[0044] En la Figura 10 se muestra una realización de una cápsula que tiene juntas biodegradables, incluidos poros y/o perforaciones para acelerar la biodegradación de la cápsula.

35 [0045] La Figura 11 es una vista lateral en la que se ilustra el uso de una realización de un dispositivo tragable para la administración de fármacos que incluye el tránsito del dispositivo en el tubo GI y el funcionamiento del dispositivo para administrar el fármaco.

40 [0046] Las Figuras 12a y 12b son vistas laterales en las que se ilustra una realización de una cápsula para el dispositivo tragable para la administración de fármacos que incluye un tapón y un cuerpo revestido con recubrimientos biodegradables sensibles al pH, en la Figura 12a se muestra la cápsula en un estado sin montar y en la Figura 12b se muestra en un estado montado.

45 [0047] En las Figuras 13a y 13b se ilustran realizaciones de montajes con múltiples globos sin plegar que contienen un globo de despliegue, un globo alineador, un globo de administración y tubos conectores surtidos; en la Figura 13a se muestra una realización del montaje para una configuración con una sola cúpula del globo de despliegue; y en la Figura 13b se muestra una realización del montaje para una configuración con cúpula doble del globo de despliegue; y

50 [0048] La Figura 13c es una vista en perspectiva en la que se ilustran realizaciones de una configuración de globos anidados que se puede utilizar para una o más realizaciones de los globos descritos en la presente memoria, incluido el globo alineador.

55 [0049] Las Figuras 14a-14c son vistas laterales en las que se ilustran realizaciones de un globo de despliegue con múltiples compartimentos; en la Figura 14a se muestra el globo en un estado no insuflado con la válvula de separación cerrada; en la Figura 14b se muestra el globo con la válvula abierta y el mezclado de los reactivos químicos; y en la Figura 14c se muestra el globo en un estado insuflado.

60 [0050] Las Figuras 15a-15g son vistas laterales en las que se ilustra un método para el plegado del montaje con múltiples globos, la configuración de plegado en cada figura es aplicable tanto a la configuración del globo desplegable de una sola cúpula como a la del globo desplegable de doble cúpula, a excepción de la Figura 15c, que corresponde a un paso de plegado específico para las configuraciones de doble cúpula; la Figura 15d, que corresponde al paso final de plegado específico para las configuraciones de doble cúpula; la Figura 15e, que corresponde a un paso de plegado específico para las configuraciones de una sola cúpula; y las Figuras 15f y 15g, que son vistas ortogonales que corresponden al paso final de plegado específico para las configuraciones de una sola cúpula.

65

[0051] Las Figuras 16a y 16b son vistas ortogonales en las que se ilustran realizaciones del montaje final de múltiples globos plegados con el montaje de administración fijado.

[0052] Las Figuras 17a y 17b son vistas ortogonales transparentes en las que se ilustran realizaciones del montaje final de múltiples globos plegados introducido en la cápsula.

[0053] La Figura 18a es una vista lateral de una realización del miembro de penetración en el tejido.

[0054] La Figura 18b es una vista desde abajo de una realización del miembro de penetración en el tejido en la que se ilustra la colocación de los elementos de retención en el tejido.

[0055] La Figura 18c es una vista lateral de una realización del miembro de penetración en el tejido que tiene una punta de trócar y un vástago con ahusamiento inverso.

[0056] La Figura 18d es una vista lateral de una realización del miembro de penetración en el tejido que tiene una sección independiente que contiene fármacos.

[0057] Las Figuras 18e y 8f son vistas laterales que muestran el montaje de una realización de un miembro de penetración en el tejido que tiene una sección conformada que contiene fármacos. En la Figura 18e se muestra el miembro de penetración en el tejido y la sección conformada que contiene fármacos antes del montaje; y en la Figura 18f, tras el montaje.

[0058] En la Figura 19 se proporciona un surtido de vistas de los componentes y los pasos utilizados para montar una realización del montaje de administración.

[0059] Las Figuras 20a-20i se proporciona un surtido de vistas que ilustran un método de funcionamiento del dispositivo tragable para administrar la medicación en la pared intestinal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0060] Las realizaciones de la invención proporcionan dispositivos, sistemas y métodos para la administración de medicamentos en diversas ubicaciones del cuerpo. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «medicación» se refiere a un preparado medicinal en cualquier forma que puede incluir fármacos u otros agentes terapéuticos, así como uno o más excipientes farmacéuticos. Muchas realizaciones proporcionan un dispositivo tragable para la administración de la medicación en el tubo GI. En determinadas realizaciones se proporciona un dispositivo tragable como, por ejemplo, una cápsula para la administración de medicamentos en la pared del intestino delgado u otro órgano GI. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «tubo GI» hace referencia al esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el ano, mientras que el término «tubo intestinal» hace referencia al intestino grueso y delgado. Diversas realizaciones de la invención se pueden configurar y disponer para la administración de la medicación tanto en el tubo intestinal como en la totalidad del tubo GI.

[0061] Haciendo referencia ahora a las Figuras 1-11, una realización de un dispositivo 10 para la administración de la medicación 100 a un sitio de administración DS en el tubo intestinal, como la pared del intestino delgado, comprende una cápsula 20 que incluye al menos un tubo de guía 30, uno o más miembros de penetración en el tejido 40 posicionados o, si no, avanzables en el tubo de guía o tubos de guía, un miembro de administración 50, un mecanismo de accionamiento 60 y un elemento de liberación 70. La medicación 100, a la que también se hace referencia en la presente memoria como el preparado 100, por lo general comprende al menos un fármaco o un agente terapéutico 101, y puede incluir uno o más excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica. De manera colectiva, uno o más de los miembros de administración 50 y el mecanismo 60 pueden comprender un medio para la administración de la medicación 100 hacia el interior de una pared del tubo intestinal. Otro medio de administración contemplado en la presente memoria incluye uno o más globos expansibles (por ejemplo, el globo de administración 172) u otro dispositivo/miembro expansible descritos en la presente memoria.

[0062] El dispositivo 10 se puede configurar para la administración de formas líquidas, semilíquidas o sólidas de la medicación 100, o de las tres. Las formas sólidas de la medicación/preparado 100 pueden incluir tanto polvo como un pelet. Las formas semilíquidas pueden incluir una suspensión o una pasta. Independientemente de la forma, el preparado 100 convenientemente posee una forma y consistencia de material que permite que la medicación avance fuera del dispositivo, hacia el interior de la pared intestinal (u otra pared luminal del tubo GI) y, a continuación, se degrade en la pared intestinal para liberar el fármaco u otro agente terapéutico 101. La consistencia del material puede incluir uno o más de la dureza, la porosidad y la solubilidad del preparado (en fluidos corporales). La consistencia del material se puede lograr mediante uno o más de lo siguiente: i) la fuerza de compactación utilizada para fabricar el preparado; ii) el uso de uno o más disgregantes farmacéuticos conocidos en la técnica; iii) el uso de otros excipientes farmacéuticos; iv) el tamaño de partícula y la distribución del preparado (por ejemplo, partículas micronizadas); y v) el uso de micronización y otros métodos de formación de partículas conocidos en la técnica. Las formas adecuadas para el preparado 100 pueden incluir formas cilíndricas, cúbicas, rectangulares, cónicas, esféricas, hemisféricas y combinaciones de estas. Asimismo, la forma se puede seleccionar para definir un área superficial y un volumen

concretos del preparado 100 y, por lo tanto, la relación entre ambos. La relación área superficial/volumen puede, a su vez, utilizarse para alcanzar una tasa seleccionada de degradación dentro de la pared intestinal u otra pared luminal dentro del tubo GI. Se pueden utilizar relaciones más elevadas (por ejemplo, cantidades más grandes de área superficial por unidad de volumen) para alcanzar tasas de degradación más rápidas y viceversa. En realizaciones concretas, la relación área superficial/volumen puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 100:1, con realizaciones específicas de 2:1, 5:1, 20:1, 25:1, 50:1 y 75:1. El preparado/la medicación 100 por lo general estarán preenvasados dentro de una luz 44 de miembros de penetración en el tejido 40, pero también pueden estar contenidos en otra ubicación dentro de un interior 24 de la cápsula 20, o en el caso de un líquido o semilíquido, dentro de un depósito cerrado 27. La medicación puede estar preconformada para caber en el interior de la luz o estar envasada, por ejemplo, en forma de polvo. Por lo general, el dispositivo 10 estará configurado para administrar un único fármaco 101 como parte de la medicación 100. Sin embargo, en algunas realizaciones, el dispositivo 10 puede estar configurado para la administración de múltiples fármacos 101, incluidos un primer, un segundo o un tercer fármaco que pueden estar combinados en una única medicación o en múltiples medicaciones 100. Para realizaciones que tienen múltiples medicaciones/fármacos, las medicaciones pueden estar contenidas en miembros de penetración en el tejido 40 independientes, o dentro de compartimentos o depósitos 27 independientes dentro de la cápsula 20. En otra realización, una primera dosis 102 de la medicación 100 que contiene un primer fármaco 101 puede estar envasada dentro del miembro o los miembros de penetración 40, y una segunda dosis 103 de la medicación 100 (que contiene el mismo fármaco o un fármaco 101 diferente) puede revestir la superficie 25 de la cápsula tal y como se muestra en la realización de la Figura 1b. Los fármacos 101 en las dos dosis de medicación 102 y 103 pueden ser iguales o diferentes. De este modo, se puede lograr una liberación farmacocinética bimodal del mismo fármaco o de fármacos diferentes. La segunda dosis 103 de medicación 100 puede tener un recubrimiento entérico 104 para garantizar que se libera en el intestino delgado y también para lograr una liberación temporizada de la medicación 100. El recubrimiento entérico 104 puede incluir uno o más recubrimientos entéricos descritos en la presente memoria o conocidos en la técnica.

[0063] Un sistema 11 para la administración de la medicación 100 en la pared del intestino delgado u otra ubicación dentro del tubo GI puede comprender el dispositivo 10, que contiene una o más medicaciones 100 para el tratamiento de una afección o afecciones seleccionadas. En algunas realizaciones, el sistema puede incluir un dispositivo de mano 13, descrito en la presente memoria, para comunicarse con el dispositivo 10 tal y como se muestra en la realización de la Figura 1b. El sistema 11 también se puede configurar como un kit 14, incluidos el sistema 11 y un juego de instrucciones de uso 15, que se embalan en el envase 12, tal y como se muestra en la realización de la Figura 1c. Las instrucciones pueden indicar al paciente cuando tomarse el dispositivo 10 con respecto a uno o más acontecimientos como, por ejemplo, la ingestión de una comida o una medición de parámetros fisiológicos como, por ejemplo, la glucosa en sangre, el colesterol, etc. En dichas realizaciones, el kit 14 puede incluir múltiples dispositivos 10 que contienen un régimen de medicaciones 100 para un período seleccionado de administración, por ejemplo, un día, una semana o múltiples semanas dependiendo de la afección que se ha de tratar.

[0064] La cápsula 20 está dimensionada para que se pueda tragar y pueda pasar a través del tubo intestinal. El tamaño también se puede ajustar dependiendo de la cantidad de fármaco que se ha de administrar, así como el peso del paciente, y aplicaciones en adultos frente a pediátricas. La cápsula 20 incluye un volumen interior 24 y una superficie exterior 25 que tiene una o más aberturas 26 dimensionadas en función de los tubos de guía 30. Además de los otros componentes del dispositivo 10 (por ejemplo, el mecanismo de accionamiento, etc.), el volumen interior puede incluir uno o más compartimentos o depósitos 27. Una o más porciones de la cápsula 20 se pueden fabricar a partir de diversos polímeros biocompatibles conocidos en la técnica, incluidos diversos polímeros biodegradables que en una realización preferida puede comprender APLG (ácido poliláctico-co-glicólico). Otros materiales biodegradables adecuados incluyen diversos materiales entéricos descritos en la presente memoria, así como lactida, glicólido, ácido láctico, ácido glicólico, *p*-dioxanona, caprolactona, carbonato de trimetileno, caprolactona, mezclas y copolímeros de los mismos. Tal y como se describe en más detalle en la presente memoria, en diversas realizaciones, la cápsula 20 puede incluir juntas 22 de material biodegradable para degradarse de manera controlada en piezas más pequeñas 23 que pasan más fácilmente a través del tubo intestinal. Además, en diversas realizaciones, la cápsula puede incluir diversos materiales radiopacos o ecogénicos para la localización del dispositivo mediante fluoroscopia, ecografía u otra modalidad de pruebas de diagnóstico por la imagen. En realizaciones específicas, todas o una porción de la cápsula pueden incluir marcadores radiopacos/ecogénicos 20m, tal y como se muestra en la realización de las Figuras 1a y 1b. Cuando se usan, dichos materiales no solo permiten la localización del dispositivo 10 en el tubo GI, sino también la determinación de los tiempos de tránsito del dispositivo a través del tubo GI.

[0065] En realizaciones preferidas, los miembros de penetración en el tejido 40 están posicionados dentro de los tubos de guía 30, que sirven para guiar y facilitar el avance de los miembros 40 hacia el interior del tejido, como la pared del intestino delgado u otra porción del tubo GI. Los miembros de penetración en el tejido 40 por lo general comprenderán una aguja hueca u otra estructura similar, y tendrán una luz 44 y un extremo de penetración en el tejido 45 para penetrar una profundidad seleccionable en la pared intestinal IW. El miembro 40 también puede incluir un perno 41 para acoplarse a un convertidor de movimiento 90 descrito en la presente memoria. La profundidad de la penetración se puede controlar mediante la longitud del miembro 40, la configuración del convertidor de movimiento 90 descrito en la presente memoria, así como la colocación de un tope o una brida 40s en el miembro 40 que puede, en una realización, corresponder al perno 41 descrito en la presente memoria. La medicación 100 por lo general se administrará hacia el interior del tejido a través de la luz 44. En muchas realizaciones, la luz 44 está preenvasada con

la medicación 100 deseada, que se avanza fuera de la luz utilizando el miembro de administración 50 u otros medios de avance (por ejemplo, mediante medios de fuerza aplicada a una realización abatible del miembro 40). Como alternativa, la medicación 100 se puede avanzar hacia el interior de la luz 44 desde otra ubicación/compartimento en la cápsula 20. En algunas realizaciones, la totalidad o una porción del miembro de penetración en el tejido 40 pueden estar fabricadas a partir de la propia medicación 100. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, la medicación puede tener una estructura de aguja o similar a un dardo (con o sin púas) configurada para penetrar y ser retenida en la pared intestinal, como la pared del intestino delgado. El dardo puede estar dimensionado y conformado en función de la medicación, la dosis y la profundidad deseada de penetración en la pared intestinal. La medicación 100 puede estar conformada en dardos, pelets u otras formas utilizando diversos métodos de moldeo por compresión conocidos en la técnica farmacéutica.

[0066] En diversas realizaciones, el dispositivo 10 puede incluir un segundo 42 y un tercer 43 miembro de penetración en el tejido 40, tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 7a y 7b., aunque también se contemplan números adicionales. Cada uno de los miembros de penetración en el tejido 40 se pueden utilizar para administrar la misma o una medicación 100 distinta. En realizaciones preferidas, los miembros de penetración en el tejido 40 pueden estar sustancialmente distribuidos simétricamente alrededor del perímetro 21 de la cápsula 20 con el fin de anclar la cápsula en la pared intestinal IW durante la administración de los medicamentos 100. Anclar la cápsula 20 de esta manera reduce la probabilidad de que la cápsula se desaloje o se mueva debido a las contracciones peristálticas que tienen lugar durante la administración de la medicación. En realizaciones concretas, la cantidad de fuerza de anclaje se puede ajustar a las fuerzas que se suelen aplicar durante la contracción peristáltica del intestino delgado. El anclaje además se puede facilitar mediante la configuración de algunos o todos los miembros de penetración en el tejido 40 para que tengan una forma curvada o acodada.

[0067] El miembro de administración 50 está configurado para avanzar la medicación 100 a través de la luz 44 del miembro de penetración en el tejido y hacia el interior de la pared intestinal IW. Por consiguiente, al menos una porción del miembro de administración 50 se puede avanzar dentro de la luz 44 del miembro de penetración en el tejido y, por lo tanto, el miembro 50 tiene un tamaño y una forma (por ejemplo, una forma similar a un pistón) configurada para caber dentro de la luz 44 del miembro de administración.

[0068] En algunas realizaciones, el extremo distal 50d del miembro de administración (el extremo que se avanza hacia el interior del tejido) puede tener un elemento de émbolo 51 que avanza la medicación dentro de la luz 44 del miembro de penetración en el tejido y también forma un cierre con la luz. El elemento de émbolo 51 puede ser parte integrante del miembro de administración 50 o estar fijado a este. Preferentemente, el miembro de administración 50 está configurado para desplazarse una distancia fija dentro de la luz de una aguja 44 para administrar una dosis fija o medida de fármaco en la pared intestinal IW. Esto se puede lograr mediante uno o más de las selecciones del diámetro del miembro de administración (por ejemplo, el diámetro puede presentar un ahusamiento distal), el diámetro del miembro de penetración en el tejido (que puede presentar un estrechamiento en su extremo distal), el uso de un tope y/o el mecanismo de accionamiento. Sin embargo, en algunas realizaciones, la carrera o la distancia de desplazamiento del miembro 50 se puede ajustar *in situ* en respuesta a diversos factores, como una o más condiciones percibidas en el tubo GI. El ajuste *in situ* se puede lograr por medio del uso de un recurso lógico 29 (incluido el controlador 29c) acoplado a una realización electromecánica de un mecanismo de accionamiento 60. Esto permite la administración de una dosis variable de medicación y/o la variación de la distancia la medicación se inyecta en la pared intestinal.

[0069] El mecanismo de accionamiento 60 se puede acoplar al miembro de penetración en el tejido 40 o al miembro de administración 50, o a ambos. El mecanismo de accionamiento está configurado para avanzar el miembro de penetración en el tejido 40 una distancia seleccionable hacia el interior de la pared intestinal IW, así como para avanzar el miembro de administración para administrar la medicación 100 y, a continuación, retirar el miembro de penetración en el tejido de la pared intestinal. En diversas realizaciones, el mecanismo de accionamiento 60 puede comprender un mecanismo con resorte que está configurado para ser liberado mediante el elemento de liberación 70. Entre los resortes adecuados 80 se pueden incluir tanto los resortes helicoidales (incluidos resortes con forma cónica) como los resortes de láminas, aunque también se contemplan otras estructuras con resorte. En realizaciones concretas, el resorte 80 puede tener una forma sustancialmente de cono para reducir la longitud del resorte en el estado comprimido incluso hasta el punto en que la longitud del resorte en estado comprimido equivale aproximadamente al grosor de varios resortes helicoidales (por ejemplo, dos o tres) o únicamente un resorte helicoidal.

[0070] En realizaciones concretas, el mecanismo de accionamiento 60 puede comprender un resorte 80, un primer convertidor de movimiento 90, y un segundo convertidor de movimiento 94 y un miembro de rastreo 98, tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 2, 4 y 8a-8c. El elemento de liberación 70 se acopla al resorte 80 para retener el resorte en un estado comprimido de manera que la degradación del elemento de liberación libera el resorte. El resorte 80 se puede acoplar a un elemento de liberación 70 mediante un pasador u otro elemento conector 81. El primer convertidor de movimiento 90 está configurado para convertir el movimiento del resorte 80 con el fin de avanzar y retirar el miembro de penetración en el tejido 40 hacia el interior y hacia el exterior de la pared intestinal u otro tejido. El segundo convertidor de movimiento 94 está configurado para convertir el movimiento del resorte 80 con el fin de avanzar el miembro de administración 50 hacia el interior de la luz del miembro de penetración en el tejido 44. El resorte empuja los convertidores de movimiento 90 y 94, y se montan a lo largo de una varilla u otro miembro

de rastreo 98 que cabe dentro de la luz de un miembro de rastreo 99 del convertidor 90. El miembro de rastreo 98 sirve para guiar la trayectoria de los convertidores 90. Los convertidores 90 y 94 se acoplan al miembro de penetración en el tejido 40 y/o al miembro de administración 50 (directa o indirectamente) para producir el movimiento deseado. Estos tienen una forma y otras características configuradas para convertir el movimiento del resorte 80 a lo largo de su eje longitudinal en movimiento ortogonal del miembro de penetración en el tejido 40 y/o el miembro de administración 50, aunque también se contempla la conversión en otras direcciones. Los convertidores de movimiento pueden tener una forma de cuña, trapezoidal o curvada, aunque también se contemplan otras formas. En realizaciones concretas, el primer convertidor de movimiento 90 puede tener una forma trapezoidal 90t e incluir un ranura 93 que se acopla a un perno 41 en el miembro de penetración en el tejido que se monta en la ranura, tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 2, 3 y 4. La ranura 93 también puede tener una forma trapezoidal 93t que imita o, si no, se corresponde con la forma global del convertidor 90. La ranura 93 sirve para empujar el miembro de penetración en el tejido 40 durante la porción con inclinación ascendente 91 del trapecioide y, a continuación, retirarlo hacia atrás durante la porción con inclinación descendente 92. En una variación, uno o ambos de los convertidores de movimiento 90 y 94 pueden comprender una leva o un dispositivo similar a una leva (no se muestra). La leva se puede girar mediante el resorte 80 para acoplarse a los miembros de penetración en el tejido y/o los miembros de administración 40 y 50. Uno o más componentes del mecanismo 60 (así como otros componentes del dispositivo 10), incluidos los convertidores de movimiento 90 y 94, se pueden fabricar mediante diversos métodos con SMEM conocidos en la técnica para permitir que cantidades seleccionadas de miniaturización quepan dentro de la cápsula 10. Asimismo, tal y como se describe en la presente memoria, estos pueden estar formados por diversos materiales biodegradables conocidos en la técnica.

[0071] En otras variaciones, el mecanismo de accionamiento 60 también puede comprender un dispositivo/mecanismo electromecánico, como un solenoide o un dispositivo piezoeléctrico. En una realización, un dispositivo piezoeléctrico utilizado en el mecanismo 60 puede comprender un elemento piezoeléctrico conformado que tiene un estado no desplegado y un estado desplegado. Este elemento puede estar configurado para pasar al estado desplegado cuando se aplica un voltaje y, a continuación, volver al estado no desplegado cuando se retira el voltaje o tiene lugar otro cambio en el voltaje. Esta realización y otras realizaciones relacionadas permiten que el mecanismo de accionamiento 60 se mueva de manera recíproca para avanzar el miembro de penetración en el tejido y, a continuación, retirarlo. El voltaje para el elemento piezoeléctrico se puede generar utilizando una pila o un convertidor de energía piezoeléctrico que genera un voltaje mediante deformación mecánica, como la que tiene lugar debido a la compresión de la cápsula 20 por una contracción peristáltica del intestino delgado alrededor de la cápsula. Otra descripción de convertidores de energía piezoeléctricos se encuentra en la solicitud de patente de EE.UU. con n.º de serie 12/556524. En una realización, el despliegue de los miembros de penetración en el tejido 40 puede de hecho desencadenarse por una contracción peristáltica del intestino delgado que proporciona la energía mecánica para generar el voltaje para el elemento piezoeléctrico.

[0072] El elemento de liberación 70 por lo general estará acoplado al mecanismo de accionamiento 60 y/o un resorte acoplado al mecanismo de accionamiento; sin embargo, también se contemplan otras configuraciones. En realizaciones preferidas, el elemento de liberación 70 está acoplado a un resorte 80 posicionado dentro de la cápsula 20 para retener el resorte en un estado comprimido 85, tal y como se muestra en la realización de la Figura 2. La degradación del elemento de liberación 70 libera el resorte 80 para accionar el mecanismo de accionamiento 60. Por consiguiente, el elemento de liberación 70 puede por lo tanto funcionar como un accionador 70a (el accionador 70 también puede incluir el resorte 80 y otros elementos del mecanismo 60). Tal y como se explica en más detalle más abajo, el elemento de liberación 70/accionador 70a tienen una primera configuración en la que el preparado de agentes terapéuticos 100 está contenido dentro de la cápsula 20 y una segunda configuración en la que el preparado de agentes terapéuticos es avanzado desde la cápsula hacia el interior de la pared del intestino delgado u otra pared luminal del tubo intestinal.

[0073] En muchas realizaciones, el elemento de liberación 70 comprende un material configurado para degradarse al ser expuesto a las condiciones químicas del intestino grueso o delgado, como el pH. Por lo general, el elemento de liberación 70 está configurado para degradarse al ser expuesto a un pH seleccionado del intestino delgado, como, por ejemplo, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 8,0 o superior. El elemento de liberación también puede estar configurado para degradarse dentro de un intervalo determinado de pH, como, por ejemplo, 7,0 a 7,5. En realizaciones concretas, el pH al que el elemento de liberación 70 se degrada (definido en la presente memoria como el pH de degradación) se puede seleccionar para un fármaco determinado que se ha de administrar mediante la liberación del fármaco en una ubicación del intestino delgado que corresponda al pH seleccionado. Además, para realizaciones del dispositivo 10 que tienen múltiples medicamentos 100, el dispositivo puede incluir un primer elemento de liberación 70 (acoplado a un mecanismo de accionamiento para la administración de un primer fármaco) configurado para degradarse a un primer pH y un segundo elemento de liberación 70 (acoplado a un mecanismo de accionamiento para administrar un segundo fármaco) configurado para degradarse a un segundo pH (aunque se contemplan números adicionales de elementos de liberación para un número variable de fármacos).

[0074] El elemento de liberación 70 también puede estar configurado para degradarse en respuesta a otras condiciones del intestino delgado (u otra ubicación GI). En realizaciones concretas, el elemento de liberación 70 puede estar configurado para degradarse en respuesta a determinadas condiciones químicas en los fluidos del intestino delgado, como las que se dan tras la ingestión de una comida (por ejemplo, una comida que contenga grasas,

almidones o proteínas). De este modo, la liberación de la medicación 100 puede estar sustancialmente sincronizada o, si no, tener lugar al mismo tiempo que la digestión de una comida.

[0075] Se contemplan diversos enfoques para la biodegradación del elemento de liberación 70. En realizaciones concretas, la biodegradación del elemento de liberación 70 debido a una o más condiciones en el intestino delgado (u otra ubicación del tubo GI) se puede lograr mediante uno o más de los siguientes enfoques: i) la selección de los materiales para el elemento de liberación, ii) el grado de reticulación de esos materiales; y iii) el grosor y otras dimensiones del elemento de liberación. Un menor grado de reticulación y/o dimensiones más finas pueden aumentar la tasa de degradación, y viceversa. Los materiales adecuados para el elemento de liberación pueden comprender materiales biodegradables, como diversos materiales entéricos que están configurados para degradarse al ser expuestos al pH más elevado de los intestinos. Entre los materiales entéricos adecuados se incluyen, entre otros, los siguientes: ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa, copolímeros del ácido metacrílico/ésteres metílicos del ácido metacrílico, así como otros materiales entéricos conocidos en la técnica. Los materiales entéricos seleccionados pueden estar copolimerizados o, si no, combinados con uno u otros polímeros para obtener otras propiedades materiales determinadas además de la biodegradación. Dichas propiedades pueden incluir, entre otras, la rigidez, la resistencia, la flexibilidad y la dureza.

[0076] En realizaciones alternativas, el elemento de liberación 70 puede comprender una película o un tapón 70p que encaja sobre o, si no, bloquea los tubos de guía 30, y retiene el miembro de penetración en el tejido 40 dentro del tubo de guía. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el miembro de penetración en el tejido 40 está acoplado a un mecanismo de accionamiento con resorte de manera que cuando el elemento de liberación se degrada lo suficiente, este libera el miembro de penetración en el tejido, que a continuación se sale del tubo de guía para penetrar en la pared intestinal. En otras realizaciones adicionales, el elemento de liberación 70 puede estar conformado para funcionar como un pasador que sujeta el miembro de penetración en el tejido 40 en su sitio. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el elemento de liberación puede estar ubicado en el exterior o en el interior de la cápsula 20. En el último caso, la cápsula 20 y/o los tubos de guía 30 pueden estar configurados para permitir la entrada de fluidos intestinales en la cápsula interior con el fin de permitir la degradación del elemento de liberación.

[0077] En algunas realizaciones, el mecanismo de accionamiento 60 se puede accionar mediante un sensor 67, como un sensor de pH 68 u otro sensor químico que detecte la presencia de la cápsula en el intestino delgado. El sensor 67 puede a continuación enviar una señal al mecanismo de accionamiento 60 o a un controlador electrónico 29c acoplado a un mecanismo de accionamiento 60 para accionar el mecanismo. Las realizaciones de un sensor de pH 68 pueden comprender un sensor con electrodos o pueden ser un sensor mecánico como, por ejemplo, un polímero que se encoge o se expande cuando es expuesto a un pH seleccionado o a otras condiciones químicas en el intestino delgado. En realizaciones relacionadas, un sensor expansible/contráctil 67 también puede comprender el propio mecanismo de accionamiento 60 utilizando el movimiento mecánico procedente de la expansión o la contracción del sensor.

[0078] Según otra realización para detectar el dispositivo en el intestino delgado (u otra ubicación del tubo GI), el sensor 67 puede comprender un sensor de fuerza/presión como, por ejemplo, un indicador de deformación para detectar el número de contracciones peristálticas a las que la cápsula 20 está siendo sometida dentro de una ubicación determinada del tubo intestinal (en dichas realizaciones la cápsula 20 se ha dimensionado convenientemente para ser agarrada por el intestino delgado durante una contracción peristáltica). En ubicaciones distintas dentro del tubo GI, el número de contracciones peristálticas es distinto. En el intestino delgado tienen lugar de 12 a 9 contracciones por minuto, y la frecuencia disminuye a medida que avanzamos hacia abajo a lo largo del intestino. Por lo tanto, según una o más realizaciones, la detección del número de contracciones peristálticas se puede utilizar no solo para determinar si la cápsula 20 está en el intestino delgado, sino también para determinar la ubicación relativa dentro del intestino. Cuando se usan, estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas permiten la liberación de la medicación 100 en una ubicación determinada del intestino delgado.

[0079] Como una alternativa o complemento a la administración del fármaco activada internamente (por ejemplo, utilizando un elemento de liberación y/o un sensor), en algunas realizaciones, el usuario puede activar externamente el mecanismo de accionamiento 60 para administrar la medicación 100 mediante medios de RF, magnéticos u otros medios inalámbricos de transmisión de señales conocidos en la técnica. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, el usuario puede usar un dispositivo de comunicación de mano 13 (por ejemplo, un dispositivo de RF de mano como, por ejemplo, un teléfono móvil) tal y como se muestra en la realización de la Figura 1b, para enviar y recibir señales 17 desde el dispositivo 10. En dichas realizaciones, el dispositivo tragable puede incluir un transmisor 28 como, por ejemplo, un chip transceptor de RF u otros dispositivos/circuitos similares de comunicación. El dispositivo de mano 13 puede incluir no solo medios de transmisión de señales, sino también medios para informar al usuario cuando el dispositivo 10 está en el intestino delgado u otra ubicación del tubo gastrointestinal. Esta última realización se puede llevar a cabo a través del uso de recursos lógicos 29 (por ejemplo, un procesador 29) acoplados al transmisor 28 para señalar, detectar e indicar al usuario cuando el dispositivo está en el intestino delgado u otra ubicación (por ejemplo, mediante la señalización de una entrada del sensor). Los recursos lógicos 29 pueden incluir un controlador 29c (en soporte físico o en software) para controlar uno o más aspectos del proceso. El mismo dispositivo de mano

también se puede configurar para alertar al usuario cuando el mecanismo de accionamiento 60 se ha activado y la medicación seleccionada 100 se ha administrado (por ejemplo, utilizando el procesador 29 y el transmisor 28). De esta manera, se proporciona al usuario una confirmación de que la medicación 100 se ha administrado. Esto permite al usuario tomar otros fármacos/agentes terapéuticos adecuados, así como tomar otras decisiones relacionadas (por ejemplo, para los diabéticos comer o no una comida, y qué alimentos deben comer). El dispositivo de mano también se puede configurar para que envíe una señal al dispositivo tragable 10 con el fin de desactivar el mecanismo de accionamiento 60 y evitar, retrasar o acelerar la administración de la medicación 100. Cuando se usan, dichas realizaciones permiten al usuario intervenir para prevenir, retrasar o acelerar la administración de la medicación, con base en otros síntomas y/o acciones del paciente (por ejemplo, comer una comida, decidir irse a dormir, hacer ejercicio, etc.). El usuario también puede activar externamente el mecanismo de accionamiento 60 transcurrido un período de tiempo seleccionado tras haberse tragado la cápsula. El período de tiempo se puede correlacionar con un tiempo de tránsito o intervalo de tiempos de tránsito habituales para que la comida se desplace a través del tubo GI del usuario a una ubicación determinada del tubo, como, por ejemplo, el intestino delgado.

[0080] En determinadas realizaciones, la cápsula 20 puede incluir juntas 22 de material biodegradable que se degrada de manera controlada para producir piezas de la cápsula 23 de un tamaño y forma seleccionables para facilitar el paso a través del tubo GI tal y como se muestra en la realización de las Figuras 10a y 10b. Las juntas 22 también pueden incluir poros u otras aberturas 22p para la entrada de fluidos en la junta con el fin de acelerar la biodegradación, tal y como se muestra en la realización de la Figura 10. Otros medios para acelerar la biodegradación de las juntas 22 pueden incluir el pretensado de la junta y/o incluir perforaciones 22f en la junta, como también se muestra en la realización de la Figura 10. En otras realizaciones adicionales, la junta 22 se puede construir con materiales y/o tener una estructura que se degrada fácilmente mediante absorción de energía de ultrasonidos, por ejemplo, ultrasonidos de alta frecuencia (HIFU, por sus siglas en inglés), lo que permite que la cápsula se degrade en piezas más pequeñas utilizando ultrasonidos administrados externa o endoscópicamente (u otro método mínimamente invasivo).

[0081] Entre los materiales adecuados para las juntas 22 se pueden incluir uno o más materiales biodegradables descritos en la presente memoria como, por ejemplo, APLG, ácido glicólico, etc. Las juntas 22 se pueden fijar al cuerpo de la cápsula 20 mediante diversos métodos de unión conocidos en la técnica de los polímeros, como, por ejemplo, moldeo, empalmes por termofusión, etc. Además, para las realizaciones de la cápsula 20 que también están fabricadas con materiales biodegradables, una biodegradación más rápida de la junta 22 se puede lograr mediante uno o más de lo siguiente: i) fabricar la junta con un material que se biodegrade más rápidamente, ii) pretensar la junta, o iii) perforar la junta. El concepto de usar juntas biodegradables 22 para producir una degradación controlada de un dispositivo tragable en el tubo GI también se puede aplicar a otros dispositivos tragables como, por ejemplo, cámaras tragables (u otro dispositivo tragable para la obtención de imágenes) para facilitar el paso a través del tubo GI y reducir la probabilidad de que dicho dispositivo se atore en el tubo GI. Por consiguiente, las realizaciones de la junta biodegradable 22 se pueden adaptar para los dispositivos tragables para la obtención de imágenes y otros dispositivos tragables.

[0082] Otro aspecto de la invención proporciona métodos para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos (en la forma de la medicación 100) hacia el interior de las paredes del tubo GI mediante una o más realizaciones del dispositivo tragable para la administración de fármacos 10. Un ejemplo de realización de dicho método se describirá a continuación. La realización descrita de administración de fármacos tiene lugar en el intestino delgado SI. Sin embargo, se debe apreciar que esto es un ejemplo de realización y que las realizaciones de la invención se pueden utilizar para administrar el fármaco en varias ubicaciones del tubo GI, incluidos el estómago y el intestino grueso. Para facilitar la explicación, en la presente memoria, a veces, se hará referencia al dispositivo tragable para la administración de fármacos 10 como cápsula. Según se explica más arriba, en diversas realizaciones, el dispositivo 10 se puede envasar como un kit 11 dentro de un envase 12 precintado que incluye el dispositivo 10 y un juego de instrucciones de uso 15. Si el paciente está utilizando un dispositivo de mano 13, se puede indicar al paciente que introduzca los datos en el dispositivo 13 manualmente o mediante un código de barras 18 (u otros indicios identificadores 18) situados en las instrucciones 15 o el envase 12. Si se utiliza un código de barras, el paciente escanearía el código de barras utilizando un lector de códigos de barras 19 en el dispositivo 13. Tras la apertura del envase 12, leer las instrucciones 15 e introducir los datos necesarios, el paciente se traga una realización del dispositivo tragable para la administración de fármacos 10. Dependiendo del fármaco, el paciente puede tomarse el dispositivo 10 junto con una comida (antes, durante o después) o una medición de parámetros fisiológicos. La cápsula 20 está dimensionada para que pueda pasar a través del tubo GI y se desplace a través del estómago S y hacia el interior del intestino delgado SI del paciente mediante acción peristáltica, tal y como se muestra en la realización de la Figura 11. Una vez está en el intestino delgado, el elemento de liberación 70 se degrada debido al pH básico del intestino delgado (u otra condición física o química específica del intestino delgado) para accionar el mecanismo de accionamiento 60 y administrar la medicación 100 hacia el interior de la pared del intestino delgado SI conforme a una o más realizaciones de la invención. Para las realizaciones que incluyen una aguja hueca u otro miembro de penetración en el tejido 40 hueco, la administración de la medicación se efectúa mediante el mecanismo de accionamiento 60 para avanzar la aguja 40 una distancia seleccionada hacia el interior de la mucosa de la pared intestinal IS, y, a continuación, la medicación se inyecta a través de la luz de la aguja 40 mediante el avance del miembro de administración 50. El miembro de administración 50 se retira y la aguja 40 a continuación se retira hacia atrás dentro del cuerpo de la cápsula (por ejemplo, mediante retroceso del resorte) separándose de la pared intestinal.

Para las realizaciones del dispositivo 10 que tienen múltiples agujas, también se puede utilizar una segunda o una tercera aguja 42, 43 para administrar dosis adicionales del mismo fármaco o fármacos independientes 101. El avance de la aguja se puede realizar sustancialmente de manera simultánea o de manera secuencial. En realizaciones preferidas en las que se utilizan múltiples agujas, el avance de la aguja se puede realizar sustancialmente de manera simultánea para anclar el dispositivo 10 en el intestino delgado durante la administración del fármaco.

[0083] Tras la administración de la medicación, el dispositivo 10 a continuación pasa a través del tubo intestinal, incluidos el intestino grueso IG y, por último, se excreta. Para las realizaciones de la cápsula 20 que tienen juntas biodegradables 22 u otras porciones biodegradables, la cápsula se degrada en el tubo intestinal en piezas más pequeñas, para facilitar el paso a través del tubo intestinal y la excreción desde este, tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 9a y 9b. En determinadas realizaciones que tienen miembros/agujas biodegradables de penetración en el tejido 40, si la aguja se atorara en la pared intestinal, la aguja se biodegrada liberando la cápsula 20 desde la pared.

[0084] Para las realizaciones del dispositivo 10, incluido un sensor 67, el accionamiento del mecanismo 60 se puede efectuar mediante el envío por el sensor de una señal a un mecanismo de accionamiento 60 y/o un procesador 29/controlador 29c acoplado al mecanismo de accionamiento. Para realizaciones del dispositivo 10, incluida una función de accionamiento externo, el usuario puede activar externamente el mecanismo de accionamiento 60 transcurrido un período de tiempo seleccionado tras haberse tragado la cápsula. El período de tiempo se puede correlacionar con un tiempo de tránsito o intervalo de tiempos de tránsito habituales para que la comida se desplace a través del tubo GI del usuario a una ubicación determinada del tubo, como, por ejemplo, el intestino delgado.

