

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 716**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48	(2006.01) A61M 31/00	(2006.01)
A61K 38/28	(2006.01) A61B 5/07	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	
A61M 37/00	(2006.01)	
A61M 5/142	(2006.01)	
A61B 1/07	(2006.01)	
A61J 7/00	(2006.01)	
A61B 5/145	(2006.01)	
A61B 5/06	(2006.01)	
A61B 5/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010** **E 18191328 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3461478**

54 Título: **Dispositivo tragable para la administración de fármacos**

30 Prioridad:

24.12.2009 US 28476609 P
15.03.2010 US 34033110 P
10.05.2010 US 39530410 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

IMRAN, MIR

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 804 716 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

Dispositivo tragable para la administración de fármacos.

5 ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

Campo de la descripción

10 Los ejemplos de la descripción se refieren a dispositivos tragables para la administración de fármacos. Más en concreto, los ejemplos de la descripción se refieren a dispositivos de administración tragables para la administración de fármacos al intestino delgado.

15 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 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 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 lo tanto, existe una necesidad de un mejor método para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos.

25 La patente estadounidense 2004/253304 A1 de la técnica anterior se refiere a un aparato para la administración de fármacos que consiste en una cápsula ingerible que comprende un fármaco almacenado en forma de polvo dentro de la cápsula, un sensor que cambia de estado en respuesta a una disposición de la cápsula dentro de un tubo gastrointestinal de un sujeto, una membrana hidrofílica y un mecanismo impulsor para impulsar el fármaco directamente a través de una capa endotelial del tubo gastrointestinal en respuesta al cambio en el estado del sensor. La membrana hidrofílica permite que el fluido del tubo gastrointestinal se mezcle con el fármaco antes de la activación del mecanismo impulsor.

35 BREVE SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

Algunos ejemplos de la descripción proporcionan dispositivos, sistemas, kits y métodos para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos a diversas ubicaciones en el cuerpo. En muchos ejemplos se proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos dentro del tubo gastrointestinal (GI). En ejemplos concretos se proporciona un dispositivo tragable como, por ejemplo, una cápsula para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino delgado, el intestino grueso u otra pared de órganos GI. Los ejemplos de la invención son especialmente útiles para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos que se absorben mal, apenas se toleran y/o se degradan químicamente (por ejemplo, descomposición de la estructura química de la molécula) dentro del tubo GI (por ejemplo, las enzimas digestivas y los ácidos del estómago). Además, los ejemplos de la descripción 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 (por ejemplo, intramuscular, etc.). Además, los ejemplos de la descripción son útiles para lograr la liberación rápida de un fármaco al torrente sanguíneo mediante administración por vía oral.

50 Los ejemplos de la descripción proporcionan dispositivos, sistemas, kits y métodos para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos a diversas ubicaciones en el cuerpo. En muchos ejemplos se proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos dentro del tubo gastrointestinal (GI). En ejemplos concretos se proporciona un dispositivo tragable, como una cápsula para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino delgado u otra pared de órganos GI. Los ejemplos de la descripción son especialmente útiles para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos que se absorben mal, apenas se toleran y/o se degradan dentro del tubo GI. Además, los ejemplos de la descripción 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 (por ejemplo, intramuscular, etc.).

60 En un aspecto, la descripción proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos u otro agente terapéutico hacia el interior de la pared del intestino grueso o delgado. El dispositivo comprende una cápsula dimensionada para que se pueda tragar y pueda pasar a través del tubo intestinal. La cápsula incluye un volumen interior y se puede fabricar a partir de diversos polímeros biocompatibles conocidos en la técnica, incluidos diversos polímeros biodegradables. La cápsula puede incluir 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.

Como otra posibilidad, el miembro de penetración en el tejido se puede posicionar en la cápsula sin un tubo de guía. El miembro de penetración en el tejido por lo general comprenderá una aguja hueca u otra estructura similar, y tendrá una luz u otro compartimento y un extremo de penetración en el tejido para penetrar una profundidad seleccionable en la pared intestinal. En diversos ejemplos, el dispositivo puede incluir un segundo y un tercer miembro de penetración 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 ejemplos preferidos 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 algunos ejemplos, la totalidad o una porción del miembro de penetración en el tejido (por ejemplo, el extremo de penetración en el tejido) pueden estar fabricadas a partir del propio fármaco. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, el fármaco puede tener una estructura en forma de aguja o de dardo (con o sin púas) configurada para penetrar y ser retenida en la pared intestinal.

El miembro de penetración en el tejido puede estar fabricado a partir de diversos materiales biodegradables (por ejemplo, APLG) 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 pequeñas. Dichos ejemplos 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 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.

El miembro de administración está configurado para avanzar el fármaco desde la cápsula a través de la 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 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 mecanismo de accionamiento. Para los ejemplos 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.

El miembro de administración y el miembro de penetración en el tejido se pueden configurar para la administración de formas líquidas, 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 algunos ejemplos, 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.

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 algunos ejemplos, por ejemplo, donde el miembro de penetración en el tejido es el propio fármaco, el mecanismo de accionamiento está configurado para dejar el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. En diversos ejemplos, el mecanismo de accionamiento puede comprender un mecanismo con resorte pretensado 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 ejemplos concretos, 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.

En ejemplos concretos, 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 ejemplos concretos, 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.

En otras variaciones, el mecanismo de accionamiento también puede comprender un dispositivo/mecanismo electromecánico, como un solenoide o un dispositivo piezoeléctrico. En un ejemplo, el 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. Este ejemplo y otros ejemplos relacionados permiten que el mecanismo de accionamiento se mueva de manera recíproca para avanzar el miembro de penetración en el tejido y, a continuación, retirarlo.

El elemento de liberación está acoplado a un mecanismo de accionamiento o a un resorte acoplado al mecanismo de accionamiento, o a ambos. En ejemplos concretos, el elemento de liberación está acoplado a un resorte posicionado dentro de la cápsula para retener el resorte en estado comprimido. La degradación del elemento de liberación libera el resorte para accionar el mecanismo de accionamiento. En muchos ejemplos, 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 ejemplos concretos, 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).

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.

En ejemplos concretos, 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 y/o la cápsula. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 otros ejemplos, 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, el elemento de liberación puede estar ubicado en el exterior o en el interior de la cápsula. En los ejemplos del interior, la cápsula y los tubos de guía están configurados para permitir la entrada de fluidos intestinales en el interior de la cápsula con el fin de permitir la degradación del elemento de liberación.

En algunos ejemplos, 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). Los ejemplos 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 al ser expuesto al pH o a otras condiciones químicas en el intestino delgado. En ejemplos relacionados, 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.

Según otro ejemplo 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 estos ejemplos, 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 uno o más ejemplos, 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.

Como una alternativa o un complemento a la administración del fármaco activada internamente, en algunos ejemplos, 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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. Este último ejemplo se puede poner en práctica 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 del tubo GI (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, dichos ejemplos 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, ingerir una comida, decidir irse a dormir, hacer ejercicio, etc.).

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.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para la administración de fármacos hacia el interior de las paredes del tubo GI mediante los ejemplos 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/tubo GI, 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 los ejemplos de la descripción se incluyen diversos antineoplásicos (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 u otro parámetro.

En diversos ejemplos de métodos, se pueden utilizar ejemplos 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, inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH/SIDA). Cuando se usan, dichos ejemplos permiten que un paciente no necesite tomar múltiples medicamentos para una afección o afecciones determinadas. Asimismo, estos 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, por lo que el tejido diana se alcanza a tiempos distintos. Las realizaciones de ejemplos de la invención de la descripción abordan este problema mediante la inyección de mezclas de los fármacos deseados a aproximadamente el mismo tiempo. Esto a su vez mejora la farmacocinética y, por lo tanto, la eficacia de la mezcla seleccionada de fármacos.

Los ejemplos de la descripción proporcionan dispositivos, sistemas, kits y métodos para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos a diversas ubicaciones en el cuerpo. En muchos ejemplos se proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos dentro del tubo GI. En ejemplos concretos se proporciona 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. Los ejemplos de la descripción son especialmente útiles para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos que se absorben mal, apenas se toleran y/o se degradan químicamente (por ejemplo, descomposición de la estructura química de la molécula) dentro del tubo GI (por ejemplo, por las enzimas digestivas y los ácidos del estómago). Además, los ejemplos de la descripción 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 (por ejemplo, intramuscular, etc.).

En un aspecto, la descripción proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos u otro agente terapéutico hacia el interior de la pared del intestino grueso o delgado. El dispositivo comprende una cápsula dimensionada para que se pueda tragar y pueda pasar a través del tubo intestinal. La cápsula incluye un volumen interior y se puede fabricar a partir de diversos polímeros biocompatibles conocidos en la técnica, incluidos diversos polímeros biodegradables. 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 diversos ejemplos, el dispositivo puede incluir un segundo y un tercer miembro de penetración en el tejido, aunque también se contemplan números adicionales. Cada uno de los miembros de penetración en el tejido puede incluir el mismo fármaco o un fármaco distinto. En ejemplos preferidos 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 algunos ejemplos, la totalidad o una porción del miembro de penetración en el tejido (por ejemplo, el extremo de penetración en el tejido) pueden estar fabricadas a partir del propio fármaco. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, el fármaco puede tener una estructura en forma de aguja o de dardo (con o sin púas) configurada para penetrar y ser retenida en la pared intestinal.

El miembro de penetración en el tejido puede estar fabricado a partir de diversos materiales biodegradables (por ejemplo, APLG) 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 pequeñas. Dichos ejemplos facilitan el paso y la excreción de los dispositivos a través del tubo GI. En ejemplos concretos, 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 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.

El miembro de administración está configurado para avanzar el fármaco desde la cápsula a través de la luz del miembro de penetración en el tejido y hacia el interior de la pared intestinal, como, por ejemplo, la pared del intestino delgado. 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 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 mecanismo de accionamiento. Para los ejemplos del dispositivo que tienen 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.

El miembro de penetración en el tejido se puede configurar para la administración de formas líquidas, semilíquidas o sólidas del fármaco (u otro agente terapéutico) o 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 algunos ejemplos, 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.

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 diversos ejemplos, el mecanismo de accionamiento puede comprender un mecanismo con resorte pretensado 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 ejemplos concretos, 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.

En ejemplos concretos, 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 ejemplos concretos, 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 trapecio 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.

En otras variaciones, el mecanismo de accionamiento también puede comprender un dispositivo/mecanismo electromecánico, como un solenoide o un dispositivo piezoeléctrico. En un ejemplo, 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. Este ejemplo y otros ejemplos relacionados permiten que el mecanismo de accionamiento se mueva de manera recíproca para avanzar el miembro de penetración en el tejido y, a continuación, retirarlo.

El elemento de liberación está acoplado a un mecanismo de accionamiento o a un resorte acoplado al mecanismo de accionamiento, o a ambos. En ejemplos concretos, 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 muchos ejemplos, 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 ejemplos concretos, 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).

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.

En ejemplos concretos, 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 otros ejemplos, el elemento de liberación puede estar conformado para funcionar como un pasador que sujeta el miembro de penetración en el tejido en su sitio. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, el elemento de liberación puede estar ubicado en el exterior o en el interior de la cápsula. En los ejemplos del interior, la cápsula y los tubos de guía están configurados para permitir la entrada de fluidos intestinales en el interior de la cápsula con el fin de permitir la degradación del elemento de liberación.

En algunos ejemplos, 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). Los ejemplos 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 al ser expuesto al pH o a otras condiciones químicas en el intestino delgado. En ejemplos relacionados, 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.

Según otro ejemplo 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 estos ejemplos, 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 uno o más ejemplos, 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.

Como una alternativa o un complemento a la administración del fármaco activada internamente, en algunos ejemplos, 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, dichos ejemplos 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, ingerir una comida, decidir irse a dormir, hacer ejercicio, etc.).

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.

Otro aspecto de la descripción proporciona preparados de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de la pared del intestino delgado (u otra pared luminal del tubo intestinal) por medio de los ejemplos 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 (por ejemplo, insulina, un anticonvulsivo, AINE, un antibiótico, etc.). 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 ejemplos de la cápsula tragable, administrarse a partir de la cápsula hacia el interior de la pared luminal y degradarse dentro de las paredes lumbales para liberar la dosis del 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 diversos ejemplos, el preparado puede estar configurado para estar acoplado a un accionador (como un elemento de liberación y/u otros componentes acoplados al elemento de liberación) 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.

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.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para la administración de fármacos y agentes terapéuticos hacia el interior de las paredes del tubo GI mediante los ejemplos 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 y/o infusión intravenosa debido a su degradación química por los fluidos digestivos en el estómago y en la luz del intestino delgado. Dichos compuestos que se pueden administrar con diversos ejemplos de la descripción pueden incluir, entre otros, la hormona del crecimiento, la hormona paratiroidea, compuestos de insulina, anticuerpos y otras proteínas de γ -globulina (por ejemplo, γ -globulina) interferones y otras citocinas, péptidos análogos al glucagón, por ejemplo, (GLP-1, exenatida) y otras incretinas, hormonas paratiroideas, hormonas del crecimiento (por ejemplo, IFG y otros factores de crecimiento), antineoplásicos (doxorubicina) y otros compuestos similares. Otros fármacos y otros agentes terapéuticos que se pueden administrar por medio de los ejemplos de la descripción incluyen cualquier número de agentes administrados por vía oral, antibióticos (vancomicina, penicilina, eritromicina, etc.), antivíricos (inhibidores de la proteasa) anticonvulsivos (furosemida, dilantina), AINE (ibuprofeno), inmunodepresores y antiparasitarios, como, por ejemplo, diversos antipalúdicos. Muchos de estos compuestos pueden incluir diversos agentes terapéuticos que, si se toman por métodos habituales de administración por vía oral, causarían efectos perjudiciales, como, por ejemplo, cólicos, hemorragia, diarrea e intestino irritable, en el tubo intestinal y en otros sitios. Debido a que en varios ejemplos de la descripción se contempla que el fármaco u otro agente terapéutico se inyecten directamente en el interior del intestino delgado, estos efectos se pueden evitar en gran medida y la dosis del compuesto se puede ajustar de manera acorde (por ejemplo, aumentar en muchos casos). En diversos ejemplos, la dosis de un fármaco determinado se puede ajustar atendiendo a estas consideraciones, así como al peso, la edad y la afección del paciente a tratar.

En diversos ejemplos de métodos, se pueden utilizar ejemplos 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, dichos ejemplos permiten que un paciente no necesite tomar múltiples medicamentos para una afección o afecciones determinadas. Asimismo, estos 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. Los ejemplos de la descripción abordan este problema mediante la inyección de mezclas de los fármacos deseados en el interior de la pared intestinal a aproximadamente el mismo tiempo. Esto a su vez mejora la farmacocinética y, por lo tanto, la eficacia de la mezcla seleccionada de fármacos.

Más abajo se describen más exhaustivamente otros pormenores de estos y otros ejemplos y aspectos de la descripción, con referencia a las figuras anexas de los dibujos.

Los ejemplos de la descripción proporcionan dispositivos, sistemas, kits y métodos para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos a diversas ubicaciones en el cuerpo. En muchos ejemplos se proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos dentro del tubo gastrointestinal (GI). En ejemplos concretos se proporciona un dispositivo tragable como, por ejemplo, una cápsula para administrar fármacos y otros agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino delgado, el intestino grueso u otra pared de órganos GI. Los ejemplos de la descripción son especialmente útiles para la administración de fármacos y otros agentes terapéuticos que se absorben mal, apenas se toleran y/o se degradan dentro del tubo GI. Además, los ejemplos de la descripción 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 (por ejemplo, intramuscular, etc.). Además, los ejemplos de la descripción son útiles para lograr la liberación rápida de un fármaco al torrente sanguíneo mediante administración por vía oral.

En un aspecto, la descripción proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos u otro agente terapéutico hacia el interior de la pared del intestino grueso o delgado, u otro órgano del tubo intestinal. El dispositivo comprende una cápsula dimensionada para que se pueda tragar y pasar a través del tubo intestinal, un miembro expansible posicionado dentro de la cápsula y un miembro de penetración en el tejido que se puede avanzar hacia el interior de

la pared intestinal mediante la expansión del miembro expansible. La cápsula incluye un volumen interior y al menos una abertura a través de la cual el miembro de penetración en el tejido se puede avanzar hacia el interior de la pared intestinal. El miembro de penetración en el tejido está formado al menos en parte por un fármaco u otro agente terapéutico. La cápsula se puede fabricar a partir de diversos materiales no tóxicos, incluidos diversos polímeros biodegradables. La cápsula también puede tener un recubrimiento entérico o de otro tipo para proteger la cápsula de los ácidos del estómago a la vez que permite la biodegradación en el intestino delgado para permitir que el dispositivo administre fármacos y otros agentes terapéuticos hacia el interior de la pared del intestino delgado en respuesta al pH u otras condiciones en el intestino delgado.

Un globo u otro miembro expansible están dispuestos dentro del volumen interior de la cápsula y acoplados al miembro de penetración en el tejido. Normalmente, el globo estará unido a una pared interior de la cápsula en al menos un estado parcialmente no expandido y puede comprender diversos polímeros no distensibles conocidos en la técnica, como, por ejemplo, PET, polietileno y poliimida. Convenientemente, las paredes del globo serán delgadas, por ejemplo, de menos de aproximadamente 0,0254 mm (0,001 pulgadas). El globo normalmente también incluirá al menos una primera y una segunda porción o compartimento que están separados por una válvula de separación u otro medio de separación. Un líquido, normalmente agua, puede estar dispuesto dentro del primer compartimento y al menos un reactivo dispuesto en el segundo compartimento que puede ser líquido, aunque normalmente es sólido. Los reactivos normalmente incluirán al menos dos reactivos, por ejemplo, un ácido, como, por ejemplo, ácido cítrico, y una base, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, en una relación que puede ser de aproximadamente 1:2. También se contemplan otros reactivos, incluidos otros ácidos, por ejemplo, el ácido acético, y bases. Cuando la válvula u otro medio de separación se abren, los reactivos se mezclan en el líquido y producen un gas como, por ejemplo, dióxido de carbono, que expande el globo y avanza el miembro de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal, como se explicará más exhaustivamente en la presente memoria. Además de hacer avanzar los miembros de penetración en el tejido hacia el interior del tejido, el dispositivo también puede estar configurado para que el globo inflado se rompa o, si no, se separe de la cápsula produciendo una o más piezas para facilitar el paso a través del tubo intestinal.

La válvula de separación puede estar configurada para abrirse de varias maneras y en respuesta a varias condiciones. Normalmente, la válvula de separación estará configurada para abrirse mediante la degradación de una o más porciones en respuesta al pH más elevado o a otras condiciones dentro del intestino delgado, de manera que al degradarse, la válvula se abre. Asimismo, normalmente, la válvula de separación estará posicionada en una porción central del globo, aunque también se contemplan otras ubicaciones. En ejemplos concretos, la válvula de separación puede tener una estructura similar a una barra que está colocada dentro de la cápsula para comprimir la porción del globo que está entre el primer y el segundo compartimentos. La barra puede estar fijada en uno o ambos extremos a la superficie interior de la cápsula. En ejemplos preferidos, la barra está preferentemente fijada a los lados radiales de la cápsula, mediante un encaje por interferencia de manera que la barra se puede meter en su sitio mediante recogida y colocación y otros métodos similares conocidos en la técnica de fabricación. Cuando la barra se degrada, las fuerzas de compresión se liberan. Estos ejemplos y otros ejemplos de la válvula pueden incluir uno o más elementos de apriete, como un reborde que acopla una depresión u otro elemento de emparejamiento en la superficie interior de la cápsula para aplicar una fuerza adicional sobre la pared del globo debajo del elemento de apriete y redundancia al cierre. En otro ejemplo, la válvula de separación puede comprender una sección estrechada del miembro expansible con un collarín de apriete superpuesto hecho de un material biodegradable. El collarín mantiene la válvula cerrada y libera la válvula cuando se degrada.

La válvula de separación puede estar posicionada en diversas ubicaciones sobre o dentro de la cápsula para estar expuesta a los fluidos intestinales y degradarse por estos. Aunque al menos una porción de la válvula puede estar expuesta a la superficie de la cápsula, normalmente la válvula estará posicionada dentro del interior de la cápsula, donde está expuesta a los fluidos intestinales que entran a través de la abertura o las aberturas o de otra abertura. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, al menos una porción de la superficie de la cápsula que incluye la porción que contiene la abertura o las aberturas está convenientemente revestida con una capa protectora, como, por ejemplo, un recubrimiento entérico que también se degrada en respuesta al pH u otras condiciones dentro del intestino delgado. Dichos recubrimientos proporcionan un cierre protector sobre la abertura o las aberturas, de manera que los fluidos digestivos no entren en el interior de la cápsula ni empiecen a degradar la válvula de separación hasta que la cápsula haya alcanzado el intestino delgado. Cuando se usan, los ejemplos en los que se emplea un sello/recubrimiento degradable sobre la abertura y una válvula degradable proporcionan un medio primario y secundario que garantiza que el globo no se expanda ni despliegue sus miembros de penetración en el tejido hasta que la cápsula haya alcanzado el intestino delgado.