[0085] Se pueden usar una o más realizaciones de los métodos de más arriba para la administración de preparados 100 que contienen cantidades eficaces desde el punto de vista terapéutico de una variedad de fármacos y otros agentes terapéuticos 101 para tratar una variedad de enfermedades y afecciones. Entre estos se incluyen varios péptidos de gran tamaño y proteínas que de otro modo requerirían una inyección, debido a su degradación química en el estómago. La pauta posológica del fármaco en concreto se puede ajustar en función del peso del paciente, la edad del paciente u otro parámetro. Asimismo, la dosis de fármaco 101 para lograr un efecto deseado o terapéutico (por ejemplo, insulina para la regulación de la glucosa en sangre) cuando se administra por medio de una o más de las realizaciones de la invención puede ser inferior a la cantidad requerida si el fármaco se hubiera administrado mediante administración convencional por vía oral (por ejemplo, una píldora tragable que se digiere en el estómago y se absorbe a través de la pared del intestino delgado). Esto se debe al hecho de que no se produce la degradación del fármaco por los ácidos y otros fluidos digestivos en el estómago, y al hecho de que todas las porciones, en lugar de solo una porción, del fármaco se administran hacia el interior de la pared del intestino delgado (u otra luz del tubo intestinal, por ejemplo, el intestino grueso, el estómago, etc.). Dependiendo del fármaco 101, la dosis 102 administrada en el preparado 100 puede estar en el intervalo del 100% al 5% de una dosis administrada mediante administración convencional por vía oral (por ejemplo, una píldora) para lograr un efecto terapéutico deseado (por ejemplo, regulación de la glucosa en sangre, regulación de las convulsiones, etc.), aunque también se contemplan cantidades aún más bajas. La reducción de la dosis concreta se puede ajustar en función del fármaco en concreto, la afección que se ha de tratar, el peso del paciente, la edad del paciente y la afección. Para algunos fármacos (con niveles conocidos de degradación en el tubo intestinal) se puede emplear una reducción estándar de la dosis (por ejemplo, del 10% al 20%). Se pueden aplicar cantidades más grandes de reducción de la dosis para aquellos fármacos que son más propensos a degradarse y a mostrar una escasa absorción. De este modo, la posible toxicidad y otros efectos secundarios (por ejemplo, cólico gástrico, intestino irritable, hemorragia, etc.) de un fármaco o fármacos determinados que se administran mediante el dispositivo 10 se puede reducir debido a que la dosis ingerida ha disminuido. Esto, a su vez, mejora la adhesión al tratamiento por parte del paciente porque el paciente muestra una reducción tanto en la intensidad como en la incidencia de los efectos secundarios. Algunos beneficios adicionales de las realizaciones en las que se emplea una reducción de la dosis del fármaco 101 incluyen una probabilidad reducida de que el paciente desarrolle tolerancia al fármaco (requerir dosis más elevadas) y, en el caso de antibióticos, que el paciente desarrolle cepas resistentes de las bacterias. Asimismo, se pueden lograr otros niveles de reducción de la dosis para los pacientes que se someten a operaciones de derivación gástrica y a otros procedimientos en los que secciones del intestino delgado se han retirado o en los que su longitud útil (por ejemplo, digestiva) se ha acortado eficazmente.

[0086] Además de la administración de un único fármaco, las realizaciones del dispositivo tragable para la administración de fármacos 10 y métodos para su uso se pueden utilizar para administrar una pluralidad de fármacos para el tratamiento de múltiples afecciones o para el tratamiento de una determinada afección (por ejemplo, inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH/SIDA). Cuando se usan, dichas realizaciones permiten que un paciente no necesite tomar múltiples medicamentos para una afección o afecciones determinadas. Asimismo, estas realizaciones proporcionan un medio para facilitar que un régimen de dos o más fármacos se administre y se absorba hacia el interior del intestino delgado y, por lo tanto, en el torrente sanguíneo a aproximadamente el mismo tiempo. Debido a la diferencia en la composición química, el peso molecular, etc., los fármacos se pueden absorber a través de la pared intestinal a velocidades distintas, lo que da lugar a curvas de distribución farmacocinética distintas. Las realizaciones de la invención abordan este problema mediante la inyección de mezclas de fármacos deseados sustancialmente al mismo tiempo. Esto a su vez mejora la farmacocinética y, por lo tanto, la eficacia de la mezcla seleccionada de fármacos. Además, eliminar la necesidad de tomar múltiples fármacos resulta particularmente beneficioso para los

pacientes que presentan una o más afecciones crónicas a largo plazo, incluidos aquellos con una capacidad física o cognitiva deteriorada.

[0087] En diversas aplicaciones, las realizaciones de los métodos de más arriba se pueden utilizar para administrar los preparados 100, incluidos fármacos y agentes terapéuticos 101 para proporcionar tratamiento para varias afecciones médicas y enfermedades. Las afecciones médicas y enfermedades que se pueden tratar con las realizaciones de la invención pueden incluir, entre otras: cáncer, trastornos hormonales (por ejemplo, hipo/hipertiroidismo, trastornos relacionados con la hormona del crecimiento), osteoporosis, hipertensión, concentraciones elevadas de colesterol y triglicéridos, diabetes y otras afecciones relacionadas con la regulación de la glucosa, infección (local o septicemia), epilepsia y otros trastornos convulsivos, osteoporosis, arritmia coronaria (tanto auricular como ventricular), isquemia coronaria, anemia u otra afección similar. También se contemplan otras afecciones y enfermedades.

[0088] En muchas realizaciones, el tratamiento de la enfermedad o afección determinadas se puede llevar a cabo sin la necesidad de inyectar el fármaco u otro agente terapéutico (u otra forma de administración que no sea por vía oral, como, por ejemplo, supositorios), y, en su lugar, estar basado únicamente en el agente o los agentes terapéuticos que se administran hacia el interior de la pared del intestino delgado u otra porción del tubo GI. De manera similar, el paciente no tiene que tomar formas convencionales por vía oral de un fármaco u otro agente terapéutico, sino una vez más recurrir exclusivamente a la administración hacia el interior de la pared del intestino delgado utilizando las realizaciones de la cápsula tragable. En otras realizaciones, el agente o los agentes terapéuticos que se administran hacia el interior de la pared del intestino delgado se pueden administrar junto con una dosis inyectada del agente o agentes. Por ejemplo, el paciente puede tomar una dosis diaria de agente terapéutico mediante las realizaciones de la cápsula tragable, pero solo necesita tomar una dosis inyectada cada varios días o cuando la afección del paciente lo requiera (por ejemplo, hiperglucemia). Lo mismo ocurre con los agentes terapéuticos que tradicionalmente se administran por vía oral (por ejemplo, el paciente puede tomarse la cápsula tragable y tomarse la forma convencional por vía oral del agente según sea necesario). Las pautas posológicas administrada en dichas realizaciones (por ejemplo, la dosis tragada y la dosis inyectada) se pueden ajustar según sea necesario (por ejemplo, mediante curvas estándar de dosis-respuesta y otros métodos farmacocinéticos que se pueden utilizar para determinar la pauta posológica adecuada). Asimismo, para las realizaciones en las que se utilizan agentes terapéuticos que se pueden administrar mediante medios convencionales por vía oral, la dosis administrada mediante las realizaciones de la cápsula tragable se puede ajustar por debajo de la pauta posológica normalmente dada en la administración por vía oral del agente ya que hay poca o ninguna degradación del agente dentro del estómago u otra porción del tubo intestinal (en la presente memoria también se pueden aplicar curvas estándar de dosis-respuesta y otros métodos farmacocinéticos).

[0089] Diversos grupos de realizaciones del preparado 100 que contienen uno o más fármacos u otros agentes terapéuticos 101 para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos se describirán ahora con referencia a las pautas posológicas. Se debe apreciar que estas realizaciones, incluidos los agentes terapéuticos concretos y las respectivas pautas posológicas, se facilitan a título de ejemplo, y el preparado 100 puede comprender varios otros agentes terapéuticos descritos en la presente memoria (así como aquellos conocidos en la técnica) que están configurados para la administración en una pared luminal del tubo intestinal (por ejemplo, la pared del intestino delgado) mediante diversas realizaciones del dispositivo 10. Las dosis pueden ser más grandes o más pequeñas que las descritas y se pueden ajustar mediante uno o más métodos descritos en la presente memoria o conocidos en la técnica. En un grupo de realizaciones, el preparado de agentes terapéuticos 100 puede comprender una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de insulina para el tratamiento de la diabetes y otros trastornos relacionados con la regulación de la glucosa. La insulina puede ser de origen humano o se puede obtener por medios sintéticos conocidos en la técnica. En una realización, el preparado 100 puede contener una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de insulina en el intervalo de aproximadamente 1-10 unidades (siendo una unidad el equivalente biológico de aproximadamente 45,5 µg de insulina pura cristalina), con intervalos concretos de 2-4, 3-9, 4-9, 5-8 o 6-7. La cantidad de insulina en el preparado se puede ajustar en función de uno o más de los siguientes factores (en la presente memoria, «factores de ajuste para el control de la glucosa»): i) la afección del paciente (por ejemplo, diabetes tipo I frente a tipo II; ii) el nivel general previo de control glucémico del paciente; iii) el peso del paciente; iv) la edad del paciente; v) la frecuencia de las dosis (por ejemplo, una vez frente a varias veces al día); vi) el momento del día (por ejemplo, mañana frente a noche); vii) la comida en concreto (desayuno frente a cena); viii) el contenido/índice glucémico de una determinada comida, por ejemplo, comidas con un elevado contenido en grasas/lípidos (por ejemplo, alimentos que tienden a causar una subida rápida de la glucosa en la sangre) frente a comidas con un contenido bajo en grasas y glúcidos; y ix) el contenido de la dieta global del paciente (por ejemplo, cantidad de glúcidos y otros carbohidratos, proteínas y lípidos consumidos a diario).

[0090] En otro grupo de realizaciones, el preparado del agente terapéutico 100 puede comprender una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una o más incretinas para el tratamiento de la diabetes y otros trastornos de la regulación de la glucosa. Dichas incretinas pueden incluir el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y sus análogos, y péptidos gástricos inhibidores (PGI). Entre los análogos adecuados del GLP-1 se incluyen la exenatida, la liraglutida, la albiglutida y la taspoglutida, así como sus análogos, derivados y otros equivalentes funcionales. En una realización, el preparado 100 puede contener una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de exenatida en el intervalo de aproximadamente 1-10 µg, con intervalos concretos de 2-4, 4-6, 4-8 y 8-10 µg, respectivamente. En

otra realización, el preparado 100 puede contener una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de liraglutida en el intervalo de aproximadamente 1-2 mg (miligramos), con intervalos concretos de 1,0-1,4, 1,2-1,6 y 1,2-1,8 mg, respectivamente. Se pueden aplicar uno o más de los factores de ajuste para el control de la glucosa para ajustar los intervalos de dosis para la exenatida, la liraglutida u otro análogo del GLP-1 o la incretina.

[0091] En otro grupo de realizaciones adicionales, el preparado de agentes terapéuticos 100 puede comprender una combinación de agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes y otros trastornos de la regulación de la glucosa. Las realizaciones de dicha combinación pueden incluir dosis eficaces desde el punto de vista terapéutico de compuestos de incretina y biguanida. La incretina puede comprender uno o más análogos del GLP-1 descritos en la presente memoria, como, por ejemplo, exenatida, y la biguanida puede comprender metformina (por ejemplo, la que está disponible en el mercado con el nombre comercial de GLUCOPHAGE®, fabricada por Merck Santé S.A.S.) y sus análogos, derivados y otros equivalentes funcionales. En una realización, el preparado 100 puede comprender una combinación de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de exenatida en el intervalo de aproximadamente 1-10 µg y una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de metformina en un intervalo de aproximadamente 1 a 3 g. También se contemplan intervalos más pequeños y más grandes con uno o más de los factores de ajuste para el control de la glucosa utilizados para ajustar las respectivas dosis de exenatida (u otra incretina) y de metformina u otra biguanida. Además, las pautas posológicas de exenatida u otra incretina, y metformina u otra biguanida, se pueden hacer coincidir para lograr un mayor control de la glucosa en el paciente (por ejemplo, mantener la glucosa en la sangre dentro de unas concentraciones normales desde el punto de vista fisiológico y/o una reducción en la incidencia y la gravedad de los casos de hiperglucemia y/o hipoglucemia) durante períodos prolongados de tiempo que van de horas (por ejemplo, 12) a un día o múltiples días, aunque también se contemplan períodos más largos. La coincidencia de las pautas posológicas también se puede lograr mediante el uso de factores para regular el control de la glucosa, así como para monitorizar la glucosa en sangre en el paciente durante períodos prolongados de tiempo utilizando hemoglobina glucosilada (conocida como hemoglobina A1c, HbA1c, A1C o Hb1c) y otros analitos y determinaciones correlativas a las concentraciones promedio de glucosa en sangre a largo plazo.

[0092] Los componentes y composiciones para la administración de fármacos de los sistemas de administración de fármacos conocidos se pueden emplear y/o modificar para su uso en algunas realizaciones de las invenciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, las microagujas y otras microestructuras utilizadas para la administración de fármacos a través de la superficie de la piel con parches de fármacos se pueden modificar e incluir dentro de las cápsulas descritas en la presente memoria, y utilizar para en su lugar administrar un preparado farmacológico hacia el interior de la pared luminal del tubo gastrointestinal, como la pared del intestino delgado. Las estructuras poliméricas adecuadas de microagujas se pueden adquirir de Corium of California, como la tecnología del sistema de microadministración MicroCor™. También se pueden incorporar otros componentes de los sistemas de administración con parche MicroCor™, incluidos los componentes o formulaciones farmacológicos, en el interior de las cápsulas descritas en la presente memoria. Como otra posibilidad, existen diversos proveedores en el mercado para formular combinaciones de polímeros u otras matrices para la administración de fármacos con fármacos seleccionados y otros componentes de preparados farmacológicos para producir las formas deseadas (como las formas liberables de penetración en el tejido descritas en la presente memoria) que tienen características deseables para la liberación de fármacos. Algunos de estos proveedores pueden, por ejemplo, ser Corium, SurModics (Minnesota), BioSensors International (Singapore) o similares.

[0093] Una ventaja y característica de diversas realizaciones de las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria es que la carga útil del fármaco biológico (proteína o péptido terapéuticos) está protegida frente a la degradación y la hidrólisis por la acción de las peptidasas y las proteasas del tubo gastrointestinal (GI). Estas enzimas se encuentran muy extendidas en los sistemas vivos. El tubo GI es especialmente rico en proteasas cuya función es descomponer las proteínas y péptidos complejos de la dieta en fragmentos más pequeños, y liberar aminoácidos que a continuación se absorben desde el intestino. Las composiciones descritas en la presente memoria están diseñadas para proteger el péptido o la proteína terapéuticos frente a la acción de estas proteasas GI y administrar la carga útil de proteína o péptido directamente hacia el interior de la pared intestinal. Estas son dos características en diversas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria que sirven para proteger la carga útil de proteína o péptido frente a la acción de las proteasas GI. En primer lugar, en determinadas realizaciones, la cubierta de la cápsula, que contiene el motor y la maquinaria de despliegue, no se disuelve hasta que llega a los segmentos intestinales del duodeno y el subduodeno, gracias al recubrimiento sensible al pH de la superficie externa de la cápsula, que evita su disolución en el pH bajo del estómago. En segundo lugar, en determinadas realizaciones, las microlanzas huecas de maltosa (u otro polímero adecuado) contienen los propios péptido o proteína terapéuticos; las microlanzas de maltosa (u otro polímero) están diseñadas para penetrar en el músculo del intestino en cuanto la cubierta externa de la cápsula se disuelve; y las propias microlanzas se disuelven lentamente en la pared del músculo intestinal para liberar la carga útil de fármaco. Por lo tanto, la carga útil de péptido o proteína no está expuesta a la acción de las proteasas GI y, por lo tanto, no sufre degradación debido a la proteólisis en el tubo GI. Esta característica, a su vez, contribuye al elevado porcentaje de biodisponibilidad de la proteína o péptido terapéuticos.

[0094] En otro grupo adicional de realizaciones, el preparado de agentes terapéuticos 100 puede comprender una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de hormona del crecimiento para el tratamiento de uno o más trastornos del crecimiento, así como para la cicatrización de heridas. En una realización, el preparado 100 puede

contener una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de hormona del crecimiento en el intervalo de aproximadamente 0,1-4 mg, con intervalos concretos de 0,1-1, 1-4, 1-2 y 2-4 mg, aunque también se contemplan intervalos más largos. La dosis concreta se puede ajustar con base en uno o más de los siguientes factores: i) la afección concreta que se ha de tratar y su gravedad (por ejemplo, retraso del crecimiento frente a cicatrización de heridas); ii) el peso del paciente; iii) la edad del paciente; y iv) la frecuencia de la dosis (por ejemplo, a diario frente a dos veces al día).

[0095] Tal y como se describe más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden un agente terapéutico para el tratamiento de diversos trastornos. Dichas composiciones producen la administración de un agente terapéutico con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0096] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende un agente terapéutico. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera un agente terapéutico al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular, es decir, una C_{max} para la forma introducida de agente terapéutico se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un t_{max} inferior) que con una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de agente terapéutico en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un t_{max} para el agente terapéutico (por ejemplo, mediante liberación del agente terapéutico al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un t_{max} para una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de agente terapéutico puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la C_{max} alcanzada por medio de la administración de agente terapéutico mediante su introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la C_{max} alcanzada cuando el agente terapéutico se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral del agente terapéutico o compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición terapéutica de insulina está configurada para producir una liberación a largo plazo de insulina. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de insulina con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0097] En algunas realizaciones, la composición de agente terapéutico también puede incluir una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa. Las incretinas que se pueden utilizar incluyen el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1 o un péptido gástrico inhibidor (GIP). Algunos ejemplos de análogos del GLP-1 incluyen la exenatida, la liraglutida, la albiglutida y la taspoglutida. Se puede utilizar cualquier dosis apropiada de una incretina; por ejemplo, la exenatida se puede utilizar en una dosis que va de aproximadamente 1 a 10 microgramos; o la liraglutida se puede

utilizar en un intervalo de aproximadamente 1-2 mg.

[0098] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de un agente terapéutico adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera el agente terapéutico al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de agente terapéutico ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0099] El agente terapéutico puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de agente terapéutico puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0100] La composición terapéutica se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición terapéutica de insulina está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0101] En algunas realizaciones, la composición terapéutica puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición terapéutica puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

Insulina

[0102] Las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden un agente terapéutico para el tratamiento de diversos trastornos. Dichas composiciones producen la administración de insulina con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia

el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0103] Las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden insulina para el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa. Dichas composiciones producen la administración de insulina con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor original.

[0104] Por lo tanto, una realización proporciona una composición terapéutica que comprende insulina, donde la composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera insulina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de insulina inyectada por vía extravascular. En diversas realizaciones, la composición terapéutica de insulina tiene un t_{max} que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un t_{max} para una dosis de insulina inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de insulina puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones la C_{max} alcanzada por medio de la administración de la composición terapéutica de insulina mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 100, o 50, o 10, o 5 veces mayor, que la C_{max} alcanzada cuando la composición se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal. En algunas realizaciones, la composición terapéutica de insulina está configurada para producir una liberación a largo plazo de insulina, como una liberación a largo plazo de insulina con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0105] Las diversas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una composición de un agente terapéutico (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende insulina. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera insulina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular, es decir, una C_{max} para la forma introducida de agente terapéutico se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un t_{max} inferior) que con una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de agente terapéutico en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un t_{max} para la insulina (por ejemplo, mediante liberación de la insulina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un t_{max} para una dosis de insulina inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de insulina puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la C_{max} alcanzada por medio de la administración de agente terapéutico mediante su introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la C_{max} alcanzada cuando el agente terapéutico se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral del agente terapéutico o compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición terapéutica de insulina está configurada para producir una liberación a largo plazo de insulina. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de insulina con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0106] En algunas realizaciones, la composición de agente terapéutico también puede incluir una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa. Las incretinas que se pueden utilizar incluyen el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1 o un péptido gástrico inhibidor (GIP). Algunos ejemplos de análogos del GLP-1 incluyen la exenatida, la liraglutida, la albiglutida y la taspoglutida. Se puede utilizar cualquier dosis apropiada de una incretina; por ejemplo, la exenatida se puede utilizar en una dosis que va de aproximadamente 1 a 10 microgramos; o la liraglutida se puede utilizar en un intervalo de aproximadamente 1-2 mg.

[0107] En diversas realizaciones también se proporciona una composición terapéutica de insulina adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera el agente terapéutico al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de agente terapéutico ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0108] La insulina terapéutica puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición terapéutica de insulina puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero

biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0109] La composición terapéutica de insulina se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición terapéutica de insulina está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0110] En algunas realizaciones, la composición terapéutica de insulina puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de insulina puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0111] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0112] 1. Un preparado terapéutico que comprende insulina, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras su ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera insulina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para lograr una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para lograr una C_{max} con una dosis de insulina inyectada por vía extravascular.

[0113] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la insulina liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de insulina inyectada por vía extravascular.

[0114] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la insulina liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de insulina inyectada por vía extravascular.

[0115] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la insulina liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de insulina inyectada por vía extravascular.

[0116] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la insulina liberada a partir del preparado es aproximadamente un 10% de un t_{max} para la dosis de insulina inyectada por vía extravascular.

[0117] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.

[0118] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.

[0119] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.

[0120] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.

[0121] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.

[0122] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.

- [0123] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar insulina al torrente sanguíneo.
- 5 [0124] 13. El preparado de la cláusula 12, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0125] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 10 [0126] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0127] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- 15 [0128] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está conformado como un miembro de penetración en el tejido que tiene una región o un elemento adaptado para penetrar en el tejido cuando avanza hacia el interior de la pared intestinal.
- 20 [0129] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar insulina al torrente sanguíneo.
- [0130] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 25 [0131] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de insulina en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 2% y un 15%.
- [0132] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 30 [0133] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0134] 23. El preparado de la cláusula 17, donde la insulina está contenida en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 35 [0135] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0136] 25. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 40 [0137] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 45 [0138] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 50 [0139] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de insulina.
- [0140] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de insulina con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.
- 55 [0141] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.
- [0142] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de insulina en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 1 a 50 unidades.
- 60 [0143] 32. El preparado de la cláusula 31, donde la dosis de insulina está en un intervalo de aproximadamente 4 a 9 unidades de insulina.
- [0144] 33. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado además comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa.
- 65

[0145] 34. El preparado de la cláusula 33, donde la incretina comprende un péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1, exenatida, liraglutida, albiglutida, taspoglutida o un polipéptido gástrico inhibidor (GIP).

5 [0146] 35. El preparado de la cláusula 33, donde la incretina comprende exenatida y la dosis está en un intervalo de aproximadamente 1 a 10 µg.

[0147] 36. El preparado de la cláusula 33, donde la incretina comprende liraglutida y la dosis está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 1 mg.

10 [0148] 37. Un preparado terapéutico que comprende insulina, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera insulina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la insulina ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

15 [0149] 38. El preparado de la cláusula 37, donde la $t_{1/2}$ para la insulina introducida en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ para la insulina ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

20 El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa en la sangre.

Exenatida

25 [0150] Las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden exenatida para el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa. Dichas composiciones producen la administración de exenatida con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular.

30 A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

55 [0151] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende exenatida. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera exenatida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de exenatida inyectada por vía extravascular, es decir, una C_{max} para la forma introducida de agente terapéutico se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un t_{max} inferior) que con una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de exenatida en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un t_{max} para la exenatida (por ejemplo, mediante liberación del agente terapéutico al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un

50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Dicha dosis de exenatida inyectada por vía extravascular puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de agente terapéutico mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el agente terapéutico se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral del agente terapéutico o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de exenatida está configurada para producir una liberación a largo plazo de exenatida. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de exenatida con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0152] En algunas realizaciones, la composición de agente terapéutico también puede incluir una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa. Las incretinas que se pueden utilizar incluyen el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1 o un péptido gástrico inhibidor (GIP). Algunos ejemplos de análogos del GLP-1 incluyen la exenatida, la liraglutida, la albiglutida y la taspoglutida. Se puede utilizar cualquier dosis apropiada de una incretina; por ejemplo, la exenatida se puede utilizar en una dosis que va de aproximadamente 1 a 10 microgramos; o la liraglutida se puede utilizar en un intervalo de aproximadamente 1 a 2 mg.

[0153] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis apropiada de exenatida, dependiendo de factores como el peso, la edad, el estado nutricional, etc. Por ejemplo, la dosis de exenatida administrada puede estar en el intervalo de aproximadamente 1-10 μg , con intervalos concretos de 2-4, 4-6, 4-8 y 8-10 μg , respectivamente. Cuando se administra por vía subcutánea, la exenatida por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 2 horas. Por lo tanto, cuando se administra en una composición de exenatida como la descrita en la presente memoria, el $t_{\max}$ de exenatida se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para la exenatida cuando se inyecta por vía subcutánea. Cuando se administra por vía oral, se prevé que la composición terapéutica que comprende 10 μg de exenatida proporcione una $C_{\max}$ de aproximadamente 200 a 400 pg/mL.

[0154] Otra realización proporciona una composición terapéutica que comprende exenatida adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera exenatida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de exenatida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0155] La composición de exenatida puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de exenatida puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0156] La composición de exenatida se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de exenatida está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0157] En algunas realizaciones, la composición de exenatida puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de exenatida puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia. En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0158] 1. Un preparado terapéutico que comprende exenatida, donde el preparado está adaptado para su

introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera exenatida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una C_{max} con una dosis de exenatida inyectada por vía extravascular.

- 5 [0159] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la exenatida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de exenatida inyectada por vía extravascular.
- [0160] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la exenatida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de exenatida inyectada por vía extravascular.
- 10 [0161] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la exenatida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de exenatida inyectada por vía extravascular.
- [0162] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la exenatida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un t_{max} para la dosis de exenatida inyectada por vía extravascular.
- 15 [0163] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- [0164] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0165] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 25 [0166] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- [0167] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 30 [0168] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 35 [0169] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar exenatida al torrente sanguíneo.
- 40 [0170] 13. El preparado de la cláusula 12, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0171] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 45 [0172] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0173] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- [0174] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está conformado como un miembro de penetración en el tejido que tiene una región o un elemento adaptado para penetrar en el tejido cuando avanza hacia el interior de la pared intestinal.
- 55 [0175] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar insulina al torrente sanguíneo.
- [0176] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 60 [0177] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de exenatida en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 0,1% y un 1%.
- [0178] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 65

[0179] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.

[0180] 23. El preparado de la cláusula 21, donde la exenatida está contenida en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.

[0181] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.

[0182] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.

[0183] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0184] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0185] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de exenatida.

[0186] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de exenatida con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0187] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.

[0188] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de exenatida en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 1 a 10 μ g.

[0189] 32. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado además comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa.

[0190] 33. El preparado de la cláusula 32, donde la incretina comprende péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1, liraglutida, albiglutida, taspoglutida o un polipéptido gástrico inhibidor (GIP).

[0191] 34. El preparado de la cláusula 32, donde la incretina comprende liraglutida y la dosis está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 1 mg.

[0192] 35. Un preparado terapéutico que comprende exenatida, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera exenatida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la exenatida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0193] 36. El preparado de la cláusula 35, donde la $t_{1/2}$ para la exenatida introducida en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ para la exenatida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0194] 37. El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa en la sangre.

Liraglutida

[0195] Las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden liraglutida para el tratamiento de la diabetes u otros trastornos de la regulación de la glucosa. Dichas composiciones producen la administración de liraglutida con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos

analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la $C_{\max}$ y el tiempo en que esto sucede corresponde al $t_{\max}$. El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, $C_{\max}$) tras haber alcanzado la $C_{\max}$ corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la $C_{\max}$ puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0196] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende liraglutida. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera liraglutida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de liraglutida se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de agente terapéutico en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para la liraglutida (por ejemplo, mediante liberación de liraglutida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de liraglutida puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de liraglutida mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando la liraglutida se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral del agente terapéutico o compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de liraglutida está configurada para producir una liberación a largo plazo de liraglutida. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de liraglutida con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0197] En algunas realizaciones, la composición de liraglutida también puede incluir una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa. Las incretinas que se pueden utilizar incluyen el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1 o un péptido gástrico inhibidor (GIP). Algunos ejemplos de análogos del GLP-1 incluyen la exenatida, la liraglutida, la albiglutida y la taspoglutida. Se puede utilizar cualquier dosis apropiada de una incretina; por ejemplo, la exenatida se puede utilizar en una dosis que va de aproximadamente 1 a 10 microgramos; o la liraglutida se puede utilizar en un intervalo de aproximadamente 1 a 2 mg.

[0198] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de liraglutida adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera liraglutida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de liraglutida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0199] La liraglutida puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0200] La composición de liraglutida se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de liraglutida está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior

de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

- 5 [0201] En algunas realizaciones, la composición de liraglutida puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de liraglutida puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede
- 10 incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el
- 15 tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia. En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:
- 20 [0202] 1. Un preparado terapéutico que comprende liraglutida, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera liraglutida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una $C_{\max}$ con una dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular.
- 25 [0203] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la liraglutida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular.
- [0204] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la liraglutida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular.
- 30 [0205] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la liraglutida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular.
- [0206] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la liraglutida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de liraglutida inyectada por vía extravascular.
- 35 [0207] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- 40 [0208] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0209] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 45 [0210] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- [0211] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 50 [0212] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- [0213] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar liraglutida al torrente sanguíneo.
- 60 [0214] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0215] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 65

- [0216] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- 5 [0217] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- [0218] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- 10 [0219] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar liraglutida al torrente sanguíneo.
- [0220] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 15 [0221] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de liraglutida en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 3% y un 6%.
- [0222] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 20 [0223] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0224] 23. El preparado de la cláusula 17, donde la liraglutida está contenida en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 25 [0225] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0226] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 30 [0227] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 35 [0228] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 40 [0229] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de liraglutida.
- [0230] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de liraglutida con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.
- 45 [0231] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.
- [0232] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de liraglutida en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 1 mg.
- 50 [0233] 32. El preparado de la cláusula 31, donde la dosis de liraglutida es de aproximadamente 0,6 mg.
- [0234] 33. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado terapéutico además comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa.
- 55 [0235] 34. El preparado de la cláusula 33, donde la incretina comprende un péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1, exenatida, albiglutida, taspoglutida o un polipéptido gástrico inhibidor (GIP).
- 60 [0236] 35. El preparado de la cláusula 33, donde la incretina comprende exenatida y la dosis está en un intervalo de aproximadamente 1 a 10 μg .
- [0237] 36. Un preparado terapéutico que comprende liraglutida, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera liraglutida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la liraglutida
- 65

ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0238] 37. El preparado de la cláusula 36, donde la $t_{1/2}$ para la liraglutida introducida en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ para la liraglutida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0239] 38. El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa en la sangre.

Pramlintida

[0240] Las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden un agente terapéutico que comprende pramlintida para el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa. Dichas composiciones producen la administración de pramlintida con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del agente terapéutico pramlintida ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0241] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende pramlintida. La composición está adaptada para la introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera pramlintida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular, lo que significa que con la forma introducida de pramlintida una C_{max} se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un t_{max} inferior) que con la dosis de pramlintida que se inyecta por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de pramlintida en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un t_{max} para la pramlintida (por ejemplo, mediante liberación de pramlintida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un t_{max} para una dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de pramlintida puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la C_{max} alcanzada por medio de la administración de pramlintida mediante su introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la C_{max} alcanzada cuando el agente terapéutico se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral del agente terapéutico o compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de pramlintida está configurada para producir una liberación a largo plazo de pramlintida. Asimismo, la composición puede estar configurada para producir una liberación a largo plazo de pramlintida con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0242] En algunas realizaciones, la composición de agente terapéutico también puede incluir una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación

de la glucosa. Las incretinas que se pueden utilizar incluyen el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1 o un péptido gástrico inhibidor (GIP).

[0243] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de pramlintida adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera pramlintida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de agente terapéutico ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0244] La composición de pramlintida mencionada más arriba puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de pramlintida puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG o un glúcido como la maltosa.

[0245] La composición de pramlintida se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de pramlintida está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0246] En algunas realizaciones, la composición de pramlintida puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de pramlintida puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0247] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0248] 1. Un preparado terapéutico que comprende pramlintida, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera pramlintida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una C_{max} con una dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular.

[0249] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la pramlintida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular.

[0250] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la pramlintida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular.

[0251] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la pramlintida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular.

[0252] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la pramlintida liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un t_{max} para la dosis de pramlintida inyectada por vía extravascular.

[0253] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.

[0254] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.

[0255] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado

está en forma sólida.

[0256] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.

[0257] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.

[0258] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.

[0259] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar pramlintida al torrente sanguíneo.

[0260] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.

[0261] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.

[0262] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.

[0263] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.

[0264] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.

[0265] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar pramlintida al torrente sanguíneo.

[0266] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.

[0267] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de pramlintida en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 0,1% y un 1%.

[0268] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.

[0269] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.

[0270] 23. El preparado de la cláusula 17, donde la pramlintida está contenida en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.

[0271] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.

[0272] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.

[0273] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0274] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0275] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de pramlintida.

[0276] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de pramlintida con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0277] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 10 horas.

[0278] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de pramlintida en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 15 a 120 μg .

[0279] 32. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado terapéutico además comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa.

[0280] 33. El preparado de la cláusula 32, donde la incretina comprende un péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1, exenatida, albiglutida, taspoglutida o un polipéptido gástrico inhibidor (GIP).

[0281] 34. El preparado de la cláusula 32, donde la incretina comprende exenatida y la dosis está en un intervalo de aproximadamente 1 a 10 μg .

[0282] 35. Un preparado terapéutico que comprende pramlintida, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera pramlintida al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la pramlintida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0283] 36. El preparado de la cláusula 35, donde la $t_{1/2}$ para la pramlintida introducida en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ para la pramlintida ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0284] 37. El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa en la sangre.

Hormona del crecimiento

[0285] Las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden un agente terapéutico que comprende hormona del crecimiento para el tratamiento del déficit de hormona del crecimiento o trastornos relacionados. Dichas composiciones producen la administración de hormona del crecimiento con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0286] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende hormona del crecimiento. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la

composición libera hormona del crecimiento al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de hormona del crecimiento se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de hormona del crecimiento en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para la hormona del crecimiento (por ejemplo, mediante liberación de la hormona del crecimiento al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de hormona del crecimiento puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de hormona del crecimiento mediante su introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando la hormona del crecimiento se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de hormona del crecimiento o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de hormona del crecimiento está configurada para producir una liberación a largo plazo de hormona del crecimiento. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de hormona del crecimiento con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas. Se puede utilizar cualquier tipo aceptable de hormona del crecimiento, incluida la somatropina (hormona del crecimiento humana recombinante). Entre las afecciones adecuadas para ser tratadas con hormona del crecimiento se incluyen el tratamiento de niños de baja estatura o ausencia de crecimiento asociada a un déficit de hormona del crecimiento, el síndrome de Turner, la estatura baja idiopática, el déficit de SHOX, la ausencia de crecimiento acelerado en niños que eran pequeños para su edad gestacional al nacer, y el tratamiento de adultos con déficit de hormona del crecimiento con comienzo en la infancia o en la edad adulta.

[0287] En diversas realizaciones también se proporciona una composición terapéutica que comprende hormona del crecimiento adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera hormona del crecimiento al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de hormona del crecimiento ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0288] La composición terapéutica que comprende hormona del crecimiento puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida que comprende hormona del crecimiento puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición terapéutica puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0289] La composición terapéutica que comprende hormona del crecimiento se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición terapéutica está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0290] En algunas realizaciones, la composición terapéutica que comprende hormona del crecimiento puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición terapéutica puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0291] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

- 5 [0292] 1. Un preparado terapéutico que comprende hormona del crecimiento, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera hormona del crecimiento al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una C_{max} con una dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular.
- 10 [0293] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la hormona del crecimiento liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular.
- [0294] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la hormona del crecimiento liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular.
- 15 [0295] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la hormona del crecimiento liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular.
- 20 [0296] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la hormona del crecimiento liberada a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un t_{max} para la dosis de hormona del crecimiento inyectada por vía extravascular.
- [0297] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- 25 [0298] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0299] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 30 [0300] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- 35 [0301] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 40 [0302] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 45 [0303] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar hormona del crecimiento al torrente sanguíneo.
- [0304] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- 50 [0305] 14. El preparado de la cláusula 1, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- [0306] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- 55 [0307] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- [0308] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- 60 [0309] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar hormona del crecimiento al torrente sanguíneo.
- [0310] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 65 [0311] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de hormona del crecimiento en el

miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 2% y un 10%.

[0312] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.

[0313] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.

[0314] 23. El preparado de la cláusula 17, donde la hormona del crecimiento está contenida en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.

[0315] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.

[0316] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.

[0317] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0318] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0319] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de hormona del crecimiento.

[0320] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de hormona del crecimiento con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0321] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.

[0322] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de hormona del crecimiento en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 4 mg.

[0323] 32. El preparado de la cláusula 31, donde la dosis de hormona del crecimiento está en un intervalo de aproximadamente 0,2 a 1 mg.

[0324] 33. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la hormona del crecimiento es somatopina.

[0325] 34. Un preparado terapéutico que comprende hormona del crecimiento, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera hormona del crecimiento al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la hormona del crecimiento ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0326] 35. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ de la hormona del crecimiento introducida en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ de la hormona del crecimiento ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0327] 36. El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de un trastorno del crecimiento y/o déficit de la hormona del crecimiento.

Somatostatina o análogo de la somatostatina

[0328] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende somatostatina o un análogo de la somatostatina. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de agente terapéutico se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no

necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para la somatostatina o un análogo de la somatostatina (por ejemplo, mediante liberación de somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Dicha dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina inyectada por vía extravascular puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de somatostatina o un análogo de la somatostatina mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando la somatostatina o un análogo de la somatostatina se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de somatostatina o un análogo de la somatostatina. En algunas realizaciones, la composición de somatostatina o un análogo de la somatostatina está configurada para producir una liberación a largo plazo de somatostatina o un análogo de la somatostatina. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo del agente terapéutico con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0329] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de somatostatina o un análogo de la somatostatina, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada del análogo de la somatostatina octreotida puede estar en un intervalo de aproximadamente 10 a 100 μg , con intervalos concretos de 20-80, 25-50 y 25-30 μg . Cuando se administra por vía subcutánea, la octreotida por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 30 minutos. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de octreotida tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ de la octreotida se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para la octreotida cuando se inyecta por vía subcutánea.

[0330] Otra realización proporcionan una composición terapéutica que comprende somatostatina o un análogo de la somatostatina adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0331] La composición de somatostatina o un análogo de la somatostatina puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición terapéutica de somatostatina o un análogo de la somatostatina puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0332] La composición de somatostatina o un análogo de la somatostatina puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición terapéutica de somatostatina o un análogo de la somatostatina puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0333] En algunas realizaciones, la composición terapéutica de somatostatina o un análogo de la somatostatina puede estar configurada para su administración dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición terapéutica de somatostatina o un análogo de la somatostatina puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0334] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0335] 1. Un preparado terapéutico que comprende somatostatina o un análogo de la somatostatina, donde el

preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una $C_{\max}$ con una dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina inyectada por vía extravascular.

- 5 [0336] 2. El preparado de la reivindicación 1, donde un $t_{\max}$ para la somatostatina o un análogo de la somatostatina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina inyectada por vía extravascular.
- 10 [0337] 3. El preparado de la reivindicación 1, donde un $t_{\max}$ para la somatostatina o un análogo de la somatostatina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina inyectada por vía extravascular.
- 15 [0338] 4. El preparado de la reivindicación 1, donde un $t_{\max}$ para la somatostatina o un análogo de la somatostatina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina inyectada por vía extravascular.
- 20 [0339] 5. El preparado de la reivindicación 1, donde un $t_{\max}$ para la somatostatina o un análogo de la somatostatina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina inyectada por vía extravascular.
- [0340] 6. El preparado de la reivindicación 1, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- 25 [0341] 7. El preparado de la reivindicación 1, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0342] 8. El preparado de reivindicación 1, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 30 [0343] 9. El preparado de la reivindicación 1, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- [0344] 10. El preparado de la reivindicación 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración, y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 35 [0345] 11. El preparado de la reivindicación 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 40 [0346] 12. El preparado de la reivindicación 1, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo.
- 45 [0347] 13. El preparado de la reivindicación 1, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0348] 14. El preparado de la reivindicación 1, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 50 [0349] 15. El preparado de la reivindicación 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0350] 16. El preparado de la reivindicación 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- 55 [0351] 17. El preparado de la reivindicación 1, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- [0352] 18. El preparado de la reivindicación 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo.
- 60 [0353] 19. El preparado de la reivindicación 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 65 [0354] 20. El preparado de la reivindicación 17, donde un porcentaje en peso de somatostatina o un análogo de la somatostatina en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 0,3% y un

8%.