En un ejemplo alternativo o adicional, la válvula también se puede configurar para abrirse en respuesta a fuerzas compresoras aplicadas por una contracción peristáltica dentro del intestino delgado. En otro enfoque más, la válvula puede ser una válvula de salida temporizada configurada para abrirse transcurrido un cierto período de tiempo tras un paso de activación iniciado por el paciente como, por ejemplo, pelar una lengüeta o presionar un botón.

Además de la válvula de liberación, el globo u otro miembro expansible normalmente también incluirán una válvula de desinflamamiento que sirve para desinflar el miembro expansible tras la insuflación. La válvula de desinflamamiento puede

comprender materiales biodegradables que se configuran para degradarse cuando son expuestos a los fluidos del intestino delgado y/o el líquido en uno de los compartimentos del globo a fin de generar una abertura o canal para el escape de gas dentro del globo. En un ejemplo, la válvula de desinflamamiento puede comprender una sección biodegradable posicionada en una porción extrema del globo para unir los extremos opuestos de la pared del globo. En este ejemplo y otros ejemplos relacionados, cuando la sección degradable se degrada debido a la exposición al líquido, la pared del globo se desgarrará o, si no, se desarma, lo que proporciona un elevado grado de certeza de que el desinflamamiento se producirá rápidamente. Se pueden colocar múltiples secciones degradables, convenientemente en la porción de reactivo sólido de la pared del globo para proporcionar un grado de fiabilidad aún mayor en el desinflamamiento. Para ejemplos en los que la válvula de desinflamamiento se degrada por los fluidos que hay dentro del intestino delgado, la degradación de la válvula se puede facilitar configurando el globo insuflado para que rompa la cápsula en dos o más piezas, de manera que las secciones grandes del globo estén expuestas directamente a los fluidos de degradación que hay dentro del intestino delgado. Esto se puede lograr fabricando la cápsula a partir de partes independientes (por ejemplo, dos mitades encajadas mecánicamente) y/o mediante el uso de juntas tal y como se explica en la presente memoria.

Además, como recurso adicional para garantizar que el globo se desinflen, se pueden fijar uno o más elementos de punción a la superficie interior de la cápsula, de manera que cuando el globo se desinfla por completo, entre en contacto con el elemento de punción y sea puncionado por este. En otros ejemplos alternativos o adicionales de medios para el desinflamamiento, uno o más de los miembros de penetración en el tejido se pueden acoplar directamente al globo y configurar para arrancarse del globo cuando se separan, lo que desgarrará la pared del globo durante el proceso.

El miembro de penetración en el tejido en este aspecto de la descripción puede fabricarse a partir de diversos fármacos y otros agentes terapéuticos. Normalmente, el fármaco u otro agente terapéutico estarán mezclados con un polímero biodegradable, como, por ejemplo, APLG. En dichos ejemplos, el miembro de penetración puede comprender una mezcla sustancialmente heterogénea de fármaco y polímero biodegradable. Como otra posibilidad, el miembro de penetración puede incluir una porción formada sustancialmente por polímero biodegradable, y una sección o compartimento independientes que están formados por o contienen el fármaco. El miembro de penetración se puede conformar para que tenga un vástago y una punta de aguja u otra punta distal puntiaguda a fin de que penetre fácilmente el tejido de la pared intestinal. Una vez colocado en la pared intestinal, el miembro de penetración en el tejido se degrada por los fluidos intersticiales dentro del tejido parietal, el fármaco se disuelve en esos fluidos y se absorbe en el torrente sanguíneo. El miembro de penetración normalmente también incluirá uno o más elementos de retención en el tejido como, por ejemplo, una púa o un gancho para retener el miembro de penetración dentro del tejido de la pared intestinal tras el avance. Los elementos de retención se pueden organizar en diversas disposiciones para potenciar la retención en el tejido como, por ejemplo, dos o más púas distribuidas simétricamente alrededor del vástago del miembro. El fármaco puede estar en forma sólida y, a continuación, conformarse en la forma del miembro de penetración en el tejido mediante moldeo u otros métodos similares, o puede estar en forma sólida o líquida y, a continuación, añadirse al polímero biodegradable en forma líquida con la mezcla a continuación conformada en el miembro de penetración mediante moldeo u otro método de conformación conocido en la técnica de los polímeros. Convenientemente, los ejemplos del miembro de penetración en el tejido que comprenden un fármaco y un polímero degradable se conforman (por ejemplo, curan) 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 ejemplos concretos, la cantidad de fármaco degradado térmicamente dentro del miembro de penetración en el tejido es convenientemente inferior a aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, inferior al 5%, y aún más preferentemente, inferior al 1 %. Las 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, moldeo, curado, evaporación de disolventes, etc.).

El miembro de penetración en el tejido está convenientemente acoplado de manera desmontable (directa o indirectamente) al globo u otro miembro expansible, de manera que tras el avance del miembro de penetración en el tejido hacia el interior de la pared intestinal, el miembro de penetración se separa del globo. El miembro de penetración puede estar configurado para separarse a consecuencia del desinflamamiento del globo, donde los elementos de retención sujetan al miembro de penetración en el tejido a medida que el globo se desinfla y/o las fuerzas ejercidas sobre la cápsula por una contracción peristáltica del intestino delgado. Normalmente, el miembro de penetración en el tejido estará acoplado indirectamente al globo mediante un miembro de avance que comprende una estructura rígida unida a la superficie del globo que se acopla de manera desmontable al miembro de penetración. El miembro de avance se acopla al miembro de penetración por medio de un elemento de fijación, como un perno que encaja en un rebaje u otro elemento de emparejamiento del miembro de penetración. El perno y el rebaje pueden estar configurados para separarse debido a la fuerza del desinflamamiento del globo y/o la fuerza aplicada a la cápsula por una contracción peristáltica. El miembro de avance rígido puede tener un área superficial horizontal mayor que el miembro de penetración para funcionar como un elemento de concentración de la fuerza a fin de aumentar la fuerza por unidad de área aplicada al miembro de penetración debido a la expansión del globo. En algunos ejemplos, el miembro de avance se puede acoplar al globo por medio de una plataforma que también se describe en la presente memoria como un

miembro de soporte que tiene una superficie fijada a la superficie del globo y la otra fijada al miembro de avance. El miembro de soporte puede estar dimensionado para permitir la fijación y el avance de múltiples miembros de avance y de penetración en el tejido. Además, el miembro de soporte puede tener un área superficial mayor que los miembros de avance/miembros de penetración en el tejido para tener una función de concentración de la fuerza similar a la descrita anteriormente para el miembro de avance. Como un ejemplo adicional o alternativo, el miembro de penetración en el tejido puede estar directamente acoplado al globo, por ejemplo, mediante un adhesivo. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, los miembros de penetración en el tejido pueden estar configurados para desgarrar la pared del globo cuando se separan, proporcionando así un medio para el desinflamiento del globo.

Múltiples miembros de penetración en el tejido pueden estar acoplados al globo u otro miembro expansible y pueden tener varias disposiciones. En ejemplos específicos, la cápsula puede incluir dos, tres o cuatro miembros de penetración, aunque también se contemplan números adicionales. Los miembros de penetración pueden llevar el mismo fármaco o un fármaco distinto. Lo primero permite administrar mayores cantidades de un fármaco determinado, y lo último permite administrar dos o más fármacos hacia el interior de la pared intestinal al mismo tiempo. Los miembros de penetración en el tejido pueden estar colocados y distribuidos en varias ubicaciones y según varias disposiciones sobre la superficie del globo. En ejemplos concretos, los miembros de penetración se pueden colocar en lados opuestos del globo (por ejemplo, 180° con respecto al perímetro del globo) de manera que la insuflación del globo pueda colocar los miembros de penetración en el tejido en lados opuestos de la luz de la pared intestinal. En ejemplos preferidos 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, así como para colocar los miembros de penetración en el tejido en múltiples ubicaciones en la pared intestinal. Esto no solo permite administrar cantidades adicionales de fármaco, sino que también proporciona una distribución más uniforme del fármaco dentro de la pared intestinal, lo que proporciona una absorción más rápida en el torrente sanguíneo.

Como un ejemplo adicional o alternativo al uso de miembros de penetración en el tejido portadores de fármacos, diversos ejemplos del dispositivo también pueden incluir depósitos de fármaco dispuestos en la cápsula que se pueden comprimir por la expansión del globo u otro miembro expansible. Los depósitos contienen fármaco u otro agente terapéutico en forma líquida o en polvo. Para la forma líquida, el fármaco se disolverá en una solución acuosa de fármaco. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, los depósitos están acoplados fluidicamente a miembros de penetración en el tejido huecos y avanzables, de manera que la insuflación del globo comprime los depósitos para forzar la solución de fármaco a través del miembro de penetración en el tejido y hacia el interior de la pared intestinal. Se contemplan múltiples depósitos que incluyen dos, tres, cuatro o más. En ejemplos concretos, se pueden acoplar dos depósitos a un miembro de penetración en el tejido hueco con los depósitos colocados a aproximadamente 180 grados con respecto al eje longitudinal del miembro de penetración. Normalmente, los depósitos estarán acoplados fluidicamente al miembro de penetración hueco por medio de un colector. Los colectores adecuados incluyen un colector en forma de "T" que tiene conectores en cada uno de sus extremos laterales para los depósitos, un conector central para el miembro de penetración en el tejido hueco y un canal o luz central que va a todos los conectores. También se contemplan otras formas y configuraciones de colector.

En otro aspecto, la descripción proporciona un dispositivo tragable para administrar fármacos u otro agente terapéutico hacia el interior de la pared del intestino delgado o grueso que comprende una cápsula dimensionada para que se pueda tragar y pasar a través del tubo intestinal, donde 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. En estos ejemplos y ejemplos relacionados, 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 diversos ejemplos, el dispositivo puede incluir un segundo y un tercer miembro de penetración 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 ejemplos preferidos 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 algunos ejemplos, la totalidad o una porción del miembro de penetración en el tejido (por ejemplo, el extremo de penetración en el tejido) pueden estar fabricadas a partir del propio fármaco. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, el fármaco puede tener una estructura en forma de aguja o de dardo (con o sin púas) configurada para penetrar y ser retenida en la pared intestinal.

Los ejemplos de miembro de penetración en el tejido en este aspecto de la descripción pueden estar fabricados a partir de diversos materiales biodegradables (por ejemplo, APLG) 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 pequeñas. Dichos ejemplos facilitan el paso y la excreción de los dispositivos a través del tubo GI. En ejemplos concretos, 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. Las juntas también se pueden tratar para permitir que la cápsula se rompa en piezas más pequeñas mediante las fuerzas aplicadas por la expansión del globo u otro miembro expansible. En otros ejemplos, para producir la degradación de la cápsula tras el despliegue de los miembros de penetración en el tejido, la cápsula puede constar de dos mitades u otras secciones fraccionarias que encajen juntas mecánicamente, como, por ejemplo, mediante un encaje por clic y, por lo tanto, se puedan separar fácilmente mediante las fuerzas aplicadas por la insuflación del globo.

El miembro de administración está configurado para avanzar el fármaco desde la cápsula a través de la 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 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 mecanismo de accionamiento. Para los ejemplos del dispositivo que tienen un miembro de penetración en el tejido fabricado a partir de un fármaco (por ejemplo, un dardo de fármaco), el miembro de administración está adaptado para hacer que el miembro de penetración en el tejido avance fuera de la cápsula y hacia el interior del tejido.

El miembro de administración y el miembro de penetración en el tejido se pueden configurar para la administración de formas líquidas, 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 algunos ejemplos, 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.

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 diversos ejemplos, el mecanismo de accionamiento puede comprender un mecanismo con resorte pretensado 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 ejemplos concretos, 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.

En ejemplos concretos, el mecanismo de accionamiento comprende un resorte, un primer convertidor de movimiento, y 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 ejemplos concretos, 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 trapecoide 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.

En otras variaciones, el mecanismo de accionamiento también puede comprender un dispositivo/mecanismo electromecánico, como un solenoide o un dispositivo piezoeléctrico. En un ejemplo, 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. Este ejemplo y otros ejemplos relacionados permiten que el mecanismo de accionamiento se mueva de manera recíproca para avanzar el miembro de penetración en el tejido y, a continuación, retirarlo.

El elemento de liberación está acoplado a un mecanismo de accionamiento o a un resorte acoplado al mecanismo de accionamiento, o a ambos. En ejemplos concretos, 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 muchos ejemplos, 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, 6,0, 6,3, 6,5, 6,7, 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 ejemplos concretos, 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).

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.

En ejemplos concretos, 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 otros ejemplos, el elemento de liberación puede estar conformado para funcionar como un pasador que sujeta el miembro de penetración en el tejido en su sitio. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, el elemento de liberación puede estar ubicado en el exterior o en el interior de la cápsula. En los ejemplos del interior, la cápsula y los tubos de guía están configurados para permitir la entrada de fluidos intestinales en el interior de la cápsula con el fin de permitir la degradación del elemento de liberación.

En algunos ejemplos, 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). Los ejemplos 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 al ser expuesto al pH o a otras condiciones químicas en el intestino delgado. En ejemplos relacionados, 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.

Según otro ejemplo para detectar que el dispositivo tragable 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 estos ejemplos, 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 uno o más ejemplos, 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.

Como una alternativa o un complemento a la administración del fármaco activada internamente, en otro aspecto de la descripción, 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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. Este último ejemplo se puede poner en práctica 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, dichos ejemplos 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, ingerir una comida, decidir irse a dormir, hacer ejercicio, etc.).

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.

Otro aspecto de la descripción proporciona preparados de agentes terapéuticos para la administración hacia el interior de la pared del intestino delgado (u otra pared de una luz del tubo intestinal) por medio de los ejemplos 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 (por ejemplo, insulina, un anticonvulsivo, AINE, un antibiótico, etc.). 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 ejemplos de la cápsula tragable, administrarse a partir de la cápsula hacia el interior de la pared luminal y degradarse dentro de las paredes lumbinales para liberar la dosis del 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 diversos ejemplos, el preparado puede estar configurado para estar acoplado a un accionador, como, por ejemplo, un elemento de liberación (y/u otros componentes acoplados al elemento de liberación) 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.

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. Asimismo, tal y como se explica en la presente memoria, en diversos ejemplos, el propio preparado puede comprender un miembro de penetración en el tejido conformado y configurado para ser avanzado hacia el interior de la pared del intestino delgado u otra luz del tubo intestinal.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para la administración de fármacos y agentes terapéuticos hacia el interior de las paredes del tubo GI mediante los ejemplos 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 descomposición 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 los ejemplos de la descripción se incluyen diversos antineoplásicos (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.

En diversos ejemplos de métodos, se pueden utilizar ejemplos 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, dichos ejemplos permiten que un paciente no necesite tomar múltiples medicamentos para una afección o afecciones determinadas. Asimismo, estos 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. Los ejemplos de la descripción 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.

5 En un ejemplo, un dispositivo ingerible es adecuado para ser tragado hacia el interior de una luz del tubo gastrointestinal de un paciente. La luz tiene una pared. El dispositivo comprende una cápsula dimensionada para pasar a través del tubo intestinal. Un preparado de agentes terapéuticos se puede desechar en la cápsula. El preparado comprende al menos un agente terapéutico y el preparado de agentes terapéuticos se degradaría químicamente o produciría un efecto perjudicial en el paciente si se liberara dentro de la luz del tubo gastrointestinal. Un accionador se acopla al preparado de agentes terapéuticos y tiene una primera configuración y una segunda configuración. El preparado que se retiene dentro de la cápsula cuando el accionador está en la primera configuración y el preparado es avanzado desde la cápsula y hacia el interior de la pared luminal por el movimiento del accionador desde la primera configuración hasta la segunda configuración de manera que se inhibe el efecto perjudicial o la degradación química del agente terapéutico en la luz.

15 En otro ejemplo, un método para administrar un agente terapéutico hacia el interior de la pared del intestino delgado de un paciente comprende tragarse un dispositivo capsular de administración de fármacos que incluye un agente terapéutico, un elemento de liberación y un miembro de penetración en el tejido. El agente terapéutico se degrada químicamente o produce un efecto perjudicial en el paciente si se libera dentro de una luz del tubo gastrointestinal. El elemento de liberación se libera en el intestino delgado en respuesta a una condición en el intestino delgado; y el agente terapéutico se administra hacia el interior de la pared del intestino delgado utilizando el miembro de penetración en el tejido, de manera que el efecto perjudicial o la degradación del agente terapéutico en la luz se inhibe.

25 En otro ejemplo más, un dispositivo tragable para introducir un preparado de agentes terapéuticos en el interior de la pared intestinal del tubo intestinal de un paciente comprende una cápsula tragable dimensionada para pasar a través del tubo intestinal. La cápsula tiene una pared de cápsula que incluye una abertura. Al menos una porción de la pared de la cápsula comprende un material o un recubrimiento que están superpuestos a la abertura y protegen a la cápsula de la degradación en el estómago, y se degrada en respuesta al pH en el intestino delgado. Un miembro de penetración en el tejido incluye un preparado de agentes terapéuticos y medios para hacer avanzar el miembro de penetración en el tejido desde la cápsula a través de la abertura y hacia el interior de la pared intestinal del paciente en respuesta a un pH seleccionado del intestino.

30 En otro ejemplo, un dispositivo tragable para administrar un preparado de agentes terapéuticos hacia el interior de la pared intestinal del tubo intestinal de un paciente comprende una cápsula tragable dimensionada para pasar a través del tubo intestinal. La cápsula tiene una pared de cápsula que incluye una abertura. Un miembro expansible está dispuesto dentro de la cápsula en al menos un estado parcialmente no expandido. El miembro expansible incluye una primera porción y una segunda porción separadas por una válvula de separación que se degrada al ser expuesta a un pH seleccionado del intestino. La primera porción incluye un líquido y la segunda porción incluye un reactivo configurado para reaccionar con el líquido a fin de producir un gas que expande el miembro expansible cuando la válvula se degrada. El líquido de la primera porción se mezcla con el reactivo en la segunda porción para producir el gas que expande el miembro expansible. Un miembro de penetración en el tejido está formado al menos en parte por un preparado de agentes terapéuticos, el miembro de penetración en el tejido, incluidas una porción proximal y una porción distal. La porción proximal está acoplada de manera desmontable al miembro expansible. El miembro de penetración en el tejido incluye al menos un elemento de retención para retener el miembro de penetración en el tejido dentro de la pared intestinal. Cuando el miembro expansible se expande, el miembro de penetración en el tejido es avanzado a través de la abertura hacia el interior de la pared intestinal, donde es retenido por el elemento o los elementos de retención para que se separe del miembro expansible.

50 En otro ejemplo más, un dispositivo tragable para administrar un preparado de agentes terapéuticos hacia el interior de la pared intestinal del tubo intestinal de un paciente comprende una cápsula tragable dimensionada para pasar a través del tubo intestinal. La cápsula tiene una pared de cápsula que incluye una abertura. Un miembro expansible está dispuesto dentro de la cápsula en al menos un estado parcialmente no expandido. El miembro expansible incluye una primera porción y una segunda porción separadas por una válvula de separación que se degrada al ser expuesta a un pH seleccionado del intestino. La primera porción incluye un líquido, la segunda porción incluye un reactivo configurado para reaccionar con el líquido a fin de producir un gas que expande el miembro expansible cuando la válvula degrada el líquido procedente de la primera porción se mezcla con el reactivo en la segunda porción, para producir el gas que expande el miembro expansible. Un miembro de penetración en el tejido tiene una luz, así como una porción proximal y una porción distal. La porción proximal está acoplada al miembro expansible de manera que cuando el miembro expansible se expande, el miembro de penetración en el tejido es avanzado a través de la abertura hacia el interior de la pared intestinal. Al menos un depósito almacena un preparado de agentes terapéuticos. El depósito está acoplado fluidicamente a la luz del miembro de penetración en el tejido. El depósito está configurado y posicionado dentro de la cápsula para que se pueda abatir por la expansión del miembro expansible a fin de expulsar el agente terapéutico desde el depósito a través de la luz y hacia el interior de la pared intestinal.

65 En otro ejemplo, un dispositivo tragable para administrar un fármaco hacia el interior de la pared intestinal comprende una cápsula dimensionada para pasar a través del tubo intestinal. Un miembro de penetración en el tejido está posicionado en la cápsula y contiene el fármaco. El miembro de penetración en el tejido tiene un extremo de

penetración en el tejido para penetrar la pared intestinal. Un miembro de administración administra el fármaco desde el miembro de penetración en el tejido hacia el interior del tejido. Un mecanismo de accionamiento está acoplado 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 hacia el interior de la pared intestinal y para avanzar el miembro de administración para administrar el fármaco. Un elemento de liberación está acoplado operativamente al mecanismo de accionamiento, comprendiendo el elemento de liberación un material configurado para degradarse al ser expuesto a un pH seleccionado en el intestino de manera que al degradarse, el mecanismo de accionamiento se acciona para liberar el miembro de penetración en el tejido y avanzar el miembro avanzable para administrar el fármaco hacia el interior de la pared intestinal.