[0355] 21. El preparado de la reivindicación 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.

[0356] 22. El preparado de la reivindicación 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.

[0357] 23. El preparado de la reivindicación 17, donde la somatostatina o un análogo de la somatostatina están contenidos en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.

[0358] 24. El preparado de la reivindicación 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.

[0359] 25. El preparado de la reivindicación 1, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.

[0360] 26. El preparado de la reivindicación 1, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0361] 27. El preparado de la reivindicación 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0362] 28. El preparado de la reivindicación 1, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de somatostatina o un análogo de la somatostatina.

[0363] 29. El preparado de reivindicación 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de somatostatina o un análogo de la somatostatina a fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0364] 30. El preparado de la reivindicación 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.

[0365] 31. El preparado de la reivindicación 1, donde una dosis de somatostatina o un análogo de la somatostatina en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 50 a 600 mg.

[0366] 32. El preparado de la reivindicación 1, donde el análogo de la somatostatina es octreotida.

[0367] 33. El preparado de la reivindicación 32, donde una dosis de octreotida en el preparado está en un intervalo que aproximadamente 10 a 100 μg .

[0368] 34. Un preparado terapéutico que comprende somatostatina o un análogo de la somatostatina, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera somatostatina o un análogo de la somatostatina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la somatostatina o un análogo de la somatostatina ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

[0369] 35. El preparado de la reivindicación 34, donde la $t_{1/2}$ de la somatostatina o un análogo de la somatostatina introducidos en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ de la somatostatina o un análogo de la somatostatina ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

Natalizumab

[0370] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden el anticuerpo terapéutico natalizumab. Natalizumab es un anticuerpo monoclonal específico frente a la molécula de adhesión celular α -4-integrina. Natalizumab es útil en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn. Dichas composiciones producen la administración de natalizumab con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la $C_{\max}$, que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el $t_{\max}$, que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la $C_{\max}$; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración del fármaco alcance la mitad de su valor original. Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados,

como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmuoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la $C_{\max}$ y el tiempo en el que esto sucede corresponde al $t_{\max}$. El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, $C_{\max}$) tras haber alcanzado la $C_{\max}$ corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la $C_{\max}$ puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0371] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende natalizumab. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera natalizumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de natalizumab se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de agente terapéutico inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de natalizumab en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para el agente terapéutico (por ejemplo, mediante liberación del agente terapéutico al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de natalizumab puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de natalizumab mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando natalizumab se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de natalizumab o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de natalizumab está configurada para producir una liberación a largo plazo de natalizumab. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo del agente terapéutico con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0372] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de natalizumab, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada de natalizumab puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 a 5 mg, con intervalos concretos de 1-4, 2-4 y 2-3 mg. Cuando se administra por vía intravenosa, el natalizumab por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 10 días. Se prevé que el $t_{\max}$ para el natalizumab administrado por vía subcutánea sea mayor. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de natalizumab tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ del natalizumab se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para el natalizumab cuando se inyecta por vía subcutánea o mediante otra inyección extravascular.

[0373] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de natalizumab adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera natalizumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de natalizumab ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0374] El natalizumab puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de natalizumab puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0375] La composición de natalizumab se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de

nalizumab está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0376] En algunas realizaciones, la composición terapéutica de natalizumab puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición terapéutica de natalizumab puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0377] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0378] 1. Un preparado terapéutico que comprende natalizumab, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera natalizumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una $C_{\max}$ con una dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular.

[0379] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el natalizumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular.

[0380] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el natalizumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular.

[0381] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el natalizumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular.

[0382] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el natalizumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de natalizumab inyectada por vía extravascular.

[0383] 6. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.

[0384] 7. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.

[0385] 8. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.

[0386] 9. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.

[0387] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.

[0388] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.

[0389] 12. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar natalizumab al torrente sanguíneo.

[0390] 13. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.

- [0391] 14. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 5 [0392] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0393] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- 10 [0394] 17. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- [0395] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar natalizumab al torrente sanguíneo.
- 15 [0396] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- [0397] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de natalizumab en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 8% y un 12%.
- 20 [0398] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 25 [0399] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0400] 23. El preparado de la cláusula 17, donde natalizumab está contenido en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 30 [0401] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0402] 25. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 35 [0403] 26. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 40 [0404] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 100 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 45 [0405] 28. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de natalizumab.
- [0406] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de natalizumab con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.
- 50 [0407] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 40 días.
- [0408] 31. El preparado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde una dosis de natalizumab en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 1 a 5 mg.
- 55 [0409] 32. El preparado de la cláusula 31, donde una dosis de natalizumab en el preparado es de aproximadamente 3 mg.
- [0410] 33. Un preparado terapéutico que comprende natalizumab, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera natalizumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para el natalizumab ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 60 [0411] 34. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ del natalizumab introducido en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ del natalizumab ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 65

Hormona liberadora de gonadotropina

[0412] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH). Dichas composiciones pueden comprender un análogo de la GnRH, como la leuporelina. Dichas composiciones producen la administración de GnRH o un análogo de GnRH con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas. Las condiciones adecuadas para el tratamiento con GnRH o un análogo de GnRH incluyen el tratamiento de cánceres que respondan al tratamiento con hormonas, como el cáncer de próstata o el cáncer de mama, afecciones dependientes de estrógenos como la endometriosis o los fibroides uterinos, el tratamiento de la pubertad precoz, el control de la estimulación ovárica en la fertilización *in vitro* (IVF), el tratamiento de parafilias o el tratamiento de cualquier otra afección que responda al tratamiento con GnRH.

[0413] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende GnRH o un análogo de GnRH. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular, es decir, una C_{max} para la forma introducida de agente terapéutico se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un t_{max} inferior) que con una dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de GnRH o un análogo de GnRH en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un t_{max} para la GnRH o un análogo de la GnRH (por ejemplo, mediante liberación de GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un t_{max} para una dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de agente terapéutico puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la C_{max} alcanzada por medio de la administración de GnRH o un análogo de GnRH mediante su introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la C_{max} alcanzada cuando la GnRH o un análogo de GnRH se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora u otra forma convencional por vía oral de GnRH o un análogo de GnRH. En algunas realizaciones, la composición de GnRH o un análogo de GnRH está configurada para producir una liberación a largo plazo de GnRH o un análogo de GnRH. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de GnRH o un análogo de GnRH con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0414] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de GnRH o un análogo de GnRH, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada del análogo de la GnRH leuporelina puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 2 mg, con intervalos concretos de 0,2-1, 0,4-0,7 y 0,4-0,6 mg. Cuando se administra por vía subcutánea, la leuporelina por lo general tiene un t_{max} en el torrente

sanguíneo de aproximadamente 3 horas. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de leuporelina tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ de la leuporelina se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para la leuporelina cuando se inyecta por vía subcutánea.

[0415] Otra realización proporciona una composición terapéutica que comprende GnRH o un análogo de GnRH adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de GnRH o un análogo de GnRH ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0416] La composición de GnRH o un análogo de GnRH puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de GnRH o un análogo de GnRH puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0417] La composición de GnRH o un análogo de GnRH se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de GnRH o un análogo de GnRH está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0418] En algunas realizaciones, la composición de GnRH o un análogo de GnRH puede estar configurada para su administración dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de GnRH o un análogo de GnRH puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0419] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0420] 1. Un preparado terapéutico que comprende GnRH o un análogo de GnRH, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una $C_{\max}$ con una dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular.

[0421] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la GnRH o un análogo de GnRH liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular.

[0422] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la GnRH o un análogo de GnRH liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular.

[0423] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la GnRH o un análogo de GnRH liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular.

[0424] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la GnRH o un análogo de GnRH liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de GnRH o un análogo de GnRH inyectada por vía extravascular.

- [0425] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- 5 [0426] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0427] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 10 [0428] 9. El preparado de la cláusula 1, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- [0429] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado 15 está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- [0430] 11. El preparado de la cláusula 11, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 20 [0431] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo.
- 25 [0432] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0433] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 30 [0434] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0435] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- 35 [0436] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- 40 [0437] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo.
- 45 [0438] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- [0439] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de GnRH o un análogo de GnRH en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 2% y un 15%.
- 50 [0440] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- [0441] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- 55 [0442] 23. El preparado de la reivindicación 17, donde la GnRH o un análogo de GnRH está contenido en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- [0443] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- 60 [0444] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 65 [0445] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una

C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0446] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0447] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de GnRH o un análogo de GnRH.

[0448] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de GnRH o un análogo de GnRH con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0449] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.

[0450] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de GnRH o un análogo de GnRH en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 0,3 a 1,5 mg.

[0451] 32. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el análogo de GnRH es leuprorelina.

[0452] 33. El preparado de la cláusula 32, donde una dosis de leuprorelina en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 2 mg.

[0453] 34. Un preparado terapéutico que comprende GnRH o un análogo de GnRH, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera GnRH o un análogo de GnRH al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la GnRH o un análogo de GnRH ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

[0454] 35. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ de GnRH o un análogo de GnRH introducidos en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ de GnRH o un análogo de GnRH ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

Vasopresina o análogo de la vasopresina

[0455] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende vasopresina o un análogo de la vasopresina. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} más rápidamente que una dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular, es decir, una C_{max} para la forma introducida de vasopresina o un análogo de la vasopresina se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un t_{max} inferior) que con una dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un t_{max} para la vasopresina o un análogo de la vasopresina (por ejemplo, mediante liberación de vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un t_{max} para una dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de vasopresina o un análogo de la vasopresina puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la C_{max} alcanzada por medio de la administración de vasopresina o un análogo de la vasopresina mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la C_{max} alcanzada cuando la vasopresina o un análogo de la vasopresina se administran por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de vasopresina o un análogo de la vasopresina. En algunas realizaciones, la composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina está configurada para producir una liberación a largo plazo de vasopresina o un análogo de la vasopresina. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo del agente terapéutico con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0456] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de vasopresina o un análogo de la vasopresina, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada de vasopresina puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 10 unidades, con intervalos concretos de 0,2-2, 0,4-0,7 y 0,4-0,6 unidades. La vasopresina por lo general tiene un t_{max} en el torrente sanguíneo de aproximadamente 2 a 8 horas. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de vasopresina tal y como se explica en la presente memoria, el t_{max} de la vasopresina se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%,

o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para la vasopresina cuando se inyecta por vía subcutánea.

[0457] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0458] La composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0459] La composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0460] En algunas realizaciones, la composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina puede estar configurada para su administración dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de vasopresina o un análogo de la vasopresina puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0461] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0462] 1. Un preparado terapéutico que comprende vasopresina o un análogo de la vasopresina, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una $C_{\max}$ con una dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular.

[0463] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la vasopresina o un análogo de la vasopresina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular.

[0464] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la vasopresina o un análogo de la vasopresina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular.

[0465] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la vasopresina o un análogo de la vasopresina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular.

[0466] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para la vasopresina o un análogo de la vasopresina liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina inyectada por vía extravascular.

- [0467] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- 5 [0468] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0469] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 10 [0470] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- [0471] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado
15 está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- [0472] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no
20 expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- [0473] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo.
25
- [0474] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0475] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos
30 un excipiente farmacéutico.
- [0476] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- 35 [0477] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- [0478] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el
40 preparado.
- [0479] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo.
- 45 [0480] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- [0481] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de vasopresina o un análogo de la vasopresina en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 0,1% y un 1%.
- 50 [0482] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- [0483] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
55
- [0484] 23. El preparado de la reivindicación 17, donde la vasopresina o un análogo de la vasopresina están contenidos en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- [0485] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
60
- [0486] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 65 [0487] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una

C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0488] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0489] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de vasopresina o un análogo de la vasopresina.

[0490] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de vasopresina o un análogo de la vasopresina con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0491] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 10 horas.

[0492] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de vasopresina o un análogo de la vasopresina en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 2 a 10 unidades.

[0493] 32. Un preparado terapéutico que comprende vasopresina o un análogo de la vasopresina, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera vasopresina o un análogo de la vasopresina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la vasopresina o un análogo de la vasopresina ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

[0494] 33. El preparado de la cláusula 32, donde la $t_{1/2}$ de la vasopresina o un análogo de la vasopresina introducidos en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ de la vasopresina o un análogo de la vasopresina ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

Hormona paratiroidea (HPT)

[0495] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden hormonas paratiroideas (HPT). Dichas composiciones pueden comprender un análogo de HPT, como por ejemplo la teriparatida. Las condiciones adecuadas para el tratamiento con HPT o un análogo de HPT incluyen el tratamiento del hipoparatiroidismo, la osteoporosis o cualquier otra afección que responda al tratamiento con HPT. En concreto, la osteoporosis responde al tratamiento con un análogo de HPT, la teriparatida. Dichas composiciones producen la administración de HPT o un análogo de HPT con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la C_{max} y el tiempo en que esto sucede corresponde al t_{max} . El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, C_{max}) tras haber alcanzado la C_{max} corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la C_{max} puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0082] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de HPT o un análogo de HPT, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada del análogo de HPT teriparatida puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 20 μ g, con intervalos concretos de 1-5, 2-4 y 2-3 μ g. Cuando

se administra por vía subcutánea, teriparatida por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 30 a 60 minutos. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de teriparatida tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ de la teriparatida se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para la teriparatida cuando se inyecta por vía subcutánea.

- 5 Cuando se administra por vía oral, se prevé que la composición terapéutica que comprende 20 μg de teriparatida proporcione una $C_{\max}$ de aproximadamente 201-1399 pg/mL, un $t_{\max}$ en el intervalo de 6-24 minutos, y una $t_{1/2}$ en el intervalo de 11-89 minutos.

- 10 [0496] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende HPT o un análogo de HPT. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de HPT o un análogo de HPT se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de HPT o un análogo de HPT en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para la HPT o un análogo de HPT (por ejemplo, mediante la liberación de HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de HPT o un análogo de HPT puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de HPT o un análogo de HPT mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando la HPT o un análogo de HPT se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de HPT o un análogo de HPT. En algunas realizaciones, la composición de HPT o un análogo de HPT está configurada para producir una liberación a largo plazo de HPT o un análogo de HPT. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de HPT o un análogo de HPT con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

- 35 [0497] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de HPT o un análogo de HPT adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de HPT o un análogo de HPT ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

- 40 [0498] La HPT o un análogo de HPT pueden estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de HPT o un análogo de HPT puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

- 45 [0499] La composición de HPT o un análogo de HPT se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de HPT o un análogo de HPT está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

- 55 [0500] En algunas realizaciones, la composición terapéutica de HPT o un análogo de HPT puede estar configurada para su administración dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición terapéutica de HPT o un análogo de HPT puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección

de la fuerza cambia.

[0501] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0502] 1. Un preparado terapéutico que comprende HPT o un análogo de HPT, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una C_{max} con una dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular.

[0503] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la HPT o un análogo de HPT liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular.

[0504] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la HPT o un análogo de HPT liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular.

[0505] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la HPT o un análogo de HPT liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular.

[0506] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para la HPT o un análogo de HPT liberados a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un t_{max} para la dosis de HPT o un análogo de HPT inyectada por vía extravascular.

[0507] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.

[0508] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.

[0509] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.

[0510] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.

[0511] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.

[0512] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.

[0513] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo.

[0514] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.

[0515] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.

[0516] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.

[0517] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.

[0518] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.

[0519] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo.

[0520] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.

[0521] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de HPT o un análogo de HPT en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 1% y un 2%.

[0522] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.

[0523] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.

[0524] 23. El preparado de la reivindicación 21, donde la HPT o un análogo de HPT están contenidos en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.

[0525] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.

[0526] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.

[0527] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0528] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0529] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de HPT o un análogo de HPT.

[0530] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de HPT o un análogo de HPT con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0531] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.

[0532] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de HPT o un análogo de HPT en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 10 a 30 μg .

[0533] 32. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el análogo de HPT es teriparatida.

[0534] 33. El preparado de la cláusula 32, donde una dosis de teriparatida en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 10 μg .

[0535] 34. Un preparado terapéutico que comprende HPT o un análogo de HPT, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera HPT o un análogo de HPT al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para la HPT o un análogo de HPT ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

[0536] 35. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ de HPT o un análogo de HPT introducidos en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ de HPT o un análogo de HPT ingeridos por vía oral que no se introducen en la pared intestinal.

Interferones

[0537] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden un interferón. Dichas composiciones producen la administración del interferón con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la $C_{\max}$, que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el $t_{\max}$, que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la $C_{\max}$; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración del fármaco

alcanza la mitad de su valor original. Se han descrito varios interferones, cada uno con usos determinados, y cualquiera de estos interferones se pueden utilizar con la composición terapéutica descrita en la presente memoria. Entre estos interferones se incluyen, por ejemplo, el interferón α -2a, el interferón α -2b, el interferón leucocitario humano α , el interferón β -1a, el interferón β -1b, el interferón α -2a PEGilado y el interferón α -2B PEGilado. El interferón β -1a y el interferón β -1b se utilizan para tratar y controlar la esclerosis múltiple. Numerosos cánceres pueden ser tratados con interferones, incluidos la tricoleucemia, la leucemia mielógena crónica, el linfoma nodular, el linfoma cutáneo de linfocitos T y los melanomas recurrentes. El interferón α se puede utilizar para tratar la hepatitis B y la hepatitis C, y los interferones administrados mediante las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria mostrarán una mayor eficacia porque el fármaco irá directamente a la circulación hepática, lo que da lugar a una exposición más elevada del hígado al fármaco. La exposición hepática de los interferones administrados mediante las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria será al menos dos veces superior a la exposición hepática cuando se administran mediante inyección subcutánea. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la $C_{\max}$, que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el $t_{\max}$, que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la $C_{\max}$; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de $C_{\max}$ tras haber alcanzado la $C_{\max}$. Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la $C_{\max}$ y el tiempo en que esto sucede corresponde al $t_{\max}$. El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, $C_{\max}$) tras haber alcanzado la $C_{\max}$ corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la $C_{\max}$ puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0538] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende un interferón. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera un interferón al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de un interferón inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de un interferón se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de interferón inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de interferón en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para un interferón (por ejemplo, mediante liberación de un interferón al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de un interferón inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de un interferón puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de un interferón mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando un interferón se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de un interferón o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de interferón está configurada para producir una liberación a largo plazo de un interferón. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de un interferón con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0082] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de un interferón, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada de interferón puede estar en un intervalo de aproximadamente $0,5 \times 10^6$ a 5×10^6 unidades, con intervalos concretos de 0,5-3, 1-3 y 2-3 millones de unidades. Cuando se administra por vía subcutánea, el interferón α -2b por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 6 a 8 horas. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de un interferón tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ del interferón se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un

80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para el interferón cuando se inyecta por vía subcutánea.

[0083] Otra realización proporciona una composición terapéutica que comprende un interferón adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera interferón al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de interferón ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0539] El agente terapéutico puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de agente terapéutico puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0084] La composición terapéutica de interferón puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición terapéutica de interferón puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0085] La composición de interferón se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de interferón está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0086] En algunas realizaciones, la composición de interferón puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de interferón puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0540] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0541] 1. Un preparado terapéutico que comprende un interferón, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera un interferón al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una $C_{\max}$ con una dosis de interferón inyectada por vía extravascular.

[0542] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el interferón liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de interferón inyectada por vía extravascular.

[0543] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el interferón liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de interferón inyectada por vía extravascular.

[0544] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el interferón liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de interferón inyectada por vía extravascular.

[0545] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el interferón liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de interferón inyectada por vía extravascular.

[0546] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.

- [0547] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- 5 [0548] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- [0549] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- 10 [0550] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 15 [0551] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 20 [0552] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar un interferón al torrente sanguíneo.
- [0553] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- 25 [0554] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- [0555] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- 30 [0556] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- [0557] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- 35 [0558] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar un interferón al torrente sanguíneo.
- 40 [0559] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- [0560] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de interferón en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 0,1% y un 3%.
- 45 [0561] 21. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de interferón en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 0,05% y un 0,2%.
- [0562] 22. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 50 [0563] 23. El preparado de la cláusula 22, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0564] 24. El preparado de la cláusula 17, donde el interferón está contenido en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 55 [0565] 25. El preparado de la cláusula 24, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0566] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 60 [0567] 27. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 65

- [0568] 28. El preparado de la cláusula 27, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 100 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 5 [0569] 29. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de un interferón.
- 10 [0570] 30. El preparado de la cláusula 29, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de un interferón con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.
- [0571] 31. El preparado de la cláusula 30, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 horas.
- 15 [0572] 32. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de interferón en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 0,03 a 25 mg.
- [0573] 33. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de interferón en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 6 a 20 μg .
- 20 [0574] 34. La composición de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el interferón es interferón α -2a.
- [0575] 35. La composición de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el interferón es interferón β -1a.
- 25 [0576] 36. La composición de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el interferón es interferón β -1b.
- [0577] 37. La composición de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el interferón es interferón α -2a PEGilado.
- 30 [0578] 38. La composición de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el interferón es interferón α -2b PEGilado.
- [0579] 39. Un preparado terapéutico que comprende interferón, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera interferón al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para un interferón ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 35 [0580] 40. El preparado de la cláusula 39, donde la $t_{1/2}$ del interferón introducido en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ del interferón ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 40 [0581] 41. El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
- 45 [0582] 42. El preparado de una o más de las cláusulas precedentes para su uso en el tratamiento de la hepatitis B o C.

Adalimumab

- [0583] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden el anticuerpo terapéutico adalimumab. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de IgG1 humana específico frente al factor de necrosis tumoral (FNT) humano. Adalimumab es útil en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide, la artritis juvenil idiopática, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn, la psoriasis en placas y la colitis ulcerosa. Dichas composiciones producen la administración de adalimumab con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la $C_{\max}$, que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el $t_{\max}$, que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la $C_{\max}$; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de $C_{\max}$ tras haber alcanzado la $C_{\max}$. Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular.
- 50
- 55
- 60
- 65
- se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de

concentración corresponde a la $C_{\max}$ y el tiempo en que esto sucede corresponde al $t_{\max}$. El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, $C_{\max}$) tras haber alcanzado la $C_{\max}$ corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la $C_{\max}$ puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0584] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende adalimumab. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera adalimumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de adalimumab se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de adalimumab en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para adalimumab (por ejemplo, mediante liberación de adalimumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de adalimumab puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de adalimumab mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando adalimumab se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de adalimumab o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de adalimumab está configurada para producir una liberación a largo plazo de adalimumab. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de adalimumab con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0082] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de adalimumab, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada de adalimumab puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 a 5 mg, con intervalos concretos de 1-4, 2-4 y 2-3 mg. Cuando se administra por vía subcutánea, adalimumab por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 130 horas. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de adalimumab tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ del adalimumab se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para el adalimumab cuando se inyecta por vía subcutánea.

[0585] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de adalimumab adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera adalimumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de adalimumab ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0586] El adalimumab puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de adalimumab puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0587] La composición de adalimumab se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de adalimumab está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo

expansible.

[0588] En algunas realizaciones, la composición de adalimumab puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de adalimumab puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0589] Diversos aspectos de la invención también proporcionan otras realizaciones de un dispositivo tragable para la administración de la medicación 100, además de las descritas más arriba. Según una o más de dichas realizaciones, el dispositivo tragable para la administración puede incluir uno o más globos expansibles u otros dispositivos expansibles para uso en la administración de uno o más miembros de penetración en el tejido que incluyen la medicación 100 en la pared de un intestino, como el intestino delgado. Haciendo referencia ahora a las Figuras 12-20, otra realización de un dispositivo 110 para la administración de la medicación 100 a un sitio de administración SA en el tubo gastrointestinal (GI) puede comprender una cápsula 120 dimensionada para que se pueda tragar y pasar a través del tubo intestinal, un miembro de despliegue 130, uno o más miembros de penetración en el tejido 140 que contienen la medicación 100, un alineador desplegable 160 y un mecanismo de administración 170. En algunas realizaciones, la misma medicación 100 (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado 100) puede comprender un miembro de penetración en el tejido 140. El alineador desplegable 160 está posicionado dentro de la cápsula y configurado para alinear la cápsula con el intestino como, por ejemplo, el intestino delgado. Normalmente, esto supondrá alinear un eje longitudinal de la cápsula con un eje longitudinal del intestino; no obstante, también se contemplan otros alineamientos. El mecanismo de administración 170 está configurado para administrar la medicación 100 en la pared intestinal y normalmente incluirá un miembro de administración 172 como, por ejemplo, un miembro expansible. El miembro de despliegue 130 está configurado para desplegar al menos uno del alineador 160 o el mecanismo de administración 170. Tal y como se explicará en más detalle en la presente memoria, la totalidad o una porción de la pared de la cápsula se puede degradar mediante contacto con líquidos en el tubo GI para permitir que esos líquidos desencadenen la administración de la medicación 100 mediante el dispositivo 110. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «tubo GI» hace referencia al esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el ano, mientras que el término «tubo intestinal» hace referencia al intestino grueso y delgado. Diversas realizaciones de la invención se pueden configurar y disponer para la administración de la medicación 100 tanto en el tubo intestinal como en la totalidad del tubo GI.

[0590] El dispositivo 110 que incluye el miembro de penetración en el tejido 140 se puede configurar para la administración de formas líquidas, semilíquidas o sólidas de la medicación 100, o combinaciones de las tres. Independientemente de la forma, la medicación 100 convenientemente posee una consistencia de material que permite que la medicación avance fuera del dispositivo 110 hacia el interior de la pared intestinal (intestino grueso o delgado) u otra pared luminal del tubo GI y, a continuación, se degrade en la pared intestinal para liberar el fármaco u otro agente terapéutico 101. La consistencia del material de la medicación 100 puede incluir uno o más de la dureza, la porosidad y la solubilidad del preparado (en fluidos corporales). La consistencia del material se puede lograr mediante la selección y el uso de uno o más de lo siguiente: i) la fuerza de compactación utilizada para fabricar el preparado; ii) el uso de uno o más disgregantes farmacéuticos conocidos en la técnica; iii) el uso de otros excipientes farmacéuticos; iv) el tamaño de partícula y la distribución del preparado (por ejemplo, partículas micronizadas); y v) el uso de micronización y otros métodos de formación de partículas conocidos en la técnica.

[0591] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0592] 1. Un preparado terapéutico que comprende adalimumab, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera adalimumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una C_{max} con una dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular.

[0593] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para el adalimumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular.

[0594] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para el adalimumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular.

- [0595] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el adalimumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular.
- 5 [0596] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el adalimumab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de adalimumab inyectada por vía extravascular.
- [0597] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- 10 [0598] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- [0599] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- 15 [0600] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- [0601] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 20 [0602] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 25 [0603] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar adalimumab al torrente sanguíneo.
- 30 [0604] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0605] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 35 [0606] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0607] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- 40 [0608] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- 45 [0609] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar adalimumab al torrente sanguíneo.
- [0610] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 50 [0611] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de adalimumab en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 8% y un 12%.
- [0612] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 55 [0613] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0614] 23. El preparado de la cláusula 17, donde el adalimumab está contenido en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 60 [0615] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0616] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la
- 65

aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.

[0617] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0618] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 100 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.

[0619] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de adalimumab.

[0620] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de adalimumab para producir una $t_{1/2}$ seleccionable.

[0621] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 40 días.

[0622] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de adalimumab en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 1 a 5 mg.

[0623] 32. El preparado de la cláusula 31, donde una dosis de adalimumab en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 2 a 4 mg.

[0624] 33. Un preparado terapéutico que comprende adalimumab, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera adalimumab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para el adalimumab ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

[0625] 34. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ del adalimumab introducido en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ del adalimumab ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.

Infliximab

[0626] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden el anticuerpo terapéutico infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal específico frente al factor de necrosis tumoral α humano (TNF- σ). Dichas composiciones producen la administración de infliximab con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la $C_{\max}$, que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el $t_{\max}$, que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la $C_{\max}$; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de $C_{\max}$ tras haber alcanzado la $C_{\max}$. Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la $C_{\max}$ y el tiempo en que esto sucede corresponde al $t_{\max}$. El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, $C_{\max}$) tras haber alcanzado la $C_{\max}$ corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco. El tiempo de inicio para la determinación de la $C_{\max}$ puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0627] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende infliximab. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera infliximab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de infliximab inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de infliximab se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de infliximab inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de infliximab en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para infliximab (por ejemplo, mediante liberación de infliximab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de infliximab inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de infliximab puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de infliximab mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el infliximab se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de infliximab o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de infliximab está configurada para producir una liberación a largo plazo de infliximab. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de infliximab con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0628] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de infliximab, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada de infliximab puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 a 10 mg, con intervalos concretos de 2-8, 3-5 y 4-5 mg. Cuando se administra por vía intravenosa, el infliximab por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 8 días. Se prevé que el $t_{\max}$ para el infliximab administrado por vía subcutánea sea mayor. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de infliximab tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ del infliximab se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para el infliximab cuando se inyecta por vía subcutánea o mediante otra inyección extravascular.

[0629] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de infliximab adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera infliximab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de infliximab ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0630] El infliximab puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de infliximab puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0631] La composición de infliximab se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de infliximab está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo expansible.

[0632] En algunas realizaciones, la composición de infliximab puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición de infliximab puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0633] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

- 5 [0634] 1. Un preparado terapéutico que comprende infliximab, donde el preparado está adaptado para su introducción hacia el interior de una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera infliximab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para lograr una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para lograr una C_{max} para una dosis de infliximab inyectada por vía extravascular.
- 10 [0635] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para el infliximab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de infliximab inyectada por vía extravascular.
- [0636] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para el infliximab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un t_{max} para la dosis de infliximab inyectada por vía extravascular.
- 15 [0637] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para el infliximab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de infliximab inyectada por vía extravascular.
- [0638] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un t_{max} para el infliximab liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un t_{max} para la dosis de infliximab inyectada por vía extravascular.
- 20 [0639] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.
- [0640] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
- 25 [0641] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.
- [0642] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.
- 30 [0643] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.
- 35 [0644] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.
- 40 [0645] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar infliximab al torrente sanguíneo.
- 45 [0646] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.
- [0647] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.
- 50 [0648] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- [0649] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- 55 [0650] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- [0651] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar infliximab al torrente sanguíneo.
- 60 [0652] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- [0653] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de infliximab en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 8% y un 12%.
- 65

- [0654] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 5 [0655] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0656] 23. El preparado de la cláusula 17, donde el infliximab está contenido en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 10 [0657] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0658] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 15 [0659] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 20 [0660] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la C_{max} alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 100 veces más elevada que la C_{max} alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 25 [0661] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de infliximab.
- [0662] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de infliximab con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.
- 30 [0663] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 40 días.
- [0664] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de infliximab en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 1 a 10 mg.
- 35 [0665] 32. El preparado de la cláusula 31, donde una dosis de infliximab en el preparado es de aproximadamente 5 mg.
- [0666] 33. Un preparado terapéutico que comprende infliximab, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera infliximab al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para el infliximab ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 40 [0667] 34. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ del infliximab introducido en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ del infliximab ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 45

Etanercept

- 50 [0668] Tal y como se explica más arriba, las realizaciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones terapéuticas que comprenden la proteína de fusión etanercept. El etanercept es una proteína de fusión que enlaza el gen humano para el receptor 2 del factor de necrosis tumoral (FNT) con el gen para el componente del Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). El etanercept es útil en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide, la artritis poliarticular juvenil idiopática, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la psoriasis en placas. Dichas composiciones producen la administración de etanercept con propiedades farmacocinéticas deseables. A este respecto, los parámetros farmacocinéticos importantes incluyen la C_{max} , que es la concentración plasmática máxima de un fármaco tras su administración; el t_{max} , que es el tiempo transcurrido hasta alcanzar la C_{max} ; y la $t_{1/2}$, que es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco alcance la mitad de su valor de C_{max} tras haber alcanzado la C_{max} . Estos parámetros se pueden determinar mediante técnicas estándares conocidas en la técnica para determinaciones farmacocinéticas. En un enfoque, las muestras de plasma se pueden recoger a intervalos de tiempo establecidos (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, etc.) al comienzo y, a continuación, tras la administración del fármaco u otro agente terapéutico ya sea mediante el uso de un dispositivo tragable o mediante inyección no vascular. A continuación, la concentración del fármaco en el plasma se puede determinar mediante uno o más métodos analíticos apropiados, como GC-MS, LC-MS, HPLC o diversos ELISA (ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas), que se pueden adaptar para el fármaco en particular. A continuación, se puede desarrollar una curva de concentración frente al tiempo (lo que en la
- 55
- 60
- 65

presente memoria también se denomina perfil de concentración) mediante determinaciones en las muestras de plasma. El máximo de la curva de concentración corresponde a la $C_{\max}$ y el tiempo en que esto sucede corresponde al $t_{\max}$. El tiempo en la curva en el que la concentración alcanza la mitad de su valor máximo (es decir, $C_{\max}$) tras haber alcanzado la $C_{\max}$ corresponde a la $t_{1/2}$. Este valor también se conoce como la semivida de eliminación del fármaco.

El tiempo de inicio para la determinación de la $C_{\max}$ puede estar basado en el tiempo en el que se realiza la inyección para el caso de la inyección no vascular y el punto en el tiempo en el que las realizaciones del dispositivo tragable avanzan uno o más miembros de penetración en el tejido (que contienen el fármaco) hacia el interior del intestino delgado u otra ubicación del tubo GI (por ejemplo, el intestino grueso). En el último caso, este tiempo se puede determinar mediante uno o más medios, incluida una realización del dispositivo tragable controlada a distancia que despliega los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal en respuesta a una señal de control externa (por ejemplo, una señal de RF) o para una realización del dispositivo tragable que envía una señal de RF u otra señal detectable fuera del organismo cuando los miembros de penetración en el tejido han sido desplegados. Se contemplan otros medios para detectar el despliegue del miembro de penetración en el tejido hacia el interior del intestino delgado, como una o más modalidades de pruebas de diagnóstico por la imagen, incluidas, por ejemplo, la ecografía o la fluoroscopia. En cualquiera de estos estudios, se pueden utilizar modelos apropiados en animales, por ejemplo, perro, cerdo, rata, etc., a fin de modelar la respuesta farmacocinética en personas.

[0669] Por lo tanto, diversas realizaciones proporcionan una composición terapéutica (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado) que comprende etanercept. La composición está adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera etanercept al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $C_{\max}$ más rápidamente que una dosis de etanercept inyectada por vía extravascular, es decir, una $C_{\max}$ para la forma introducida de etanercept se alcanza en un período de tiempo más corto (por ejemplo, un $t_{\max}$ inferior) que con una dosis de etanercept inyectada por vía extravascular. Cabe señalar que la dosis de etanercept en la composición administrada hacia el interior de la pared intestinal y la dosis administrada mediante inyección extravascular pueden, aunque no necesariamente, ser comparables para alcanzar estos resultados. En diversas realizaciones, la composición está configurada para alcanzar un $t_{\max}$ para adalimumab (por ejemplo, mediante liberación de etanercept al torrente sanguíneo desde la pared intestinal, por ejemplo, la del intestino delgado) que es aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% de un $t_{\max}$ para una dosis de etanercept inyectada por vía extravascular. Dicha dosis inyectada por vía extravascular de etanercept puede ser, por ejemplo, una inyección subcutánea o una inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración de etanercept mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente mayor, como 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o incluso 100 veces mayor, que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el etanercept se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal, por ejemplo, mediante una píldora, u otra forma convencional por vía oral de etanercept o un compuesto relacionado. En algunas realizaciones, la composición de etanercept está configurada para producir una liberación a largo plazo de etanercept. Asimismo, la composición se puede configurar para producir una liberación a largo plazo de etanercept con una $t_{1/2}$ seleccionable. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ seleccionable puede ser de 6, o 9, o 12, o 15, o 18, o 24 horas.

[0670] Para un paciente determinado, se puede utilizar cualquier dosis adecuada de etanercept, dependiendo de factores como el peso, la edad, etc. Por ejemplo, la dosis administrada de etanercept puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 a 5 mg, con intervalos concretos de 1-4, 2-4 y 2-3 mg. Cuando se administra por vía subcutánea, el etanercept por lo general tiene un $t_{\max}$ en el torrente sanguíneo de aproximadamente 70 horas. Por lo tanto, cuando se administra en una composición terapéutica de etanercept tal y como se explica en la presente memoria, el $t_{\max}$ del etanercept se reducirá, por ejemplo, en aproximadamente un 80%, o un 50%, o un 30%, o un 20%, o un 10% con respecto al $t_{\max}$ para el etanercept cuando se inyecta por vía subcutánea.

[0671] En diversas realizaciones también se proporciona una composición de etanercept adaptada para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducida, la composición libera etanercept al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para una dosis de etanercept ingerida por vía oral que no se introduce en la pared intestinal. Por ejemplo, la $t_{1/2}$ de la dosis introducida en la pared intestinal puede ser 100 o 50 o 10 o 5 veces más elevada que la de la dosis que no se introduce en la pared intestinal.

[0672] El etanercept puede estar en forma sólida, como una composición en forma sólida configurada para degradarse en la pared intestinal, y la composición en forma sólida puede tener, por ejemplo, un elemento de penetración en el tejido, como una punta puntiaguda. La composición de etanercept puede comprender al menos un material biodegradable y/o puede comprender al menos un excipiente farmacéutico, incluidos un polímero biodegradable como el APLG, o un glúcido como la maltosa.

[0673] La composición de etanercept se puede adaptar para ser administrada por vía oral en una cápsula tragable. En determinadas realizaciones, dicha cápsula tragable se puede adaptar para ser acoplada operativamente a un mecanismo que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde la composición de etanercept está contenida dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzada fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración. Dicho mecanismo acoplado operativamente puede comprender al menos uno de un miembro expansible, un globo expansible, una válvula, un miembro de penetración en el tejido, una válvula acoplada a un globo expansible, o un miembro de penetración en el tejido acoplado a un globo

expansible.

[0674] En algunas realizaciones, la composición de etanercept puede estar configurada para ser administrada dentro de una luz de un miembro de penetración en el tejido y/o la composición terapéutica puede estar conformada como un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido puede estar dimensionado para estar completamente contenido dentro de la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de penetración en el tejido para penetrar en la pared intestinal, y/o puede incluir un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. El elemento de retención puede comprender, por ejemplo, una púa. En algunas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido está configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza a una superficie del miembro de penetración en el tejido y, opcionalmente, el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal y/o la superficie del miembro de penetración está configurada para ser acoplada operativamente a un globo expansible que aplica la fuerza al expandirse y/o el miembro de penetración en el tejido está configurado para separarse de una estructura que aplica la fuerza cuando una dirección de la fuerza cambia.

[0675] En las siguientes cláusulas se exponen otros aspectos relacionados con la divulgación, que no definen la invención:

[0676] 1. Un preparado terapéutico que comprende etanercept, donde el preparado está adaptado para su introducción en el interior de una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera etanercept al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para lograr una $C_{\max}$ en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para lograr una $C_{\max}$ con una dosis de etanercept inyectada por vía extravascular.

[0677] 2. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el etanercept liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 80% de un $t_{\max}$ para la dosis de etanercept inyectada por vía extravascular.

[0678] 3. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el etanercept liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 50% de un $t_{\max}$ para la dosis de etanercept inyectada por vía extravascular.

[0679] 4. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el etanercept liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 30% de un $t_{\max}$ para la dosis de etanercept inyectada por vía extravascular.

[0680] 5. El preparado de la cláusula 1, donde un $t_{\max}$ para el etanercept liberado a partir del preparado terapéutico es aproximadamente un 10% de un $t_{\max}$ para la dosis de etanercept inyectada por vía extravascular.

[0681] 6. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para su introducción en la pared del intestino delgado.

[0682] 7. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.

[0683] 8. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde al menos una porción del preparado está en forma sólida.

[0684] 9. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está adaptado para ser administrado por vía oral en una cápsula tragable.