En otro ejemplo, un método de administración de fármacos comprende tragar un dispositivo de administración de fármacos que comprende una cápsula, un fármaco, un mecanismo de accionamiento, un elemento de liberación y un miembro de penetración en el tejido. El elemento de liberación se libera en el intestino delgado en respuesta a una condición en el intestino delgado y el mecanismo de accionamiento se acciona para administrar el fármaco hacia el interior de la pared del intestino delgado utilizando el miembro de penetración en el tejido.

Más abajo se describen más exhaustivamente otros pormenores de estos y otros ejemplos y aspectos de la descripción, con referencia a las figuras anexas de los dibujos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según la presente invención, se proporciona un dispositivo ingerible para la administración de un agente terapéutico hacia el interior de una pared luminal del tubo gastrointestinal de un paciente tal y como se define en la reivindicación 1. Además, otras realizaciones ventajosas se deducen a partir de las reivindicaciones dependientes.

A lo largo de la descripción, las referencias a «realizaciones» que no estén dentro del alcance de las reivindicaciones anexas representan posibles ejemplos y, por lo tanto, no forman parte de la presente invención a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La invención está definida por las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

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

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

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

La Figura 2 es una vista lateral en la que se ilustra un ejemplo 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.

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

La Figura 4 es una vista lateral en la que se ilustra un ejemplo 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.

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.

La Figura 6 es una vista en sección transversal en la que se ilustra un ejemplo 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.

La Figura 7a es una vista en sección transversal en la que se ilustra un ejemplo 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.

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

10 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 del 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.

15 En la Figura 9a se muestra un ejemplo 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.

20 En la Figura 9b se muestra el ejemplo de la Figura 9a una vez se ha degradado en el tubo GI en piezas más pequeñas.

En la Figura 10 se muestra un ejemplo de una cápsula que tiene juntas biodegradables que incluyen poros y/o perforaciones para acelerar la biodegradación de la cápsula.

25 La Figura 11 es una vista lateral en la que se ilustra el uso de un ejemplo 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.

30 La Figura 12 es una vista lateral en sección transversal en la que se ilustra un ejemplo del dispositivo tragable de fármaco que tiene un miembro expansible, como un globo expansible.

La Figura 13 es una vista lateral en la que se ilustra un ejemplo de un globo expansible en un estado insuflado dentro de un ejemplo de la cápsula tragable.

35 Las Figuras 14a-14c son vistas laterales en las que se ilustra la insuflación del globo expansible por medio de reactivos químicos, 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.

40 En la Figura 15 se muestra un ejemplo de una válvula de separación que tiene elementos de apriete.

45 Las Figuras 16a-16c son vistas laterales en las que se ilustra el uso de un dispositivo tragable para la administración de fármacos que tiene un recubrimiento de cápsula revestida biodegradable y una válvula de separación biodegradable para iniciar la insuflación del globo en el intestino delgado. En la Figura 16a se muestra el globo en un estado no insuflado con el recubrimiento de la cápsula intacto y la válvula de separación cerrada; en la Figura 16b se muestra el recubrimiento de la cápsula degradado y la consiguiente entrada de fluido intestinal en el interior de la cápsula para entrar en contacto con la válvula de aislamiento; y en la Figura 16c se muestra la degradación y la abertura de la válvula de aislamiento debido al contacto con el fluido intestinal.

50 En la Figura 17a se muestra una vista en sección transversal de un ejemplo de una válvula de separación que tiene una estructura similar a una barra.

En la Figura 17b se muestra una vista desde arriba del ejemplo de la Figura 17a.

55 En la Figura 18 se muestra un ejemplo de una válvula de separación que comprende una válvula de collarín.

En las Figuras 19a y 19b se muestra un ejemplo del globo expansible que tiene una válvula de desinflamiento que comprende una sección biodegradable de la pared del globo.

60 La Figura 20a es una vista lateral de una realización del miembro de penetración en el tejido.

La Figura 20b 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.

La Figura 20c es una vista lateral de una realización del miembro de penetración en el tejido que tiene una sección independiente que contiene fármacos.

5 La Figura 21a es una vista lateral en la que se muestra el uso de un miembro de avance para acoplar el miembro de penetración en el tejido al globo expansible.

10 La Figura 21b es una vista inferior en la que se muestra un ejemplo de un miembro de avance que tiene un área superficial superior al miembro de penetración en el tejido para funcionar como un elemento de concentración de la fuerza.

La Figura 22a es una vista lateral en la que se muestra el uso de un miembro de avance y una plataforma subyacente para acoplar uno o más miembros de penetración en el tejido al globo expansible.

15 La Figura 22b es una vista lateral en la que se muestra un ejemplo de una plataforma que tiene múltiples miembros de avance y miembros de penetración en el tejido.

20 Las Figuras 23a y 23b son vistas laterales en las que se ilustra el uso de un ejemplo de un dispositivo tragable que tiene plataformas y miembros de penetración en el tejido colocados en lados opuestos del globo para lograr el despliegue bilateral de los miembros de penetración en el tejido; en la Figura 23a se muestra el globo en un estado no insuflado y en la Figura 23b se muestra el globo insuflado con los miembros de penetración desplegados.

25 Las Figuras 24a y 24b son vistas en sección transversal en las que se ilustra el uso de un ejemplo de un dispositivo tragable que tiene miembros de penetración en el tejido distribuidos alrededor de todo el perímetro del globo; en la Figura 24a se muestra el globo en un estado no insuflado y en la Figura 24b se muestra el globo insuflado y los miembros de penetración colocados según una disposición distribuida dentro de la pared intestinal.

30 Las Figuras 25a y 25b son vistas laterales en las que se ilustra el uso de un ejemplo de un dispositivo tragable que tiene depósitos de fármaco que se pueden comprimir por la expansión del globo insuflable; en la Figura 25a se muestra el globo en un estado no insuflado, y en la Figura 25b se muestra el globo insuflado con fármaco inyectado desde el depósito hacia el interior de la pared intestinal.

La Figura 26 es una vista lateral en la que se ilustra un ejemplo de un colector para acoplar dos o más depósitos de fármacos a un miembro de penetración en el tejido hueco.

35 En las Figuras 27a y 27b se muestra un ejemplo de una válvula de separación tipo collarín que incorpora el uso de un sensor de pH expansible para abrir la válvula; en la Figura 27a se muestra la válvula en posición cerrada y en la Figura 27b se muestra la válvula en posición abierta.

40 Las figuras 28a-28b son vistas en sección transversal de un ejemplo de una válvula de separación tipo barra que incorpora el uso de un sensor de pH contráctil para abrir la válvula; en la Figura 28a se muestra la válvula en posición cerrada y en la Figura 28b se muestra la válvula en posición abierta.

45 En las Figuras 29a-29b se muestra un ejemplo de una cápsula que tiene juntas desgarrables organizadas en una disposición radial o lateral para que la cápsula se desgarre por la insuflación del globo expansible; en la Fig. 29a se muestra la cápsula antes de la insuflación, y en la Figura 29b se muestra la cápsula rota en piezas debido a la insuflación del globo.

50 En la Figura 30 se muestra un ejemplo de una cápsula desgarrable del globo fabricada a partir de porciones independientes unidas mediante juntas, que se puede desgarrar mediante la insuflación del globo expansible.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DESCRIPCIÓN

55 Los ejemplos de la descripción proporcionan dispositivos, sistemas y métodos para la administración de medicamentos hacia el interior de diversas ubicaciones del organismo. 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. Muchos ejemplos proporcionan un dispositivo tragable para la administración de la medicación en el tubo GI. En ejemplos concretos 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.

60 Haciendo referencia ahora a las Figuras 1-11, los ejemplos de un dispositivo 10 para la administración de la medicación 100 a un sitio de administración DS en el tubo intestinal comprenden una cápsula 20 que incluye al menos una abertura 26, un miembro expansible 30, un tubo de guía 30 y uno o más miembros de penetración en el tejido 40 que contienen

la medicación 100. El miembro de penetración en el tejido 40 puede estar formado al menos en parte por la medicación 100, y/o contener una sección o compartimento 42 formado por o que contiene la medicación 100 que es parte integrante con el miembro de penetración en el tejido 40 posicionado o de otro modo avanzable en al menos un tubo 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.

El dispositivo 10 que incluye el miembro de penetración en el tejido 40 se puede configurar para la administración de formas líquidas, semilíquidas o sólidas de la medicación 100, o todas estas 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 medicamento/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. 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 ejemplos concretos, la relación área superficial/volumen puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 100:1, con ejemplos específicos de 2:1, 5:1, 20:1, 25:1, 50:1 y 75:1. El preparado/la medicación 100 normalmente estarán preenvasados dentro de una luz 44 de los miembros de penetración en el tejido 40, aunque 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 algunos ejemplos, 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 ejemplos 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 otro ejemplo, 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 el ejemplo de la Figura 1a. 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.

Un sistema 11 para la administración de la medicación 100 hacia el interior de 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 algunos ejemplos, 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 el ejemplo 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 el ejemplo de la Figura 1c. Las instrucciones pueden indicar al paciente cuándo tomarse el dispositivo 10 con respecto a uno o más acontecimientos, como la ingesta de una comida o una medición de un parámetro fisiológico, como la glucosa en sangre, el colesterol, etc. En dichos ejemplos, 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.

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. Normalmente, la cápsula tendrá una forma tubular con extremos curvados similares a una vitamina. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, la longitud 20L de las cápsulas puede estar en el intervalo de 12,7 mm (0,5 pulgadas) a 50,8 mm (2 pulgadas), y el diámetro 20D, en el intervalo de 2,54 (0,1 pulgadas) a 12,7 mm (0,5 pulgadas), aunque también se contemplan otras dimensiones. La cápsula 20 incluye una pared de la cápsula 21w, que tiene una superficie exterior 25 y una superficie interior 24 que

delimitan un espacio o volumen interior 24v. La pared de la cápsula 21w incluye un volumen 24 y una superficie exterior 25 que tiene una o más aberturas 26 dimensionadas para el avance hacia fuera de los miembros de penetración en el tejido 40 por medio de los tubos de guía 30. Además de los otros componentes del dispositivo 10, (por ejemplo, el miembro expansible, 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 un ejemplo preferido pueden 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.

El uso de materiales biodegradables para la cápsula 20, incluidos materiales biodegradables entéricos, permite que la cápsula se degrade en su totalidad o en parte para facilitar su paso a través del aparato GI tras la administración del fármaco. Tal y como se describe en más detalle en la presente memoria, en diversos ejemplos, 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 diversos ejemplos, la cápsula 20 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 ejemplos específicos, todas o una porción de la cápsula pueden incluir marcadores radiopacos/ecogénicos 20m, tal y como se muestra en el ejemplo 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.

El miembro expansible 30 puede comprender diversos dispositivos expansibles conformados y dimensionados para encajar dentro de la cápsula 20, aunque normalmente comprenderán un globo expansible 30. Otros miembros expansibles adecuados incluyen diversos dispositivos con memoria de forma, y/o dispositivos poliméricos químicamente expansibles que tienen una forma expandida y un tamaño que corresponde al volumen interior 24v de la cápsula 20. Para facilitar la explicación, a continuación, se hará referencia al miembro expansible 30 como globo 30, pero otros ejemplos son igualmente aplicables. El globo 30 normalmente se fijará a una superficie interior 24 de la cápsula 20 en al menos un estado parcialmente no expandido. Los medios de fijación pueden incluir el uso de varios adhesivos conocidos en la técnica de los dispositivos médicos. El globo se puede envasar dentro de la cápsula 20 en una configuración plegada u otra configuración compacta para conservar espacio dentro de la porción interior de la cápsula. El plegado se puede lograr mediante la colocación de la válvula de separación 50 sobre una porción seleccionada del globo no insuflado 30. En un ejemplo concreto, el plegado se puede facilitar mediante el uso de una válvula de separación 55 tipo collarín descrita en la presente memoria que se coloca alrededor del globo no insuflado para mantener en una configuración plegada. En otro enfoque, el plegado también se puede lograr mediante el uso de uno o más pliegues 30c preformados y colocados a lo largo del globo en una configuración lateral, espiral o de otro tipo. En ejemplos preferidos, 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. En otros ejemplos, los miembros de penetración en el tejido 40 pueden posicionarse en la cápsula 20 sin tubos de guía. 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 un ejemplo, 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 muchos ejemplos, la luz 44 está precargada 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 un ejemplo 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 algunos ejemplos, la totalidad del miembro de penetración en el tejido 40 o una porción de este pueden estar fabricadas a partir de la propia medicación 100. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 y otros métodos relacionados conocidos en la técnica farmacéutica.

El globo 30 puede comprender diversos polímeros conocidos en la técnica de los dispositivos médicos, pero preferentemente comprende polímeros no distensibles como PET (polietileno tereftalato) y otros materiales no distensibles conocidos en la técnica. Se puede fabricar mediante diversos métodos de soplado de globos conocidos en la técnica de los catéteres con globo (por ejemplo, soplado en molde) para que tengan una forma 30s y un tamaño

que se corresponda aproximadamente con el volumen interior 24v de la cápsula 20. Entre las formas 30s adecuadas para el globo 30 se incluyen diversas formas cilíndricas que tienen porciones finales 31 curvadas o ahusadas (un ejemplo de dicha forma incluye una forma de perrito caliente). En algunos ejemplos, el tamaño insuflado del globo 30, incluido su diámetro 30D, puede ser algo más grande que la cápsula 20 para hacer que la cápsula se desarme debido a la fuerza de la insuflación, (por ejemplo, debido a la tensión circular). Convenientemente, las paredes 32 del globo 30 serán delgadas y pueden tener un grosor de pared en el intervalo de 0,127 mm a 0,00254 mm (0,005 pulgadas a 0,0001 pulgadas), más preferentemente, en el intervalo de 0,0254 mm a 0,00254 mm (0,001 pulgadas a 0,0001 pulgadas), con ejemplos específicos de 0,0508 mm, 0,00254 mm y 0,0127 mm (0,002 pulgadas, 0,001 pulgadas y 0,0005 pulgadas). En diversos ejemplos, 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 los ejemplos de las Figuras 7a y 7b., aunque también se contemplan números adicionales. Cada uno de los miembros de penetración en el tejido 40 se puede utilizar para administrar la misma medicación o una medicación 100 distinta, así como distintas dosis del mismo fármaco. En ejemplos preferidos, 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 ejemplos específicos, 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.

Normalmente, el globo 230 también incluirá al menos una primera y una segunda porción o compartimento 234 y 235 que están separados por una válvula de separación, un miembro de administración u otro medio de separación que separa los contenidos de cada compartimento. En muchos ejemplos, los compartimentos 234 y 235 tendrán al menos una sección pequeña conectora 236 entre ellos, que es donde normalmente la válvula de separación 250 estará colocada. Un líquido 239, normalmente agua, se puede disponer en el primer compartimento 234, y uno o más reactivos 260 se pueden disponer en un segundo compartimento 235 (que normalmente son sólidos, aunque también se pueden utilizar líquidos) tal y como se muestra en el ejemplo de la Figura 14a. Cuando la válvula 250 se abre (por ejemplo, debido a la degradación causada por los fluidos que hay dentro del intestino delgado), el líquido 239 entra en el compartimento 235 (o viceversa o ambos), el reactivo o los reactivos 260 se mezclan con el líquido y producen un gas 263 como, por ejemplo, dióxido de carbono, que expande el globo 230, tal y como se muestra en las Figuras 14b-14c. La expansión del globo 230 está configurada para avanzar la medicación 100 a través del miembro de penetración en el tejido 240 hacia el interior de la pared intestinal IW, tal y como se explicará más exhaustivamente en la presente memoria. Por consiguiente, al menos una porción del miembro de administración 250 se puede avanzar dentro de la luz 244 del miembro de penetración en el tejido y, por lo tanto, el miembro 250 tiene un tamaño y una forma (por ejemplo, una forma similar a un pistón) configurada para caber dentro de la luz 244 del miembro de administración u otra cámara o compartimento dentro del miembro de penetración en el tejido 240.

Los reactivos 260 normalmente incluirán al menos un primer y un segundo reactivo, 261 y 262, por ejemplo, un ácido, como el ácido cítrico, y una base, como el hidróxido de sodio. También se contemplan números adicionales de reactivos. Para los ejemplos en los que se utiliza ácido cítrico e hidróxido de sodio, la relación entre los dos reactivos (ácido cítrico/hidróxido de sodio) puede estar en el intervalo que va de 1:1 a 1:4, con una relación específica de 1:2. Convenientemente, los reactivos sólidos 260 tienen poca o ninguna agua absorbida. Por consiguiente, uno o más de los reactivos, como, por ejemplo, el hidróxido de sodio, se pueden secar previamente (por ejemplo, mediante secado al vacío) antes de colocarlos dentro del globo 230. Otros reactivos 260 incluyen otros ácidos, por ejemplo, ácido acético, y también se contemplan las bases. Se pueden seleccionar cantidades de reactivos 260 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 algunos ejemplos, 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 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 mecanismo de accionamiento. Sin embargo, en algunos ejemplos, 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 un ejemplo electromecánico de un mecanismo de accionamiento 60. Esto permite la administración de una dosis variable de medicación y/o la variación de la distancia en la que la medicación se inyecta en la pared intestinal.

En diversos ejemplos de la descripción se proporcionan varias estructuras y configuraciones para una válvula de

separación 250 u otros medios de separación 250. Tal y como se describe a continuación, en uno o más ejemplos, la válvula 250 puede comprender una estructura similar a una barra, o una válvula tipo collarín. También se consideran otras estructuras. En uno o más de estos ejemplos, la válvula 250 puede incluir uno o más elementos de apriete 251, como un reborde que se acopla a una depresión u otro elemento de emparejamiento 252 en la superficie interior 224 de la cápsula 220, tal y como se muestra en el ejemplo de la Figura 15. Cuando se usan, los elementos de apriete 251 proporcionan la aplicación de una fuerza adicional sobre la pared 232 del globo por debajo del elemento de apriete y redundancia al cierre. La válvula 250 puede incluir múltiples elementos de apriete 251 para crear un cierre debajo de cada elemento.

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 diversos ejemplos, 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 ejemplos concretos, 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.

Además, en varios ejemplos, la válvula de separación 250 puede estar configurada para abrirse de varias maneras y para que responda a varias condiciones dentro del tubo GI. Normalmente, la válvula de separación 250 estará configurada para abrirse mediante la degradación de una o más porciones en respuesta al pH más elevado u otras condiciones dentro del intestino delgado, de manera que al degradarse, la válvula se abre. En un enfoque alternativo o adicional, la válvula de separación 250 también puede estar configurada para abrirse en respuesta a fuerzas de compresión aplicadas por una contracción peristáltica dentro del intestino delgado. En otro enfoque más, la válvula de separación 250 puede ser una válvula de liberación prolongada configurada para abrirse transcurrido un cierto período de tiempo tras un acontecimiento desencadenante, por ejemplo, un paso de activación iniciado por el paciente, como retirar una lengüeta o presionar un botón.

En ejemplos concretos, 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 los ejemplos 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 ejemplos concretos, el primer convertidor de movimiento 90 puede tener una forma trapezoidal 90t e incluir una 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 los ejemplos 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 trapecoide 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.

Los ejemplos de una válvula de separación 250 degradable pueden estar posicionados en diversas ubicaciones encima o dentro de la cápsula 220 para que estén expuestos a los fluidos intestinales y se degraden por estos. Aunque al menos una porción de la válvula puede estar expuesta a la superficie exterior 225 de la cápsula, normalmente la válvula estará posicionada dentro del interior de la cápsula 224v, donde está expuesta a los fluidos intestinales que

entran a través de la abertura o las aberturas 226, o de otra abertura. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, al menos una porción de la superficie exterior 225 de la cápsula que incluye la porción que contiene la abertura o las aberturas 226 está convenientemente revestida con una capa protectora o recubrimiento 220c, como un recubrimiento entérico que también se degrada en respuesta al pH u otras condiciones dentro del intestino delgado. Normalmente, toda la cápsula estará revestida de esta manera. No obstante, en algunas realizaciones solo una porción sobre las aberturas 226 estará revestida. Dichos recubrimientos proporcionan un cierre 226s protector sobre la abertura o las aberturas 226, de manera que los fluidos digestivos no entran en el interior de la cápsula 224v y no empiezan a degradar la válvula de separación 250 hasta que la cápsula ha alcanzado el intestino delgado. En los ejemplos de las Figuras 16a-16c se ilustra la secuencia de degradación del recubrimiento, la entrada de fluidos intestinales o de otro fluido F en el interior de la cápsula y la posterior degradación de la válvula de separación. Cuando se usan, los ejemplos del dispositivo 210 en los que se emplea un recubrimiento 220c degradable sobre la abertura 226 y una válvula 250 degradable proporcionan un cierre primario y secundario para garantizar que el globo 230 no se expanda ni despliegue prematuramente sus miembros de penetración en el tejido 240 hasta que la cápsula 220 haya alcanzado el intestino delgado.

En otras variaciones, el mecanismo de accionamiento 60 también puede comprender un dispositivo/mecanismo electromecánico, como un solenoide o un dispositivo piezoeléctrico. En un ejemplo, 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. Este ejemplo y otros ejemplos relacionados 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 un ejemplo, 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.

Según uno o más ejemplos, la válvula de separación 250 puede comprender una estructura similar a una barra 258 que está colocada dentro de la cápsula 220 para comprimir y sellar la porción del globo 236 entre el primer y el segundo compartimentos 234 y 235, tal y como se muestra en el ejemplo de las Figuras 17a y 17b. Conviene que la barra 258 esté construida a partir de uno o más materiales degradables descritos en la presente memoria, por ejemplo, APLG, celulosa, etc., los cuales se degradan en respuesta a los fluidos que hay dentro del intestino delgado. Cuando la barra 258 se degrada, se liberan las fuerzas de compresión del globo y los contenidos del primer y segundo compartimentos 234 y 235 se mezclan, lo que causa la expansión del globo tal y como se explica en la presente memoria. La barra 258 puede estar fijada a uno o a ambos lados de la superficie interior 224 de la cápsula. Normalmente, la barra estará colocada en la proximidad de una porción central 236 del globo 230, aunque también se contemplan otras ubicaciones. En ejemplos preferidos, la barra 258 está posicionada de manera orientada radialmente con respecto al eje lateral 20la del globo, fijada a los lados radiales 220rs de la superficie interior 224 de la cápsula, tal y como se muestra en el ejemplo de las Figuras 17a y 17b. Sin embargo, la barra 258 también puede estar fijada a los extremos laterales 20le de la superficie interior de la cápsula. Preferentemente, en cualquiera de estos dos ejemplos, la barra 258 está fijada a la superficie interior 224 de la cápsula mediante un encaje por interferencia, de manera que la barra se puede meter en su sitio dentro de la cápsula mediante recogida y colocación y otros métodos similares conocidos en las técnicas de fabricación. En ejemplos específicos, la superficie interior 224 puede incluir muescas 224n para la colocación de los extremos 258e de la barra a fin de permitir un encaje por clic o por presión de la barra 258 en la cápsula 220.

El elemento de liberación 70 por lo general estará acoplado al mecanismo de accionamiento 60 y/o a un resorte acoplado al mecanismo de accionamiento; sin embargo, también se contemplan otras configuraciones. En ejemplos preferidos, 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 el ejemplo 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 funcionar como un accionador 70a (el accionador 70a también puede incluir [de manera singular o acoplado al elemento de liberación 70] el resorte 80 y otros elementos del mecanismo 60). Tal y como se explica en más detalle más abajo, el accionador 70a tiene 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.

En muchos ejemplos, 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 ejemplos concretos, 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 el

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 ejemplos 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).

Según otro ejemplo que se muestra en la Figura 18, la válvula de separación 250 puede comprender una válvula de collarín 255 que incluye una conexión 236 del miembro expansible 230 con un collarín 255c constrictor superpuesto hecho de un material biodegradable. El collarín 255c mantiene la sección de conexión 236 cerrada y la libera cuando el collarín se degrada.

El elemento de liberación 70 también puede estar configurado para degradarse en respuesta a otras condiciones del intestino delgado (u otra ubicación GI). En ejemplos concretos, 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. Dichos ejemplos son especialmente útiles para la administración de medicación para controlar las concentraciones de azúcar/glucosa en la sangre (por ejemplo, insulina), colesterol sérico y triglicéridos séricos.

Además de la válvula de liberación 250, el globo u otro miembro expansible 230 normalmente también incluirán una válvula de desinflamiento 270 que sirve para desinflar el globo 230 tras la insuflación. La válvula de desinflamiento 270 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. En un ejemplo que se muestra en la Figura 19a, la válvula de desinflamiento 270 puede comprender una sección biodegradable 271 posicionada en una porción extrema 231 del globo 230 para unir los extremos opuestos de la pared 232 del globo. En este ejemplo y otros ejemplos relacionados, cuando la sección degradable 271 se degrada debido a la exposición al líquido, la pared 232 del globo se desgarran o, si no, se desarma, lo que aporta un alto grado de certeza de que el desinflamiento se producirá rápidamente. Se pueden colocar múltiples secciones degradables 271 en diversas ubicaciones dentro de la pared 232 del globo se muestran en el ejemplo de la Figura 19b, para proporcionar un grado de fiabilidad aún mayor en el desinflamiento. Conviene que las secciones 271 estén colocadas solamente dentro de la pared 232 del compartimento 235. Para los ejemplos en los que la válvula de desinflamiento 270 se degrada por los fluidos que hay dentro del intestino delgado, la degradación de la válvula se puede facilitar configurando el globo 230 insuflado para romper la cápsula 220 en dos o más piezas de manera que las secciones grandes del globo estén directamente expuestas a los fluidos de degradación que hay dentro del intestino delgado. Esto se puede lograr mediante la fabricación de la cápsula 220 a partir de partes independientes (por ejemplo, dos mitades encajadas mecánicamente) y/o mediante el uso de juntas 222 tal y como se explica en la presente memoria.

Se contemplan diversos enfoques para la biodegradación del elemento de liberación 70. En ejemplos concretos, 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 lo siguiente: 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. 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 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.

Además, como recurso adicional para garantizar el desinflamiento, se pueden fijar uno o más elementos de punción 72 a la superficie interior 24 de la cápsula, de manera que cuando el globo se desinfla por completo entra en contacto con el elemento de punción y es puncionado por este. Los elementos de punción 72 pueden comprender protuberancias cortas que sobresalen de la superficie 24 y que tienen una punta puntiaguda 73. En otro ejemplo alternativo o adicional de un medio para el desinflamiento del globo, uno o más de los miembros de penetración en el tejido 40 pueden estar directamente acoplados a la pared 32 del globo y están configurados para arrancarse del globo cuando se separan, lo que desgarran la pared del globo durante el proceso.

En ejemplos alternativos, 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 (Figura 1c). En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 otros ejemplos más, 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 estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 el interior de la cápsula con el fin de permitir la degradación del elemento de liberación.

El miembro de penetración en el tejido 40 se puede fabricar a partir de diversos fármacos y otros agentes terapéuticos 101, así como uno o más polímeros biodegradables para proporcionar las propiedades estructurales deseadas al miembro de penetración (por ejemplo, resistencia de la columna) y/o controlar la liberación del fármaco. Haciendo referencia ahora a las Figuras 20a-20c, en muchas realizaciones, el miembro de penetración 40 se puede conformar para que tenga un vástago 44 y una punta de aguja 45 u otra punta puntiaguda 45 a fin de que penetre fácilmente el tejido de la pared intestinal, tal y como se muestra en la realización de la Figura 20a. La punta 45 puede comprender diversos materiales degradables (dentro del cuerpo de la punta o como recubrimiento), como sucrosa, 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 40 se degrada por los fluidos intersticiales que hay dentro del tejido parietal, el fármaco se disuelve en esos fluidos y se absorbe en el torrente sanguíneo. El miembro de penetración en el tejido 40 normalmente incluirá uno o más elementos de retención en el tejido 43 como, por ejemplo, una púa o un gancho para retener el miembro de penetración dentro del tejido de la pared intestinal tras el avance. Los miembros de retención 43 se pueden organizar en diversas disposiciones 43p 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 44 del miembro tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 20a y 20b. Además, en muchas realizaciones, el miembro de penetración también incluirá un rebaje u otro elemento de emparejamiento 46 para fijarse a un componente de acoplamiento que fija el miembro de penetración al globo (como el miembro de avance 80a que se describe a continuación).

Según se explica más arriba, el miembro de penetración 340 en el tejido se puede fabricar a partir de varios fármacos y otros agentes terapéuticos 3101. El miembro de penetración puede estar fabricado en su totalidad a partir del fármaco 3101 o puede tener también otros componentes constituyentes, por ejemplo, diversos excipientes farmacéuticos. Normalmente, el fármaco u otro agente terapéutico 3101 estarán mezclados con el polímero biodegradable 3105, como APLG, celulosa u otro material biodegradable descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. En dichas realizaciones, el miembro de penetración 340 puede comprender una mezcla sustancialmente heterogénea del fármaco 3101 y el polímero biodegradable 3105. Como otra posibilidad, el miembro de penetración 340 puede incluir una porción 341 formada sustancialmente por material biodegradable 3105 y una sección o compartimento 342 independientes que están formados por el fármaco 3101 o lo contienen, tal y como se muestra en la realización de la Figura 20c.

El miembro de penetración en el tejido 340 se puede fabricar utilizando uno o más polímeros y técnicas de fabricación farmacéuticas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el fármaco 3101 (con o sin material biodegradable 3105) puede estar en forma sólida y, a continuación, conformarse en la forma del miembro de penetración en el tejido 340 mediante moldeo, compactación u otros métodos similares, con uno o más aglutinantes añadidos. Como otra posibilidad, el fármaco 3101 y/o el preparado farmacológico 3100 pueden estar en forma sólida o líquida y, a continuación, añadirse al polímero biodegradable 3105 en forma líquida con la mezcla a continuación conformada hacia el interior del miembro de penetración 340 mediante moldeo u otro método de conformado conocido en la técnica de los polímeros.

Convenientemente, las realizaciones del miembro de penetración en el tejido 340 que comprende un fármaco u otro agente terapéutico 3101 y polímero degradable 3105 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.

El miembro de penetración 340 en el tejido está convenientemente configurado para estar acoplado de manera desmontable (directa o indirectamente) al globo o a otro miembro expansible 330, de manera que tras el avance del miembro de penetración 340 en el tejido 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) la configuración y la fuerza de la unión entre el miembro de penetración 340 y el miembro de avance 380a (u otros componentes o componente intermediario del miembro de acoplamiento 340 al globo 330); ii) la configuración y la colocación de los

elementos de retención en el tejido 343 en el miembro de penetración 340; y iii) la profundidad de penetración del vástago 344 en la pared intestinal. Mediante el uso de uno o más de estos factores, el miembro de penetración 340 está configurado para separarse como consecuencia del desinflamamiento del globo (donde los elementos de retención 343 mantienen el miembro de penetración 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 320 por una contracción peristáltica del intestino delgado.

El miembro de penetración 340 en el tejido puede estar acoplado directa o indirectamente al globo 330. Haciendo referencia ahora a las Figuras 21a-21b y 22, se puede poner en práctica un acoplamiento indirecto utilizando uno o más componentes de acoplamiento 380, como un miembro de avance 380a. Por consiguiente, en ejemplos concretos, el miembro de penetración 340 en el tejido puede estar acoplado al globo 330 por medio de un miembro de avance 380a que comprende una estructura rígida fijada a la superficie del globo 338 que se acopla de manera desmontable al miembro de penetración 340. El miembro de avance 380a se acopla al miembro de penetración 340 por medio de un elemento de fijación 381, como un perno u otra protuberancia 382 (parte integrante o fijada al miembro 380a) que encaja en un rebaje u otro elemento de emparejamiento 346 del miembro de penetración, tal y como se muestra en el ejemplo de la Figura 21a. El perno 382 y el rebaje 346 pueden estar configurados para separarse debido a la fuerza de desinflamamiento del globo y/o la fuerza aplicada a la cápsula 320 por una contracción peristáltica. En muchos ejemplos, el miembro de avance 380a puede tener un área superficial horizontal 383 superior al área superficial 347 del miembro de penetración 340 para funcionar como un elemento de concentración de la fuerza 384, tal y como se muestra en la realización de la Figura 21b. Cuando se usa, el elemento de concentración de la fuerza 384 funciona para aumentar la fuerza por unidad de área que se aplica al miembro de penetración debido a la expansión del globo 330 o de otro miembro expansible.

En algunos ejemplos, el miembro de avance 480a puede estar acoplado al globo 430 por medio de un miembro de soporte 486, tal y como se muestra en los ejemplos de las Figuras 22a y 22b. El miembro de soporte 486 puede corresponder a una plataforma 486 que tiene una superficie 487 fijada a la superficie 438 del globo y la otra superficie 488 fijada al miembro de avance 480a (una o ambas de estas fijaciones pueden ser una fijación adhesiva), tal y como se muestra en la realización de la Figura 22a. La plataforma 486 es convenientemente rígida, puede tener una estructura similar a una placa y puede estar dimensionada para permitir la fijación y el avance de múltiples miembros de avance 480a y miembros de penetración 440 en el tejido al mismo tiempo, tal y como se muestra en el ejemplo de la Figura 22b. Por ejemplo, en ejemplos concretos, se pueden fijar tres, cuatro o cinco grupos de miembros de avance y de penetración en el tejido a la plataforma 486, aunque también se contemplan números adicionales. En dichos ejemplos, la plataforma puede incluir un rebaje 489 para el posicionamiento de la válvula de aislamiento 450.

Además, las plataformas 486 pueden colocarse en cualquiera de los lados del globo 430 para permitir el despliegue bilateral de los miembros de penetración 440 en el tejido hacia el interior de la pared intestinal IW, tal y como se muestra en el ejemplo de las Figuras 23a y 23b. Además de administrar más fármaco, el despliegue bilateral sirve para anclar la cápsula 420 en ambos lados de la pared intestinal IW durante el despliegue de los miembros de penetración 440, reduciendo así la probabilidad de que la cápsula se desaloje durante el despliegue (por ejemplo, debido a una contracción peristáltica). En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, los miembros de penetración 440 en el tejido pueden estar acoplados directamente a la plataforma 486 sin utilizar necesariamente los miembros de avance 480a. Es conveniente que tanto los miembros de avance 480 como la plataforma 486 estén construidos a partir de materiales biodegradables, como APLG, con los que se pueden reticular y/o copolimerizar para tener una mayor rigidez a fin de facilitar el avance de los miembros de penetración 440 hacia el interior del tejido.

Como un ejemplo adicional o alternativo del uso del miembro de avance 480a y/o la plataforma 468, los miembros de penetración 440 en el tejido pueden estar acoplados directamente al globo 430, por ejemplo, mediante un adhesivo, donde la fuerza adhesiva es inferior a la necesaria para sacar el miembro de penetración fuera del tejido una vez este se ha desplegado hacia el interior de la pared intestinal. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, los miembros de penetración 440 en el tejido también pueden estar configurados para desgarrar la pared 432 del globo cuando se separan del globo, proporcionando de este modo un medio para el desinflamamiento del globo.

En diversos ejemplos, los miembros de penetración 440 pueden llevar el mismo fármaco o un fármaco 4101 distinto, u otro agente terapéutico. 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 diversos ejemplos, dependiendo del fármaco y el régimen farmacológico asociado (por ejemplo, la dosis y las veces al día, etc.), los miembros de penetración 440 en el tejido pueden estar colocados y distribuidos en varias ubicaciones y disposiciones en la superficie del globo. Como se explicó anteriormente para los ejemplos de las Figuras 23a y 23b, los miembros de penetración 440 en el tejido pueden estar colocados en lados opuestos de la superficie 438 del globo, de manera que la insuflación del globo pueda colocar los miembros de penetración 440 en el tejido en lados opuestos de la pared intestinal IW. Haciendo referencia ahora a las Figuras 24a-24b, en otros ejemplos, los miembros de penetración 440 en el tejido pueden estar simétricamente distribuidos o, si no, distribuidos sustancialmente alrededor

de todo el perímetro 430p del globo 430 u otro miembro expansible 430, tal y como se muestra en los ejemplos de las Figuras 24a y 24b. Cuando se usan, dichos ejemplos no solamente anclan la cápsula 420 en la pared intestinal IW (tal y como se explica anteriormente para el despliegue bidireccional), sino que también colocan los miembros de penetración 440 en el tejido en una disposición 440p distribuida alrededor de la circunferencia de la pared intestinal IW. Con los ejemplos de la descripción en los que se utiliza dicha administración distribuida del fármaco hacia el interior de la pared intestinal se puede lograr lo siguiente: i) permitir que se administren cantidades adicionales de un fármaco determinado; y ii) proporcionar una absorción más rápida del fármaco en el torrente sanguíneo debido a una distribución más uniforme del fármaco dentro de la pared intestinal (por ejemplo, debido a la colocación de los miembros de penetración en el tejido dentro de un volumen mayor de vascular intestinal para la transferencia de masa y la absorción en la sangre).

Tal y como se explica en la presente memoria, muchos ejemplos del dispositivo 510 incluyen un miembro de penetración en el tejido portador de fármacos 540 como un medio para administrar el fármaco u otro agente terapéutico 5101 hacia el interior de la pared intestinal. Haciendo referencia ahora a las Figuras 25a-25b y 26, como un medio alternativo o adicional para administrar el fármaco hacia el interior de la pared intestinal, en diversos ejemplos, el dispositivo 510 también puede estar configurado para inyectar el fármaco 5101 hacia el interior de la pared intestinal por medio de miembros de penetración 548 en el tejido huecos acoplados a uno o más depósitos 527 de fármacos. Los miembros de penetración 548 en el tejido huecos incluyen al menos una luz 549. Los depósitos 527 se pueden convenientemente comprimir por la expansión del globo u otro miembro expansible 530 y, por lo tanto, pueden comprender varios polímeros elásticos biodegradables. Los depósitos 527 pueden contener fármaco u otro agente terapéutico 5101 en forma líquida o en polvo. Para la forma líquida, el fármaco se disolverá en una solución acuosa 5104 de fármaco. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, los depósitos 527 están acoplados fluidicamente a los miembros de penetración 548 en el tejido huecos de manera que la insuflación del globo 530 comprime los depósitos 527 para forzar la solución de fármaco 5104 a través de la luz 549 del miembro de penetración en el tejido y hacia el interior de la pared intestinal, tal y como se muestra en las Figuras 25a y 25b. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, las aberturas 526 pueden incluir un tubo de guía 526g que está alineado horizontalmente con la punta 544 del miembro de penetración 548 y está configurado para guiar el avance del miembro de penetración 548 fuera de la cápsula 520 y hacia el interior de la pared intestinal. Se contemplan múltiples depósitos 527, incluidos dos, tres, cuatro o más. En ejemplos concretos, dos depósitos 527 pueden estar acoplados a un miembro de penetración en el tejido hueco con los depósitos colocados aproximadamente a 180 grados con respecto al vástago 544 del miembro de penetración. Normalmente, los depósitos 527 estarán acoplados fluidicamente al miembro de penetración 548 hueco por medio de un colector 590. Entre los colectores 590 adecuados se incluyen un colector en forma de "T" 590t que tiene conectores 592 en cada uno de sus extremos laterales 593 para conectarse a los depósitos 527 y un conector central 594 para conectarse al miembro de penetración en el tejido hueco 547, y una luz o canal centrales 595 que van a todos los conectores 591 (Figura 16). También se contemplan otras formas y configuraciones de colectores, por ejemplo, en forma de Y (conectando dos depósitos al miembro de penetración 548 en el tejido).

En algunos ejemplos, el globo 30 u otro miembro expansible 30 se pueden expandir en respuesta a 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 (Figura 1b) a continuación puede enviar una señal a un ejemplo controlable de la válvula de aislamiento 50 o a un controlador electrónico 29c acoplado a una válvula de aislamiento 50 controlable para abrir y, por lo tanto, expandir el globo 30 tal y como se explica en la presente memoria. Los ejemplos 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 ejemplos relacionados, 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.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 27a-27b y 28a-28b, en ejemplos relacionados, un sensor de pH expansible/contráctil 668 también puede comprender la propia válvula de aislamiento 650, mediante la configuración del sensor para expandirse o contraerse a fin de abrir un canal entre los compartimentos 634 y 635 del globo. Según un ejemplo de dicho enfoque, un sensor de pH 668 puede estar integrado en una válvula de collarín 655 en la que el sensor 668 comprende la totalidad del collarín 655c o una porción de este que se coloca sobre la porción conectora 636 del globo 630 (Figuras 27a y 27b). En este ejemplo, el sensor 668 sería un sensor expansible 668e, configurado para expandirse al ser expuesto a las condiciones de pH del intestino delgado (por ejemplo, un pH superior a 6,0, 6,5, 7,0, 7,1, 7,2, etc.) a fin de que el collarín se salga o el collarín 655c se afloje significativamente lo suficiente como para permitir que los contenidos de los compartimentos 634 y 635 se mezclen. Según otro ejemplo que se muestra en las Figuras 28a y 28b, un sensor de pH 668 podría estar integrado en una válvula de barra 658 descrita en la presente memoria, donde la barra está bajo una carga de compresión mediante encaje por clic contra la superficie interior de la cápsula 624. La barra aplica una porción de esta carga de compresión sobre la sección conectora 636 del globo para mantener el cierre entre los compartimentos 634 y 635. En este caso, el sensor 668 sería un sensor contráctil 668c configurado para abrir la válvula 650 mediante contracción al ser expuesto a un pH más elevado en el intestino, de manera que la barra se acorta lo suficientemente de manera que queda fuera de su sitio contra la superficie de la cápsula 624 o, si no, ya no aplica una carga de compresión suficiente para mantener un cierre sobre la sección conectora 636 del globo.

Según otro ejemplo para detectar cuando el dispositivo está 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 dichos ejemplos la cápsula 20 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 uno o más ejemplos, 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, estos ejemplos y ejemplos relacionados permiten la liberación de la medicación 100 en una ubicación determinada del intestino delgado.