[0685] 10. El preparado de la cláusula 9, donde el preparado está adaptado para ser acoplado operativamente a un medio de administración que tiene una primera configuración y una segunda configuración, donde el preparado está contenido dentro de la cápsula en la primera configuración y es avanzado fuera de la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración.

[0686] 11. El preparado de la cláusula 10, donde el medio de administración comprende al menos un globo expansible que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido.

[0687] 12. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar etanercept al torrente sanguíneo.

[0688] 13. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el material biodegradable comprende APLG, un glúcido o maltosa.

[0689] 14. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende al menos un excipiente farmacéutico.

- [0690] 15. El preparado de la cláusula 14, donde el excipiente farmacéutico o los excipientes farmacéuticos comprenden al menos uno de un aglutinante, un conservante o un disgregante.
- 5 [0691] 16. El preparado de la cláusula 15, donde el aglutinante comprende PEG.
- [0692] 17. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado comprende un miembro de penetración en el tejido que está configurado para penetrar y ser introducido en la pared intestinal, e incluye el preparado.
- 10 [0693] 18. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar etanercept al torrente sanguíneo.
- [0694] 19. El preparado de la cláusula 18, donde el material biodegradable comprende maltosa o APLG.
- 15 [0695] 20. El preparado de la cláusula 17, donde un porcentaje en peso de etanercept en el miembro de penetración en el tejido está comprendido entre aproximadamente un 8% y un 12%.
- [0696] 21. El preparado de la cláusula 17, donde el miembro de penetración en el tejido incluye un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal tras su introducción.
- 20 [0697] 22. El preparado de la cláusula 21, donde el elemento de retención comprende al menos uno de una púa o una forma con ahusamiento inverso del miembro de penetración en el tejido.
- [0698] 23. El preparado de la cláusula 17, donde el etanercept está contenido en el miembro de penetración en el tejido en una sección conformada.
- 25 [0699] 24. El preparado de la cláusula 23, donde la sección conformada tiene forma de cilindro o de pelet.
- [0700] 25. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el miembro de penetración en el tejido tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de fuerza al miembro de penetración en el tejido.
- 30 [0701] 26. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante introducción en la pared intestinal es sustancialmente más elevada que una $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 35 [0702] 27. El preparado de la cláusula 26, donde la $C_{\max}$ alcanzada por medio de la administración del preparado mediante su introducción en la pared intestinal es al menos aproximadamente 100 veces más elevada que la $C_{\max}$ alcanzada cuando el preparado se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
- 40 [0703] 28. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de etanercept.
- [0704] 29. El preparado de la cláusula 28, donde el preparado está configurado para producir una liberación a largo plazo de etanercept con el fin de producir una $t_{1/2}$ seleccionable.
- 45 [0705] 30. El preparado de la cláusula 29, donde la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 40 días.
- [0706] 31. El preparado de cualquiera de las cláusulas precedentes, donde una dosis de etanercept en el preparado está en un intervalo de aproximadamente 1 a 5 mg.
- 50 [0707] 32. El preparado de la cláusula 31, donde una dosis de etanercept en el preparado es de aproximadamente 3 mg.
- [0708] 33. Un preparado terapéutico que comprende etanercept, donde el preparado está adaptado para su introducción en una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera etanercept al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una $t_{1/2}$ que es más elevada que una $t_{1/2}$ para el etanercept ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 55 [0709] 34. El preparado de la cláusula 34, donde la $t_{1/2}$ del etanercept introducido en la pared intestinal es al menos aproximadamente 10 veces más elevada que la $t_{1/2}$ del etanercept ingerido por vía oral que no se introduce en la pared intestinal.
- 60 [0710] Diversos aspectos de la invención también proporcionan otras realizaciones de un dispositivo tragable para la administración de la medicación 100, además de las descritas más arriba. Según una o más de dichas realizaciones, el dispositivo tragable para la administración puede incluir uno o más globos expansibles u otros
- 65

dispositivos expansibles para uso en la administración de uno o más miembros de penetración en el tejido que incluyen la medicación 100 en la pared de un intestino, como el intestino delgado. Con referencia ahora a las Figuras 12-20, otra realización de un dispositivo 110 para la administración de la medicación 100 a un sitio de administración DS en el tubo gastrointestinal (GI) comprende una cápsula 120 dimensionada para que se pueda tragar y pasar a través del tubo intestinal, un miembro de despliegue 130, uno o más miembros de penetración en el tejido 140 que contienen la medicación 100, un alineador desplegable 160 y un mecanismo de administración 170. En algunas realizaciones, la misma medicación 100 (a la que también se hace referencia en la presente memoria como preparado 100) puede comprender un miembro de penetración en el tejido 140. El alineador desplegable 160 está posicionado dentro de la cápsula y configurado para alinear la cápsula con el intestino como, por ejemplo, el intestino delgado. Normalmente, esto supondrá alinear un eje longitudinal de la cápsula con un eje longitudinal del intestino; no obstante, también se contemplan otros alineamientos. El mecanismo de administración 170 está configurado para administrar la medicación 100 en la pared intestinal y normalmente incluirá un miembro de administración 172 como, por ejemplo, un miembro expansible. El miembro de despliegue 130 está configurado para desplegar al menos uno del alineador 160 o el mecanismo de administración 170. Tal y como se explicará en más detalle en la presente memoria, la totalidad o una porción de la pared de la cápsula se puede degradar mediante contacto con líquidos en el tubo GI para permitir que esos líquidos desencadenen la administración de la medicación 100 mediante el dispositivo 110. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «tubo GI» hace referencia al esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el ano, mientras que el término «tubo intestinal» hace referencia al intestino grueso y delgado. Diversas realizaciones de la invención se pueden configurar y disponer para la administración de la medicación 100 tanto en el tubo intestinal como en la totalidad del tubo GI.

[0711] El dispositivo 110 que incluye el miembro de penetración en el tejido 140 se puede configurar para la administración de formas líquidas, semilíquidas o sólidas de la medicación 100, o combinaciones de las tres. Independientemente de la forma, la medicación 100 convenientemente posee una consistencia de material que permite que la medicación avance fuera del dispositivo 110 hacia el interior de la pared intestinal (intestino grueso o delgado) u otra pared luminal del tubo GI y, a continuación, se degrade en la pared intestinal para liberar el fármaco u otro agente terapéutico 101. La consistencia del material de la medicación 100 puede incluir uno o más de la dureza, la porosidad y la solubilidad del preparado (en fluidos corporales). La consistencia del material se puede lograr mediante la selección y el uso de uno o más de lo siguiente: i) la fuerza de compactación utilizada para fabricar el preparado; ii) el uso de uno o más disgregantes farmacéuticos conocidos en la técnica; iii) el uso de otros excipientes farmacéuticos; iv) el tamaño de partícula y la distribución del preparado (por ejemplo, partículas micronizadas); y v) el uso de micronización y otros métodos de formación de partículas conocidos en la técnica.

[0712] La cápsula 120 está dimensionada para que se pueda tragar y pueda pasar a través del tubo intestinal. El tamaño también se puede ajustar dependiendo de la cantidad de fármaco que se ha de administrar, así como el peso del paciente, y aplicaciones en adultos frente a pediátricas. Normalmente, la cápsula tendrá una forma tubular con extremos curvados similares a una vitamina. En estas realizaciones y otras realizaciones relacionadas, la longitud 120L de las cápsulas puede estar en el intervalo de 1,27 a 5,08 cm (0,5 a 2 pulgadas), y el diámetro 120D, en el intervalo de 0,254 a 1,27 cm (0,1 a 0,5 pulgadas), aunque también se contemplan otras dimensiones. La cápsula 120 incluye una pared de la cápsula 121p, que tiene una superficie exterior 125 y una superficie interior 124 que delimitan un espacio o volumen interior 124v. En algunas realizaciones, la pared de la cápsula 121w puede incluir una o más aberturas 126 dimensionadas para permitir el avance hacia afuera de los miembros de penetración en el tejido 140. Además de los otros componentes del dispositivo 110, (por ejemplo, el miembro expansible, etc.) el volumen interior puede incluir uno o más compartimentos o depósitos 127.

[0713] La cápsula se puede fabricar con diversos materiales de gelatina biodegradables conocidos en la técnica farmacéutica, pero puede también incluir diversos recubrimientos entéricos 120c, configurados para proteger el tapón frente a la degradación en el estómago (a causa de los ácidos, etc.), y, a continuación, degradarse en los pH más elevados del intestino delgado u otra zona del tubo intestinal. En diversas realizaciones, la cápsula 120 se puede formar a partir de múltiples porciones, y una o más de estas pueden ser biodegradables. En muchas realizaciones, la cápsula 120 puede estar conformada a partir de dos porciones 120p como, por ejemplo, una porción del cuerpo 120p'' (en la presente memoria, el cuerpo 120p'') y una porción de tapón 120p' (en la presente memoria, el tapón 120p), donde el tapón encaja en el cuerpo, por ejemplo, mediante deslizamiento sobre el cuerpo o por debajo de este (aunque también se contemplan otras disposiciones). Una porción como el tapón 120p' puede incluir un primer recubrimiento 120c' configurado para degradarse por encima de un primer pH (por ejemplo, pH de 5,5) y la segunda porción, como el cuerpo 120p'', puede incluir un segundo recubrimiento 120c'' configurado para degradarse por encima de un segundo pH más elevado (por ejemplo, 6,5). Tanto la superficie interior 124 como la superficie exterior 125 de la cápsula 120 están revestidas con los recubrimientos 120c' y 120c'', de manera que cada una de las porciones de la cápsula se mantendrán sustancialmente conservadas hasta que entren en contacto con un fluido que tenga el pH seleccionado. En el caso del cuerpo 120p'', esto permite mantener la integridad estructural del cuerpo 120p'' para que el globo 172 se mantenga dentro de la porción del cuerpo y no se despliegue hasta que el globo 130 se haya expandido. Los recubrimientos 120c' y 120c'' pueden incluir diversos recubrimientos de metacrilato y acrilato de etilo, como, por ejemplo, los fabricados por Evonik Industries con el nombre comercial de EUDRAGIT. Estas y otras configuraciones de recubrimiento doble para la cápsula 120 permiten que en una porción de la cápsula 120 se accionen mecanismos antes que en la otra porción de la cápsula. Esto se debe al hecho de que los fluidos intestinales primero entran en las porciones en las que el recubrimiento correspondiente a un pH más bajo se ha degradado, accionando

de esta manera los desencadenantes que son sensibles a dichos fluidos (por ejemplo, válvulas degradables). Cuando se usan, dichas realizaciones de recubrimiento doble para la cápsula 120 proporcionan la administración selectiva del fármaco a una ubicación determinada del intestino delgado (u otra ubicación del tubo GI), así como una mejor fiabilidad del proceso de administración. Esto se debe al hecho de que el despliegue de un componente determinado, como,

[0714] Tal y como se explica más arriba, una o más porciones de la cápsula 120 pueden estar fabricadas a partir de diversos polímeros biocompatibles conocidos en la técnica, incluidos diversos polímeros biodegradables que en una realización preferida pueden comprender celulosa, materiales de gelatina, APLG (ácido poliláctico-co-glicólico). Otros materiales biodegradables adecuados incluyen diversos materiales entéricos descritos en la presente memoria, así como lactida, glicólico, ácido láctico, ácido glicólico, *p*-dioxanona, caprolactona, carbonato de trimetileno, caprolactona, y mezclas y copolímeros de los mismos.

[0715] En diversas realizaciones, la pared 120w de la cápsula se puede degradar mediante el contacto con líquidos en el tubo GI, por ejemplo, líquidos en el intestino delgado. En realizaciones preferidas, la pared de la cápsula está configurada para permanecer intacta durante su paso a través del estómago, pero, a continuación, degradarse en el intestino delgado. En una o más realizaciones, esto se puede lograr mediante el uso de una capa o recubrimiento externo 120c en la pared de la cápsula 120w, que solo se degrada en los pH más elevados del intestino delgado y que sirve para proteger la pared subyacente de la cápsula frente a la degradación en el estómago antes de que la cápsula alcance el intestino delgado (en cuyo momento se inicia el proceso de administración del fármaco mediante la degradación del recubrimiento, tal y como se describe en la presente memoria). Cuando se usan, dichos recubrimientos permiten la administración selectiva de un agente terapéutico en una porción seleccionada del tubo intestinal, como, por ejemplo, el intestino delgado.

[0716] De manera similar a la cápsula 20, en diversas realizaciones, la cápsula 120 puede incluir diversos materiales radiopacos, ecogénicos u otros materiales para localizar el dispositivo mediante una o más modalidades de formación de imágenes médicas como, por ejemplo, fluoroscopia, ecografía, RM, etc.

[0717] Tal y como se explica en más detalle en la presente memoria, en muchas realizaciones, uno o más del miembro de despliegue 130, el miembro de administración 172 o el alineador desplegable 160, pueden corresponder a un globo expansible que está conformado y dimensionado para encajar dentro de la cápsula 120. Por consiguiente, para facilitar la explicación, ahora se hará referencia al miembro de despliegue 130, el miembro de administración 172 y el alineador desplegable 160 como el globo 130, 160 y 172; sin embargo, se debe apreciar que también se contemplan otros dispositivos, incluidos diversos dispositivos expansibles, para estos elementos y pueden incluir por ejemplo, diversos dispositivos con memoria de forma (por ejemplo, una cesta expansible hecha de agujas poliméricas biodegradables con memoria de forma), dispositivos piezoeléctricos expansibles, y/o dispositivos químicamente expansibles que tienen una forma expandida y un tamaño correspondiente al volumen interior 124v de la cápsula 120.

[0718] Uno o más de los globos 130, 160 y 172 pueden comprender diversos polímeros conocidos en la técnica de los dispositivos médicos. En realizaciones preferidas, dichos polímeros pueden comprender uno o más tipos de polietileno (PE) que puede corresponder a PE de baja densidad (PEBD), PE lineal de baja densidad (PELBD), PE de densidad media (PEDM) y PE de alta densidad (PEAD), así como otras formas de polietileno conocidas en la técnica. En una realización más en la que se utiliza polietileno, el material se puede reticular mediante métodos de irradiación de polímeros conocidos en la técnica. En realizaciones concretas, la reticulación mediante radiación se puede utilizar para controlar el diámetro en estado insuflado y la forma del globo mediante la disminución de la distensibilidad del material del globo. La cantidad o radiación se puede seleccionar a fin de lograr una cantidad determinada de reticulación para a su vez producir una cantidad determinada de distensibilidad para un globo determinado, por ejemplo, se puede utilizar una mayor irradiación para producir un material de globo más rígido y menos distensible. Otros polímeros adecuados pueden incluir el tereftalato de polietileno (TPE), la silicona y el poliuretano. En diversas realizaciones, los globos 130, 160 y 172 también pueden incluir diversos materiales radiopacos conocidos en la técnica como, por ejemplo, sulfato de bario, que permiten al médico averiguar la posición y el estado físico del globo, por ejemplo, desinflado, insuflado o con punciones. Los globos 130, 160 y 172 se pueden fabricar mediante diversos métodos de soplado de globos conocidos en la técnica de catéteres con globo (por ejemplo, soplado en molde, soplado libre, etc.) para que tengan una forma y un tamaño que se corresponda aproximadamente con el volumen interior 124v de la cápsula 120. En diversas realizaciones, uno o más de los globos 130, 160 y 172, y diversos elementos conectores (por ejemplo, tubos conectores), pueden tener una construcción unitaria que está formada a partir de un único molde. Las realizaciones en las que se utiliza dicha construcción unitaria proporcionan el beneficio de una mejor fabricabilidad y fiabilidad, ya que se deben hacer menos uniones entre uno o más componentes del dispositivo 110.

[0719] Entre las formas adecuadas para los globos 130, 160 y 172 se incluyen diversas formas cilíndricas que tienen porciones finales curvadas o ahusadas (un ejemplo de dicha forma incluye una forma de perrito caliente). En algunas realizaciones, el tamaño en estado insuflado (por ejemplo, el diámetro) de uno o más de los globos 130, 160

y 172 puede ser más grande que la cápsula 120 para hacer que la cápsula se desarme debido a la fuerza de la insuflación, (por ejemplo, debido a la tensión circular). En otras realizaciones relacionadas, el tamaño en estado insuflado de uno o más de los globos 130, 160 y 172 puede ser tal que cuando están insuflados, i) el contacto entre la cápsula 120 y las paredes del intestino delgado es suficiente para provocar una contracción peristáltica que causa la contracción del intestino delgado alrededor de la cápsula, y/o ii) los pliegues del intestino delgado se borran para permitirlo. Estos dos resultados permiten un mejor contacto entre la cápsula/superficie del globo y la pared intestinal para administrar los miembros de penetración en el tejido 40 a lo largo de una zona seleccionada de la cápsula y/o el globo de administración 172. Convenientemente, las paredes de los globos 130, 160 y 172 serán delgadas y pueden tener un grosor de pared en el intervalo de 0,127 mm (0,005 pulgadas) a 0,0001 mm (0,002 pulgadas), más preferentemente, en el intervalo de 0,127 mm (0,005 pulgadas) a 0,002 mm (0,0001 pulgadas), con realizaciones específicas de 0,101 mm (0,004 pulgadas), 0,076 mm (0,003 pulgadas), 0,051 mm (0,002 pulgadas), 0,025 mm (0,001 pulgadas) y 0,013 mm (0,0005 pulgadas). Además, en diversas realizaciones, uno o más de los globos 130, 160 o 172 pueden tener una configuración de globos anidados que tiene una cámara de insuflación 160IC y un dedo extendido 160EF, tal y como se muestra en las realizaciones de la Figura 13c. Los tubos conectores 163, que conectan la cámara de insuflación 160IC pueden ser estrechos para permitir únicamente el paso del gas 168, mientras que los tubos conectores 36 que acoplan las dos mitades del globo 130 pueden ser más grandes para permitir el paso de agua.

[0720] Tal y como se indica más arriba, el alineador 160 normalmente comprenderá un globo expansible y, para facilitar la explicación, ahora se hará referencia a este como globo alineador 160 o globo 160. El globo 160 se puede fabricar mediante los materiales y métodos que se describen más arriba. Posee un estado no expandido y un estado expandido (que también se denomina estado desplegado). En su estado expandido o desplegado, el globo 160 se extiende a lo largo de la longitud de la cápsula 120 de manera que las fuerzas ejercidas por las contracciones peristálticas del intestino delgado SI en la cápsula 120 sirven para alinear el eje longitudinal 120LA de la cápsula 120 de manera paralela al eje longitudinal LAI del intestino delgado SI. Esto a su vez sirve para alinear los vástagos de los miembros de penetración en el tejido 140 perpendicularmente a la superficie de la pared intestinal IW a fin de potenciar y optimizar la penetración de los miembros de penetración en el tejido 140 hacia el interior de la pared intestinal IW. Además de servir para alinear la cápsula 120 en el intestino delgado, el alineador 160 también está configurado para empujar el mecanismo de administración 170 fuera de la cápsula 120 antes de la insuflación del globo de administración 172 de manera que el globo de administración y/o el mecanismo no se vea entorpecido por la cápsula. Cuando se usa, dicha función de empuje hacia afuera del alineador 160 mejora la fiabilidad de la administración del agente terapéutico, ya que no es necesario esperar a que determinadas porciones de la cápsula (por ejemplo, aquellas que cubren el mecanismo de administración) se degraden antes de que la administración del fármaco pueda tener lugar.

[0721] El globo 160 puede estar acoplado fluidicamente a uno o más componentes del dispositivo 110, incluidos los globos 130 y 172, por medio de un tubo polimérico u otros acoplamientos fluidicos 162 que pueden incluir un tubo 163 para acoplar los globos 160 y 130, y un tubo 164 para acoplar el globo 160 y el globo 172. El tubo 163 está configurado para permitir que el globo 160 se expanda/insufle mediante la presión del globo 130 (por ejemplo, presión generada por la mezcla de reactivos químicos dentro del globo 130) y/o, si no, permitir el paso del líquido entre los globos 130 y 160 con el fin de iniciar una reacción química de generación de gas para la insuflación de uno de los globos 130 y 160, o de ambos. El tubo 164 conecta el globo 160 con el 172 para permitir que el globo 160 insufle al globo 172. En muchas realizaciones, el tubo 164 incluye o está acoplado a una válvula de control 155 que está configurada para abrirse a una presión seleccionada con el fin de controlar la insuflación del globo 172 por el globo 160. El tubo 164 puede por lo tanto comprender una porción proximal 164p que está conectada con la válvula y una porción distal 164d que va desde la válvula. Normalmente, las porciones proximal y distal 164p y 164d estarán conectadas a una carcasa de la válvula 158 tal y como se describe más abajo.

[0722] La válvula 155 puede comprender una sección triangular o de otra forma 156 de un material 157 que se coloca dentro de la cámara 158c de una carcasa de la válvula 158 (como otra posibilidad, se puede colocar directamente dentro de los tubos 164). La sección 157 está configurada para degradarse mecánicamente (por ejemplo, se desgarrar, se cizalla, se deslaminar, etc.) a una presión seleccionada para permitir el paso del gas a través del tubo 164 y/o la cámara de la válvula 158c. Entre los materiales 157 adecuados para la válvula 155 se pueden incluir la cera de abejas u otra forma de cera y diversos adhesivos conocidos en la técnica médica que tienen una fuerza de sellado/presión de ruptura seleccionables. El racor de la válvula 158 por lo general comprenderá un fino compartimento cilíndrico (hecho de materiales biodegradables) en el que la sección 156 del material 157 está colocada (como se muestra en la realización de la Figura 13b) para sellar juntas las paredes de la cámara 158c o, si no, obstruir el paso de fluido a través de la cámara. La presión de liberación de la válvula 155 se puede controlar seleccionando uno o más del tamaño y la forma de la sección 156, así como seleccionando el material 157 (por ejemplo, para lograr propiedades como, por ejemplo, la fuerza adhesiva, la fuerza de cizallamiento, etc.). Cuando se usa, la válvula de control 155 permite una insuflación secuenciada del globo 160 y 172 de manera que el globo 160 está completamente o, si no, sustancialmente insuflado antes de que el globo 172 se insufle. Esto, a su vez, permite que el globo 160 empuje al globo 172 junto con el resto del mecanismo de administración 170 fuera de la cápsula 120 (normalmente desde la porción del cuerpo 120p') antes de que el globo 172 se insufle, de manera que el despliegue de los miembros de penetración en el tejido 140 no se ve obstaculizado por la cápsula 120. Cuando se usa, dicho enfoque mejora la fiabilidad de la penetración de los miembros de penetración en el tejido 140 en la pared intestinal IW, tanto en términos de lograr una profundidad de penetración deseada como de aportar un mayor número de los miembros de penetración

140 contenidos en la cápsula 120, ya que el avance de los miembros en la pared intestinal IW no se ve obstaculizado por la pared de la cápsula 120w.

[0723] Tal y como se describe más arriba, la longitud en estado insuflado 160l del globo alineador 160 es suficiente para hacer que la cápsula 120 pase a estar alineada con el eje lateral del intestino delgado debido a las contracciones peristálticas del intestino. Entre las longitudes adecuadas en estado insuflado 160l para el alineador 160 se pueden incluir un intervalo de entre aproximadamente la mitad al doble de la longitud 120l de la cápsula 120 antes de la insuflación del alineador 160. Entre las formas adecuadas para el globo alineador 160 se pueden incluir diversas formas elongadas como, por ejemplo, una forma de perrito caliente. En realizaciones específicas, el globo 160 puede incluir una primera sección 160' y una segunda sección 160'', donde la expansión de la primera sección 160' está configurada para que el mecanismo de administración 170 avance fuera de la cápsula 120 (normalmente fuera de la misma) y la segunda sección 160'' se utiliza para insuflar el globo de administración 172. En estas y otras realizaciones relacionadas, la primera y segunda secciones 160' y 160'' pueden estar configuradas para que tengan una insuflación tipo telescopio, donde la primera sección 160' se insufla primero para empujar el mecanismo 170 fuera de la cápsula (normalmente a partir de la porción del cuerpo 120p') y la segunda sección 160'' se insufla para insuflar el miembro de administración 172. Esto se puede lograr configurando la primera sección 160' para que tenga un diámetro y un volumen más pequeño que la segunda sección 160'', de manera que la primera sección 160' se insufla primero (debido a su volumen más pequeño), y la segunda sección 160'' no se insufla hasta que la primera sección 60' se haya insuflado sustancialmente. En una realización, esto se puede facilitar mediante el uso de una válvula de control 155 (descrita más arriba) que conecte las secciones 160' y 160'' y que no permita el paso de gas hacia el interior de la sección 160'' hasta que se haya alcanzado una presión mínima en la sección 160'. En algunas realizaciones, el globo alineador puede contener reactivos químicos que reaccionan cuando se mezclan con agua u otro líquido procedente del globo de despliegue.

[0724] En muchas realizaciones, el miembro de despliegue 130 comprende un globo expansible, que se conoce como globo de despliegue 130. En diversas realizaciones, el globo de despliegue 30 está configurado para facilitar el despliegue/la expansión del globo alineador 160 mediante el uso de un gas, por ejemplo, la generación de un gas 169 a partir de un compuesto químico. El gas se puede generar mediante la reacción de reactivos químicos sólidos 165, como, por ejemplo, un ácido 166 (por ejemplo, ácido cítrico) y una base 166 (por ejemplo, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, etc.) que a continuación se mezclan con agua u otro líquido acuoso 168. La cantidad de reactivos se puede elegir mediante métodos estequiométricos para producir una presión seleccionada en uno o más de los globos 130, 160 y 72. Los reactivos 165 y los líquidos se pueden almacenar por separado en el globo 130 y 160, y, a continuación, juntar en respuesta a un acontecimiento desencadenante, como, por ejemplo, las condiciones de pH en el intestino delgado. Los reactivos 165 y los líquidos 168 se pueden almacenar en cada uno de los globos, no obstante, en realizaciones preferidas, el líquido 168 se almacena en el globo 130 y los reactivos 165, en el globo 160. Para permitir el paso del líquido 168 con el fin de iniciar la reacción y/o el gas resultante 169, el globo 130 se puede acoplar al globo alineador 160 por medio de un tubo conector 163 que normalmente también incluirá un medio de separación 150 como, por ejemplo, una válvula degradable 150 descrita más abajo. Para las realizaciones en las que el globo 130 contiene el líquido, el tubo 163 posee el suficiente diámetro como para permitir el paso de suficiente agua desde el globo 130 hasta el globo 60 con el fin de producir la cantidad deseada de gas para insuflar el globo 160, así como insuflar el globo 172. Asimismo, cuando el globo 130 contiene el líquido, uno del globo 30 y el tubo 63, o ambos, se configuran para permitir el paso del líquido al globo 160 mediante uno o más de lo siguiente: i) la fuerza compresora aplicada al globo 130 mediante las contracciones peristálticas del intestino delgado en el globo expuesto 130; y ii) el paso del líquido por capilaridad a través del tubo 163.

[0725] El tubo 163 normalmente incluirá una válvula de separación degradable u otro medio de separación 150 que separa los contenidos del globo 130, (por ejemplo, agua 158) de los del globo 160 (por ejemplo, reactivos 165) hasta que la válvula se degrada. La válvula 150 se puede fabricar a partir de un material como, por ejemplo, maltosa, que se puede degradar con agua líquida, de manera que la válvula se abre cuando se expone al agua junto con los diversos líquidos del tubo digestivo. También se puede fabricar a partir de materiales que son degradables en respuesta a los pH más elevados de los fluidos intestinales como, por ejemplo, los recubrimientos de metacrilato. La válvula está convenientemente posicionada en una ubicación del tubo 163 que sobresale por encima del globo 130 y/o, si no, está lo suficientemente expuesta, de manera que cuando el tapón 120p' se degrada la válvula 150 queda expuesta a los líquidos intestinales que entran en la cápsula. En diversas realizaciones, la válvula 150 se puede posicionar para que descansa en la superficie del globo 130 o incluso para que sobresalga por encima de esta (tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 16a y 16b), de manera que su exposición a los fluidos intestinales es manifiesta una vez el tapón 120p' se degrada. Diversas realizaciones de la invención proporcionan varias estructuras para una válvula de separación 150, por ejemplo, una estructura similar a una viga (donde la válvula comprende una viga que presiona hacia abajo en el tubo 163 y/o la sección conectora 136), o una estructura tipo collarín (donde la válvula comprende un collarín que descansa sobre el tubo 163 y/o la sección conectora 136). También se contemplan otras estructuras de válvulas.

[0726] El globo 130 tiene un estado desplegado y un estado no desplegado. En el estado desplegado, el globo de despliegue 130 puede tener una forma de cúpula 130c que corresponde a la forma de un extremo de la cápsula. También se contemplan otras formas 130s para el globo desplegado 130, como esférica, tubular, etc. Los reactivos 165 por lo general incluirán al menos dos reactivos 166 y 167, por ejemplo, un ácido como ácido cítrico, y una base

como bicarbonato de sodio. También se contemplan otros reactivos 165, incluidos otros ácidos, como, por ejemplo, el ácido acético, y bases, como, por ejemplo, el hidróxido de sodio. Cuando la válvula u otro medio de separación 150 se abre, los reactivos se mezclan en el líquido y se produce un gas como, por ejemplo, dióxido de carbono, que expande el globo alineador 160 u otro miembro expansible.

[0727] En una realización alternativa que se muestra en la Figura 13b, el globo de despliegue 130 puede en realidad comprender un primer y un segundo globo 130' y 130'' conectados por medio de un tubo 36 u otro medio de conexión 136 (por ejemplo, una sección conectora). La conexión del tubo 136 normalmente incluirá una válvula de separación 150 que se puede degradar con un líquido según se explica más arriba y/o líquido que tiene un pH determinado como, por ejemplo, un pH básico como el del intestino delgado (por ejemplo, 5,5 o 6,5). Los dos globos 130' y 130'' pueden cada uno tener una forma de media cúpula 130hs, lo que les permite encajar en la porción extrema de la cápsula en el estado expandido. Un globo puede contener el reactivo químico o los reactivos químicos 165 (por ejemplo, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, etc.), el otro el agua líquida 168, de manera que cuando la válvula se degrada los dos componentes se mezclan para formar un gas que insufla uno de los globos 130' y 130'', o ambos, y, a su vez, el globo alineador 160.

[0728] En otra realización alternativa más, el globo 130 puede comprender un globo con múltiples compartimentos 130mc, que está conformado o construido de otra manera para tener múltiples compartimentos 130c. Normalmente, los compartimentos 130c incluirán al menos un primer y un segundo compartimento 134 y 135 que están separados por una válvula de separación 150 u otro medio de separación 150, tal y como se muestra en la realización de la Figura 14a. En muchas realizaciones, los compartimentos 134 y 135 tendrán al menos una sección pequeña conectora 136 entre ellos, que es donde normalmente la válvula de separación 150 estará colocada. Un líquido 168, normalmente agua, se puede disponer en el primer compartimento 134, y uno o más reactivos 165 se pueden disponer en un segundo compartimento 135 (que normalmente son sólidos, aunque también se pueden utilizar líquidos) tal y como se muestra en la realización de la Figura 14a. Cuando la válvula 150 se abre (por ejemplo, debido a la degradación causada por los fluidos dentro del intestino delgado) el líquido 168 entra en el compartimento 135 (o viceversa o ambos), el reactivo o los reactivos 165 se mezclan con el líquido y producen un gas 169 como, por ejemplo, dióxido de carbono, que expande el globo 130, lo que a su vez se puede usar para expandir uno o más de los globos 160 y 172.

[0729] Los reactivos 165 normalmente incluirán al menos un primer y un segundo reactivo, 166 y 167 por ejemplo, un ácido como, por ejemplo, ácido cítrico y una base como, por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio. Según se explica en la presente memoria, en diversas realizaciones estos se pueden colocar en uno o más del globo 130 (incluidos los compartimentos 134 y 135, o las mitades 130' y 130'') y el globo 160. También se contemplan reactivos adicionales, incluidas otras combinaciones de ácidos y bases que producen un gas inerte como producto. Para las realizaciones en las que se utiliza ácido cítrico y bicarbonato de potasio o sodio, la relación entre los dos reactivos (ácido cítrico/bicarbonato de potasio) puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, con una relación específica de aproximadamente 1:3. Convenientemente, los reactivos sólidos 165 tienen poca o ninguna agua absorbida. Por consiguiente, uno o más de los reactivos, como, por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, se pueden secar previamente (por ejemplo, mediante secado al vacío) antes de colocarlos dentro del globo 130. Otros reactivos 165 incluyen otros ácidos, por ejemplo, ácido acético, y también se contemplan las bases. Se pueden seleccionar cantidades de reactivos 165 determinadas, con inclusión de combinaciones de reactivos, para producir presiones determinadas mediante ecuaciones estequiométricas conocidas para las reacciones químicas concretas, así como mediante el volumen del globo en su estado insuflado y la ley de los gases ideales (por ejemplo, $PV=nRT$). En determinadas realizaciones, las cantidades de reactivos se pueden seleccionar para producir una presión seleccionada en uno o más de los globos 130, 160 y 172 para i) lograr una profundidad de penetración determinada en la pared intestinal; ii) producir un diámetro determinado para uno o más de los globos 130, 160 y 172; y iii) ejercer una cantidad seleccionada de fuerza contra la pared intestinal IW. En determinadas realizaciones, la cantidad y las relaciones de los reactivos (por ejemplo, ácido cítrico y bicarbonato de potasio) se pueden seleccionar para lograr presiones en uno más de los globos 130, 160 y 172 en el intervalo de 10 (68948 Pa) a 15 psi (103421 Pa), aunque también se contemplan presiones más elevadas y más bajas. Las cantidades y relaciones de reactivos para lograr estas presiones también se pueden determinar utilizando ecuaciones estequiométricas conocidas.

[0730] En diversas realizaciones de la invención en las que se utilizan los reactivos químicos 165 para generar el gas 169, los reactivos químicos solos o en combinación con el globo desplegable 130 pueden comprender un motor de despliegue 180 para desplegar uno del globo alineador 160 y el mecanismo de administración 170, o ambos, incluidos el globo de administración 172. El motor de despliegue 180 también puede incluir realizaciones en las que se utilizan dos globos de despliegue 130 y 130'' (una configuración de doble cúpula tal y como se muestra en la Figura 13b), o un globo con múltiples compartimentos 130mc, tal y como se muestra en la Figura 14a. También se contemplan otras formas de un motor de despliegue 180 por medio de diversas realizaciones de la invención como, por ejemplo, el uso de materiales piezoeléctricos expansibles (que se expanden mediante la aplicación de un voltaje), muelles y otros materiales con memoria de forma, y diversos materiales térmicamente expansibles.

[0731] Uno o más de los globos expansibles 130, 160 y 172 normalmente también incluirán una válvula de desinflamiento 159 que sirve para desinflar el globo tras la insuflación. La válvula de desinflamiento 159 puede

comprender materiales biodegradables que están configurados para degradarse cuando se exponen a los fluidos del intestino delgado y/o líquido en uno de los compartimentos del globo para generar una abertura o canal para el escape de gas dentro de un globo determinado. Convenientemente, las válvulas de desinflamiento 159 están configuradas para degradarse a una velocidad más baja que la válvula 150 a fin de permitir el tiempo suficiente para la insuflación de los globos 130, 160 y 172 antes de que la válvula de desinflamiento se degrade. En diversas realizaciones de un globo compartimentalizado 130, la válvula de desinflamiento 159 puede corresponder a una sección degradable 139 posicionada en una porción extrema 131 del globo, tal y como se muestra en la realización de la Figura 14a. En esta realización y otras realizaciones relacionadas, cuando la sección degradable 139 se degrada debido a la exposición al líquido, la pared 132 del globo se desgarrará o, si no, se desarma, lo que aporta un alto grado de certeza de que el desinflamiento se producirá rápidamente. Múltiples secciones degradables 139 se pueden colocar en diversas ubicaciones en la pared 132 del globo.

[0732] En diversas realizaciones del globo 172, la válvula de desinflamiento 159 puede corresponder a una válvula de tubo 173 fijada al extremo 172e del globo de administración 172 (en el lado opuesto al extremo que está acoplado al globo alineador) tal y como se muestra en la realización de la Figura 13b. La válvula de tubo 173 comprende un tubo hueco 173t que tiene una luz que está obstruida en una ubicación 173l seleccionada con un material 173m, como, por ejemplo, maltosa, que se degrada cuando se expone a un fluido, como, por ejemplo, el fluido del intestino delgado. La ubicación 173l del material obstructor 173m en el tubo 173t está seleccionada para proporcionar el tiempo suficiente para que el globo de administración 172 se insufla y administre los miembros de penetración en el tejido 40 hacia el interior de la pared intestinal 1W antes de que el material obstructor se disuelva para abrir la válvula 173. Normalmente, este estará cerca del extremo 173e del tubo 173t, pero no tanto como para que el líquido tenga tiempo de pasar por capilaridad hacia el interior de la luz del tubo antes de que alcance el material 173m. Según una o más realizaciones, una vez la válvula de desinflamiento 173 se abre, no solo sirve para desinflar el globo de administración 172, sino también el globo alineador 160 y el globo de despliegue 130, ya que, en muchas realizaciones, los tres están conectados fluidicamente (el globo alineador está conectado fluidicamente al globo de administración 172 y el globo de despliegue 130 está conectado fluidicamente al globo alineador 160). La apertura de la válvula de desinflamiento 173 se puede facilitar mediante su colocación en el extremo 172e del globo de administración 172 que se fuerza fuera de la cápsula 120 mediante la insuflación del globo alineador 160 de manera que la válvula de desinflamiento tenga una buena exposición a los líquidos del intestino delgado. Otras válvulas similares de tubo 173 de desinflamiento también se pueden posicionar en uno del globo alineador 162 y el globo de despliegue 130, o en ambos. En estos dos últimos casos, el material obstructor en la válvula de tubo se puede configurar para que se degrade a lo largo de un período de tiempo que deje suficiente tiempo para que el globo de administración 172 se insufla y para que los miembros de penetración en el tejido 140 avancen hacia el interior de la pared intestinal.

[0733] Además, como recurso adicional para garantizar que el globo se desinfla, se pueden fijar uno o más elementos de punción 182 a la superficie interior 124 de la cápsula, de manera que cuando un globo (por ejemplo, el globo 130, 160, 172) se insufla por completo, entre en contacto con el elemento de punción 182 y este lo puncione. Los elementos de punción 182 pueden comprender protuberancias cortas que sobresalen de la superficie 124 y que tienen una punta puntiaguda. En otra realización alternativa o adicional de un medio para el desinflamiento del globo, uno o más de los miembros de penetración en el tejido 140 se pueden acoplar directamente a la pared 172w del globo 172 y están configurados para arrancarse del globo cuando se separan, lo que desgarrará la pared del globo durante el proceso.

[0734] A continuación, se facilitará una exposición sobre los miembros de penetración en el tejido 140. El miembro de penetración en el tejido 140 se puede fabricar a partir de diversos fármacos y otros agentes terapéuticos 101, uno o más excipientes farmacéuticos (por ejemplo, disgregantes, estabilizantes, etc.) y uno o más polímeros biodegradables. Estos últimos materiales se eligen para conferir las propiedades estructurales y materiales deseadas al miembro de penetración (por ejemplo, fuerza de la columna para la introducción en la pared intestinal, o porosidad e hidrofiliidad para controlar la liberación del fármaco). Haciendo referencia ahora a las Figuras 18a-18f, en muchas realizaciones, el miembro de penetración 140 se puede conformar para que tenga un vástago 144 y una punta de aguja 145 u otra punta puntiaguda 145 a fin de que penetre fácilmente el tejido de la pared intestinal, tal y como se muestra en la realización de la Figura 18a. En realizaciones preferidas, la punta 145 tiene forma de trócar, tal y como se muestra en la realización de la Figura 18c. La punta 145 puede comprender diversos materiales degradables (dentro del cuerpo de la punta o como recubrimiento), como, por ejemplo, sucrosa u otro glúcido que aumenta la dureza y las propiedades de penetración en el tejido de la punta. Una vez colocado en la pared intestinal, el miembro de penetración 140 es degradado por los fluidos intersticiales dentro del tejido parietal de manera que el fármaco u otro agente terapéutico 101 se disuelve en esos fluidos y se absorbe en el torrente sanguíneo. Uno o más del tamaño, la forma y la composición química del miembro de penetración en el tejido 140 se pueden seleccionar para permitir la disolución y la absorción del fármaco 101 en cuestión de segundos, minutos o incluso horas. La velocidad de disolución se puede controlar mediante el uso de diversos disgregantes conocidos en la técnica farmacéutica. Entre los ejemplos de disgregantes se incluyen, entre otros, diversos almidones como, por ejemplo, el glicolato de almidón sódico y diversos polímeros reticulados como, por ejemplo, la carboximetilcelulosa. La elección de disgregantes se puede ajustar específicamente para el entorno dentro de la pared del intestino delgado.

[0735] Asimismo, el miembro de penetración en el tejido 140 normalmente incluirá uno o más elementos de

retención en el tejido 143 como, por ejemplo, una púa o un gancho para retener el miembro de penetración dentro del tejido de la pared intestinal IW tras el avance. Los elementos de retención 143 se pueden organizar en diversas disposiciones 143p para potenciar la retención en el tejido como, por ejemplo, dos o más púas simétricamente distribuidas o, si no, distribuidas alrededor y a lo largo del vástago del miembro 144 tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 18a y 18b. Además, en muchas realizaciones, el miembro de penetración también incluirá un rebaje u otro elemento de emparejamiento 146 para la fijación a un componente de acoplamiento en el mecanismo de administración 170.

[0736] El miembro de penetración en el tejido 140 está convenientemente configurado para estar acoplado de manera desmontable a la plataforma 175 (u otro componente del mecanismo de administración 170), de manera que tras el avance del miembro de penetración en el tejido 140 hacia el interior de la pared intestinal, el miembro de penetración se separa del globo. La separabilidad se puede poner en práctica mediante diversos medios, incluidos: i) el ajuste o el encaje entre la abertura 174 en la plataforma 175 y el vástago del miembro 144; ii) la configuración y la colocación de los elementos de retención en el tejido 143 en el miembro de penetración 140; y iii) la profundidad de penetración del vástago 144 en la pared intestinal. Mediante el uso de uno o más de estos factores, el miembro de penetración 140 está configurado para separarse como consecuencia del desinflamiento del globo (donde los elementos de retención 143 mantienen el miembro de penetración 140 en el tejido a medida que el globo se desinfla o, si no, se retira hacia atrás alejándose de la pared intestinal) y/o las fuerzas ejercidas en la cápsula 120 por una contracción peristáltica del intestino delgado.

[0737] En una realización específica, la separabilidad y la retención del miembro de penetración en el tejido 140 en la pared intestinal IW se puede potenciar configurando el vástago del miembro de penetración en el tejido 144 para que tenga un ahusamiento 144t inverso tal y como se muestra en la realización de la Figura 18c. El ahusamiento 144t en el vástago 144 está configurado de manera que la aplicación de fuerzas contráctiles peristálticas procedentes de la pared intestinal en el vástago hace que el vástago se vea forzado hacia adentro (por ejemplo, estrujado hacia adentro). Esto se debe a que el ahusamiento 144t del vástago transforma la fuerza peristáltica PF aplicada lateralmente en una fuerza ortogonal OF que actúa para forzar el vástago hacia adentro hacia el interior de la pared intestinal. Cuando se usan, dichas configuraciones de vástago con ahusamiento inverso sirven para retener el miembro de penetración en el tejido 140 dentro de las paredes intestinales a fin de que se separe de la plataforma 175 (u otro componente del mecanismo de administración 170) cuando el globo 172 se desinfla. En realizaciones adicionales, los miembros de penetración en el tejido 140 que tienen un vástago con ahusamiento inverso también pueden incluir uno o más elementos de retención 143 para potenciar aún más la retención del miembro de penetración en el tejido dentro de las paredes intestinales IW una vez se ha introducido.

[0738] Según se explica más arriba, en diversas realizaciones, el miembro de penetración en el tejido 140 se puede fabricar a partir de varios fármacos y otros agentes terapéuticos 101. Asimismo, según una o más realizaciones, el miembro de penetración en el tejido se puede fabricar en su totalidad a partir del fármaco 101 o también puede tener otros componentes constituyentes, como, por ejemplo, diversos excipientes farmacéuticos (por ejemplo, aglutinantes, conservantes, disgregantes, etc.), polímeros que confieren las propiedades mecánicas deseadas, etc. Además, en diversas realizaciones, uno o más miembros de penetración en el tejido 140 pueden llevar el mismo fármaco o un fármaco distinto 101 (u otro agente terapéutico) a los de otros miembros de penetración en el tejido. La primera configuración permite administrar cantidades más grandes de un fármaco determinado 101, mientras que la segunda permite administrar dos o más fármacos distintos hacia el interior de la pared intestinal a aproximadamente el mismo tiempo para facilitar los regímenes de tratamiento farmacológicos que requieren la administración sustancialmente simultánea de múltiples fármacos. En realizaciones del dispositivo 110, que tiene múltiples montajes de administración 178 (por ejemplo, dos, una en cada cara del globo 172), un primer montaje 178' puede llevar miembros de penetración en el tejido que tiene un primer fármaco 101 y un segundo montaje 178'' puede llevar miembros de penetración en el tejido que tienen un segundo fármaco 101.

[0739] Normalmente, el fármaco u otro agente terapéutico 101 transportado por el miembro de penetración en el tejido 140 se mezclará con un material biodegradable 105 para conformar el miembro de penetración en el tejido 140. El material 105 puede incluir uno o más polímeros biodegradables como, por ejemplo, APLG, celulosa, así como glúcidos como, por ejemplo, maltosa, u otro material biodegradable descrito en la presente memoria o conocidos en la técnica. En dichas realizaciones, el miembro de penetración 140 puede comprender una mezcla sustancialmente heterogénea del fármaco 101 y el material biodegradable 105. Como otra posibilidad, el miembro de penetración en el tejido 140 puede incluir una porción 141 formada sustancialmente con material biodegradable 105 y una sección independiente 142 que está formada con o contiene el fármaco 101, tal y como se muestra en la realización de la Figura 18d. En una o más realizaciones, la sección 142 puede corresponder a un pelet, una bala, un cilindro u otra sección 142s conformada del fármaco 101. La sección 142s conformada puede estar preconformada como una sección independiente que a continuación se introduce en una cavidad 142c en el miembro de penetración en el tejido 140 tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 18e y 18f. Como otra posibilidad, la sección 142s se puede conformar añadiendo el preparado de fármaco 100 a la cavidad 142c. En realizaciones en las que el preparado de fármaco 100 se añade a la cavidad 142c, el preparado se puede añadir como polvo, líquido o gel que se vierte o se inyecta en la cavidad 142c. La sección 142s conformada puede estar formada por el fármaco 101 por sí solo o un preparado del fármaco que contiene el fármaco 101, y uno o más aglutinantes, conservantes, disgregantes y otros excipientes. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen el polietilenglicol (PEG) y otros aglutinantes conocidos en

la técnica. En diversas realizaciones, el PEG u otro aglutinante pueden estar comprendidos en el intervalo de aproximadamente un 90% en peso de la sección 142s, con una realización preferida para preparados de insulina de aproximadamente un 25-90% en peso. Otros excipientes que se pueden utilizar como aglutinantes pueden incluir el APL, el APLG, la ciclodextrina, la celulosa, la metilcelulosa, la maltosa, la dextrina, la sucrosa y el APG. En el Cuadro 1 se puede encontrar más información sobre el porcentaje en peso de los excipientes en la sección 142. Para facilitar la explicación, en el cuadro se hace referencia a la sección 142 como un pelet, pero los datos que figuran en el cuadro también se aplican a otras realizaciones de la sección 142 descritos en la presente memoria.

[0740] En diversas realizaciones, el peso del miembro de penetración en el tejido 140 puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 a 15 mg, aunque también se contemplan pesos más grandes y más pequeños. Para las realizaciones del miembro de penetración en el tejido 140 fabricados a partir de maltosa, el peso puede estar en el intervalo de aproximadamente 11 a 14 mg. En diversas realizaciones, dependiendo del fármaco 101 y la dosis administrada deseada, el porcentaje en peso del fármaco en el miembro 140 puede ir de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 15%. En ejemplos de realizaciones estos porcentajes en peso corresponden a realizaciones de miembros 140 fabricados a partir de maltosa o APLG. No obstante, también se pueden aplicar a cualquiera de los materiales biodegradables 105 utilizados en la fabricación de miembros 140. El porcentaje en peso del fármaco u otro agente terapéutico 101 en el miembro 140 se puede ajustar dependiendo de la dosis deseada, y para proporcionar la estabilidad estequiométrica y estructural del fármaco, así como para lograr un perfil de concentración deseado del fármaco en la sangre u otro tejido del organismo. Se pueden utilizar diversas pruebas de estabilidad y modelos (por ejemplo, utilizando la ecuación de Arrhenius) conocidos en la técnica y/o tasas conocidas de degradación química del fármaco para hacer ajustes específicos al intervalo de porcentaje en peso. En el Cuadro 1 se enumeran la dosis y el intervalo de porcentajes en peso para la insulina y varios fármacos que se pueden administrar mediante el miembro de penetración en el tejido 140. En algunos casos, en los cuadros figuran intervalos, así como un valor único para la dosis. Se debe apreciar que estos valores se aportan a modo de ejemplo, y que también se contempla otros valores mencionados en la presente memoria, incluidas las reivindicaciones. Además, las realizaciones de la invención también contemplan variaciones alrededor de estos valores, con inclusión de, por ejemplo, ± 1 , ± 5 , ± 10 , ± 25 y variaciones aún mayores. Se considera que dichas variaciones quedan dentro del alcance de una realización en la que se reivindica un valor particular o intervalo de valores. En el cuadro también figura el porcentaje en peso del fármaco en la sección 142 para diversos fármacos y otros agentes terapéuticos, donde una vez más, para facilitar la explicación, se hace referencia a la sección 142 como un pelet. Una vez más, en las realizaciones de la invención se contemplan las variaciones descritas más arriba.

Cuadro 1

Fármaco	Dosis Vía Cápsula**	% en peso de fármaco en la aguja	% en peso de fármaco en el pelet
Insulina	4-9 unidades, 5-30 unidades, 1-50 unidades	2-15%	10-75%
Exenatida	1-10 µg, 1-20 µg, 10 µg	<1%, 0,1-1%	0,2-1%
Liraglutida	0,1-1 mg, 0,5-2 mg, 0,6 mg	3-6%	25-40%
Pramlintida	15-120 µg	0,1-1%	0,5-6%
Hormona del crecimiento	0,2-1 mg, 0,1-4 mg	2-10%	10-50%
Somatostatina y análogos	50-600 µg, 10-100 µg	0,3-8%	2-35%
GnRH y análogos	0,3-1,5 mg, 0,1-2 mg	2-15%	15-75%
Vasopresina	2-10 unidades	<1%, 0,1-1%	0,2-1%
HPT y análogos	0,1 a 10 µg, 10-30 µg, 20 µg	1-2%	0,5-2%
<u>Interferones y análogos</u>			
1. Para la esclerosis múltiple	0,03-0,25 mg	0,1-3%	1,5-15%
2. Para la Hep B y la Hep C	6-20 µg	0,05-0,2%	0,2-1%
Adalimumab	1-5 mg, 2-4 mg	8-12%	70-90%
Infliximab	1-10, 5 mg	8-12%	70-90%
Etanercept	1-5 mg, 3 mg	8-12%	70-90%
Natalizumab	1-5 mg, 3 mg	8-12%	70-90%

[0741] El miembro de penetración en el tejido 140 se puede fabricar utilizando uno o más polímeros y técnicas de fabricación farmacéuticas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el fármaco 101 (con o sin material biodegradable 105) puede estar en forma sólida y, a continuación, conformarse en la forma del miembro de penetración en el tejido 140 mediante moldeo, compactación u otros métodos similares, con uno o más aglutinantes añadidos. Como otra

posibilidad, el fármaco 101 y/o el preparado farmacológico 100 pueden estar en forma sólida o líquida y, a continuación, añadirse al material biodegradable 105 en forma líquida con la mezcla a continuación conformada hacia el interior del miembro de penetración 140 mediante moldeo u otro método de conformado conocido en la técnica de los polímeros.

[0742] Convenientemente, las realizaciones del miembro de penetración en el tejido 140 que comprende un fármaco u otro agente terapéutico 101 y material degradable 105 se conforman a temperaturas que no producen ninguna degradación térmica sustancial del fármaco, incluidos fármacos como, por ejemplo, diversos péptidos y proteínas. Esto se puede lograr mediante el uso de polímeros curados a temperatura ambiente, moldeo a temperatura ambiente y técnicas de evaporación de disolventes conocidas en la técnica. En determinadas realizaciones, la cantidad de fármaco u otro agente terapéutico que se degrada térmicamente dentro del miembro de penetración en el tejido es convenientemente inferior a aproximadamente el 10% en peso y más preferentemente, inferior al 5%, y aún más preferentemente, inferior al 1%. La temperatura o temperaturas de degradación térmica para un fármaco determinado se conocen o se pueden determinar mediante métodos conocidos en la técnica y, a continuación, esta temperatura se puede utilizar para seleccionar y ajustar los métodos concretos de procesamiento de polímeros (por ejemplo, métodos de moldeo, curado, evaporación de disolventes, etc.) para minimizar las temperaturas y el nivel asociado de degradación térmica del fármaco.

[0743] Se proporcionará una descripción del mecanismo de administración 170. Normalmente, el mecanismo comprenderá un montaje de administración 178 (que contiene miembros de penetración en el tejido 140) que está fijado al globo de administración 172 tal y como se muestra en la realización de las Figuras 16a y 16b. La insuflación del globo de administración proporciona una fuerza mecánica para engranar el montaje de administración 172 hacia afuera desde la cápsula y hacia el interior de la pared intestinal IW con el fin de introducir en la pared los miembros de penetración en el tejido 140. En diversas realizaciones, el globo de administración 172 puede tener una forma elongada con dos caras 172f relativamente planas que están conectadas por un cuerpo 172b articulado similar a un acordeón. Las caras 172f planas se pueden configurar para que presionen contra la pared intestinal (IW) cuando el globo 172 se expande con el fin de introducir los miembros de penetración en el tejido (MPT) 140 en la pared intestinal. Los MPT 140 (ya sea por sí mismos o como parte de un montaje de administración 178 descrito más abajo) se pueden posicionar en una o ambas caras 172f del globo 172 para permitir la introducción de los MPT 40 que contienen fármacos en lados opuestos de la pared intestinal. Las caras 172f del globo 172 pueden tener la suficiente área superficial para permitir la colocación de varios MPT 140 que contienen fármacos en cada cara.

[0744] Con referencia ahora a la Figura 19, a continuación se proporcionará una descripción del montaje del montaje de administración 178. En un primer paso 300, uno o más miembros de penetración en el tejido 140 se pueden acoplar de manera desmontable a una estructura de avance biodegradable 175 que puede corresponder a una plataforma de soporte 175 (también conocida como plataforma 175). En realizaciones preferidas, la plataforma 175 incluye una o más aberturas 174 para la introducción de los miembros 140, tal y como se muestra en el paso 300. Las aberturas 174 están dimensionadas para permitir la introducción y la retención de los miembros 140 en la plataforma 175 antes de la expansión del globo 172, a la vez que se permite que se separen de la plataforma cuando penetran en la pared intestinal. La plataforma de soporte 175 puede a continuación estar posicionada dentro de una estructura de transporte 176, tal y como se muestra en el paso 301. La estructura de transporte 176 puede corresponder a una estructura de pozo 176 que tiene paredes laterales 176s y una pared inferior 176b que delimita una cavidad o abertura 176c. La plataforma 175 está convenientemente fijada a la superficie interior de la pared inferior 176b mediante un adhesivo u otros métodos de unión conocidos en la técnica. La estructura de pozo 176 puede comprender diversos materiales poliméricos y se puede conformar mediante técnicas de conformado al vacío conocidas en la técnica del procesamiento de polímeros. En muchas realizaciones, la abertura 176o se puede cubrir con una película protectora 177, tal y como se muestra en el paso 302. La película protectora 177 posee propiedades seleccionadas para funcionar como una barrera a fin de proteger los miembros de penetración en el tejido 140 de la humedad y la oxidación, a la vez que sigue permitiendo que los miembros de penetración en el tejido 140 penetren la película, tal y como se describe más abajo. La película 177 puede comprender diversos polímeros impermeables al agua y/o al oxígeno que están convenientemente configurados para ser biodegradables en el intestino delgado y/o para pasar de manera inerte a través del tubo digestivo. También puede tener una construcción de multicapa con capas determinadas seleccionadas para lograr la impermeabilidad a una sustancia determinada, como, por ejemplo, el oxígeno, el vapor de agua, etc. Cuando se usan, las realizaciones en las que se utiliza la película protectora 177 sirven para aumentar el período de validez del agente terapéutico 101 en los miembros de penetración en el tejido 140, y a su vez, el período de validez del dispositivo 110. Colectivamente, la plataforma de apoyo 175 fijada a los miembros de penetración en el tejido 140, la estructura de pozo 176 y la película 177 pueden comprender un montaje de administración 178. Los montajes de administración 178 que tienen uno o más fármacos o agentes terapéuticos 101 contenidos dentro del miembro de penetración en el tejido 40 u otro medio de administración del fármaco se pueden prefabricar, almacenar y posteriormente utilizar para la fabricación del dispositivo 110 a una fecha posterior. El período de validez del montaje 178 se puede aumentar aún más llenando la cavidad 176c del montaje precintado 178 con un gas inerte como, por ejemplo, nitrógeno.

[0745] Haciendo referencia ahora a las Figuras 16a y 16b, los montajes 178 se pueden posicionar en una o ambas caras 172f del globo 172. En realizaciones preferidas, los montajes 178 están posicionados en ambas caras 172f (tal y como se muestra en la Figura 16a) para proporcionar una distribución sustancialmente igual de la fuerza aplicada a lados opuestos de la pared intestinal IW cuando el globo 172 se expande. Los montajes 178 se pueden fijar

a las caras 172f mediante adhesivos u otros métodos de unión conocidos en la técnica de los polímeros. Cuando el globo 172 se expande, los MPT 140 penetran a través de la película 177, entran en la pared intestinal IW y son retenidos allí mediante elementos de retención 143 y/o otros elementos de retención del MPT (por ejemplo, un vástago con ahusamiento 144t inverso), de manera que se separe de la plataforma 175 cuando el globo 172 se desinfla.

[0746] En diversas realizaciones, uno o más de los globos 130, 160 y 172 se pueden embalar dentro de la cápsula 120 en una configuración plegada, enrollada u otra configuración deseada para conservar el espacio dentro del volumen interior 124v de la cápsula. El plegamiento se puede hacer mediante surcos preformados u otros elementos de plegado o método conocido en la técnica de los globos médicos. En determinadas realizaciones, los globos 130, 160 y 172 se pueden doblar en orientaciones seleccionadas para lograr uno o más de lo siguiente: i) conservar espacio, ii) producir una orientación deseada de un determinado globo insuflado; y iii) facilitar una secuencia deseada de insuflaciones del globo. Las realizaciones que se muestran en las Figuras 15a-15f ilustran una realización de un método de plegado y diversas disposiciones de plegado. Sin embargo, se debe apreciar que esta disposición de plegado y las orientaciones del globo resultantes se aportan a modo de ejemplo, y también se pueden utilizar otras. En esta realización y otras realizaciones relacionadas, el plegamiento se puede hacer manualmente, mediante una máquina automatizada o una combinación de ambos. Asimismo, en muchas realizaciones, el plegado se puede facilitar mediante el uso de un único montaje 7 con múltiples globos (en la presente memoria, el montaje 7) que comprende los globos 130, 160 y 170; la cámara de la válvula 158 y un surtido de tubos conectados 162, tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 13a y 13b. La Figura 13a muestra una realización del montaje 7 que tiene una construcción de cúpula única para el globo 130, mientras que la Figura 13b muestra la realización del montaje 7 que tiene una configuración doble de globo/cúpula para el globo 130. El montaje 7 se puede fabricar con una película polimérica delgada que se conforma al vacío en la forma deseada mediante diversos métodos de conformado al vacío y otros métodos relacionados conocidos en la técnica del procesamiento de polímeros. Entre las películas poliméricas adecuadas se incluyen las películas de polietileno que tienen un grosor en el intervalo de aproximadamente 0,076 mm (0,003 pulgadas) a aproximadamente 0,254 mm (0,010 pulgadas), con una realización específica de 0,127 mm (0,005 pulgadas). En realizaciones preferidas, el montaje se fabrica para que tenga una construcción unitaria con el fin de suprimir la necesidad de unir uno o más componentes del montaje (por ejemplo, globos 130, 160, etc.). Sin embargo, también se contempla que el montaje 7 se fabrique con porciones múltiples (por ejemplo, mitades) o componentes (por ejemplo, globos) que a continuación se unen mediante diversos métodos de unión conocidos en la técnica de los polímeros/dispositivos médicos.

[0747] Haciendo referencia ahora a las Figuras 15a-15f, 16a-16b y 17a-17b, en un primer paso de plegado 210, el globo 160 se pliega sobre el racor de la válvula 158, y al globo 172 se la da la vuelta hasta el lado opuesto del racor de la válvula 158 durante el proceso (véase la Figura 15a). A continuación, en el paso 211, el globo 172 se pliega con un ángulo recto en la combinación plegada del globo 160 y la válvula 158 (véase la Figura 15b). A continuación, en el paso 212, para las realizaciones de doble cúpula del globo 130, las dos mitades 130' y 130'' del globo 130 se pliegan la una sobre la otra, lo que deja a la válvula 150 expuesta (véase la Figura 15c, para las realizaciones de una sola cúpula del globo 130, se pliega sobre sí mismo, véase la Figura 15e). Se puede realizar un paso final de plegado 213 por el que el globo plegado 130 se pliega más de 180° al lado opuesto al racor de la válvula 158 y el globo 160 para dar un montaje final de plegado 8 para las configuraciones de doble cúpula que se muestran en la Figura 15e, y un montaje final de plegado 8' para las configuraciones de una sola cúpula que se muestran en las Figuras 15e y 15f. A continuación, uno o más montajes de administración 178 se fijan al montaje 8 en el paso 214 (normalmente las dos caras 72f del globo 72) para dar un montaje final 9 (que se muestra en las realizaciones de las Figuras 16a y 16b) que a continuación se introduce en la cápsula 120. Tras un paso de introducción 215, la versión final montada del dispositivo 110 con el montaje 9 introducido se muestra en las Figuras 17a y 17b.

[0748] Haciendo referencia ahora a las Figuras 20a-20i, se proporcionará una descripción de un método para utilizar el dispositivo 110 con el fin de administrar la medicación 101 a un lugar del tubo GI como, por ejemplo, la pared del intestino grueso o delgado. Se debe apreciar que los pasos y el orden se aportan a modo de ejemplo, y también se contemplan otros pasos y órdenes. Una vez el dispositivo 110 entra en el intestino delgado SI, el recubrimiento 120c' del tapón se degrada por el pH básico del intestino delgado superior, lo que causa la degradación del tapón 120p', tal y como se muestra en el paso 400 en la Figura 20b. La válvula 150 a continuación se expone a los fluidos del intestino delgado, lo que hace que la válvula empiece a degradarse, tal y como se muestra en el paso 401 en la Figura 20c. A continuación, en el paso 402, el globo 130 se expande (debido a la generación de gas 169), tal y como se muestra en la Figura 20d. A continuación, en el paso 403, la sección 160' del globo 160 empieza a expandirse para empezar a empujar el montaje 178 fuera del cuerpo de la cápsula, tal y como se muestra en la Figura 20e. A continuación, en el paso 404, las secciones 160' y 160'' del globo 160 se insuflan por completo para empujar completamente el montaje 178 fuera del cuerpo de la cápsula, lo que extiende la longitud de la cápsula 120I a fin de servir para alinear el eje lateral de la cápsula 120AL con el eje lateral del intestino delgado LAI, tal y como se muestra en la Figura 20f. Durante este tiempo, la válvula 155 está empezando a fallar debido al aumento de la presión en el globo 60 (debido al hecho de que el globo se ha insuflado completamente y no hay ningún otro lugar al que el gas 169 pueda ir). A continuación, en el paso 405, la válvula 155 se ha abierto por completo, insuflando el globo 172 que, a continuación, empuja el montaje 178, que ahora está completamente expuesto (habiendo sido empujado completamente fuera del cuerpo 120p'') radialmente hacia afuera hacia el interior de la pared intestinal IW, tal y como se muestra en la Figura 20g. A continuación, en el paso 406, el globo 172 continúa expandiéndose para ahora avanzar los miembros de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal IW, tal y como se muestra en la Figura

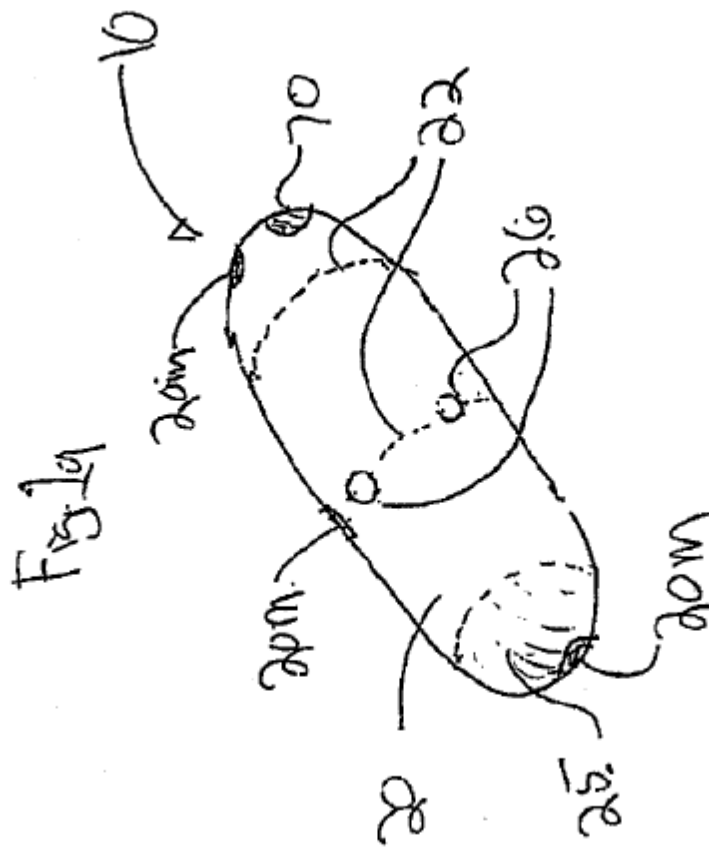
20h. A continuación, en el paso 407, el globo 172 (junto con los globos 160 y 130) se ha desinflado, retrayéndose y dejando los miembros de penetración en el tejido retenidos en la pared intestinal IW. Asimismo, la porción del cuerpo 120p" de la cápsula se ha degradado por completo (debido a la degradación del recubrimiento 120c") junto con otras porciones biodegradables del dispositivo 110. Toda porción no degradada se transporta distalmente a través del intestino delgado mediante la contracción peristáltica producida por la digestión y, por último, se excreta.

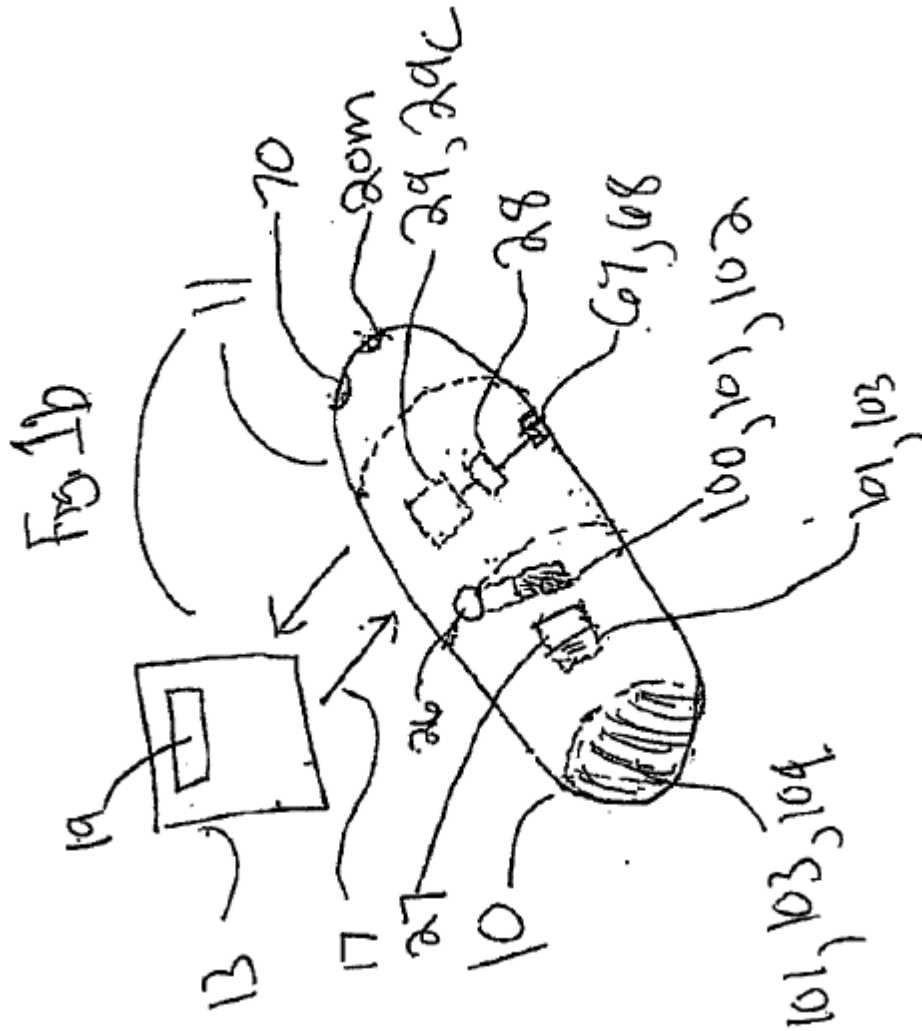
[0749] La descripción que antecede de las diversas realizaciones de la invención se ha presentado para fines ilustrativos y descriptivos, y no tiene por objeto limitar la invención a las formas precisas dadas a conocer. Un gran número de modificaciones, variaciones y perfeccionamientos resultarán obvios a los expertos en la técnica. Por ejemplo, las realizaciones del dispositivo se pueden dimensionar y adaptar de otra forma para diversas aplicaciones pediátricas y neonatales, así como diversas aplicaciones veterinarias. Además, los expertos en la técnica entenderán, o podrán averiguar por medio de experimentos habituales, numerosos equivalentes de los métodos y dispositivos específicos descritos en la presente memoria. Se considera que dichos equivalentes están dentro del ámbito de la presente invención y están abarcados por las reivindicaciones anexas que se presentan más adelante.

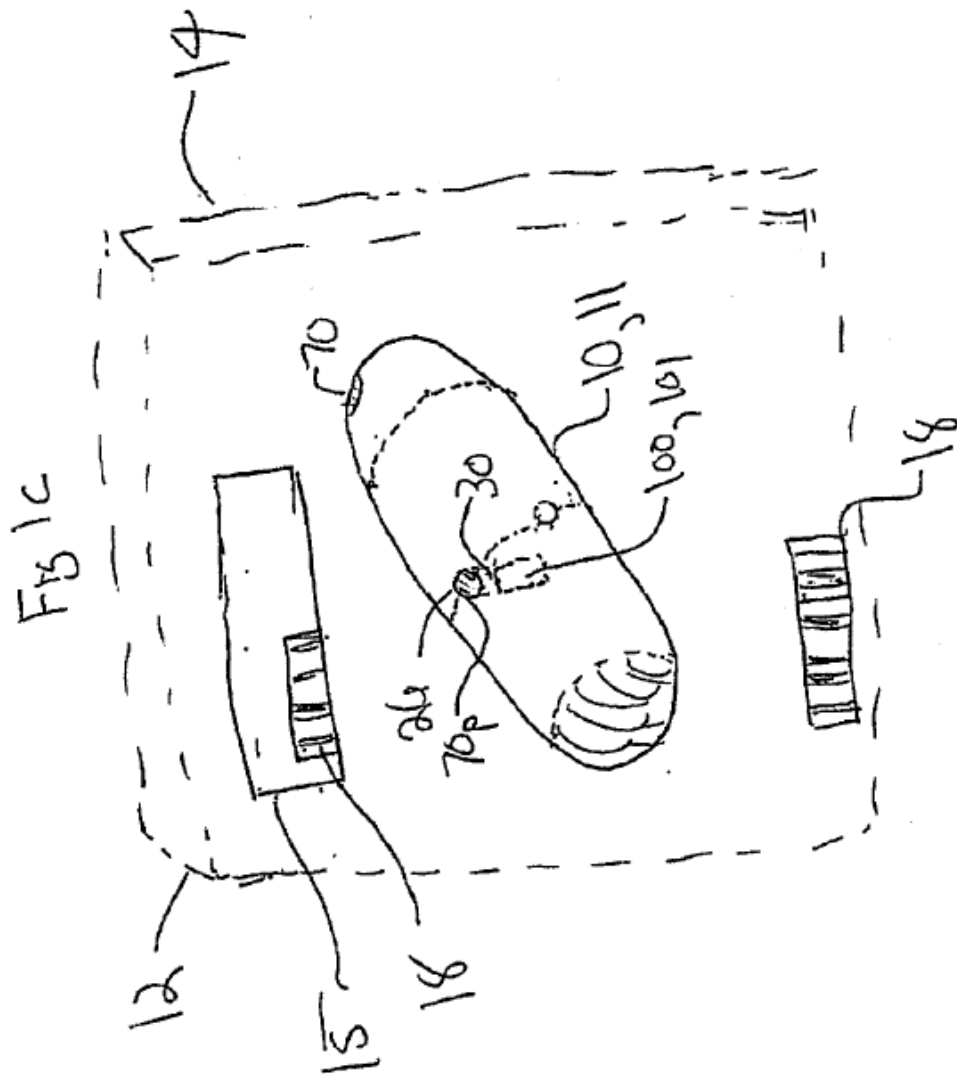
[0750] Los elementos, características o actos de una realización se pueden recombinar o sustituir fácilmente por uno o más elementos, características o actos de otras realizaciones para formar numerosas realizaciones adicionales que están dentro del ámbito de la invención. Asimismo, los elementos que se muestran o se describen como combinados con otros elementos pueden, en diversas realizaciones, existir como elementos independientes. Por lo tanto, el ámbito de la presente invención no se limita a los aspectos concretos de las realizaciones expuestas, sino que está limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

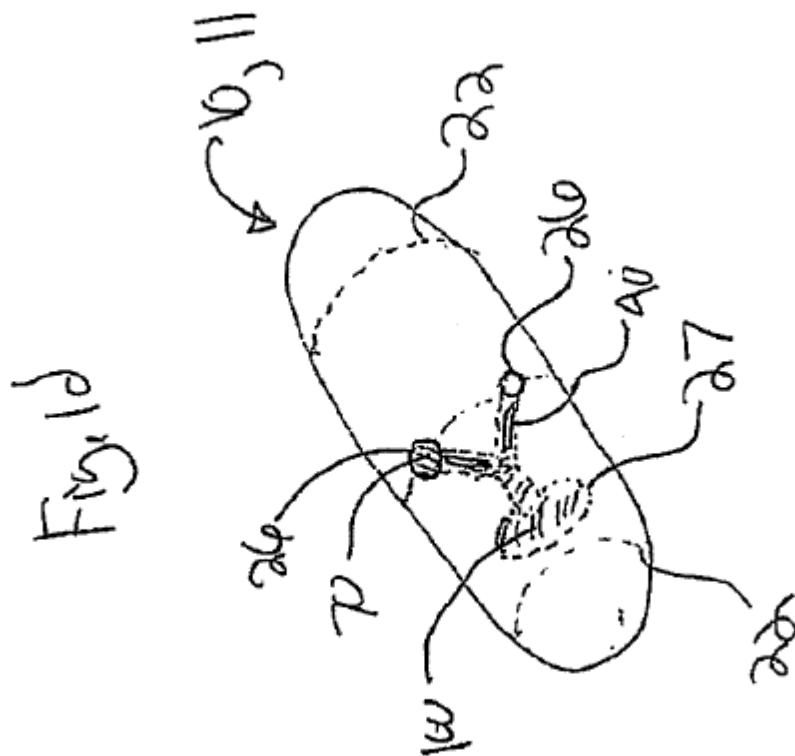
REIVINDICACIONES

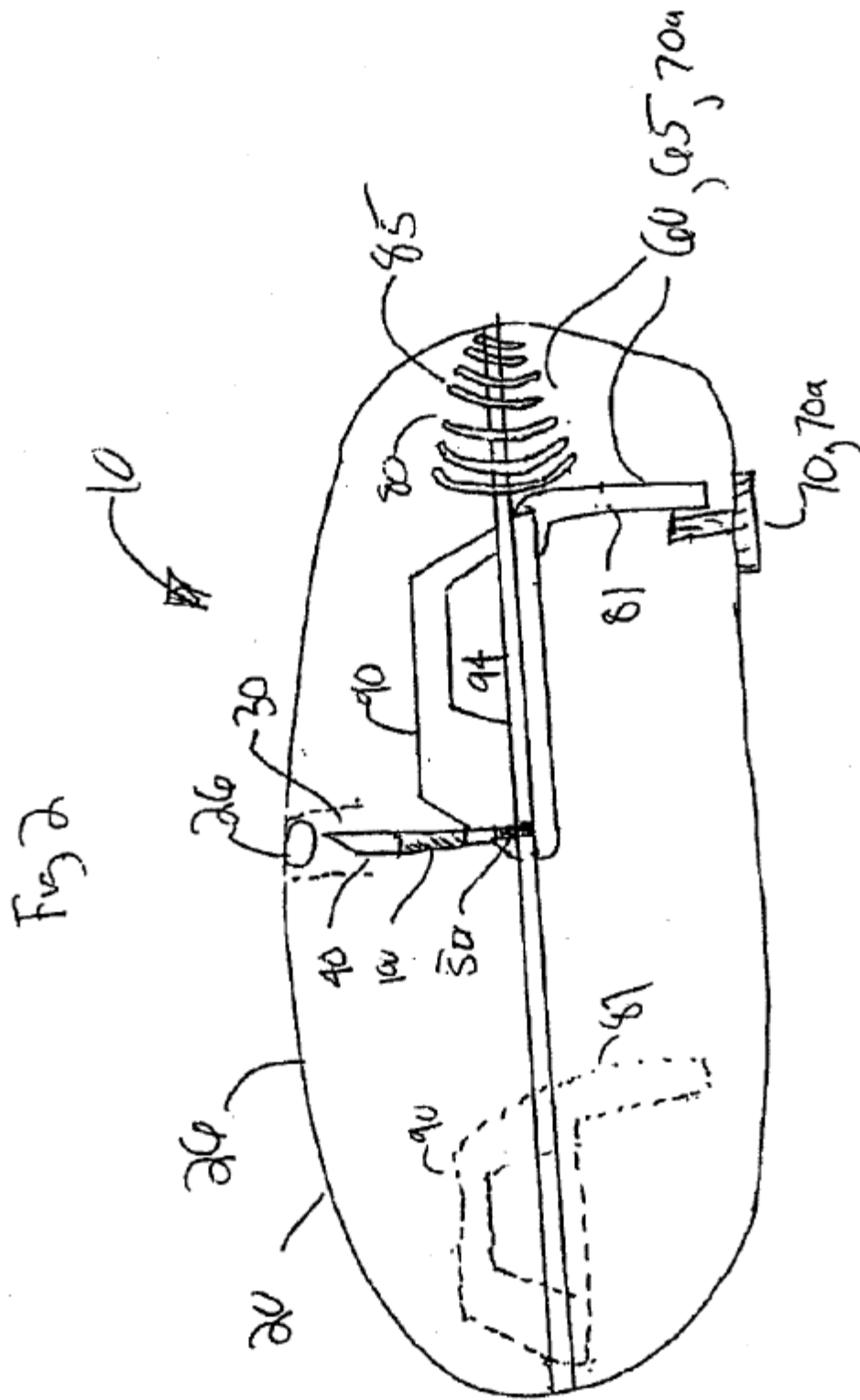
1. Una cápsula tragable (120) que comprende:
 un preparado terapéutico (100) que comprende insulina, el preparado conformado como un miembro sólido de penetración en el tejido (140) configurado para ser introducido en el interior de una pared intestinal tras la ingestión por vía oral, donde al ser introducido, el preparado libera insulina al torrente sanguíneo desde la pared intestinal para alcanzar una C_{max} en un período de tiempo más corto que un período de tiempo para alcanzar una C_{max} con una dosis de insulina inyectada por vía extravascular; y
 un medio de administración (170) que tiene una primera configuración y una segunda configuración,
 donde el preparado (100) está acoplado operativamente al medio de administración (170), el preparado (100) está contenido dentro de la cápsula (120) en la primera configuración y avanzado fuera de la cápsula (120) y hacia el interior de la pared intestinal en la segunda configuración,
 donde el medio de administración (170) comprende al menos un globo expansible (160) que tiene un estado expandido y un estado no expandido, y la primera configuración es el estado no expandido y la segunda configuración es el estado expandido;
 donde en el estado expandido, el globo (160) se extiende a lo largo de la longitud de la cápsula (120) para alinear el eje longitudinal (120LA) de la cápsula (120) de manera paralela al eje longitudinal de la pared intestinal.
2. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde un t_{max} para la insulina liberada a partir del preparado terapéutico es inferior a aproximadamente un 80% de un t_{max} para la dosis de insulina inyectada por vía extravascular.
3. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde un t_{max} para la insulina liberada a partir del preparado terapéutico es inferior a aproximadamente un 30% de un t_{max} para la dosis de insulina inyectada por vía extravascular.
4. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde la inyección extravascular es una inyección subcutánea o una inyección intramuscular.
5. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde el preparado (100) está adaptado para ser administrado por vía oral.
6. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde el preparado (100) comprende un material biodegradable que se degrada dentro de la pared intestinal para liberar insulina al torrente sanguíneo.
7. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde el intestino es el intestino delgado.
8. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde el miembro de penetración en el tejido (140) tiene la suficiente rigidez para ser avanzado completamente hacia el interior de la pared intestinal mediante la aplicación de una fuerza mecánica en el miembro de penetración en el tejido (140).
9. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde la C_{max} alcanzada mediante la administración del preparado (100) por medio de la introducción en la pared intestinal es sustancialmente superior a una C_{max} alcanzada cuando el preparado (100) se administra por vía oral sin introducción en la pared intestinal.
10. La cápsula tragable de la reivindicación 1, donde una dosis de insulina en el preparado (100) está en un intervalo de aproximadamente 1 a 50 unidades de insulina.
11. La cápsula tragable de la reivindicación 11 [sic], donde la dosis de insulina está en un intervalo de aproximadamente 4 a 9 unidades de insulina.