Como una alternativa o complemento a la administración de fármacos activada internamente (por ejemplo, utilizando un elemento de liberación y/o un sensor), en algunos ejemplos, el usuario puede enviar externamente una señal para expandir el globo 30 u otro miembro expansible 30 a fin de activar 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 diversos ejemplos, incluidos aquellos con referencia a la Figura 1b, la activación externa se puede lograr mediante el uso de una válvula de aislamiento controlable 50, como, por ejemplo, una válvula de solenoide en miniatura controlada por radiofrecuencia (RF) u otra válvula de control electromecánica (no se muestra). En otros ejemplos, una válvula de aislamiento controlable 50 puede corresponder a una válvula controlable magnéticamente en miniatura como, por ejemplo, un interruptor de láminas en miniatura controlado magnéticamente (no se muestra). Dichas válvulas electromecánicas o magnéticas se pueden fabricar mediante SMEM y otros métodos de microfabricación. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, 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 el ejemplo de la Figura 1b, para enviar y recibir señales 17 desde el dispositivo 10. En dichos ejemplos, 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 GI. Este último ejemplo se puede poner en práctica a través del uso de recursos lógicos 29 (por ejemplo, un procesador 29) acoplado al transmisor 28 para señalar para detectar e indicar al usuario cuando el dispositivo está en el intestino delgado u otra ubicación (por ejemplo, mediante la transmisión 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 globo 30 o el mecanismo de accionamiento 60 se han expandido o activado (respectivamente) 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 ingerir o no una comida, y qué alimentos deben ingerir). El dispositivo de mano también se puede configurar para que envíe una señal al dispositivo tragable 10 con el fin de desactivar la válvula de aislamiento 50 o el mecanismo de accionamiento 60 y de esta manera evitar, retrasar o acelerar la administración de la medicación 100. Cuando se usan, dichos ejemplos 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, ingerir una comida, decidir irse a dormir, hacer ejercicio, etc.). El usuario también puede expandir externamente el globo 30 o activar 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.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 29a-29b y 30, en diversos ejemplos, la cápsula 720 puede incluir juntas 722 de material biodegradable que se degradan de manera controlada para producir piezas de la cápsula 723 de un tamaño y forma seleccionables para facilitar el paso a través del tubo GI, tal y como se muestra en el ejemplo de las Figuras 11, 29a y 29b, por ejemplo. Las juntas 722 también pueden incluir poros 722p u otras aberturas para la entrada de fluidos en el interior de la junta con el fin de acelerar la biodegradación, tal y como se muestra en el ejemplo de la Figura 10. Otros medios para acelerar la biodegradación de las juntas 722 pueden incluir el pretensado de la junta y/o incluir perforaciones 722f en la junta (Figura 10). En otros ejemplos adicionales, la junta 722 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).

Haciendo referencia ahora a las Figuras 29a-29b y 30, en muchos ejemplos, las juntas 722 también pueden estar configuradas y organizadas para permitir que la cápsula 720 se rompa en piezas más pequeñas mediante la insuflación del globo 730 u otro miembro expansible 730. En ejemplos concretos, las juntas 722 se pueden orientar con respecto al perímetro radial de la cápsula 721, con inclusión de tener un trazado radial 22rp para que la cápsula se rompa en

mitades u otras piezas fraccionarias a lo largo de su perímetro. Las juntas 722 también pueden estar longitudinalmente orientadas con respecto al acceso lateral 720a de la cápsula para que la cápsula se rompa en piezas longitudinalmente.

5 Como enfoque alternativo o adicional para romper la cápsula 720 mediante la insuflación del globo (o la expansión de otro miembro expansible 730), la cápsula 720 se puede fabricar a partir de dos o más piezas unibles 723j independientes (por ejemplo, mitades radiales) que se unen en una unión 722j formada por juntas 722 (que funciona como una unión adhesiva), tal y como se muestra en el ejemplo de la Figura 30. Como otra posibilidad, las piezas unibles 723j se pueden unir meramente mediante un encaje mecánico como, por ejemplo, un encaje por clic o por presión.

10 Entre los materiales adecuados para las juntas 722 se pueden incluir uno o más materiales biodegradables descritos en la presente memoria, como APLG, ácido glicólico, etc. Las juntas 722 se pueden fijar al cuerpo de la cápsula 720 mediante diversos métodos de unión conocidos en la técnica de los polímeros, como, por ejemplo, moldeo, empalmes por termofusión, etc. Además, para los ejemplos de la cápsula 720 que también están fabricadas con materiales biodegradables, una biodegradación más rápida de la junta 722 se puede lograr mediante uno o más de lo siguiente: 15 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 722 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, los ejemplos de la junta biodegradable 722 se pueden adaptar para los dispositivos tragables para la obtención de imágenes y otros dispositivos tragables.

20 En otros ejemplos más, la junta 722 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).

30 Otro aspecto de la descripción 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 uno o más ejemplos del dispositivo tragable para la administración de fármacos 10. Un ejemplo de ejemplo de dicho método se describirá a continuación. El ejemplo descrito de administración de fármacos tiene lugar en el intestino delgado SI. Sin embargo, se debe apreciar que esto es un ejemplo y que los ejemplos de la descripción 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 35 cápsula. Según se describe más arriba, en diversos ejemplos, 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 un ejemplo 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 como, por ejemplo, una medición de la glucosa en sangre. La 40 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 el ejemplo de la Figura 11. Una vez la cápsula 10 está en el intestino delgado, el elemento de liberación 70 se degrada por el pH básico del intestino delgado (u otra condición física o química específica del intestino delgado) para expandir el globo 30 u otro miembro expansible 30 a fin de accionar el mecanismo de accionamiento 60 y administrar la medicación 100 hacia el interior de la pared del intestino delgado SI conforme a uno o más ejemplos de la descripción. Para los ejemplos que incluyen una aguja hueca u otro miembro de penetración en el tejido hueco 40, la administración de la medicación se efectúa utilizando el globo 30 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 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), separándose de la pared intestinal. Para los ejemplos 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 ejemplos preferidos en los que se utilizan múltiples agujas, el avance de la 55 aguja se puede realizar sustancialmente de manera simultánea para anclar el dispositivo 10 en el intestino delgado durante la administración del fármaco.

60 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 los ejemplos que tienen una cápsula desgarrable, la cápsula puede romperse inmediatamente en piezas más pequeñas mediante la insuflación del globo 30. Para los ejemplos de la 65

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 los ejemplos de las Figuras 9a y 9b. En ejemplos concretos que tienen miembros/aguja 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.

Para los ejemplos del dispositivo 10 que incluyen un sensor 67, se puede efectuar mediante el envío por parte del sensor de una señal a un ejemplo controlable de válvula de aislamiento 50 o un mecanismo de accionamiento 60 y/o un procesador 29/controlador 29c acoplado a la válvula de aislamiento 50 o mecanismo de accionamiento. Para ejemplos del dispositivo 10 que incluyen una función de accionamiento externo, el usuario puede expandir externamente el globo 30 o activar 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.

Se pueden usar uno o más ejemplos de los métodos mencionados anteriormente 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 y/o infusión i.v. debido a su descomposición química u otra descomposición del compuesto por los fluidos digestivos en el estómago y/o en la luz del intestino delgado. Dichos compuestos que se pueden administrar con diversos ejemplos de la descripción pueden incluir, entre otros, hormonas paratiroideas, hormonas del crecimiento (por ejemplo, IFG y otros factores de crecimiento), compuestos de insulina, anticuerpos y otras proteínas de γ -globulina (por ejemplo, γ -globulina) interferones y otras citocinas, péptidos análogos al glucagón, por ejemplo, (GLP-1, exenatida) y otras incretinas, antineoplásicos (doxorrubicina) y otros compuestos similares. Los ejemplos de la descripción permiten que estos y otros compuestos se administren hacia el interior de la pared del intestino delgado y posteriormente se absorban en el torrente sanguíneo con una pérdida mínima o nula de la actividad del compuesto, por ejemplo, en el caso de un anticuerpo, una pérdida mínima o nula de afinidad y/o especificidad por un antígeno diana; en el caso de un interferón u otra citocina, una pérdida mínima o nula en un efecto estimulante inmunitario, en el caso de la insulina o GLP-1, una pérdida mínima o nula en la capacidad de regulación de la glucosa; en el caso de la hormona del crecimiento, una pérdida mínima o nula en el efecto estimulante del crecimiento; en el caso de un antineoplásico para el tratamiento anticancerígeno, una pérdida mínima o nula en el efecto del tratamiento anticancerígeno (por ejemplo, una necrosis tumoral y/o una menor división celular); y en el caso de cualquier polipéptido, una pérdida mínima o nula de afinidad y/o especificidad por un sitio diana de unión. Entre los fármacos y otros agentes terapéuticos que se pueden administrar mediante los ejemplos de la descripción se incluyen varios agentes administrados por vía oral, antibióticos (vancomicina, penicilina, eritromicina, etc.), antivíricos (inhibidores de la proteasa) anticonvulsivos (furosemida, dilantina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como ibuprofeno), diversos antineoplásicos (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 (por ejemplo, furosemida), medicamentos contra la migraña (sumatriptán), inmunodepresores (por ejemplo, ciclosporina) 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 u otro parámetro. Los ejemplos de la descripción también permiten que las dosis del fármaco o de otro agente terapéutico 101 también se ajusten ventajosamente atendiendo a otros factores. Por ejemplo, para los fármacos que de otro modo se degradarían parcialmente o se absorberían mal en el tubo GI, la cantidad o dosis del fármaco 101 para lograr un efecto deseado o terapéutico (por ejemplo, insulina para la regulación de la glucosa en sangre, furosemida como anticonvulsivo) 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 la degradación del fármaco por los ácidos y otros fluidos digestivos en el estómago es poca o nula, 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 un medio convencional de administración por vía oral (por ejemplo, una píldora formulada) 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 en el tubo GI y a mostrar una escasa absorción. De esta manera, la toxicidad potencial (en especial para los tejidos que no son diana) y otros efectos secundarios perjudiciales (por ejemplo, cólicos gástricos, diarrea, intestino irritable, hemorragia, etc.) de un fármaco o fármacos determinados administrados por el dispositivo 10 se pueden reducir debido a que la dosis ingerida se reduce y todo o casi todo el fármaco se administra hacia el interior de la pared del intestino delgado. 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 adversos. Algunos beneficios adicionales de los

ejemplos en los 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 o antivíricos, de que el paciente desarrolle cepas resistentes de las bacterias o a los virus (por ejemplo, resistencia al uso de vancomicina por las bacterias o a los inhibidores de la proteasa por el virus del SIDA). En el caso de un antineoplásico para el tratamiento del cáncer, el efecto perjudicial puede comprender el desarrollo de resistencia al antineoplásico por las células cancerígenas, así como toxicidad en el tejido que no es diana. En el caso de un anticonvulsivo, como la dilantina, los efectos perjudiciales pueden incluir diversas afecciones neuromusculares, como temblores, nistagmo, habla arrastrada, mareos, memoria y problemas de concentración, además de afecciones como el sarpullido y la disminución de la masa ósea. Para los anticonvulsivos y/o diuréticos, como la furosemida, dichos efectos perjudiciales pueden incluir diversos efectos neuromusculares, vasculares, gastrointestinales, como mareos, hipotensión arterial, deshidratación, náuseas, pérdida de electrolitos, acúfenos y sarpullido. Asimismo, se pueden lograr otros grados de reducción de la dosis para los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica de derivación gástrica y otros procedimientos en los que secciones del intestino delgado se han retirado o, si no, en los que su longitud útil (por ejemplo, digestiva) se ha acortado eficazmente. En estos ejemplos y otros ejemplos relacionados, se pueden lograr niveles de reducción de la dosis en el intervalo del 25 % al 50 % o incluso mayores, y el paciente solo necesita tomar una dosis del fármaco en lugar de múltiples dosis debido a problemas de escasa absorción. En otros ejemplos más, la dosis de un fármaco 101 determinado administrado por vía oral se puede aumentar debido a que se evitan los diversos efectos perjudiciales en el sistema GI (por ejemplo, cólicos, hemorragia, etc.), ya que el fármaco u otro agente terapéutico se inyectan directamente en el interior de la pared del intestino delgado. Esta mayor dosis a su vez permite uno o más de lo siguiente: menor número de dosis, tratamiento más rápido, obtención más rápida de una concentración terapéutica eficaz del fármaco en el torrente sanguíneo, mejor control de las concentraciones en la sangre y otros parámetros farmacocinéticos. En diversos ejemplos, la pauta posológica de un fármaco particular se puede aumentar en el intervalo del 5 % al 100 % o más. El grado de aumento puede ajustarse de nuevo basándose en el peso, la edad, la afección y la tolerancia individual al fármaco del paciente (que se puede determinar, por ejemplo, mediante diversos biomarcadores de la tolerancia y/o la toxicidad).

Además de la administración de un único fármaco, los ejemplos 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, dichos ejemplos permiten que un paciente no necesite tomar múltiples medicamentos para una afección o afecciones determinadas. Asimismo, estos 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. Los ejemplos de la descripción 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.

En diversas aplicaciones, los ejemplos 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 los ejemplos de la descripción pueden incluir, entre otras: cáncer, afecciones hormonales (por ejemplo, hipo/hipertiroidismo, afecciones relacionadas 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.

En muchos ejemplos, 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. Por ejemplo, la diabetes u otro trastorno de la regulación de la glucosa se pueden tratar (por ejemplo, controlando las concentraciones de glucosa en sangre) únicamente por medio del uso de insulina que se administra hacia el interior de la pared del intestino delgado sin que en ningún momento sea necesario que el paciente se inyecte insulina. 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 los ejemplos de la cápsula tragable. En otros ejemplos, 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 insulina o un compuesto para regular la glucosa en la sangre mediante los ejemplos 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 dichos

- ejemplos (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 los ejemplos en los que se utilizan agentes terapéuticos que se pueden administrar mediante medios convencionales por vía oral, la dosis administrada mediante ejemplos 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).
- 5
- 10 Diversos grupos de ejemplos del preparado 100 que contienen uno o más fármacos u otros agentes terapéuticos 101 para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones se describirán ahora con referencia a las pautas posológicas. Se debe apreciar que estos ejemplos, 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
- 15 diversos ejemplos 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 ejemplos, 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 de la regulación de la glucosa. La insulina puede ser de origen humano o se puede obtener por medios sintéticos conocidos en la técnica. En un ejemplo, 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, en lo sucesivo, «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) comida en concreto (desayuno frente a cena); viii) contenido/índice glucémico de una determinada comida (por ejemplo, comidas con un elevado contenido en grasas/lípidos (que tienden a causar una subida rápida de la glucosa en la sangre y, por lo tanto, con un índice glucémico más elevado) frente a comidas con un contenido bajo en grasas y glúcidos que no producen este efecto (y, por lo tanto tienen un índice glucémico más bajo)); y ix) el contenido general de la dieta del paciente (por ejemplo, cantidad de glúcidos y otros carbohidratos, proteínas y lípidos consumidos a diario).
- 20
- 25
- 30
- 35 En otro grupo de ejemplos, 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 un ejemplo, 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 otro ejemplo, 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 a 1,4, 1,2 a 1,6, y 1,2 a 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.
- 40
- 45
- En otro grupo de ejemplos 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. Los ejemplos 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 un ejemplo, 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 mejorar el grado de 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 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 equiparación de las pautas posológicas también se puede lograr mediante el uso de factores para regular el control de la glucosa, así como para monitorizar las concentraciones en sangre de glucosa en el paciente durante períodos prolongados de tiempo utilizando hemoglobina glucosilada (conocida como hemoglobina A1c, HbA1c, A1C o Hb1c) y otros analitos y
- 50
- 55
- 60
- 65

mediciones correlativas a las concentraciones promedio de glucosa en sangre a largo plazo.

5 En otro grupo más de ejemplos, 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 un ejemplo, 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, aunque también se contemplan intervalos más largos. La dosis concreta se puede ajustar con base en uno o más de lo siguiente: 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).

15 En otro grupo más de ejemplos, el preparado de agentes terapéuticos 100 puede comprender una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de hormona paratiroidea para el tratamiento de la osteoporosis o un trastorno tiroideo. En un ejemplo, el preparado 100 puede contener una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de hormona paratiroidea en el intervalo de aproximadamente 1-40 µg, con intervalos concretos de 10-20, 20-30, 30-40 y 10-40 µg, aunque también se contemplan intervalos más amplios. La dosis concreta se puede ajustar en función de uno o más de lo siguiente: i) la afección concreta que se ha de tratar y su gravedad (por ejemplo, el grado de osteoporosis, determinado mediante densitometría ósea); ii) el peso del paciente; iii) la edad del paciente; y iv) la frecuencia de la pauta posológica (por ejemplo, a diario frente a dos veces al día).

20 La descripción que antecede de los diversos ejemplos de la descripción y realizaciones de la invención se ha presentado para fines ilustrativos y descriptivos. No tiene por objeto limitar la invención a las formas precisas dadas a conocer. Muchas 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 a diversas aplicaciones pediátricas y neonatales, así como diversas aplicaciones veterinarias.

25

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo ingerible (10) para la administración de un agente terapéutico (101) hacia el interior de una pared luminal del tubo gastrointestinal de un paciente, comprendiendo el dispositivo:
- 5 una cápsula (20) dimensionada para pasar a través del tubo intestinal; y
un miembro de penetración en el tejido (40) transportado por la cápsula y que tiene un extremo de penetración en el tejido (45), estando formado el miembro de penetración en el tejido por un agente terapéutico sólido que comprende al menos un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico se degradaría químicamente si se libera dentro de la luz del tubo gastrointestinal, estando el miembro de penetración en el tejido conformado y configurado para ser introducido en el interior de la pared luminal debido a la aplicación de una fuerza mecánica del miembro de penetración en el tejido procedente de un accionador (60) dispuesto dentro de la cápsula, en donde el miembro de penetración en el tejido libera el agente terapéutico hacia el interior del torrente sanguíneo desde la pared luminal sin que haya una degradación química sustancial del agente terapéutico en la luz del tubo gastrointestinal.
- 10
2. El dispositivo de la reivindicación 1, que además comprende el accionador.
- 15
3. El dispositivo de la reivindicación 2, en donde el accionador incluye una primera configuración y una segunda configuración, estando el miembro de penetración en el tejido retenido dentro de la cápsula cuando el accionador está en la primera configuración y en donde el miembro de penetración en el tejido es avanzado desde la cápsula y hacia el interior de la pared luminal mediante el movimiento del accionador desde la primera configuración hasta la segunda configuración.
- 20
4. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde el accionador incluye un elemento de liberación que comprende un material configurado para degradarse al ser expuesto a un pH seleccionado, preferentemente en donde el pH es superior a aproximadamente 7,4, en el tubo gastrointestinal de manera que al degradarse, el miembro de penetración en el tejido es avanzado hacia el interior de la pared luminal.
- 25
5. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde el accionador comprende un miembro expansible que tiene un estado expandido y no expandido, correspondiendo la primera configuración al estado no expandido y correspondiendo la segunda configuración al estado expandido.
- 30
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el miembro de penetración en el tejido está dispuesto dentro de la cápsula.
- 35
7. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el miembro de penetración en el tejido tiene una forma de aguja o similar a un dardo.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico comprende un pelet o un polvo.
- 40
9. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico comprende una dosis de insulina eficaz desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa.
10. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico 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, preferentemente en donde la incretina comprende péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), un análogo del GLP-1, exenatida, liraglutida, albiglutida, taspoglutida o un polipéptido inhibidor gástrico (GIP).
- 45
11. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico comprende una combinación de agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes o un trastorno de la regulación de la glucosa, preferentemente en donde la combinación comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina y una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una biguanida, o preferentemente en donde la combinación comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de insulina y una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de una incretina.
- 50
12. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el preparado de agentes terapéuticos comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de hormona del crecimiento.
- 55
13. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el preparado de agentes terapéuticos comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de hormona paratiroidea para el tratamiento de la osteoporosis o de un trastorno tiroideo.
- 60
14. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el preparado de agentes terapéuticos comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de un antineoplásico para el tratamiento del cáncer.

15. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el preparado de agentes terapéuticos comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de un antibiótico.
- 5 16. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el preparado de agentes terapéuticos comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto antivírico, preferentemente en donde el compuesto antivírico comprende un inhibidor de la proteasa.
- 10 17. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el preparado de agentes terapéuticos comprende una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto anticonvulsivo, preferentemente en donde el compuesto anticonvulsivo comprende furosemida.