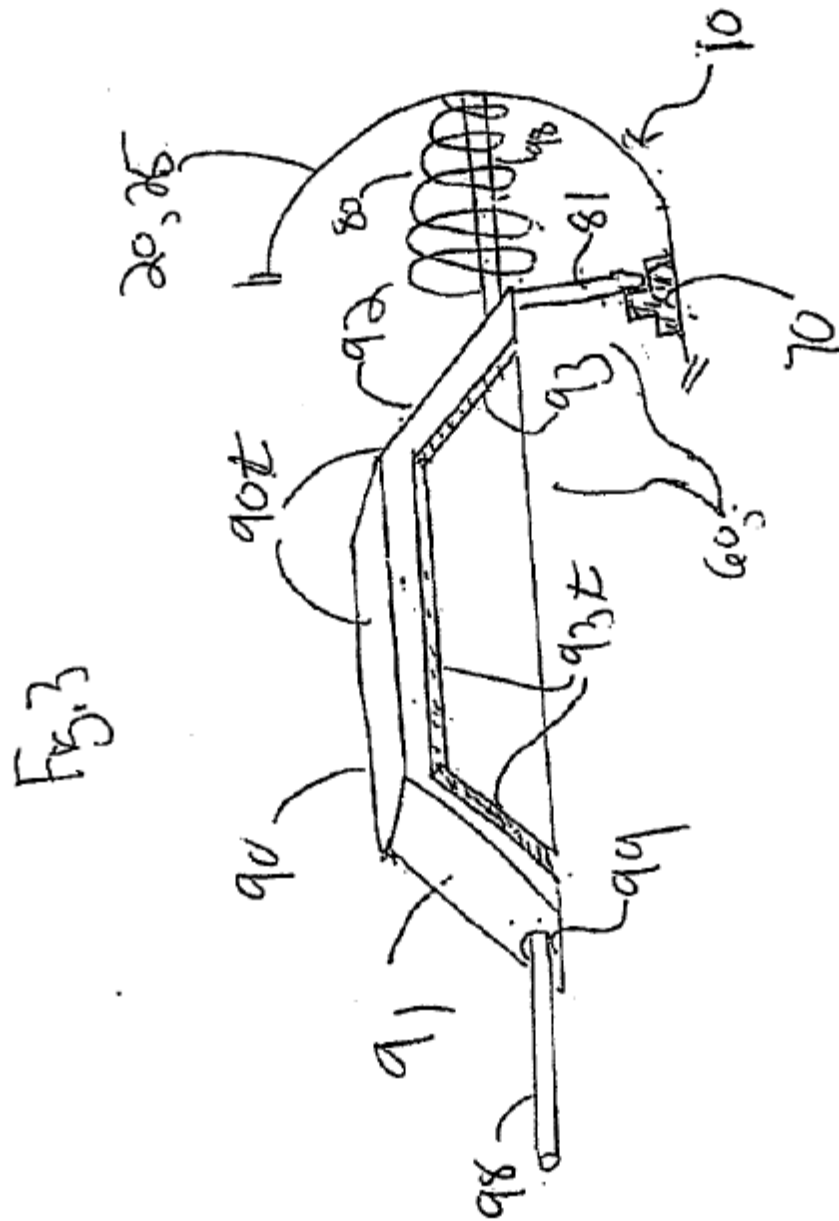


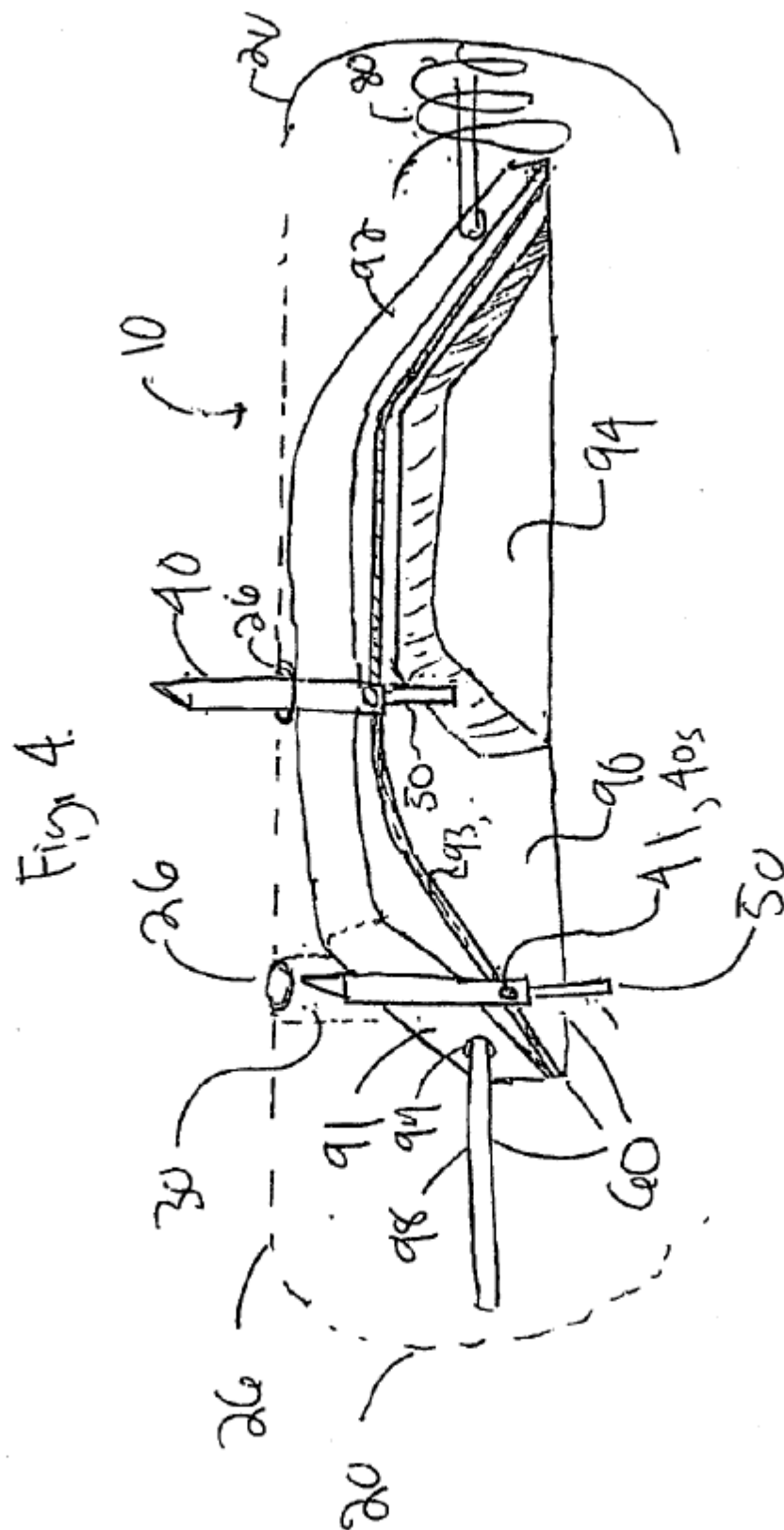


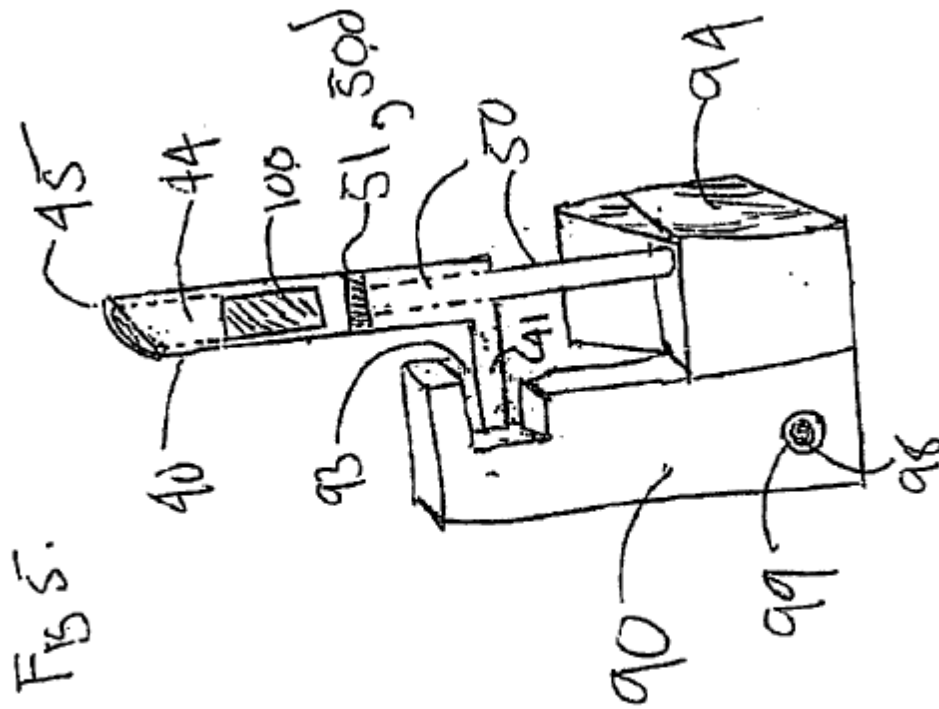


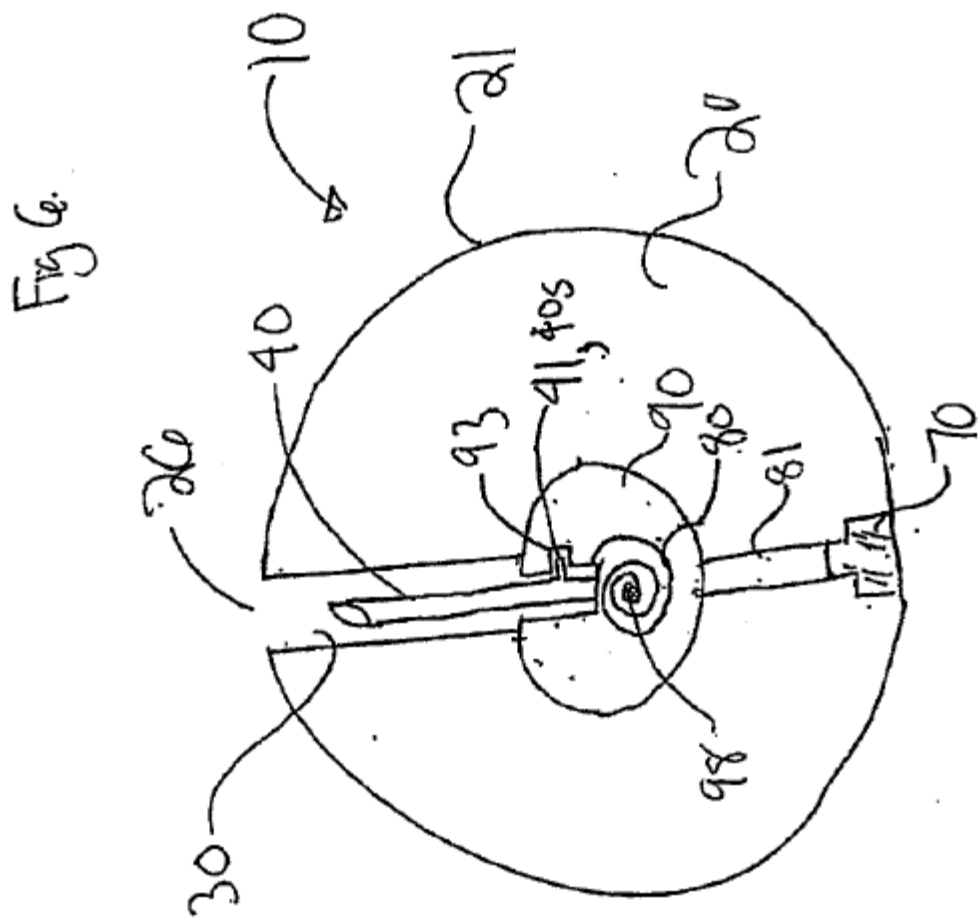


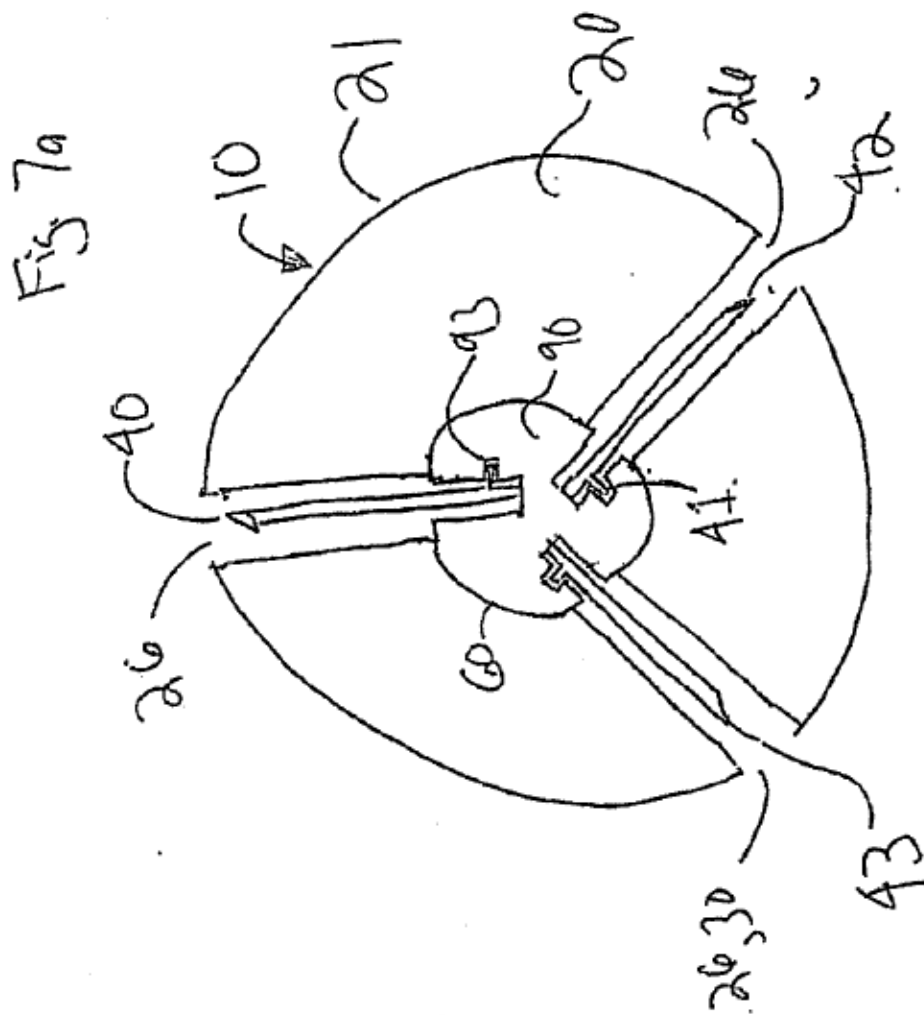












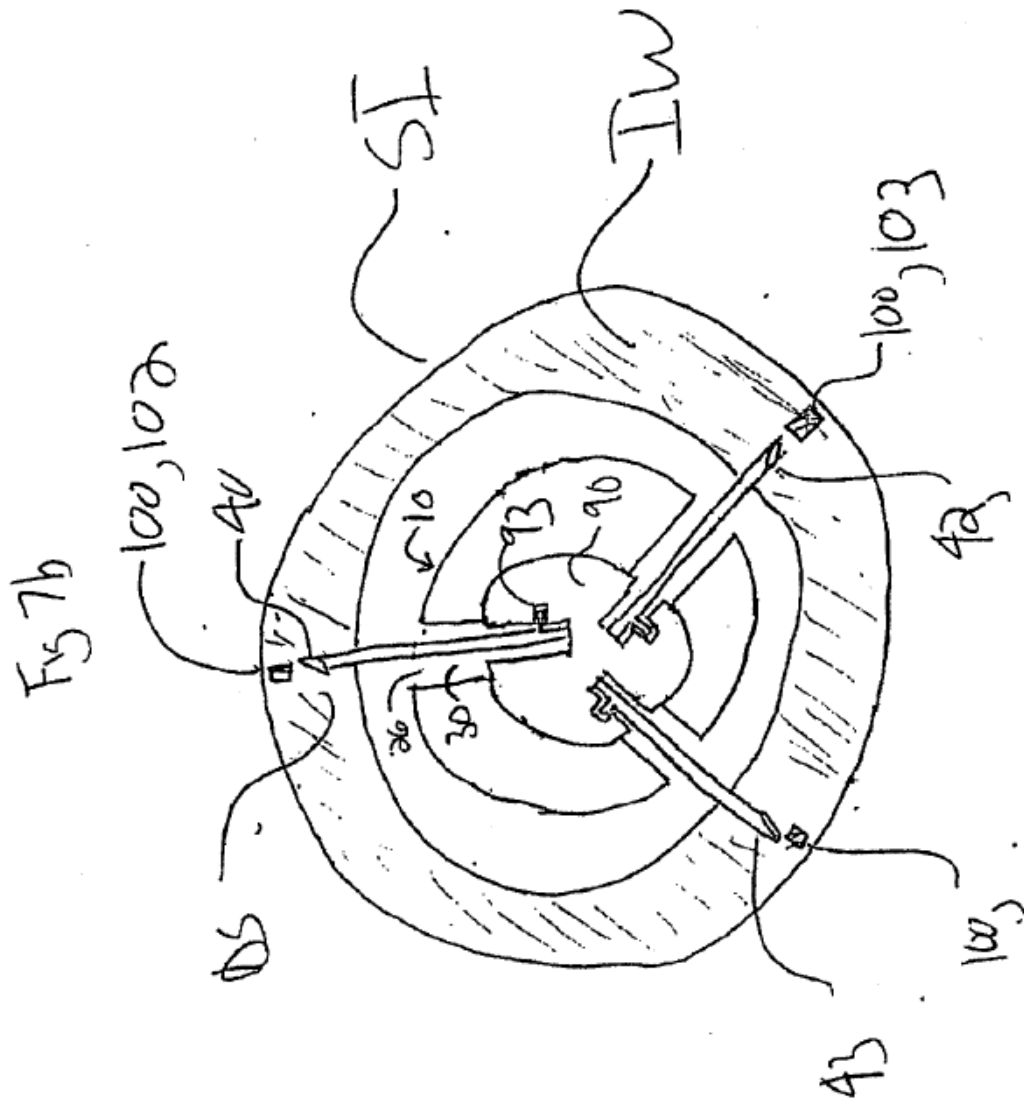


Fig. 89

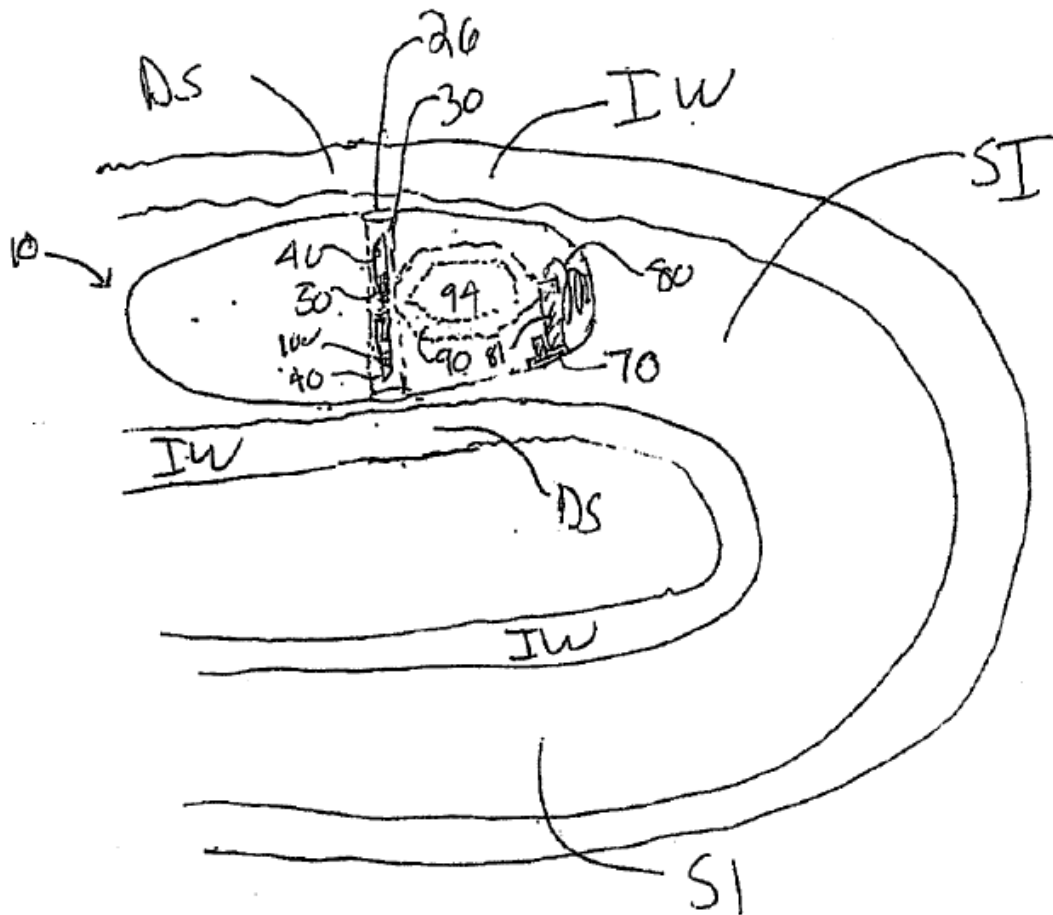


Fig. 8b

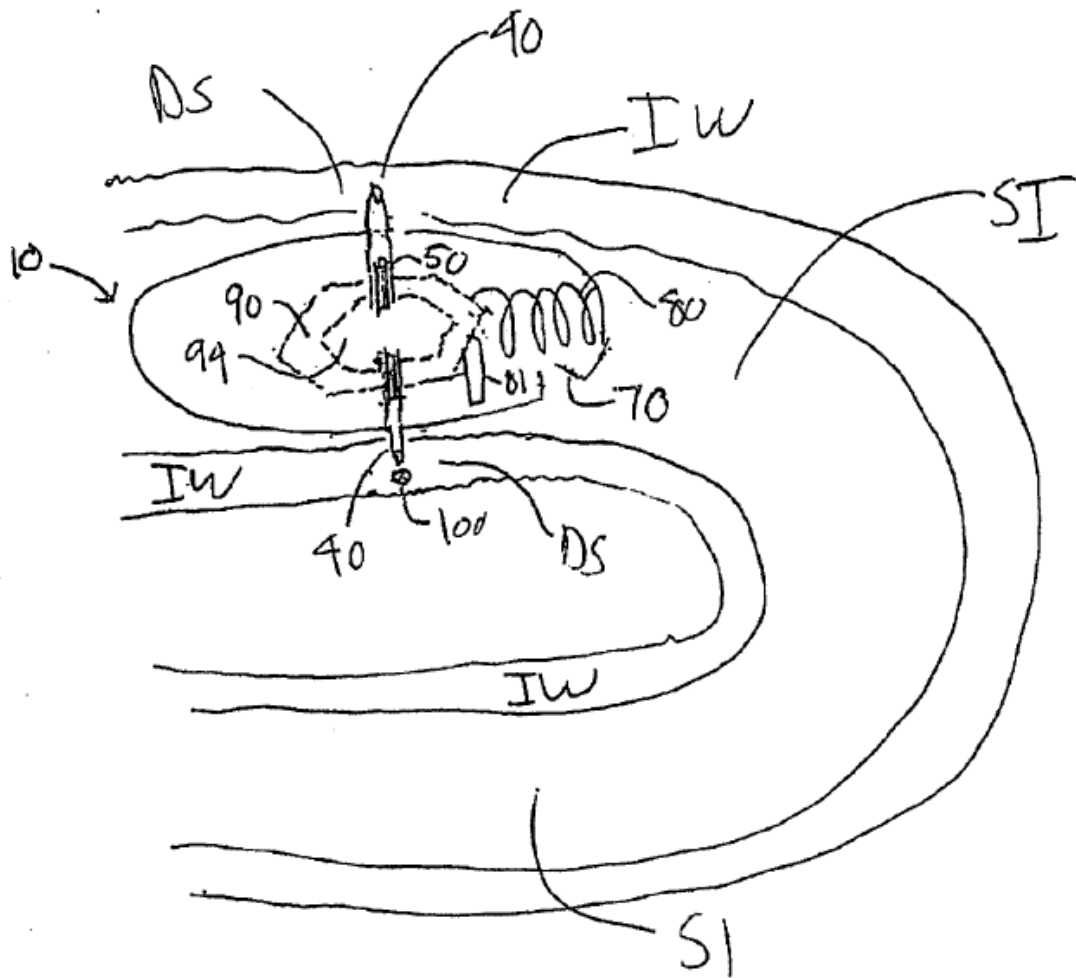
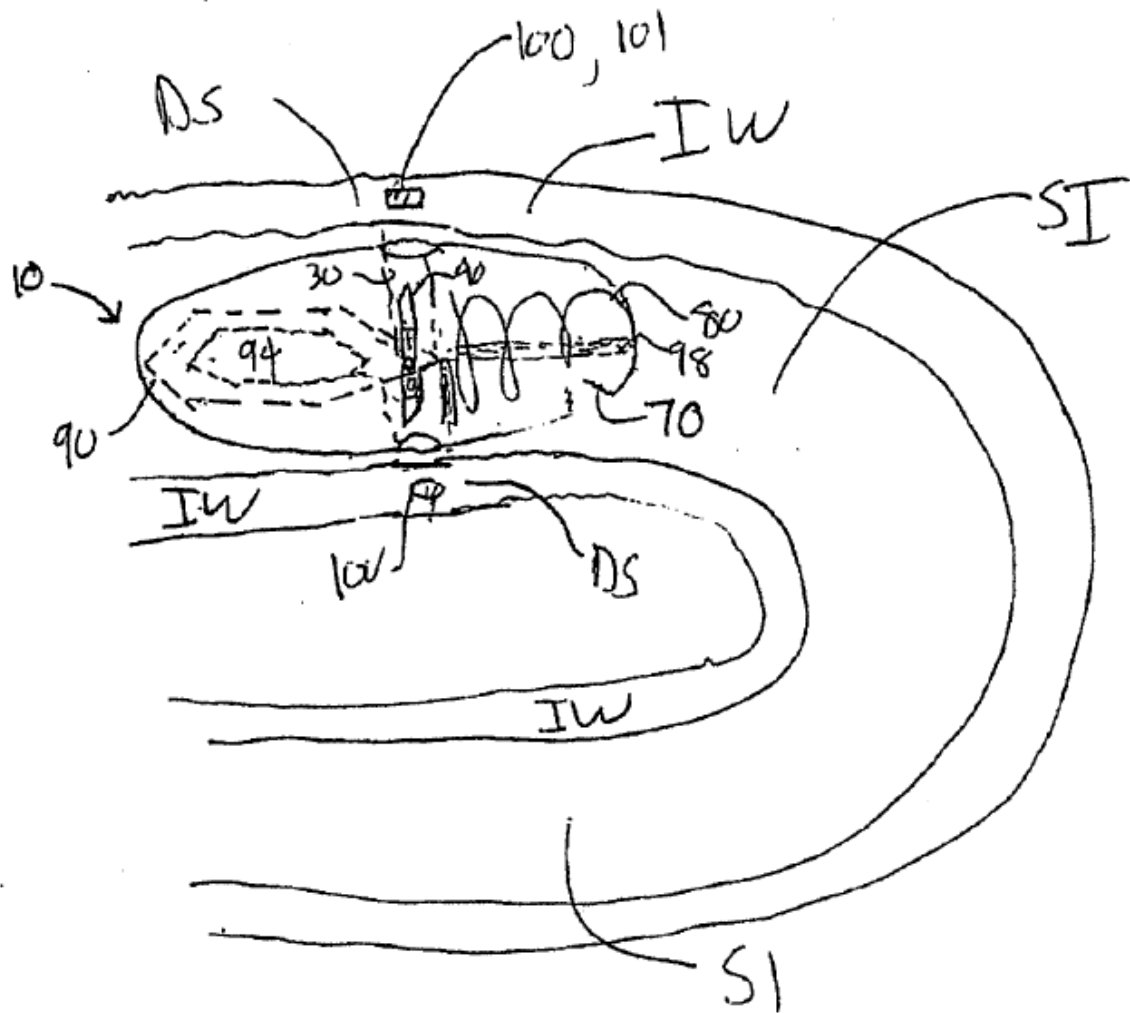
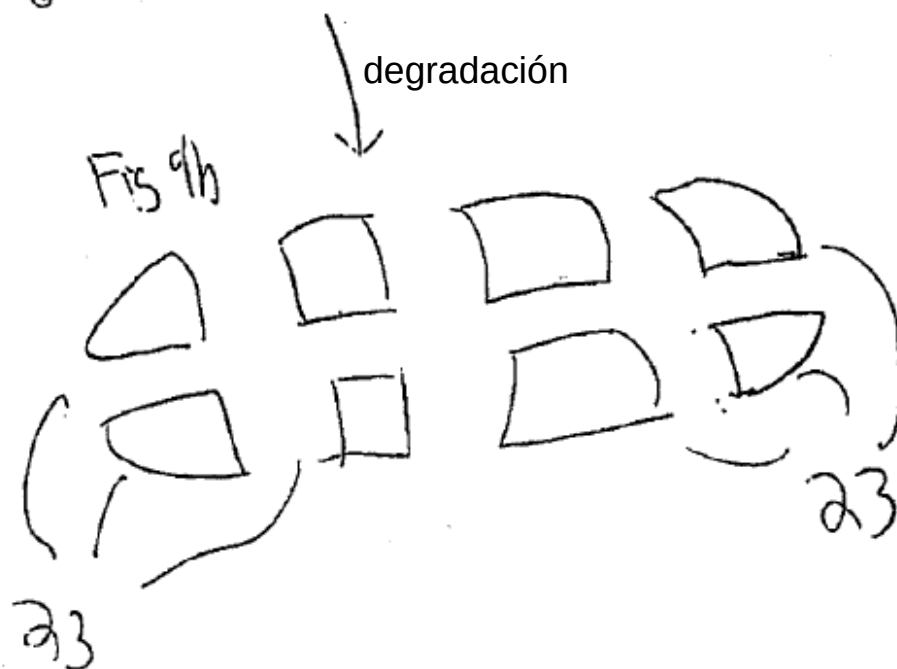
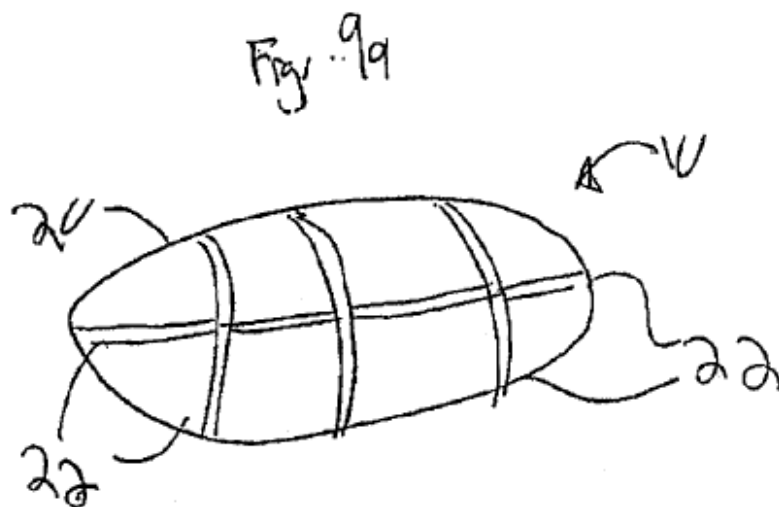