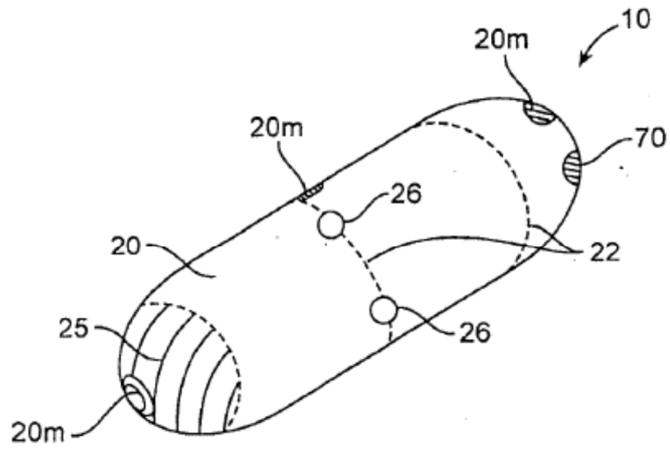


FIG. 1a

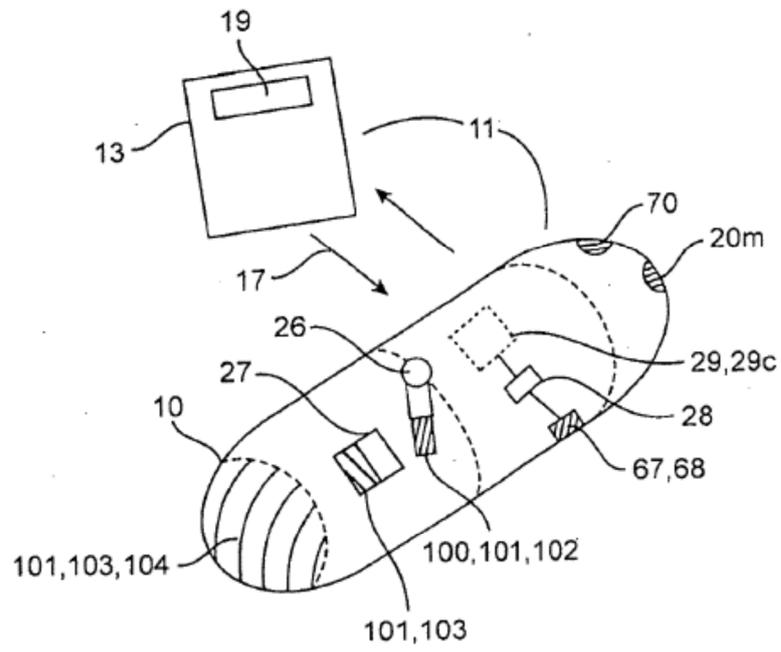


FIG. 1b

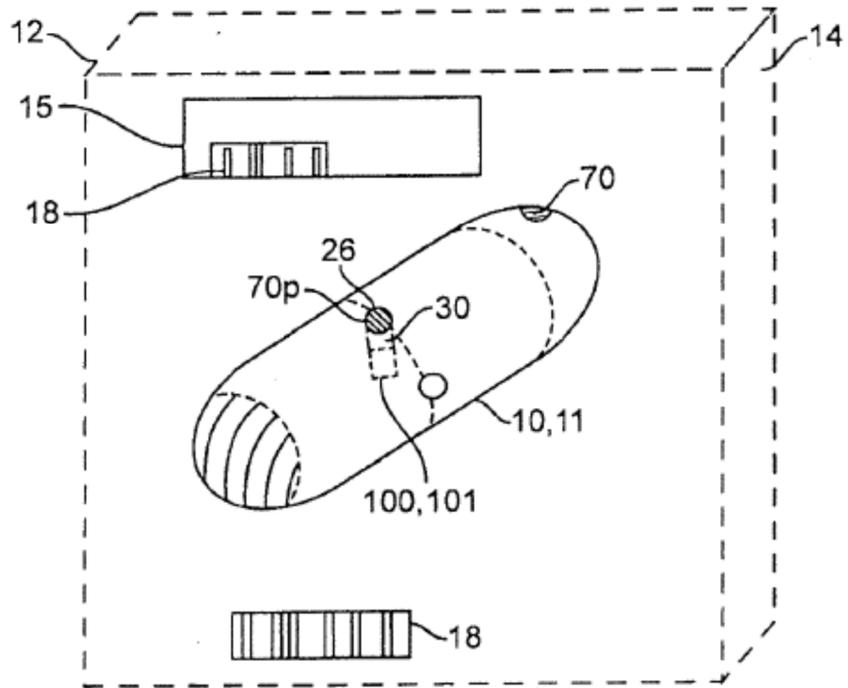


FIG. 1c

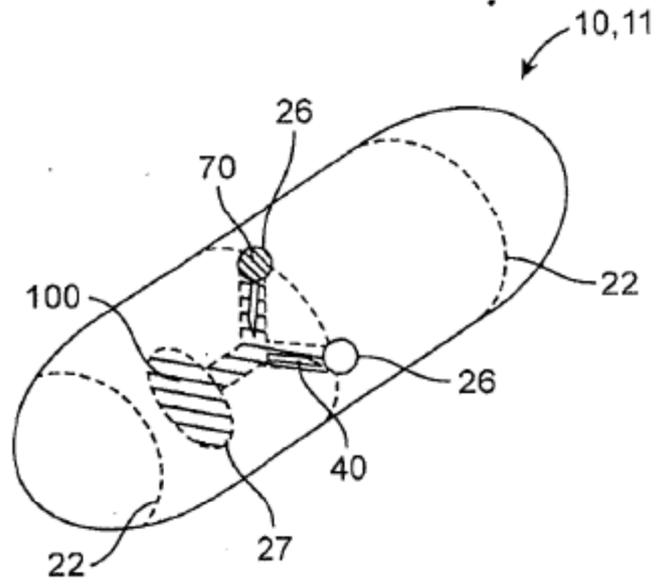


FIG. 1d

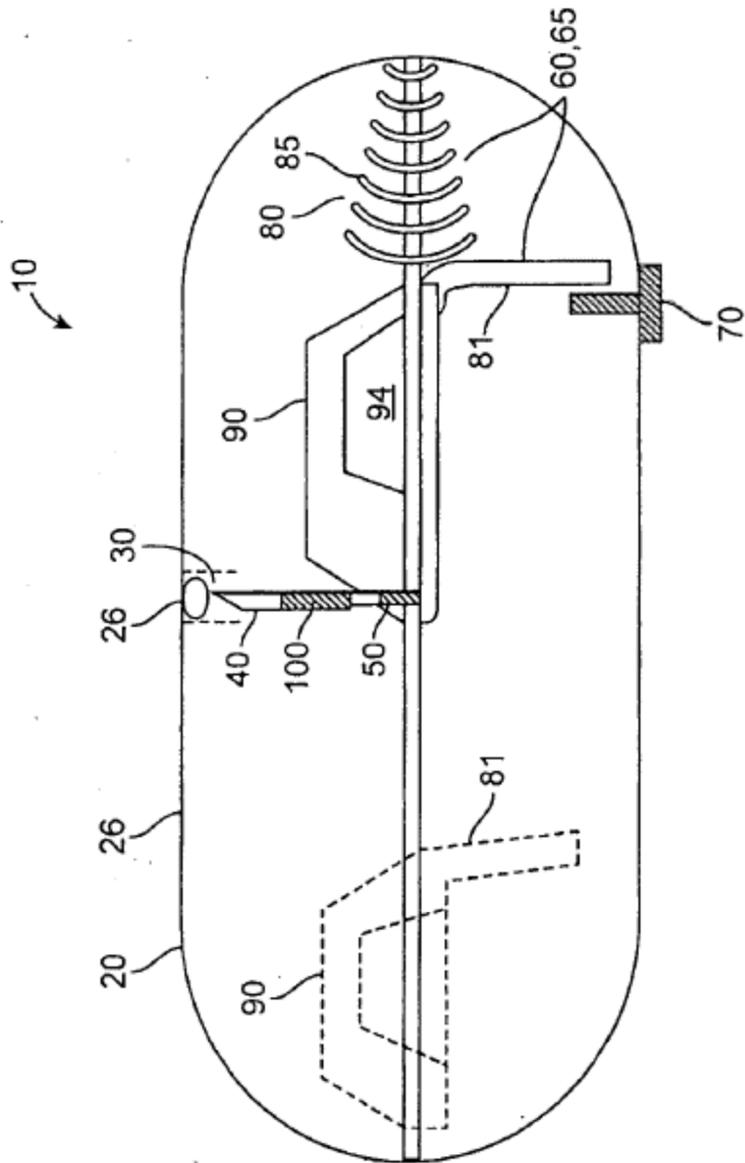


FIG. 2

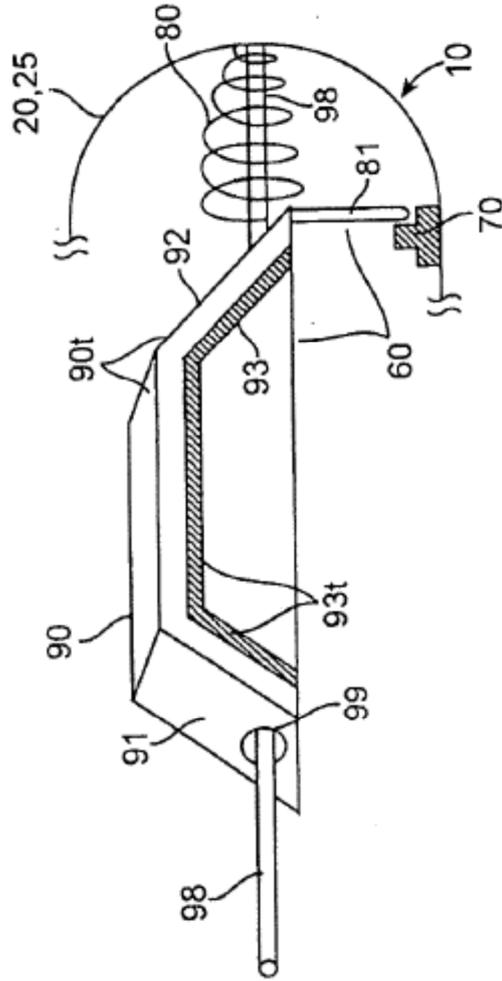


FIG. 3

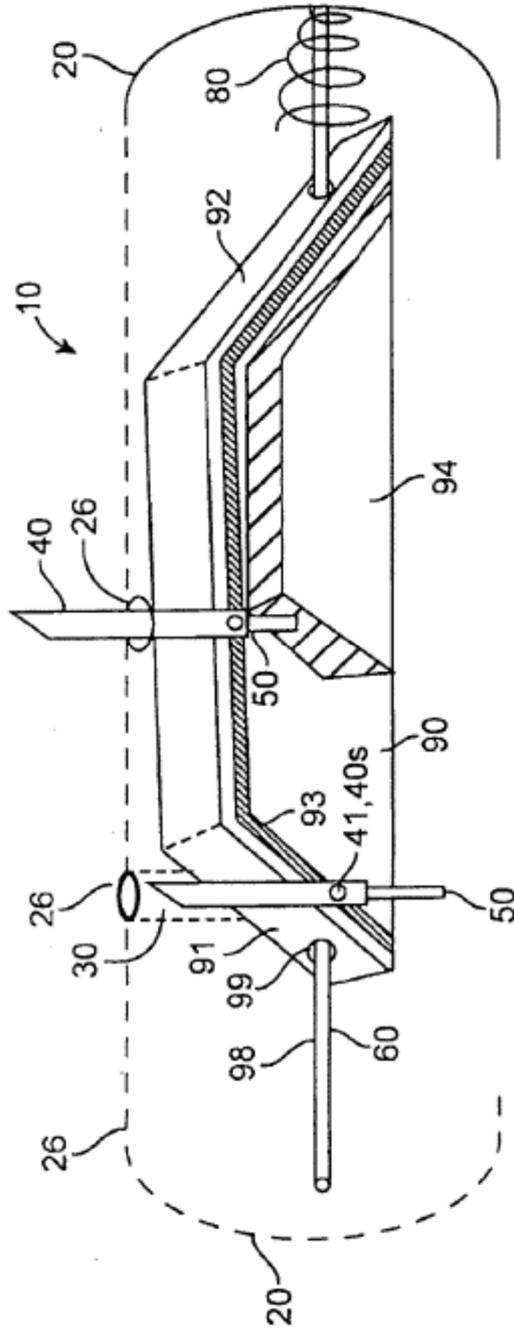


FIG. 4

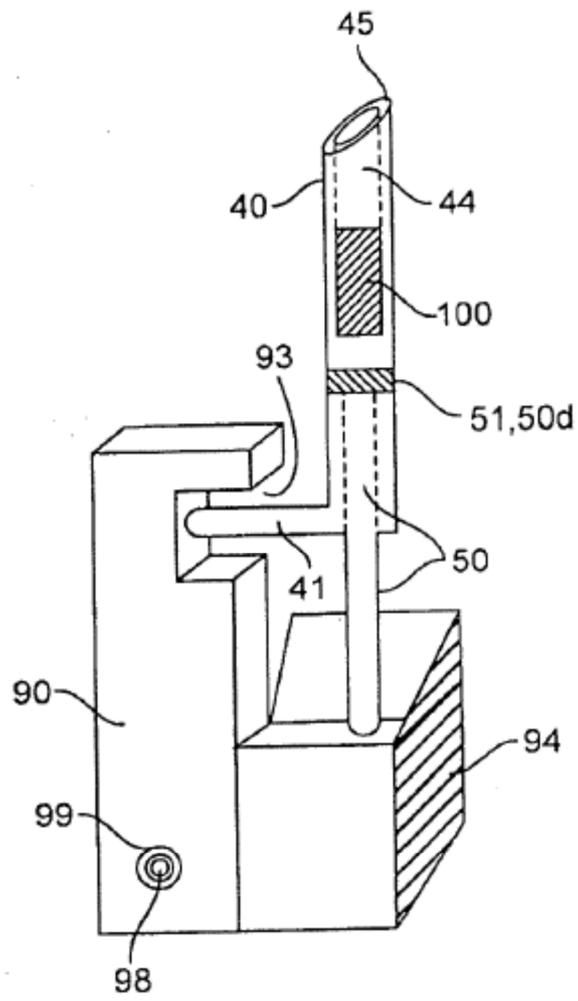


FIG. 5

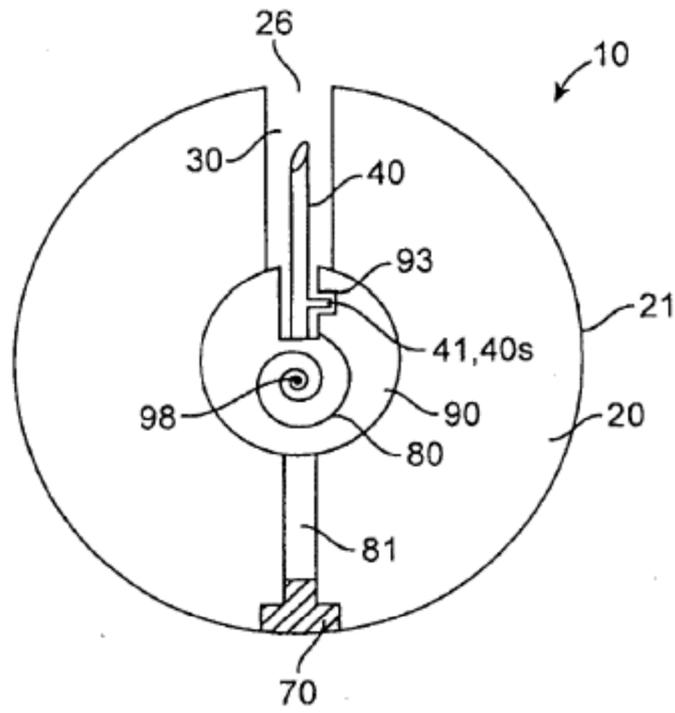


FIG. 6

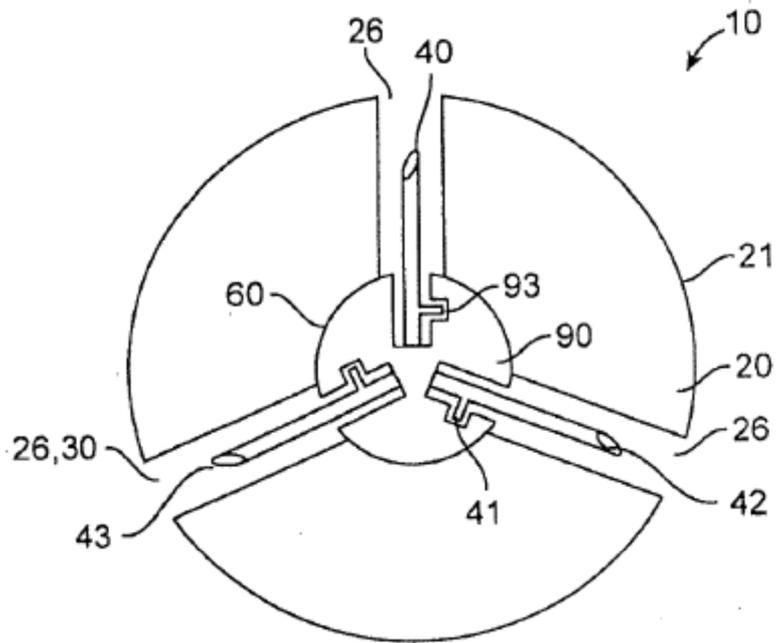


FIG. 7a

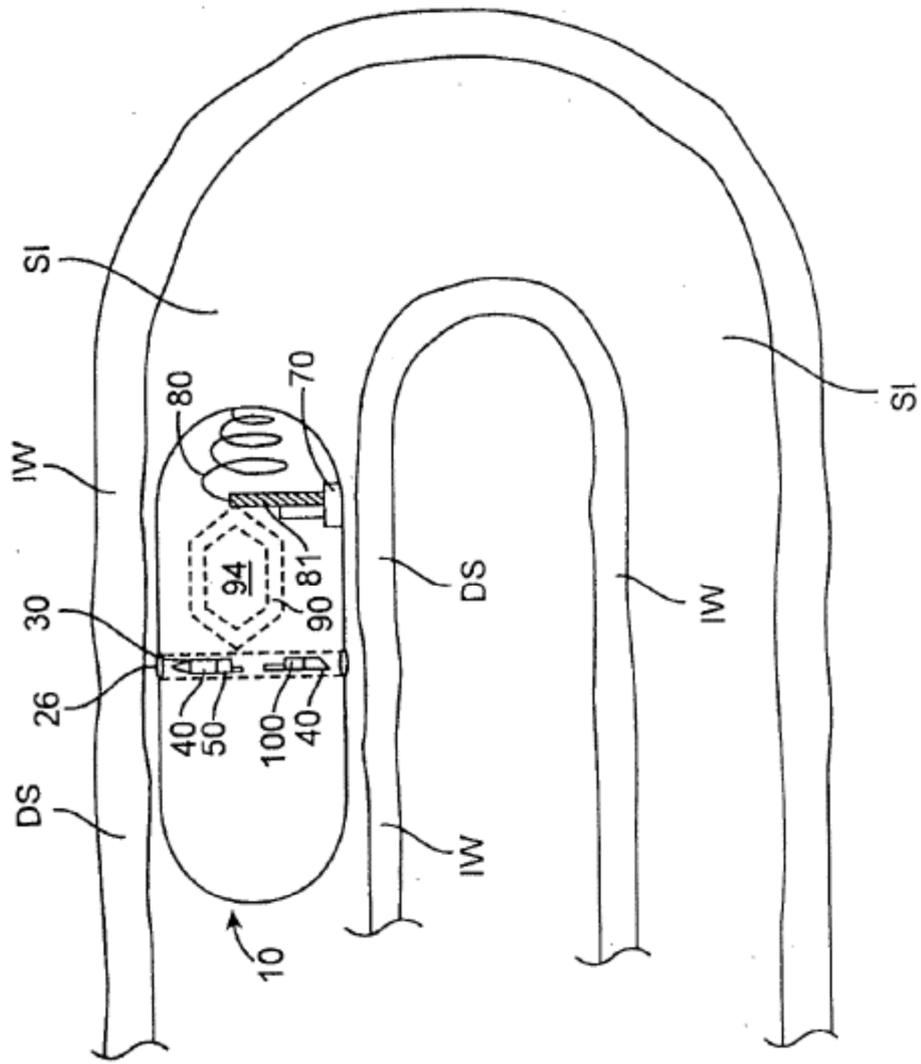


FIG. 8a

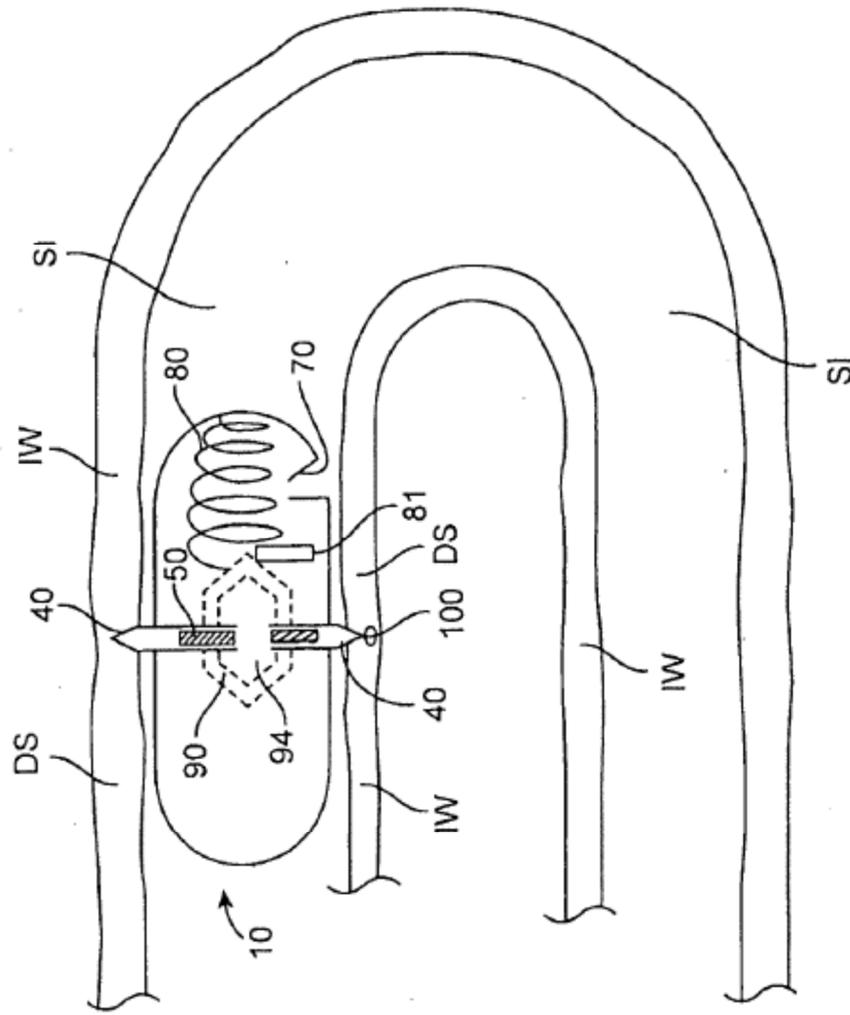


FIG. 8b