Fig. 8c





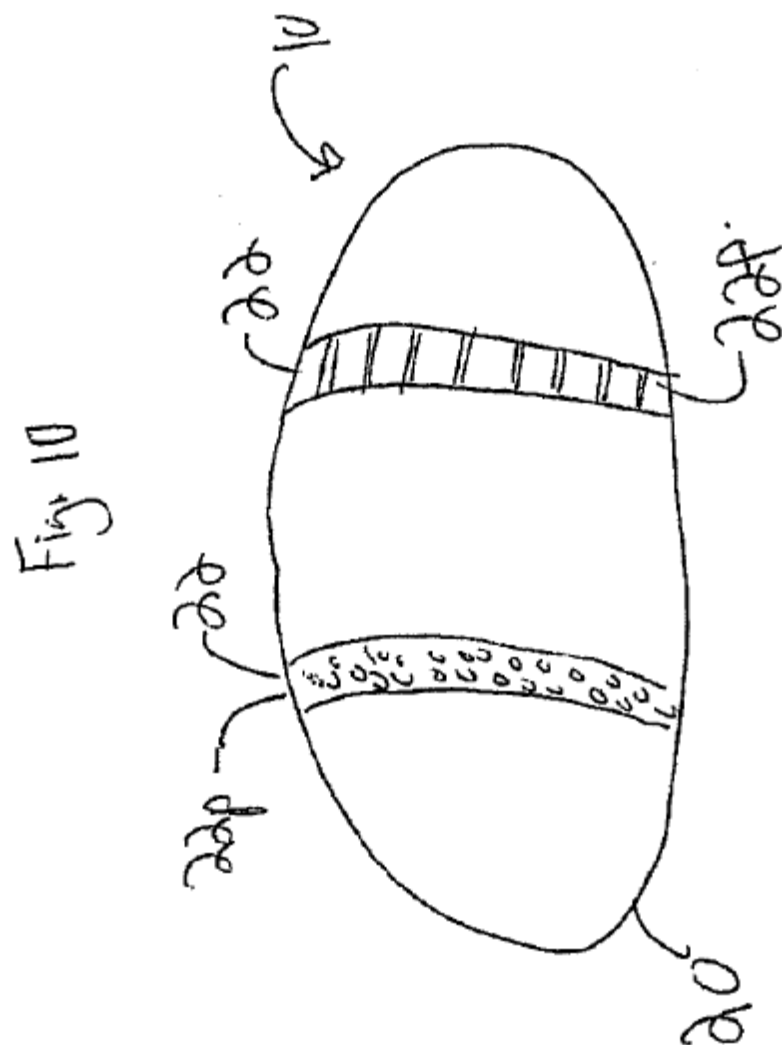
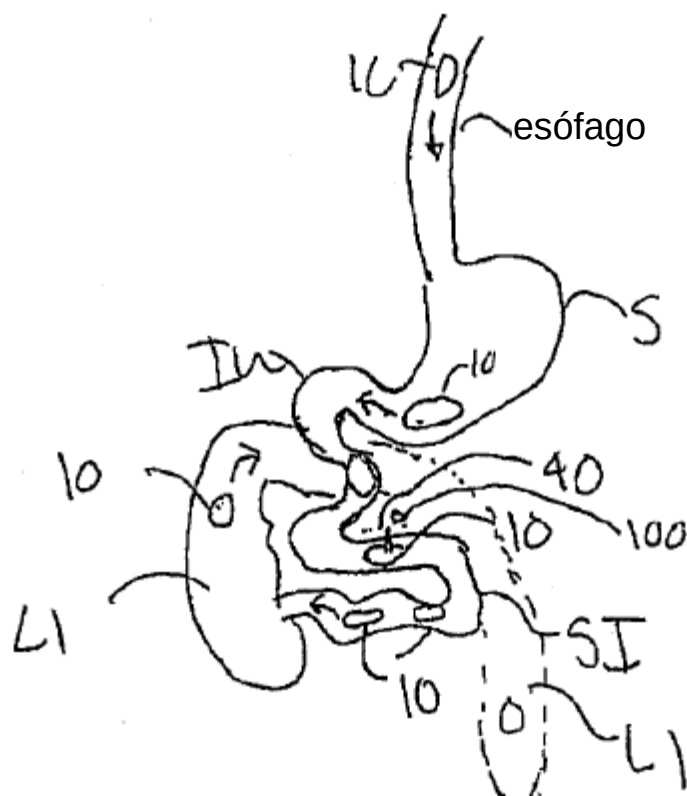
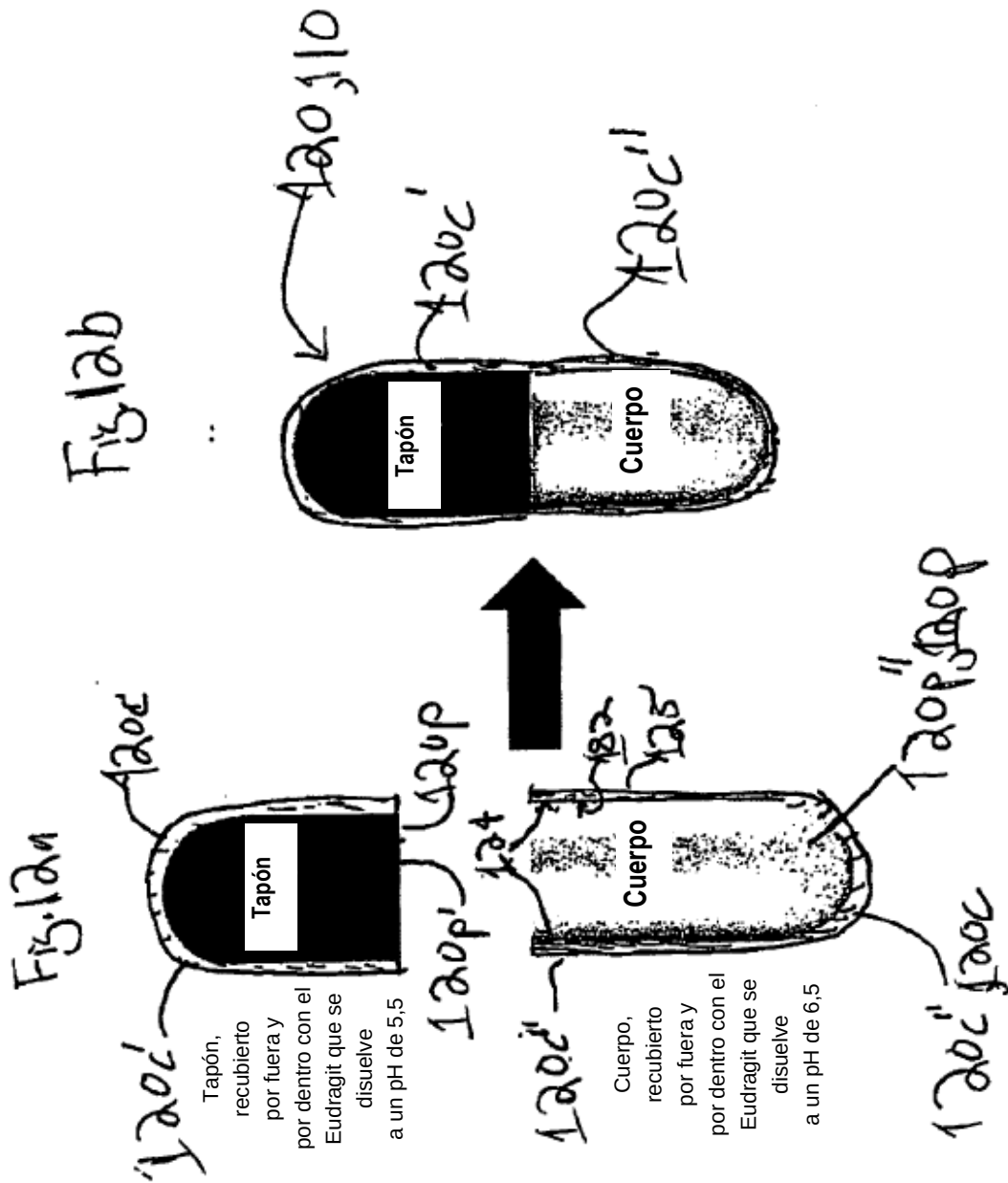
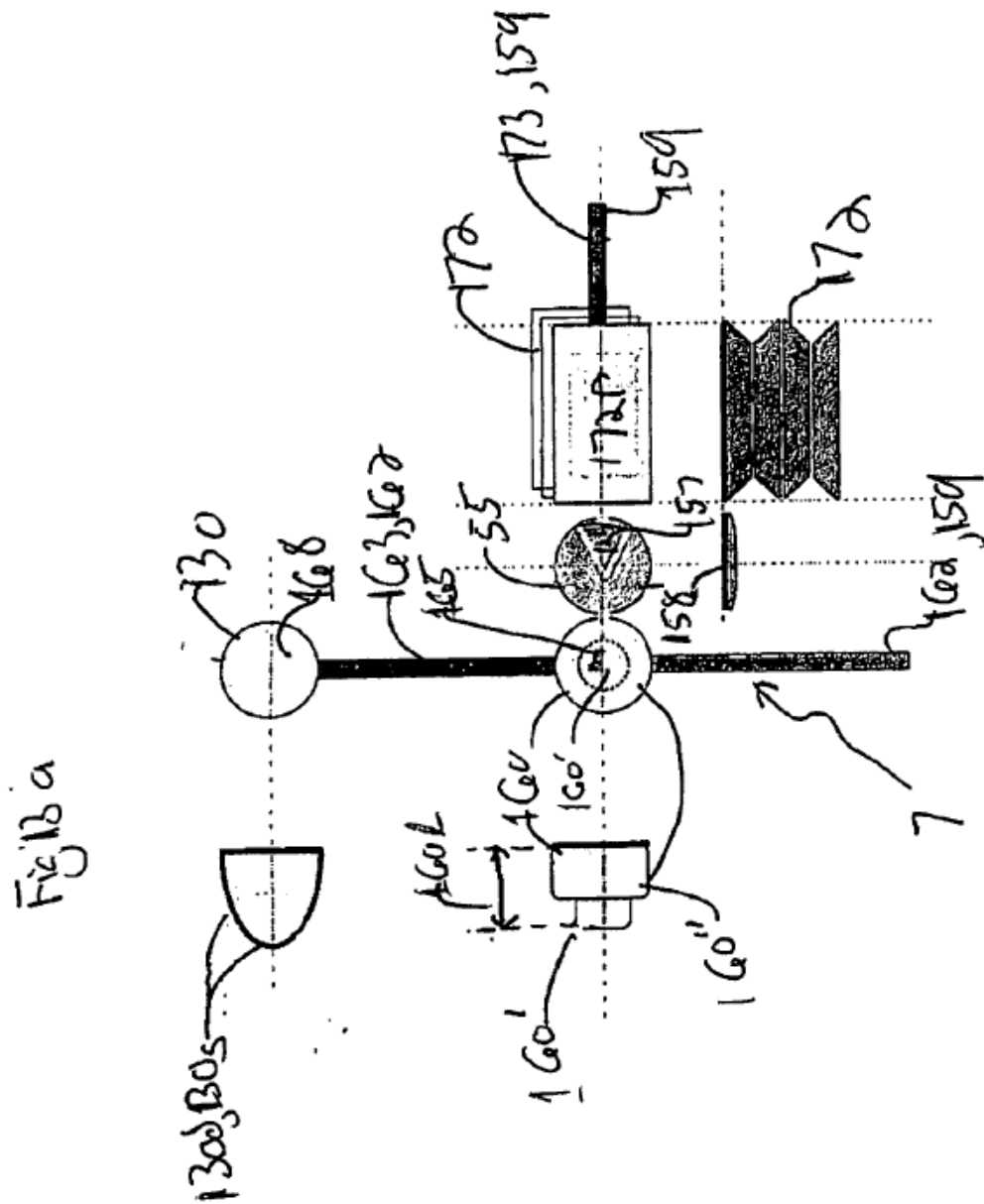


Fig. 11







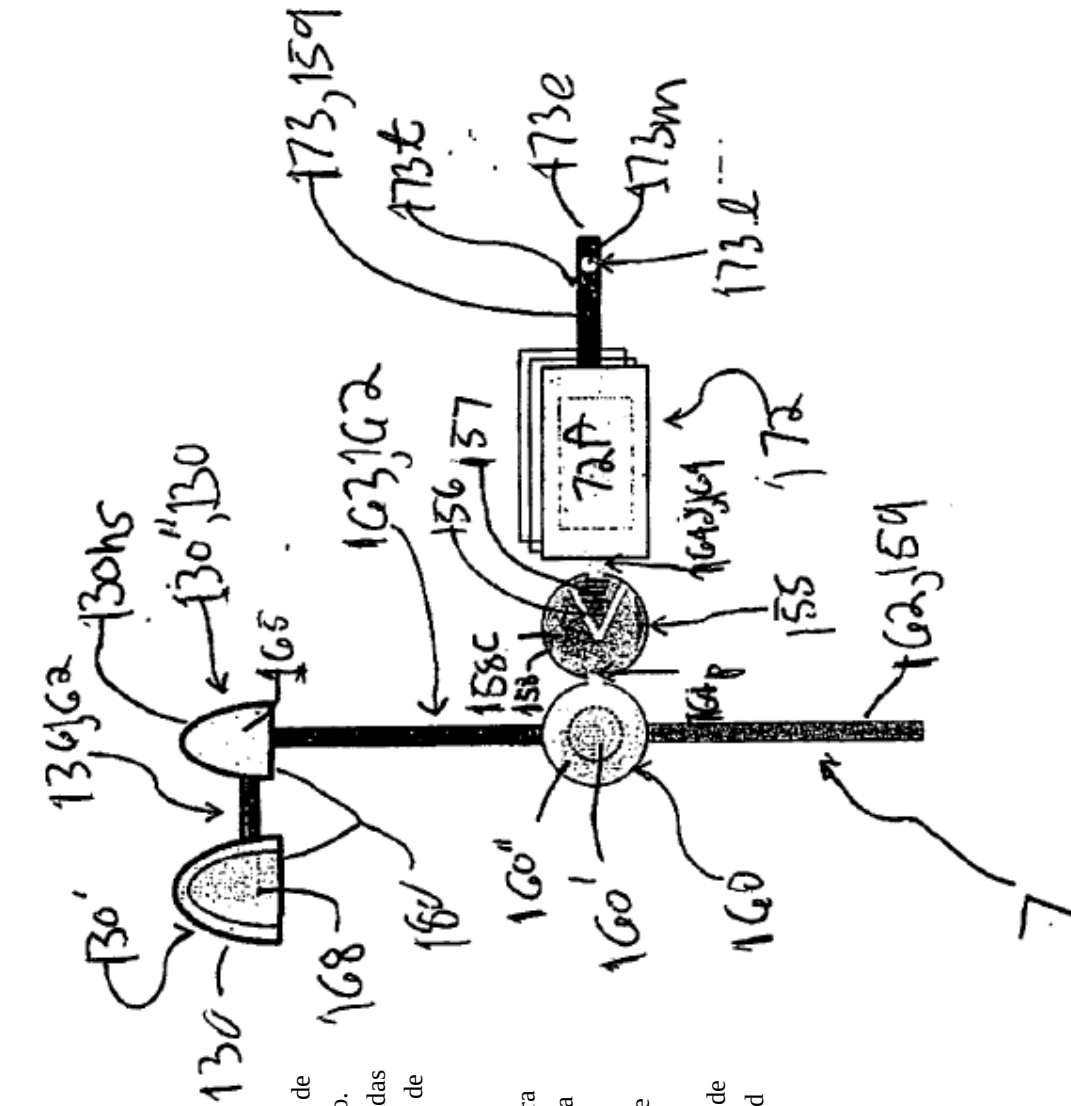


Fig 13.b

Este globo complejo con múltiples compartimientos está fabricado con una lámina de película polimérica, preferentemente polietileno. El grosor de la película puede ir de 0,003 pulgadas a 0,010 pulgadas. Hemos utilizado una película de PE que tiene un grosor de 0,005 pulgadas.

La película polimérica se conforma al vacío para darle la forma deseada. La imagen de la derecha es de nuestro sistema de insuflación «cúpula partida» con múltiples compartimientos. Lo que queremos decir con esto es que los compuestos químicos en seco que consisten en bicarbonato de sodio junto con ácido acético están en una mitad de la cúpula, mientras que la otra parte de la cúpula contiene agua, separada mediante una válvula de maltosa.

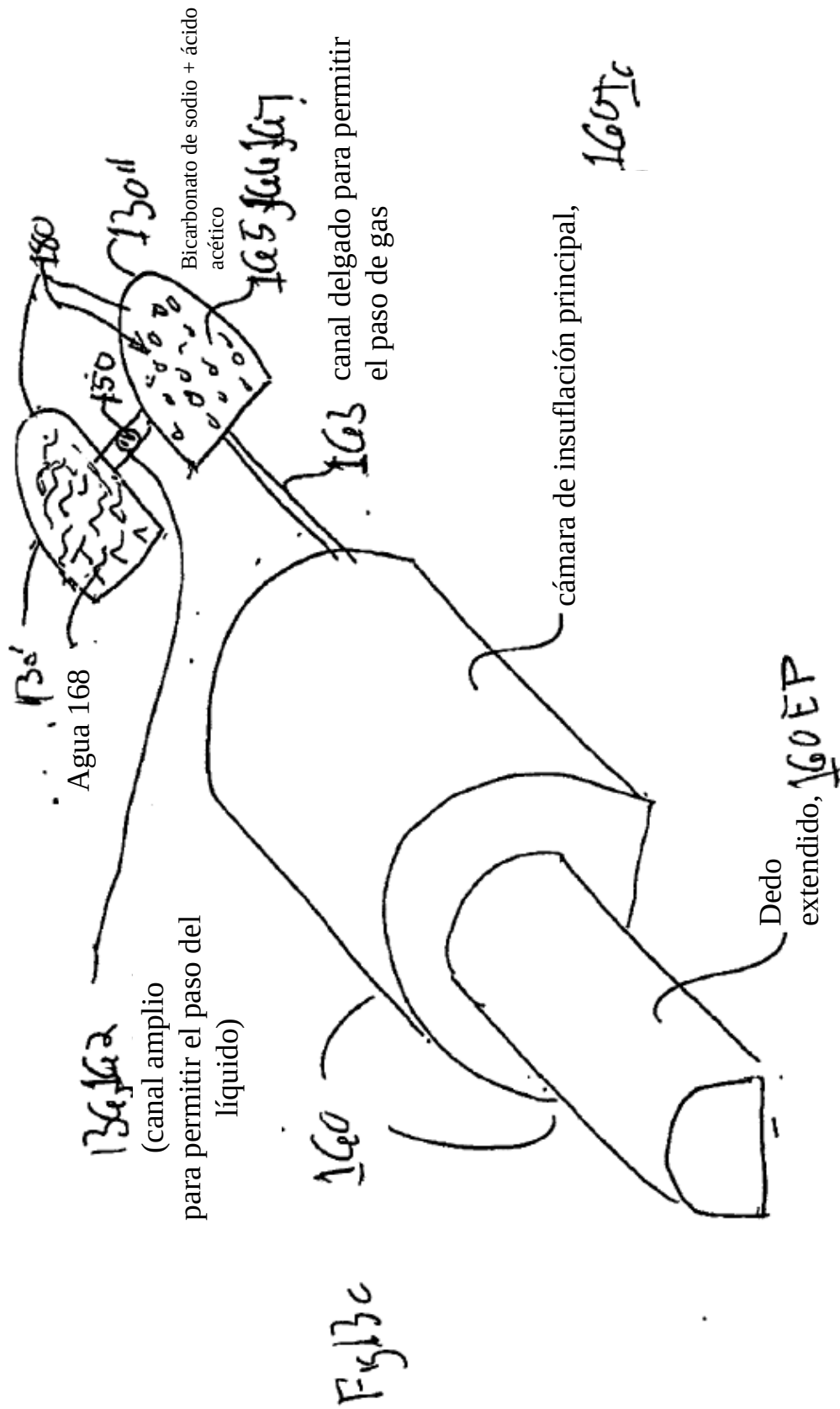
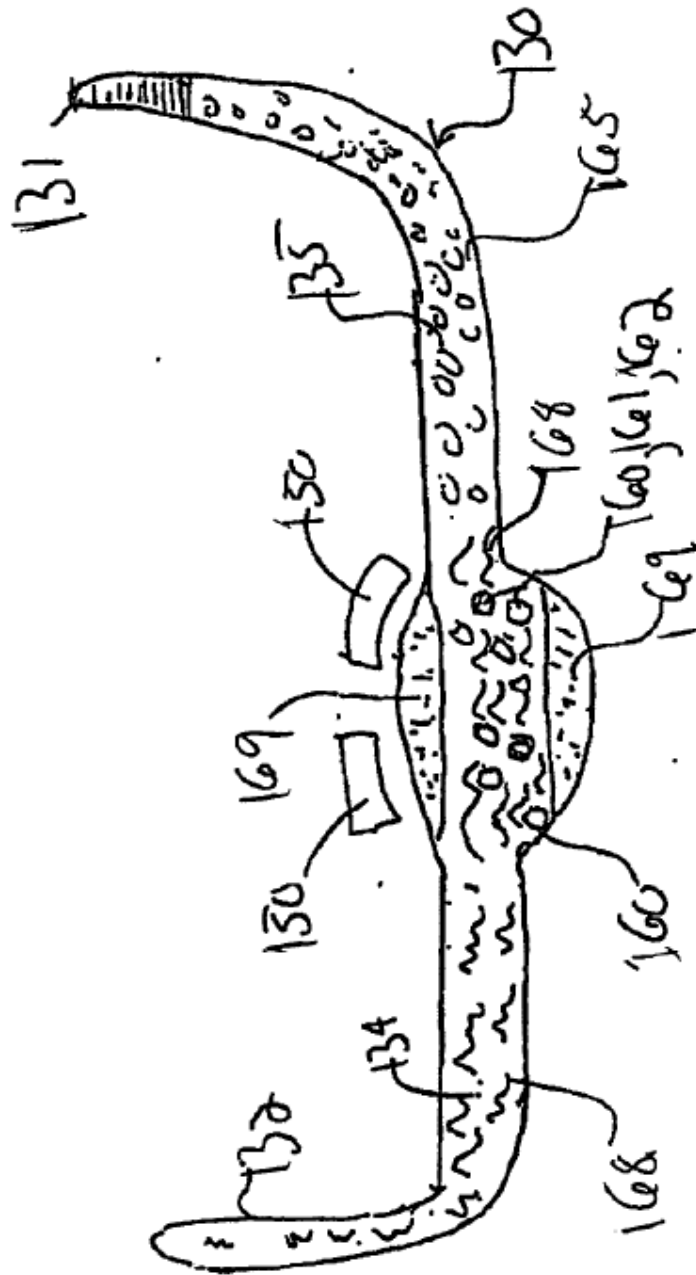
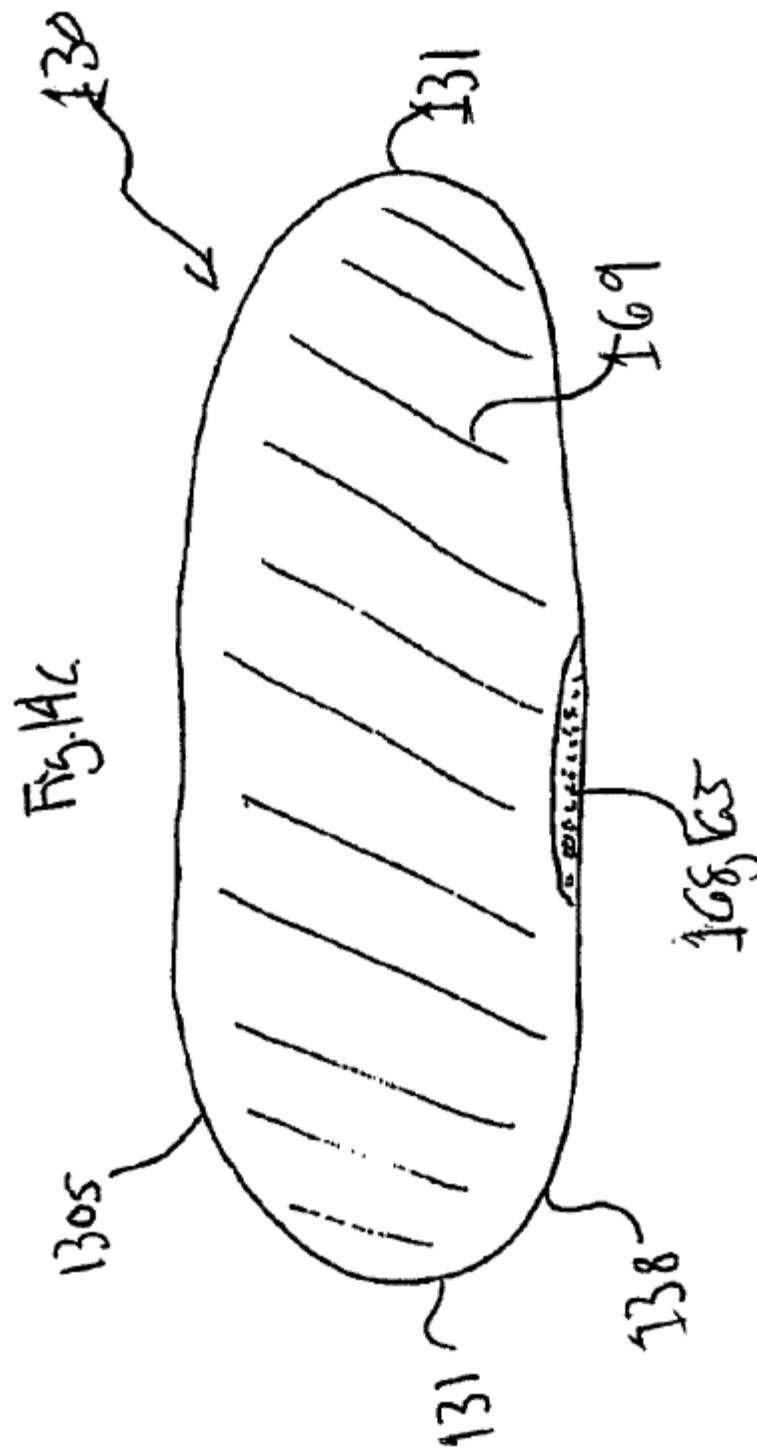
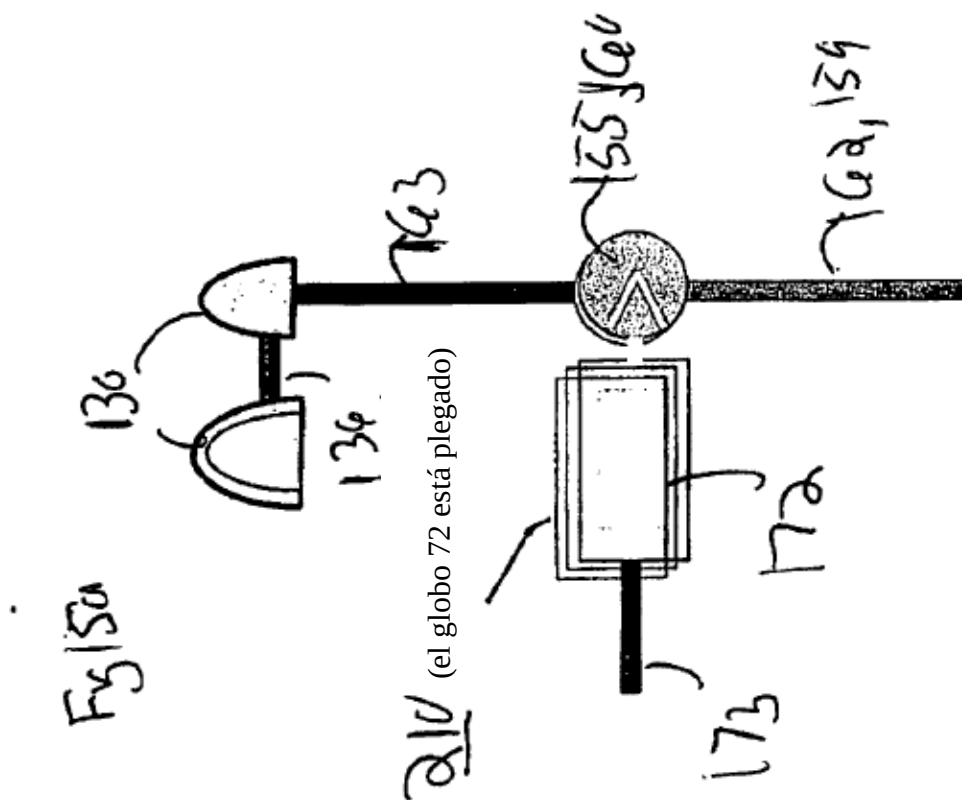
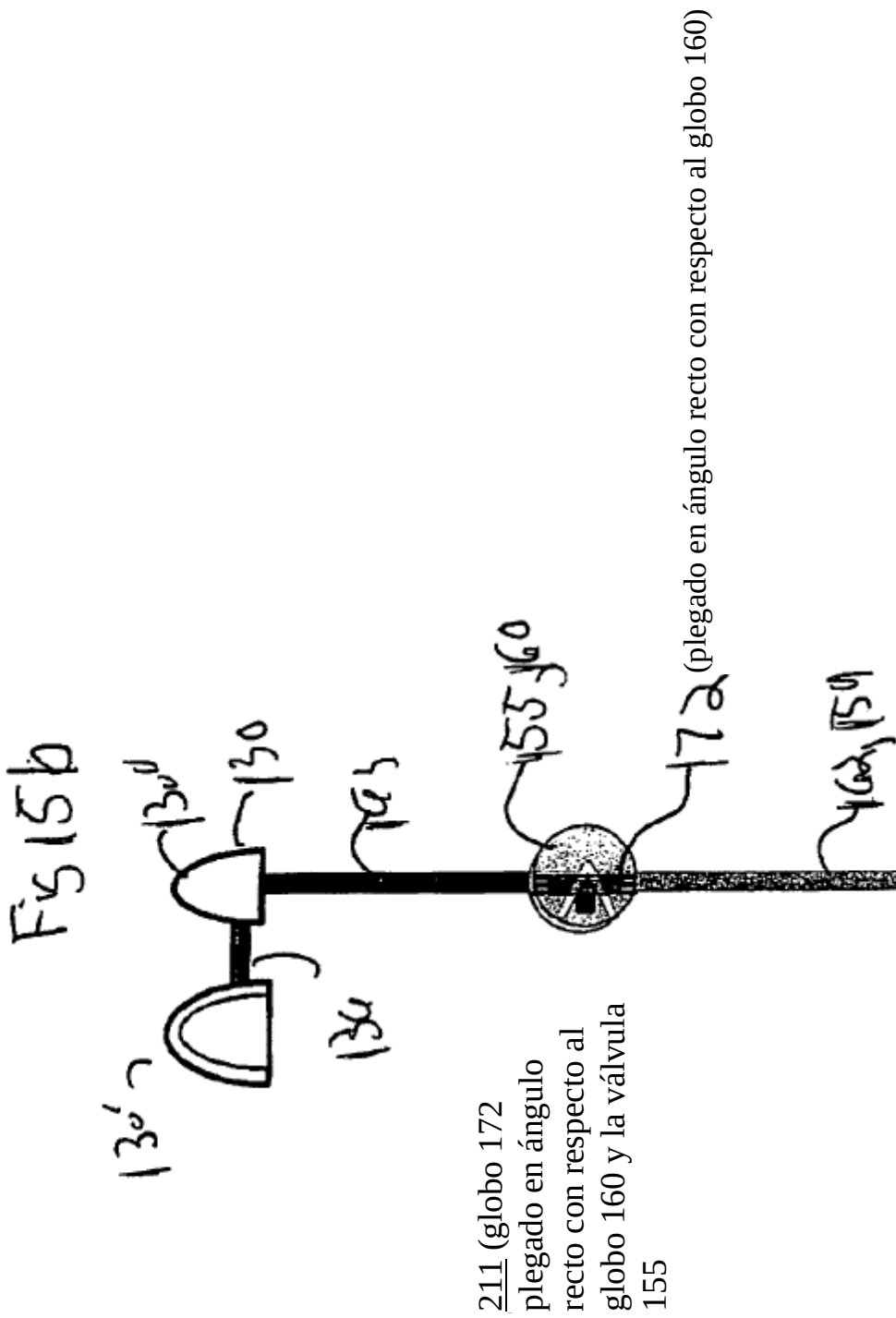


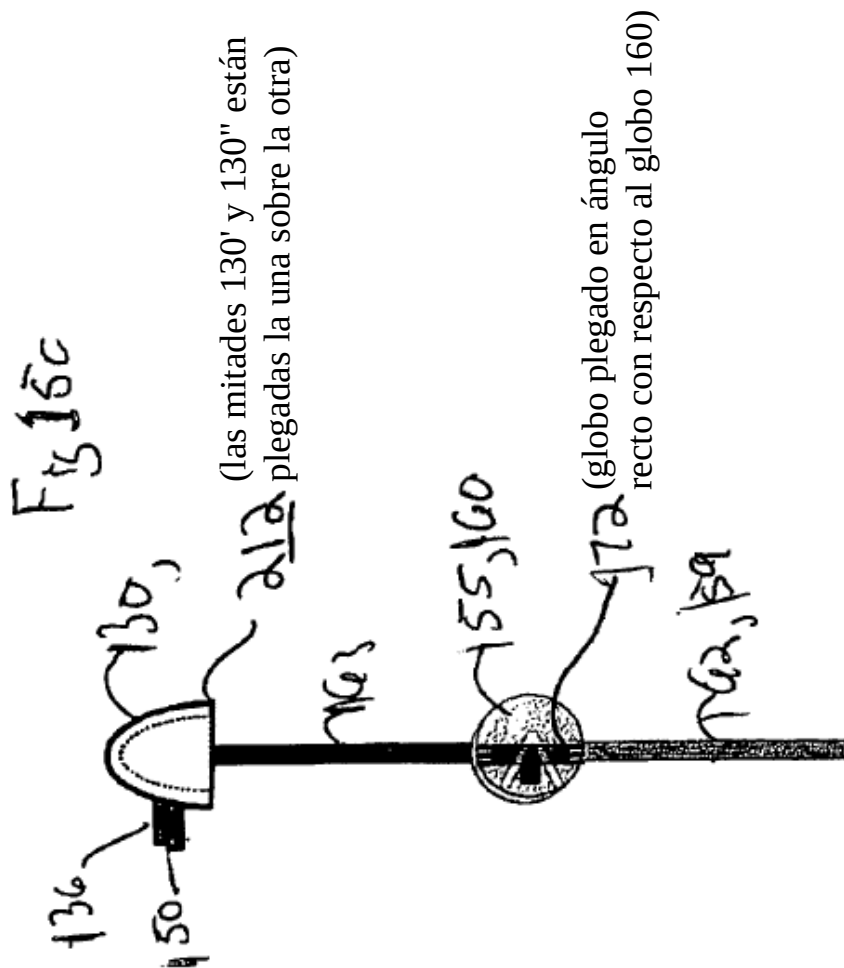
Fig. 4b

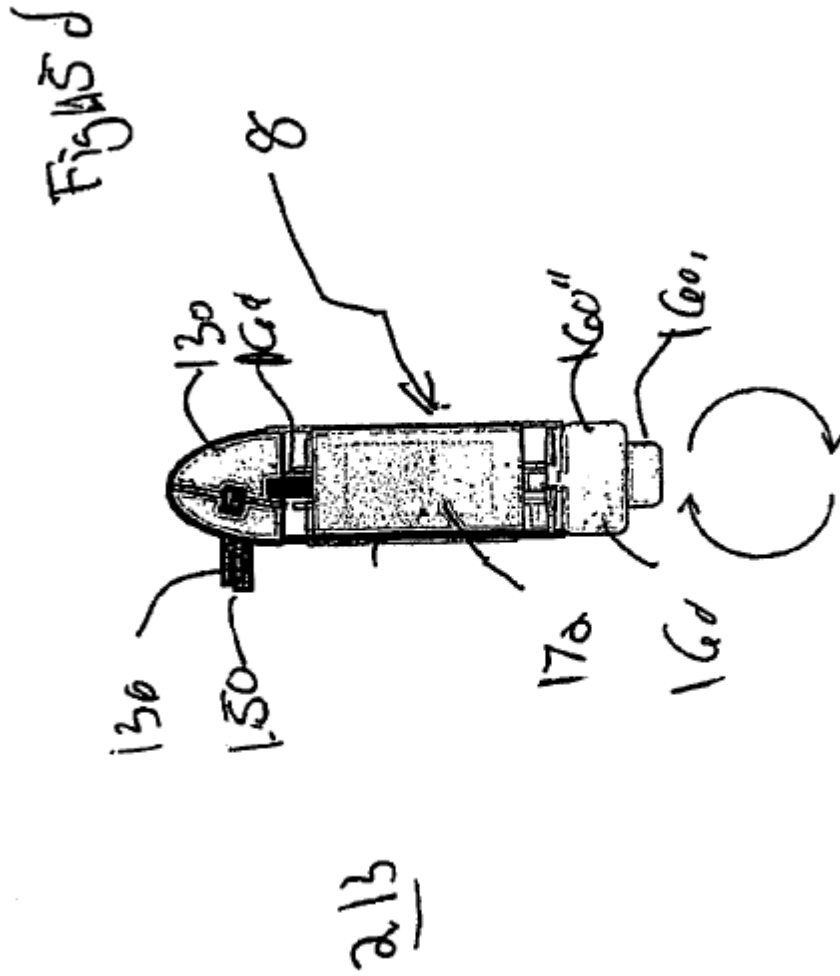


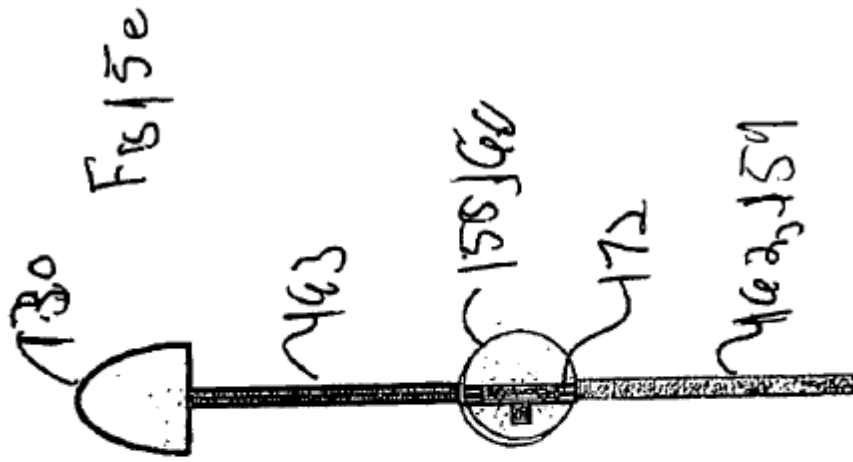




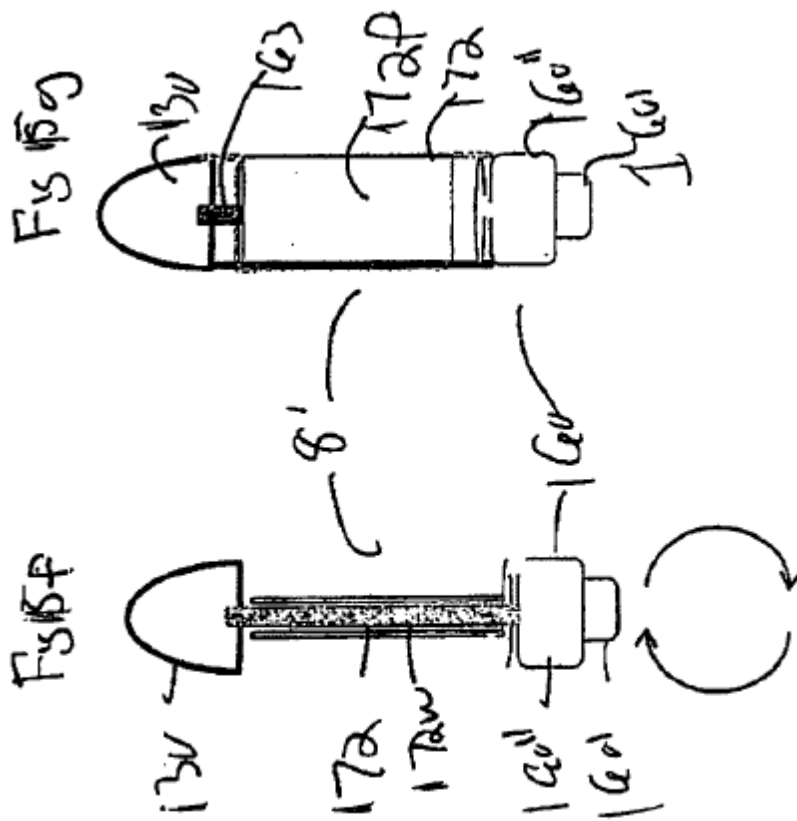


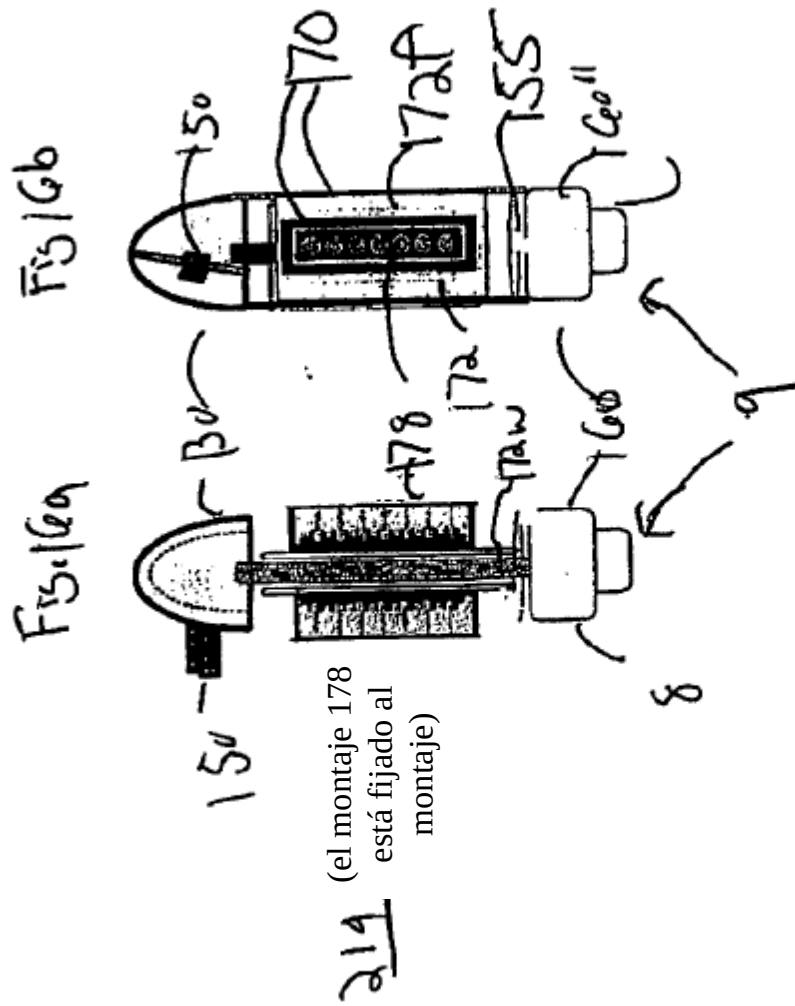


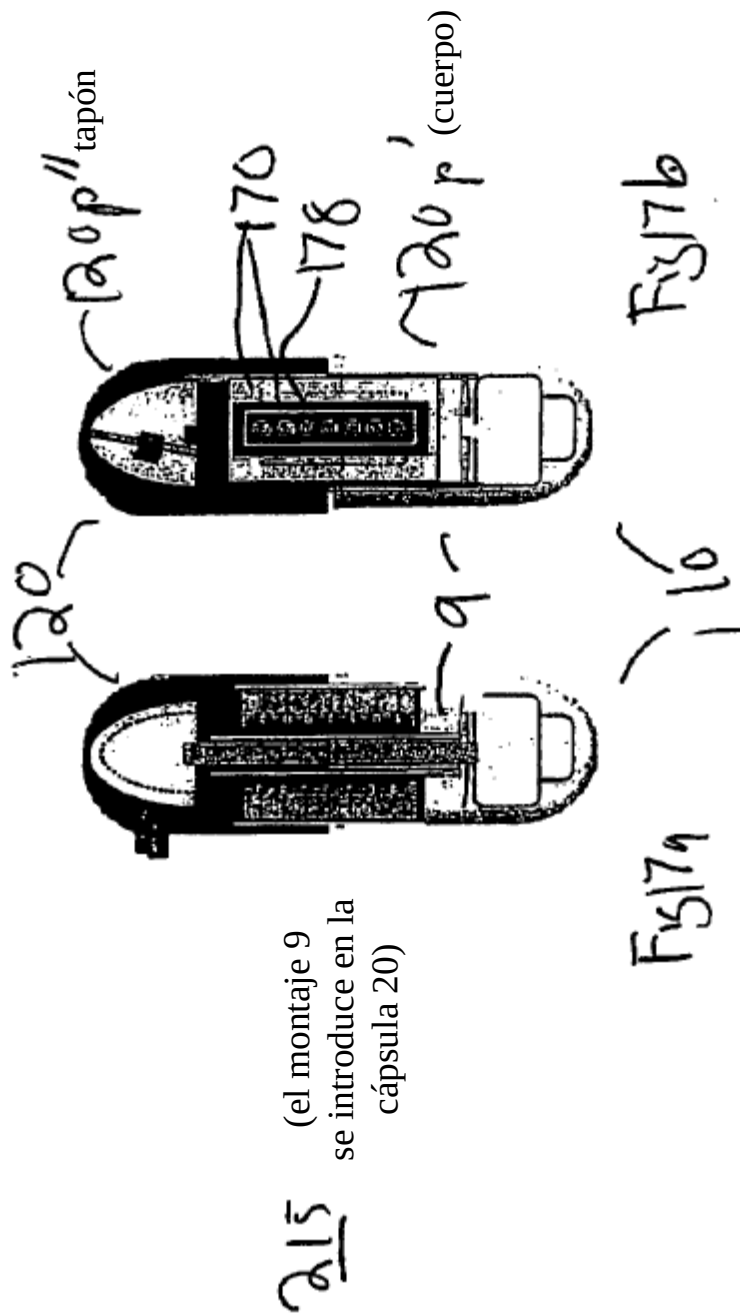




212
(el globo 130 está plegado
sobre sí mismo para dar
medio globo)







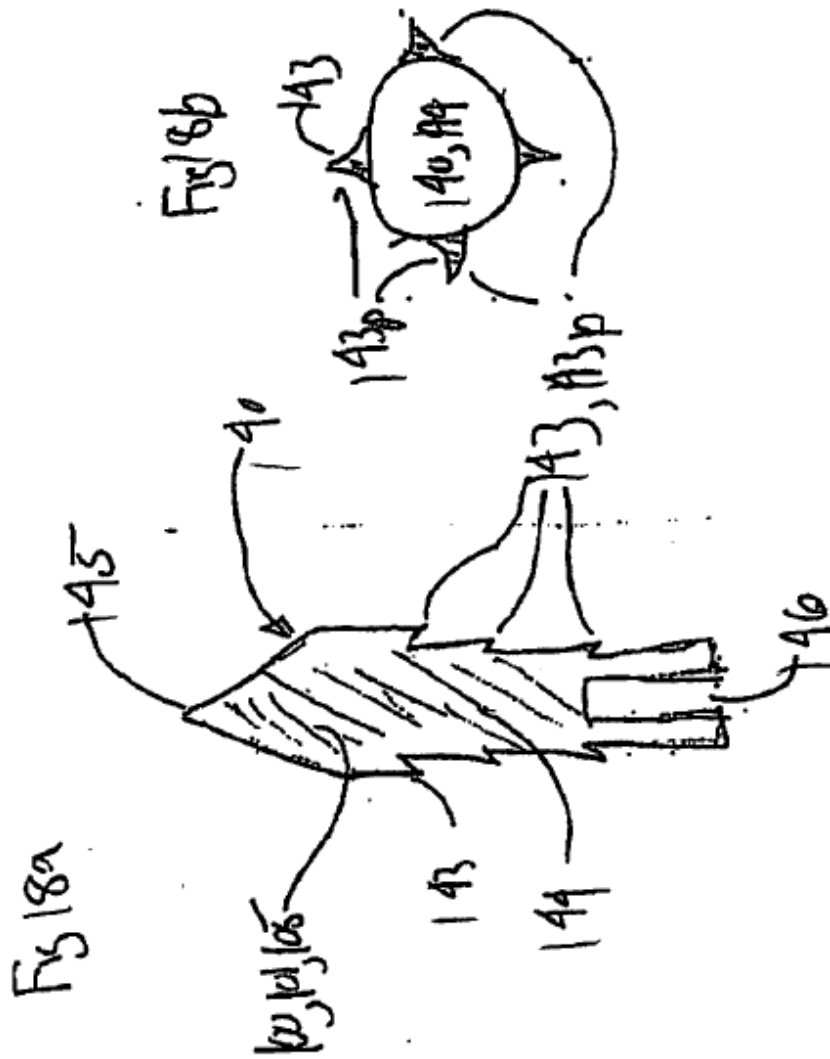
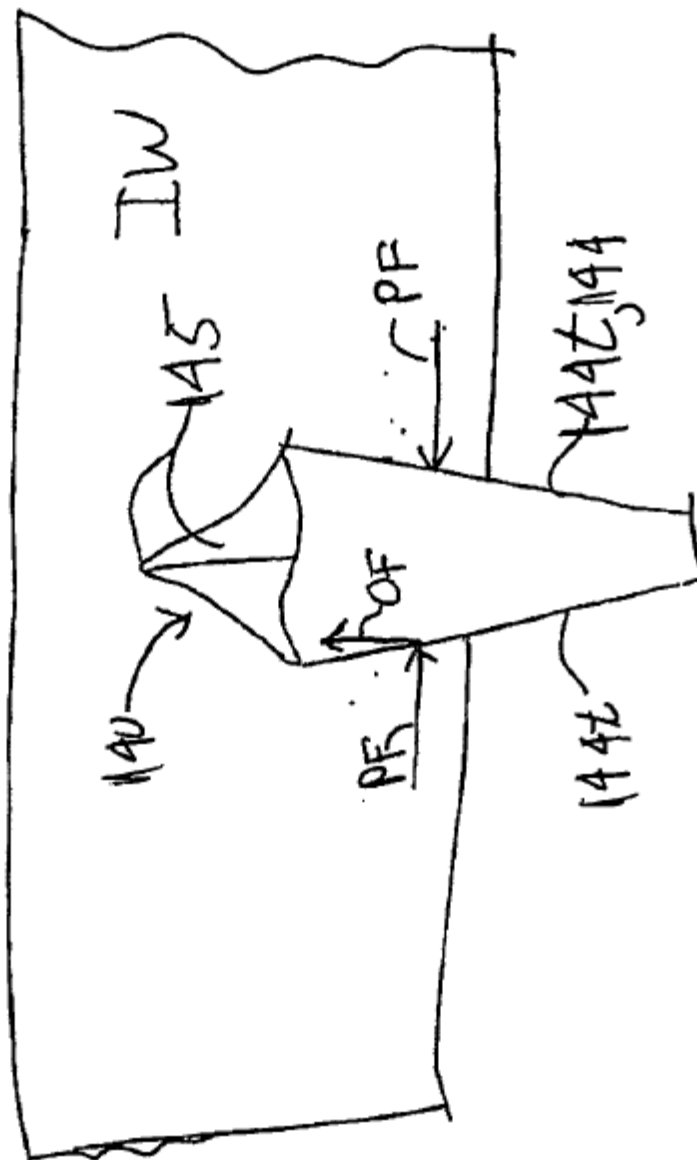


Fig 18c



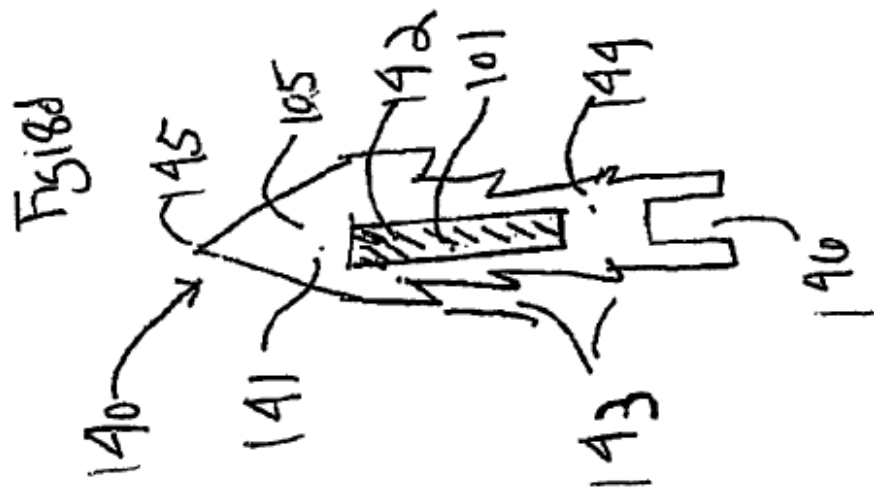


Fig. 18F

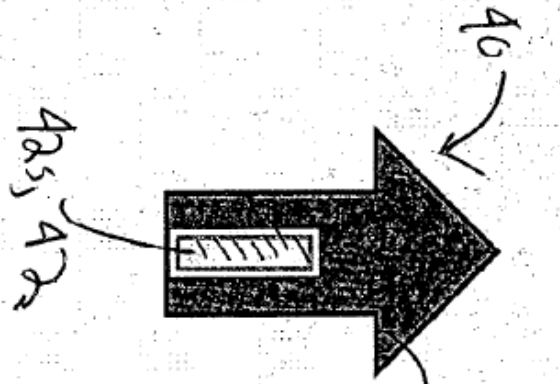
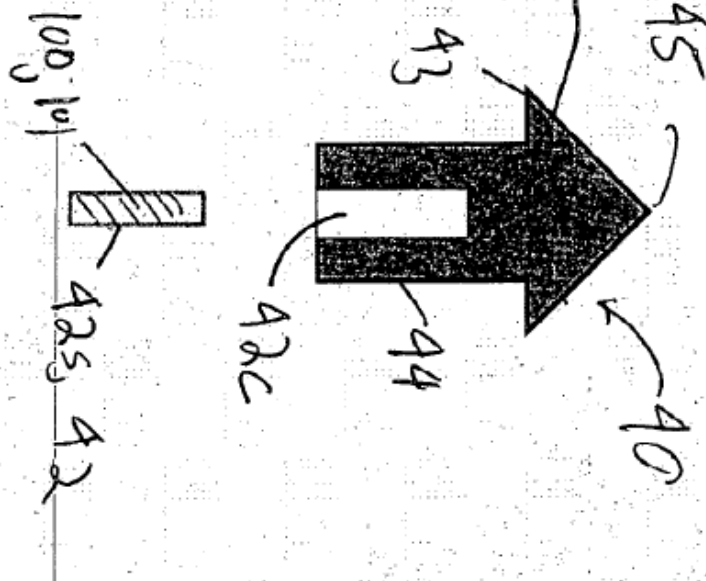
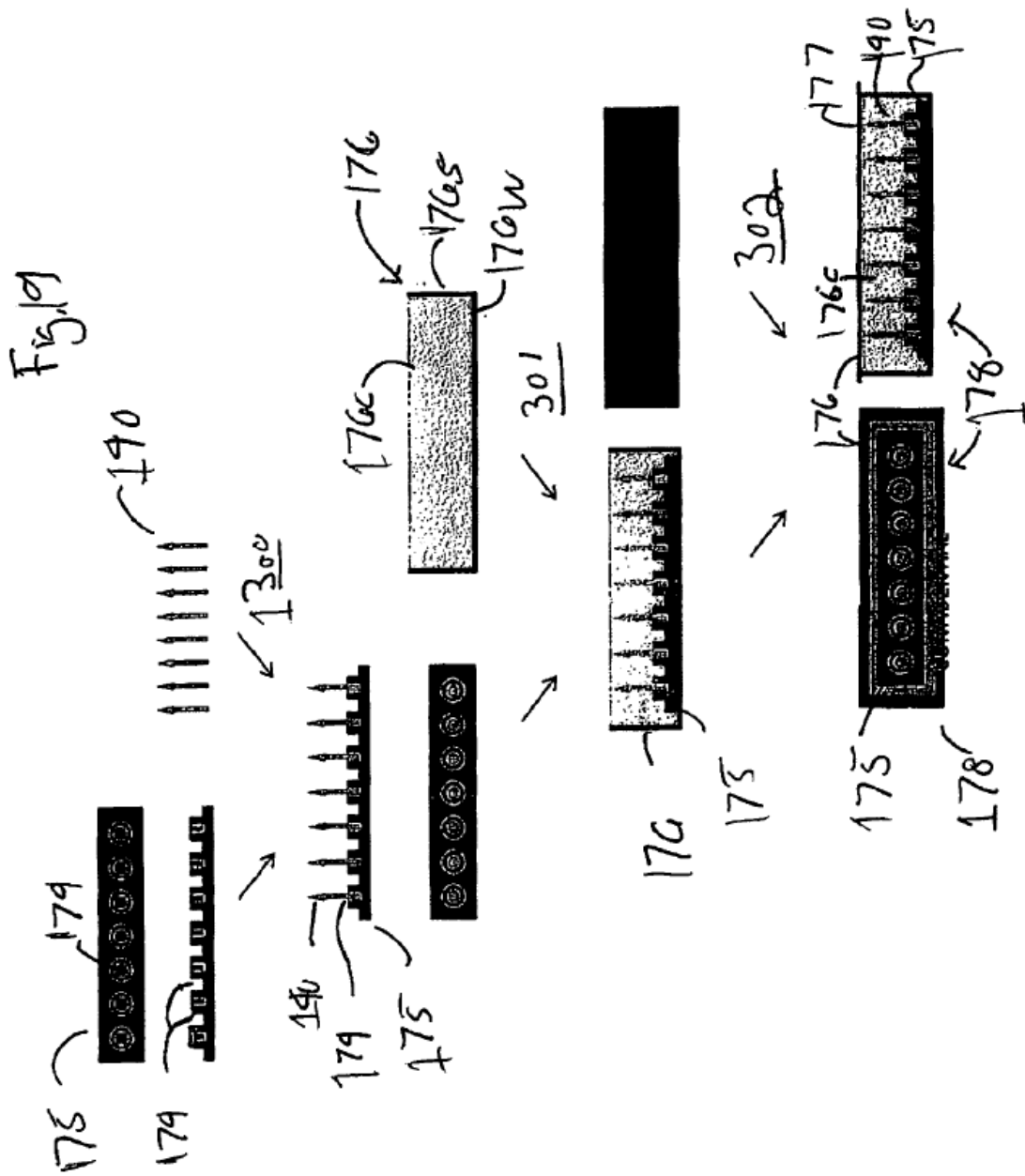


Fig. 18E





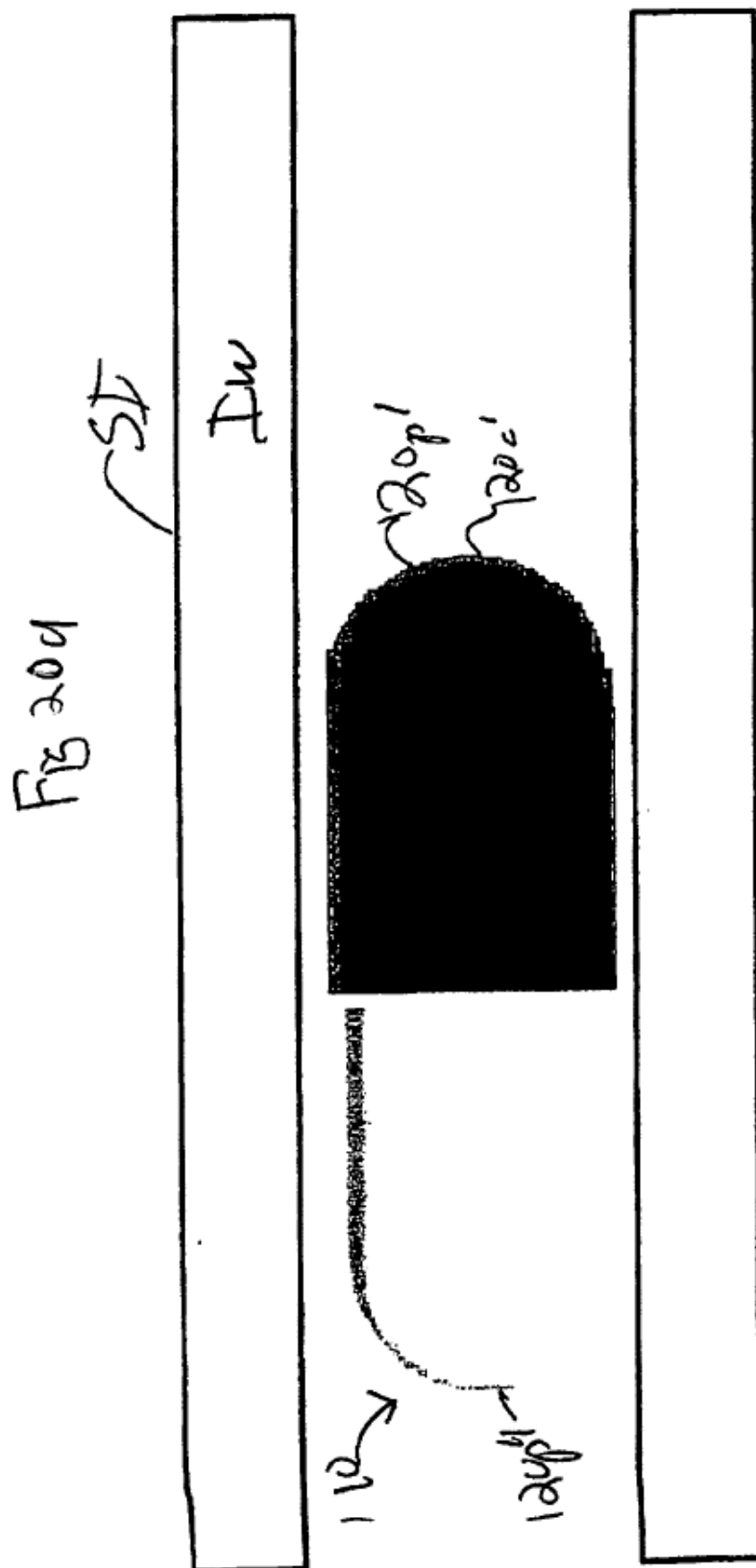


Fig 20b

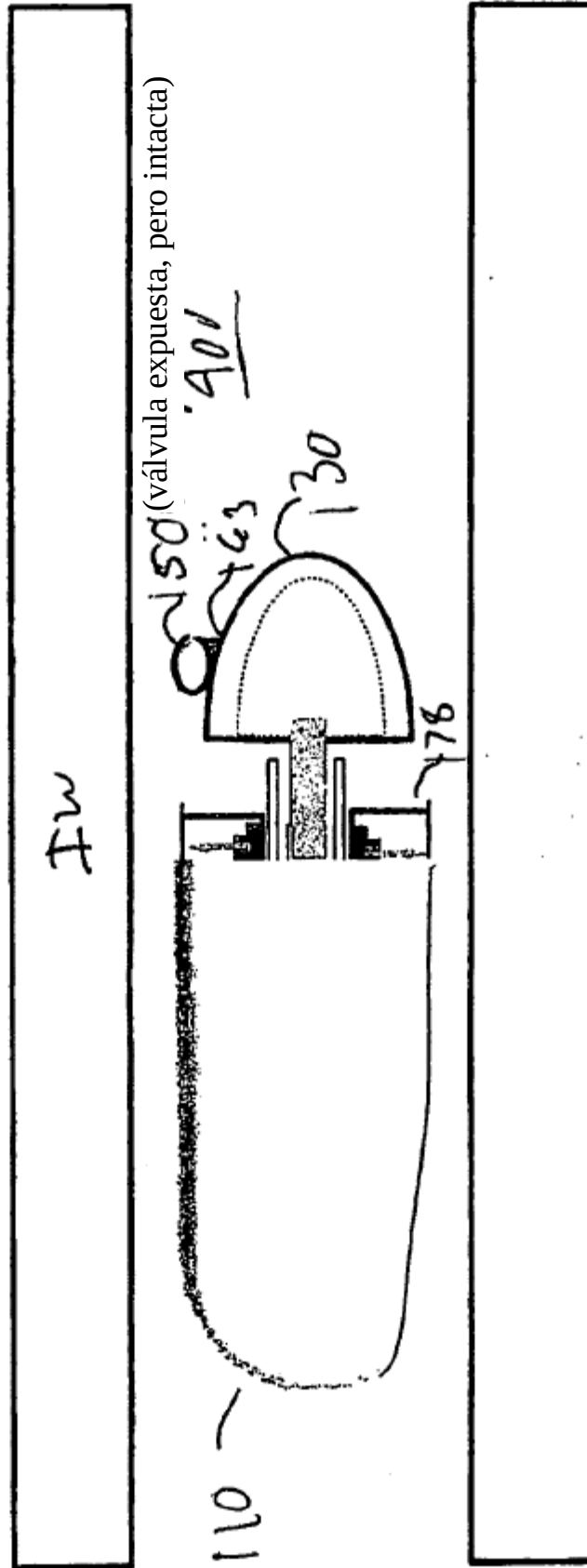


Fig. 20c

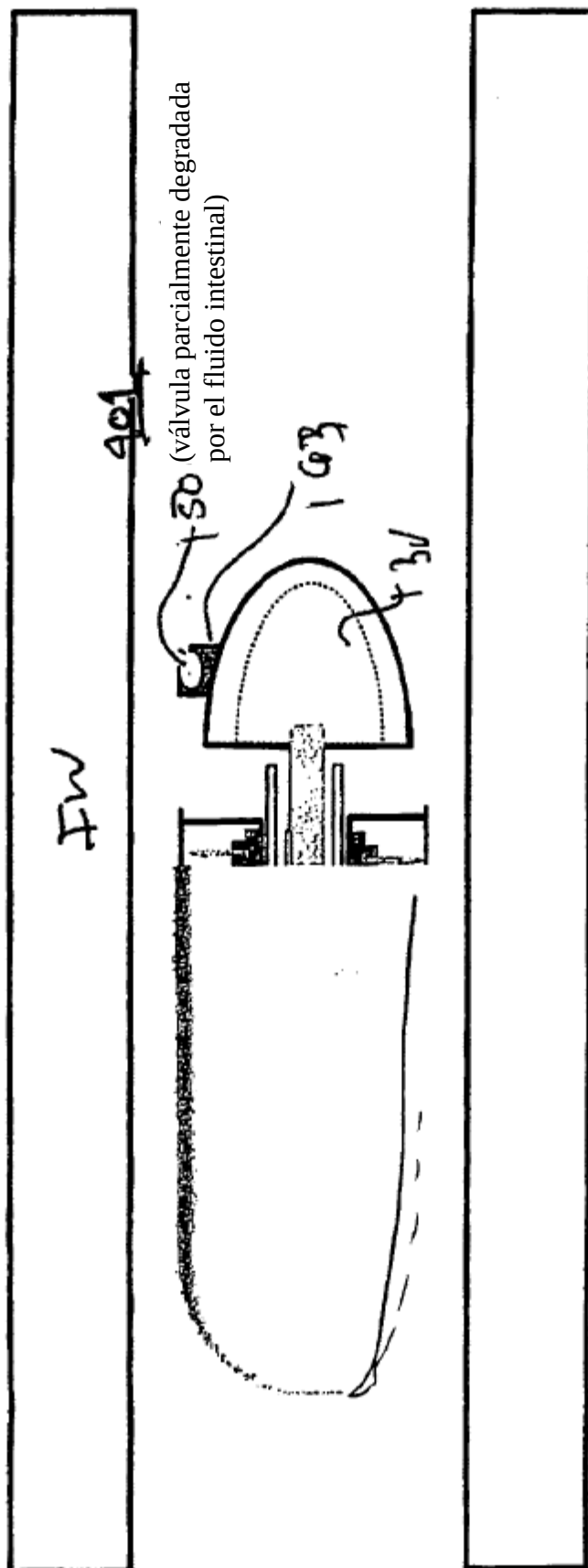


Fig 20d

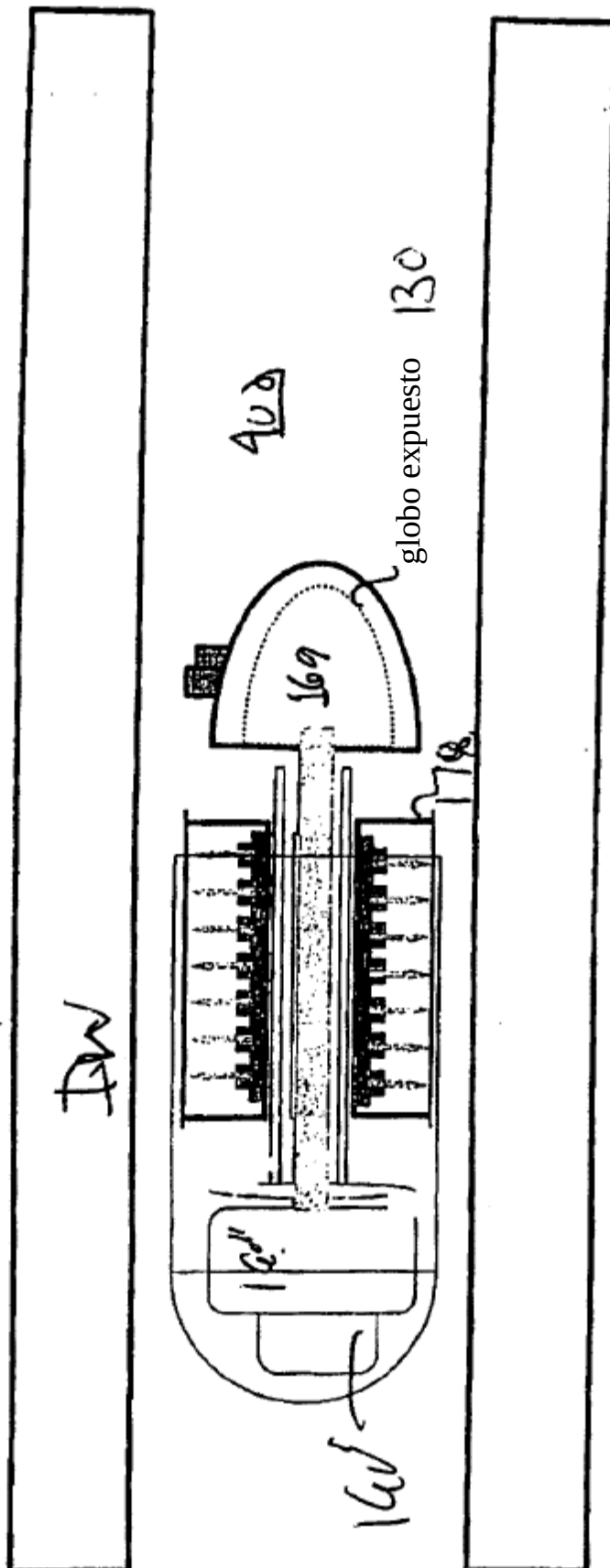
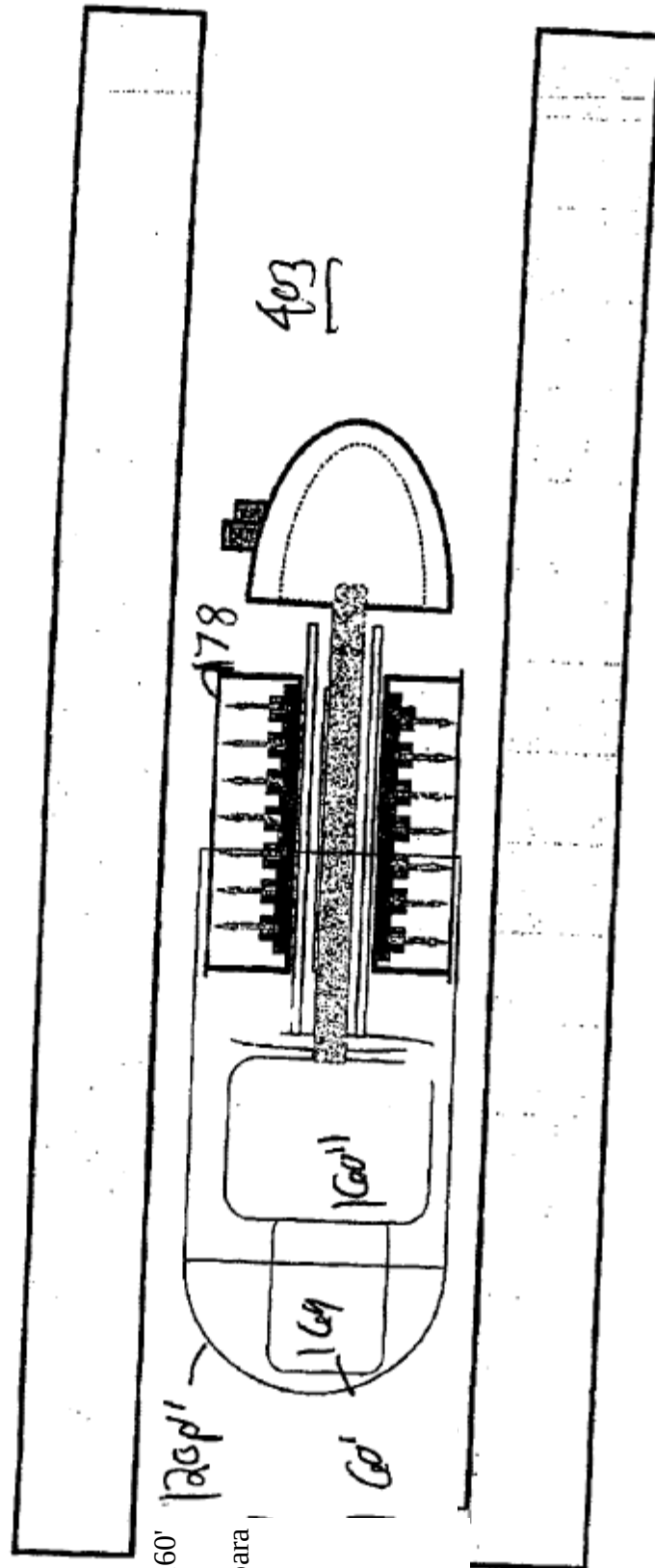


Fig 20e



La sección 160' empieza a expandirse para empujar el montaje 178 fuera de la cápsula 120

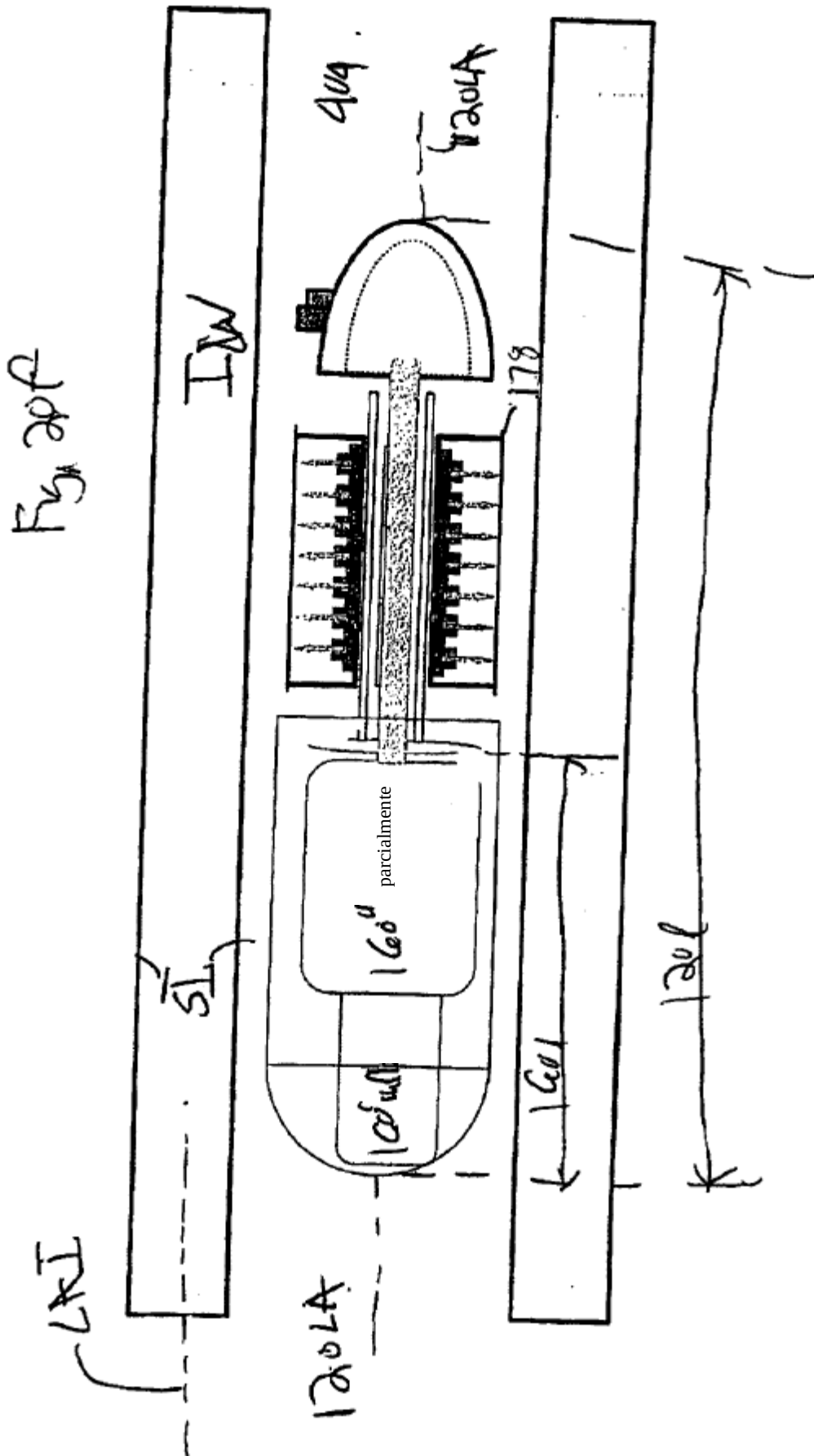


Fig 20g

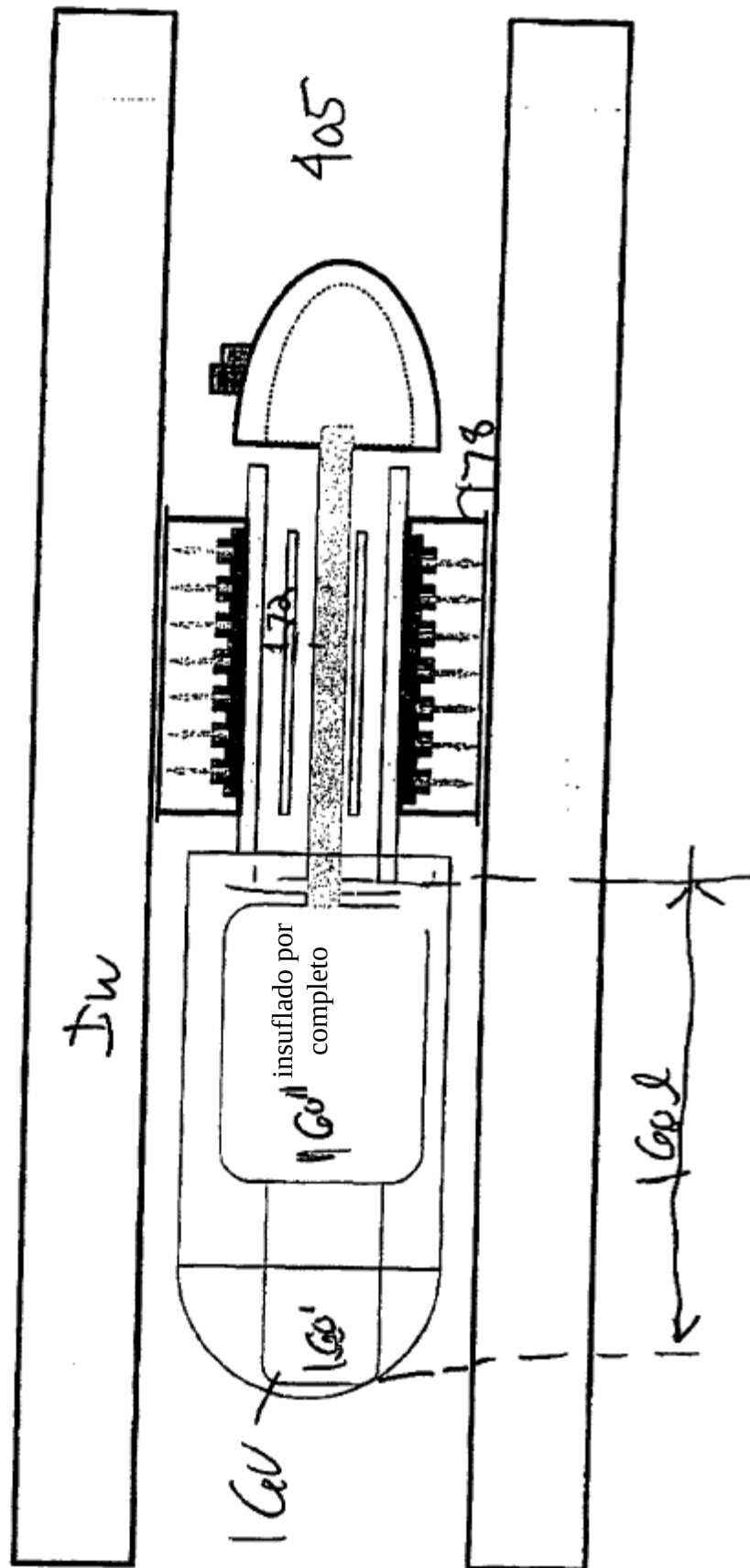
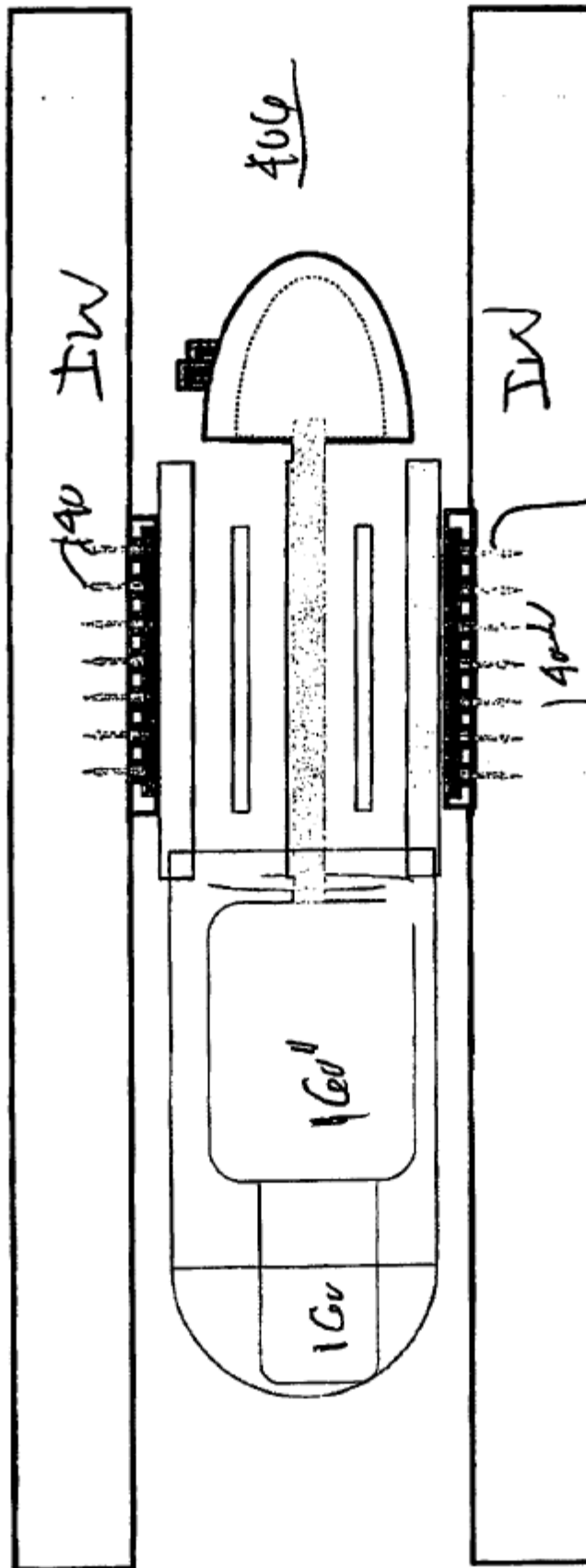
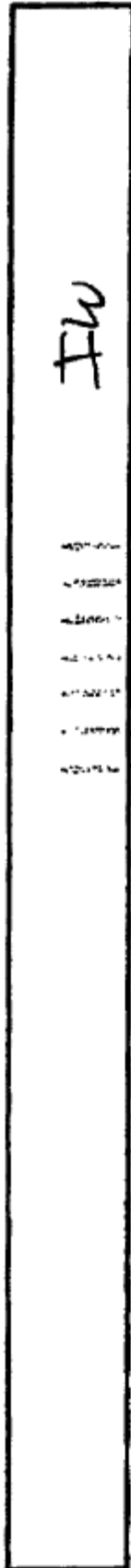


Fig 5a



el montaje de administración se
expande para introducir el
miembro de penetración en el
tejido en la pared intestinal

Fig 206



467

11

141

X 1 23
cápsula
degradada
en piezas