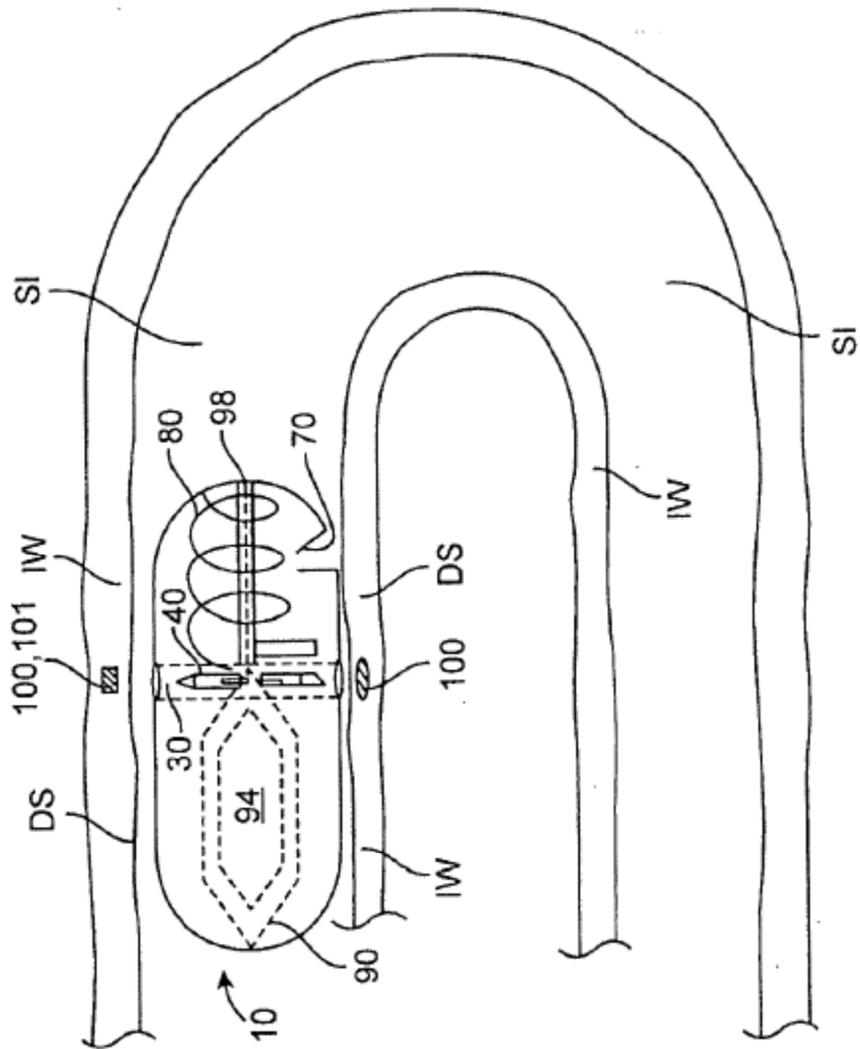


FIG. 8c

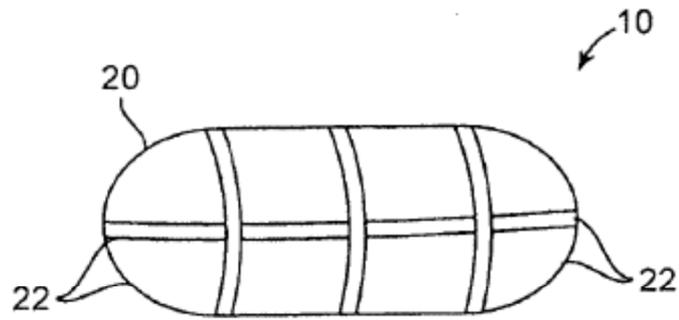


FIG. 9a

Degradación

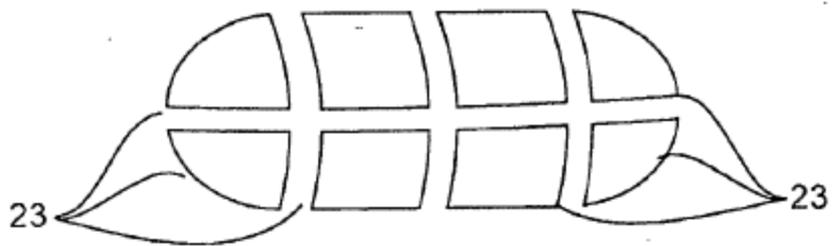


FIG. 9b

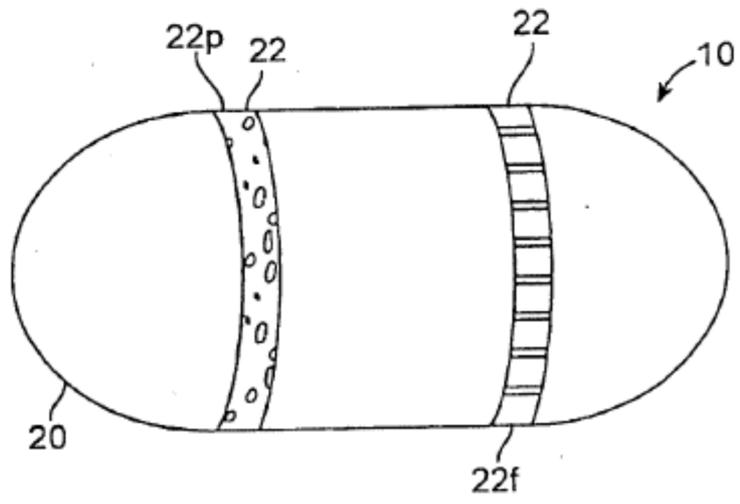


FIG. 10

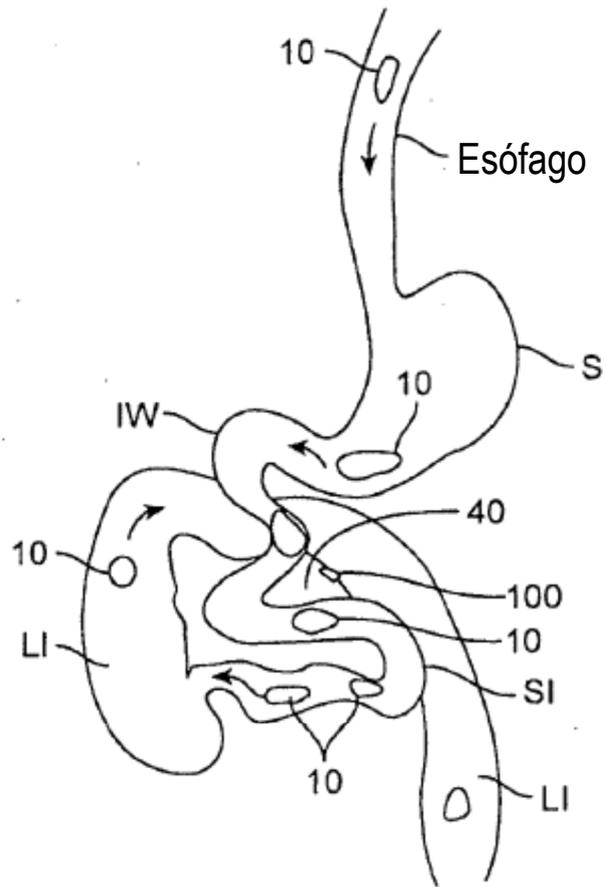


FIG. 11

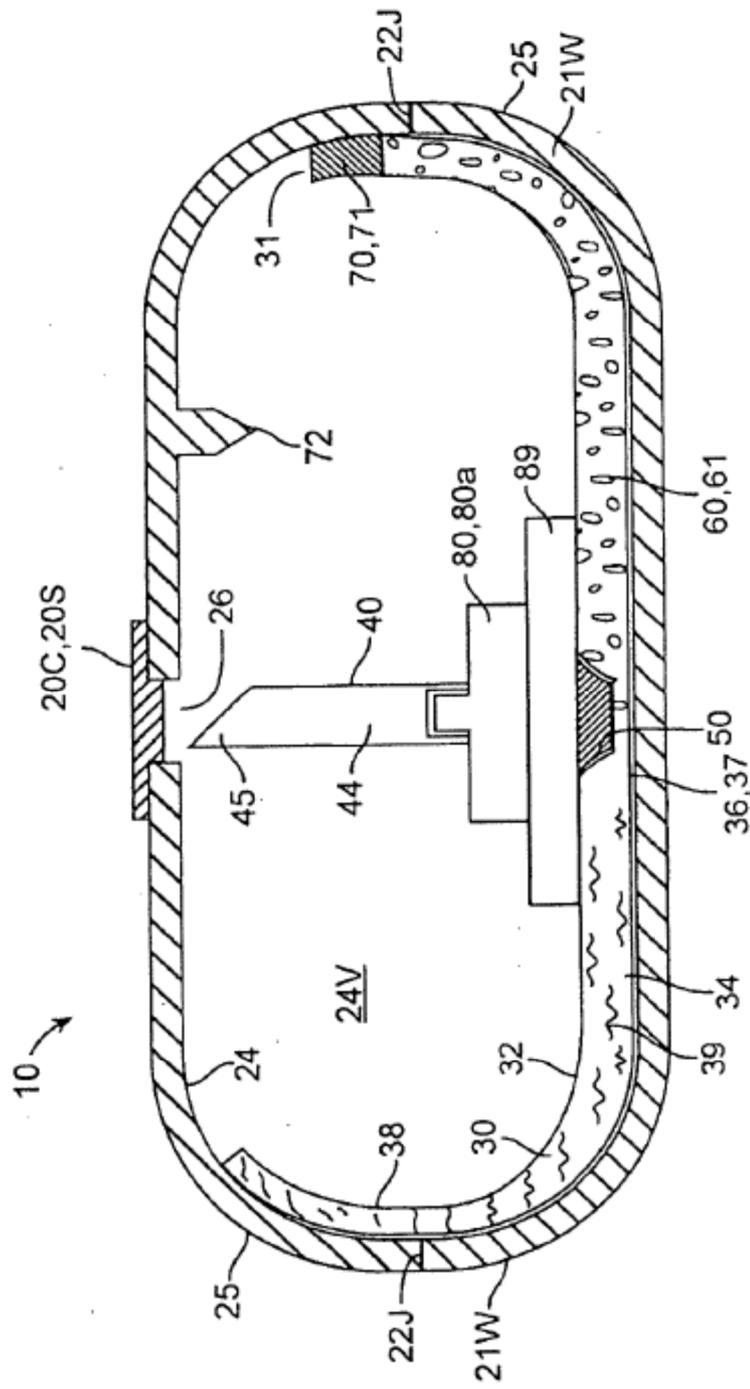


FIG. 12

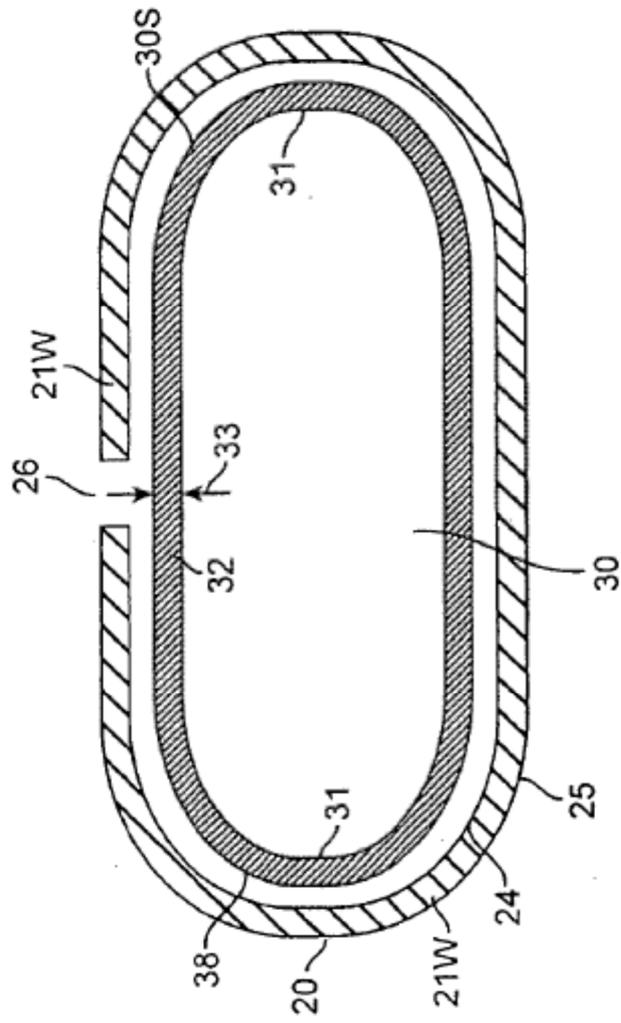


FIG. 13

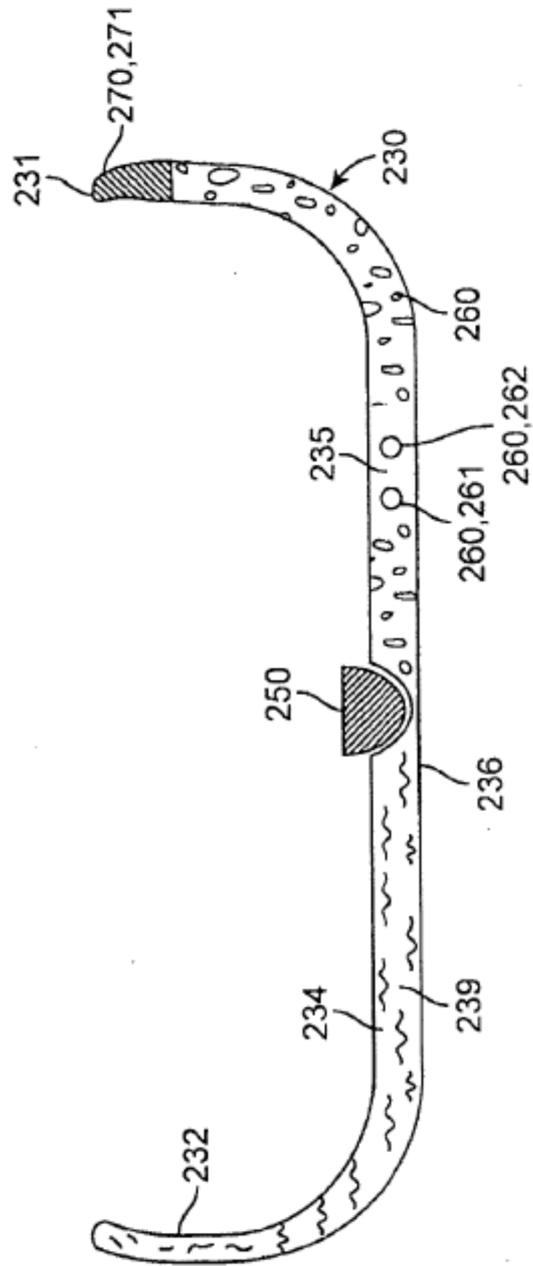


FIG. 14a

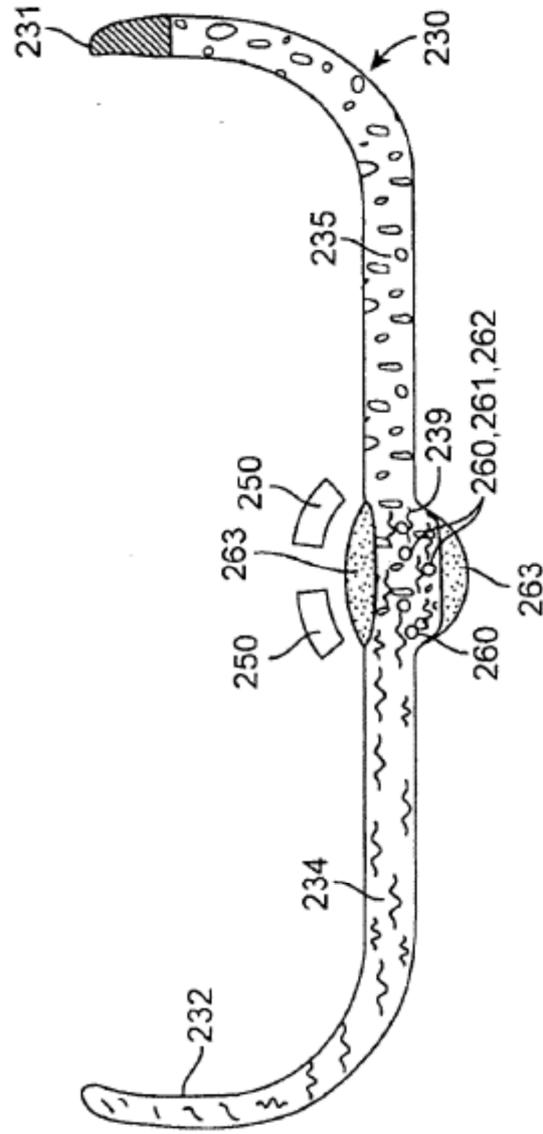


FIG. 14b

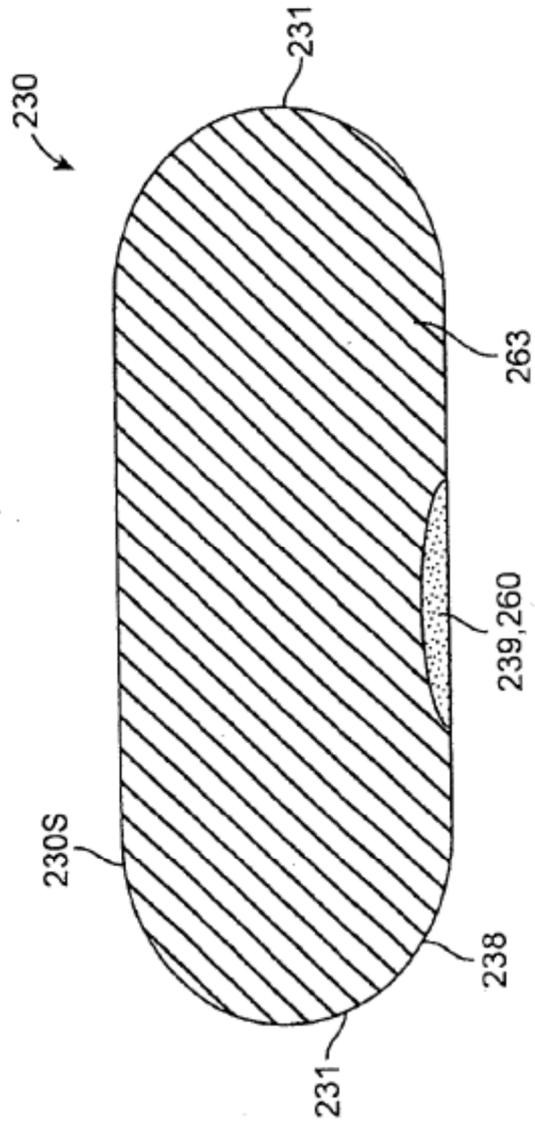


FIG. 14C

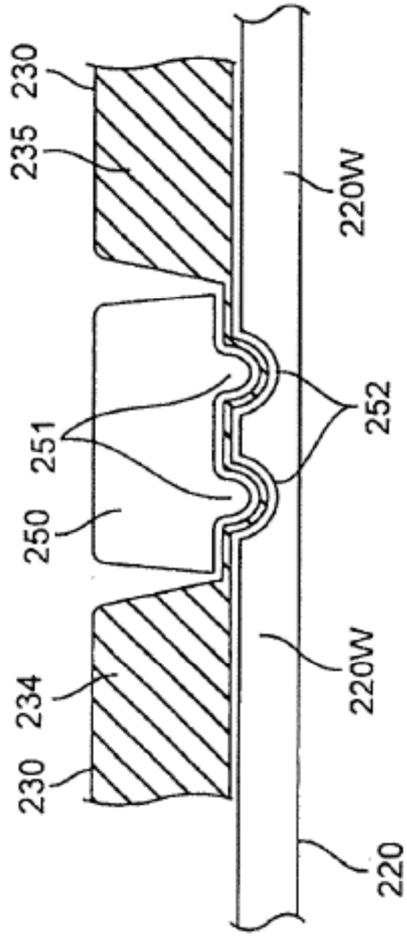


FIG. 15

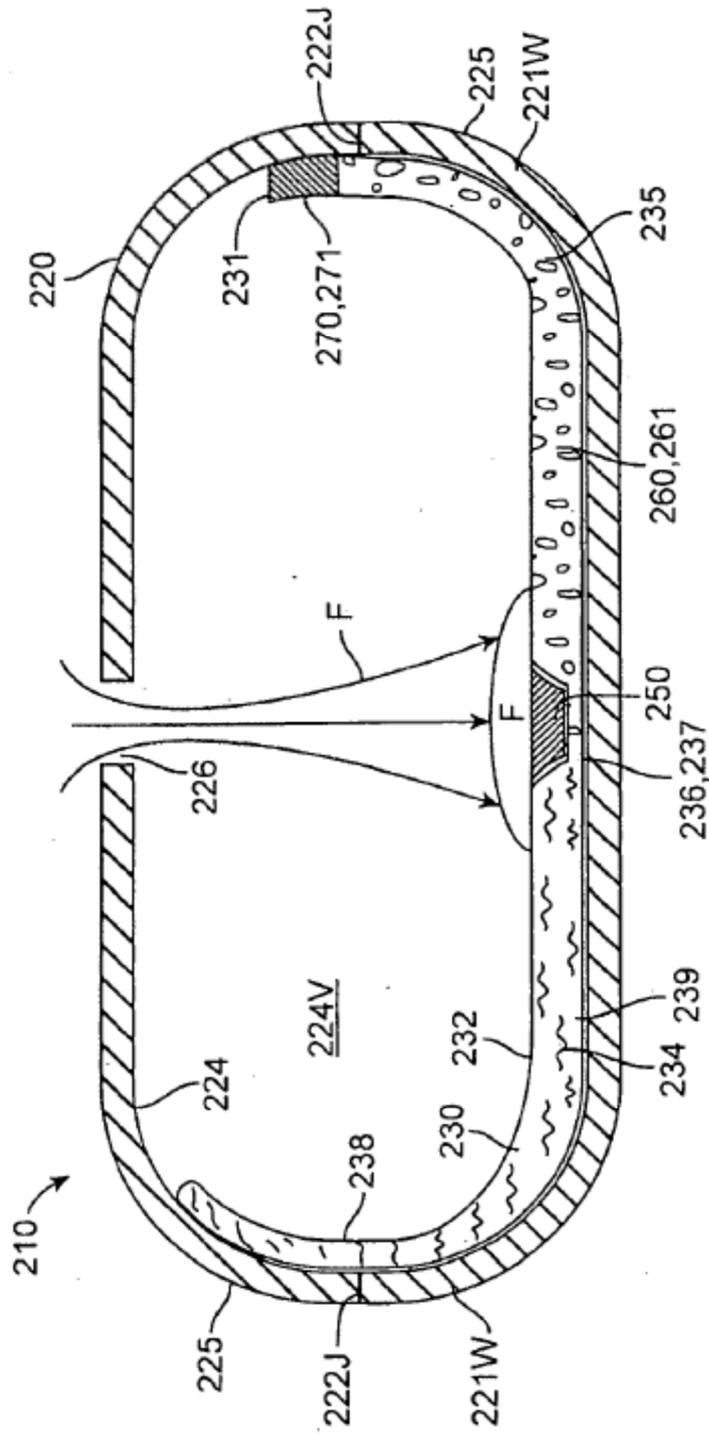


FIG. 16b

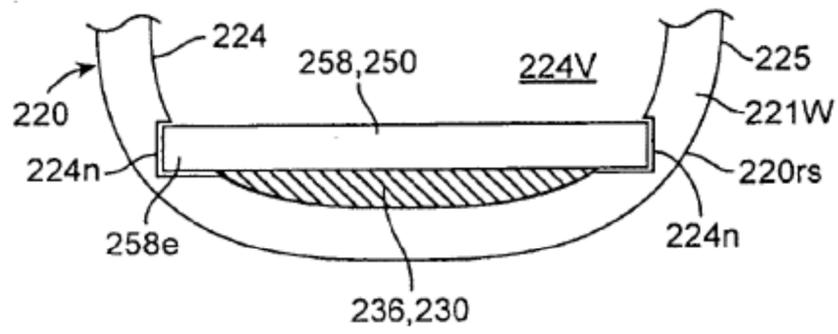


FIG. 17a

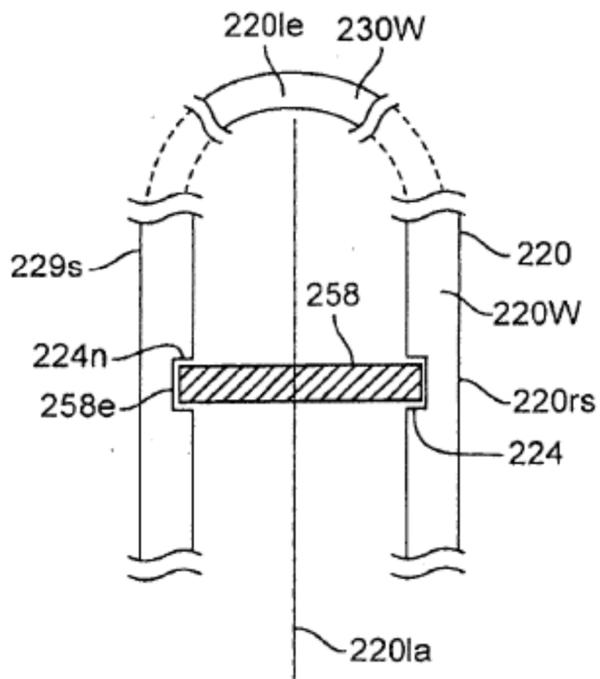


FIG. 17b

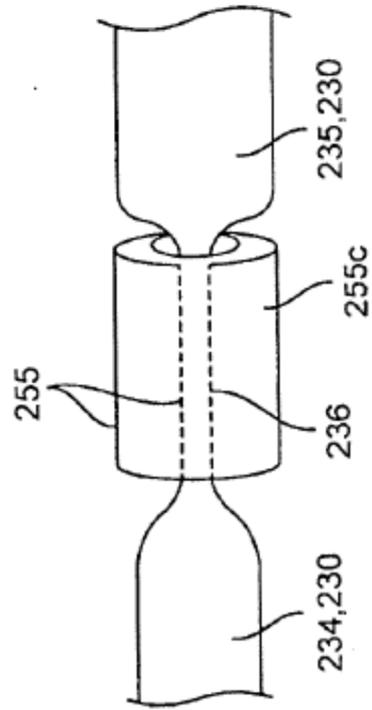


FIG. 18

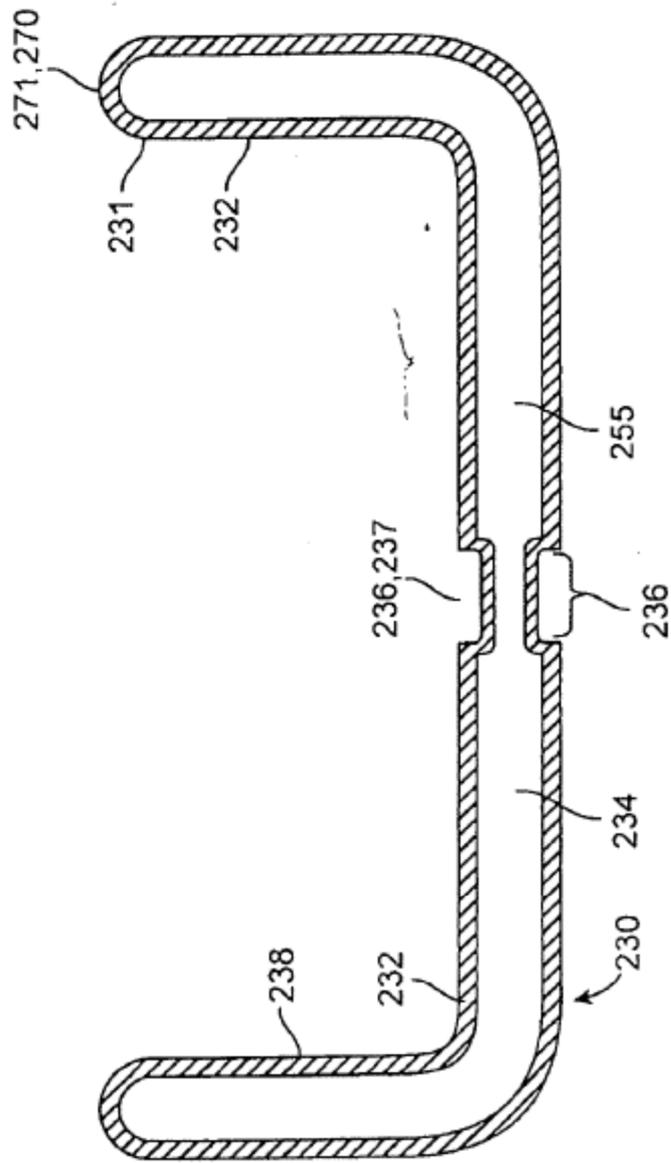


FIG. 19a

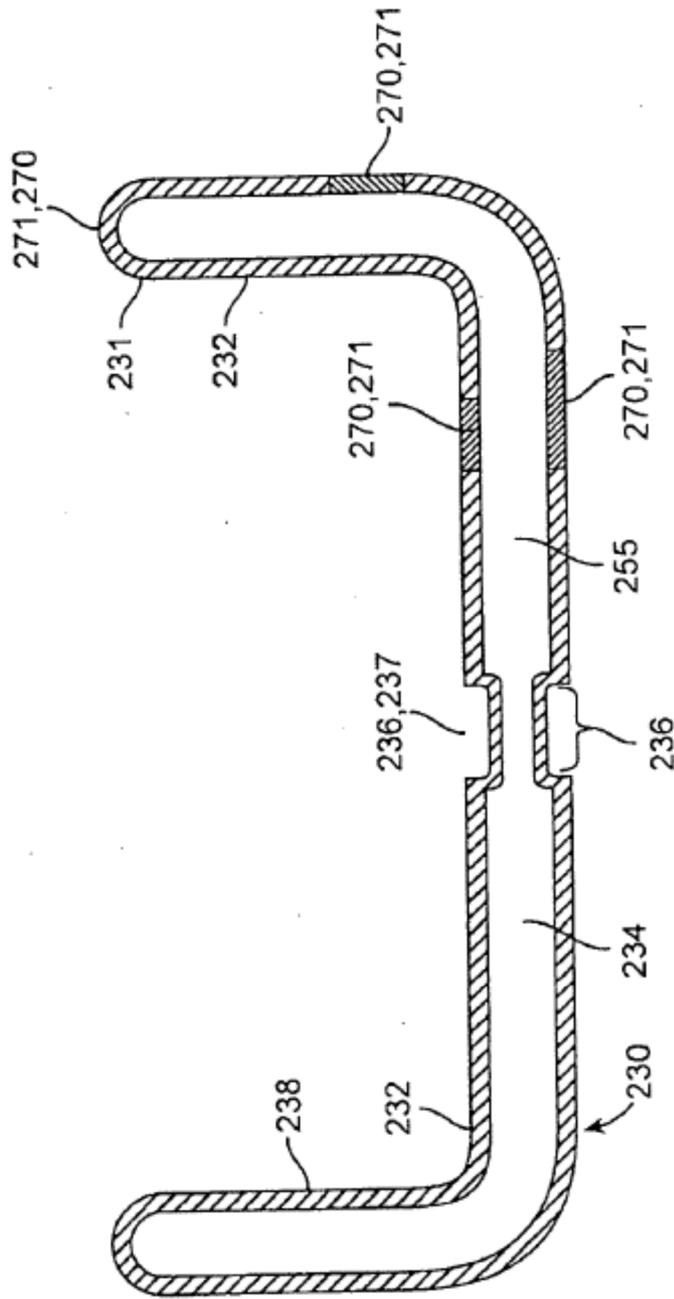


FIG. 19b

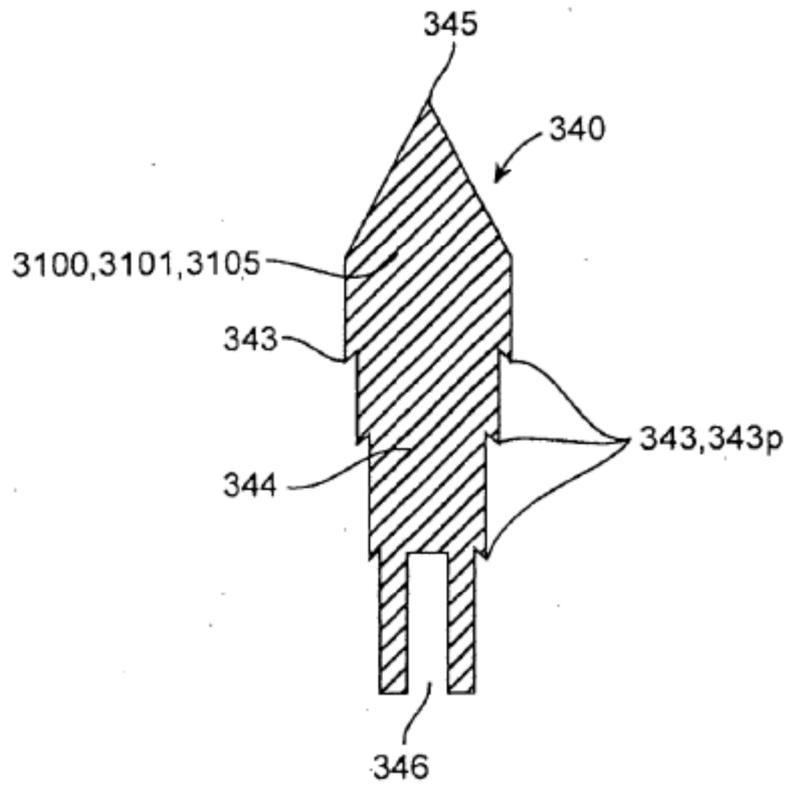


FIG. 20a

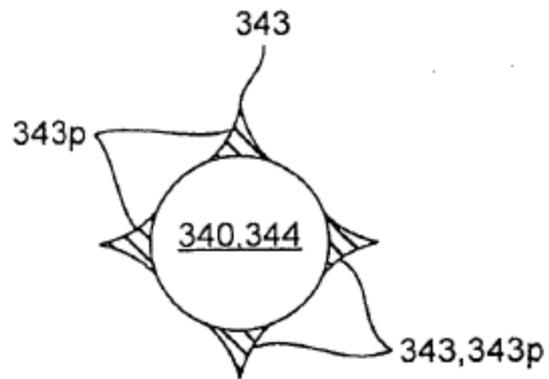


FIG. 20b

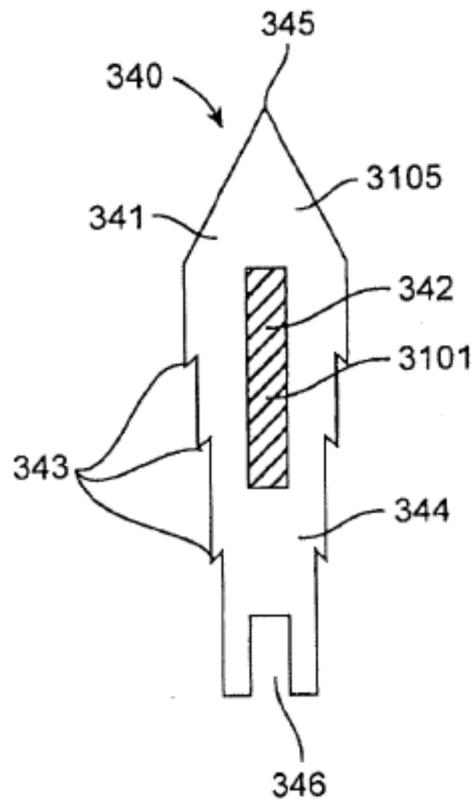


FIG. 20c

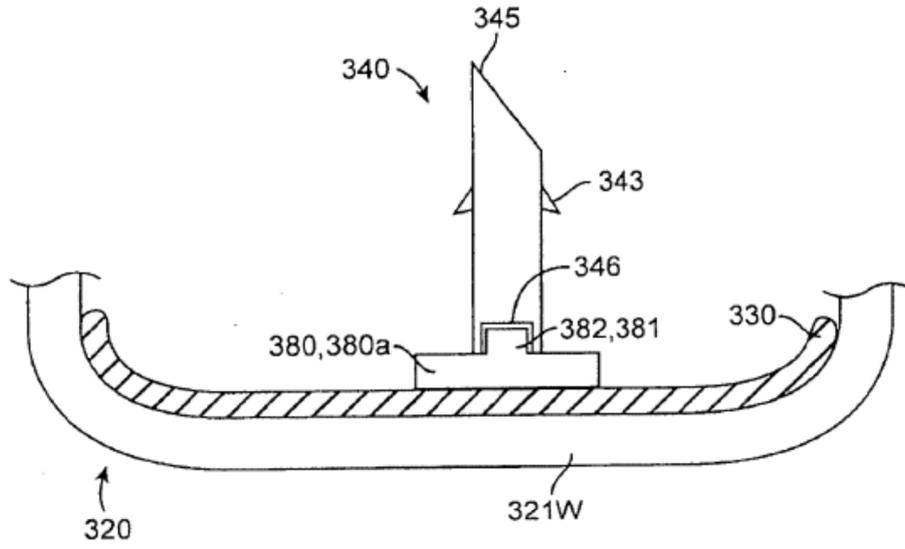


FIG. 21a

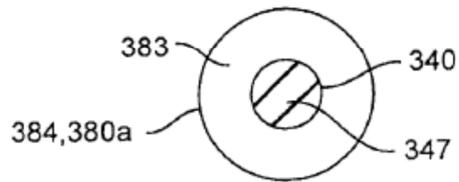


FIG. 21b

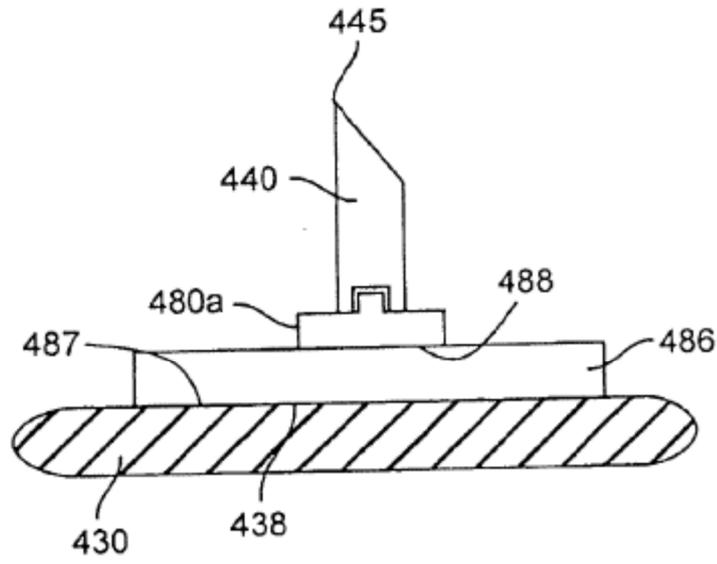


FIG. 22a

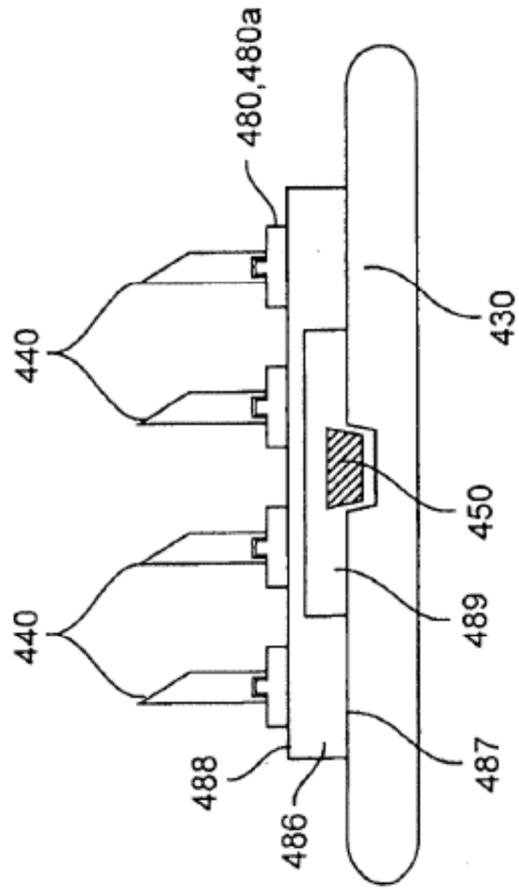


FIG. 22b

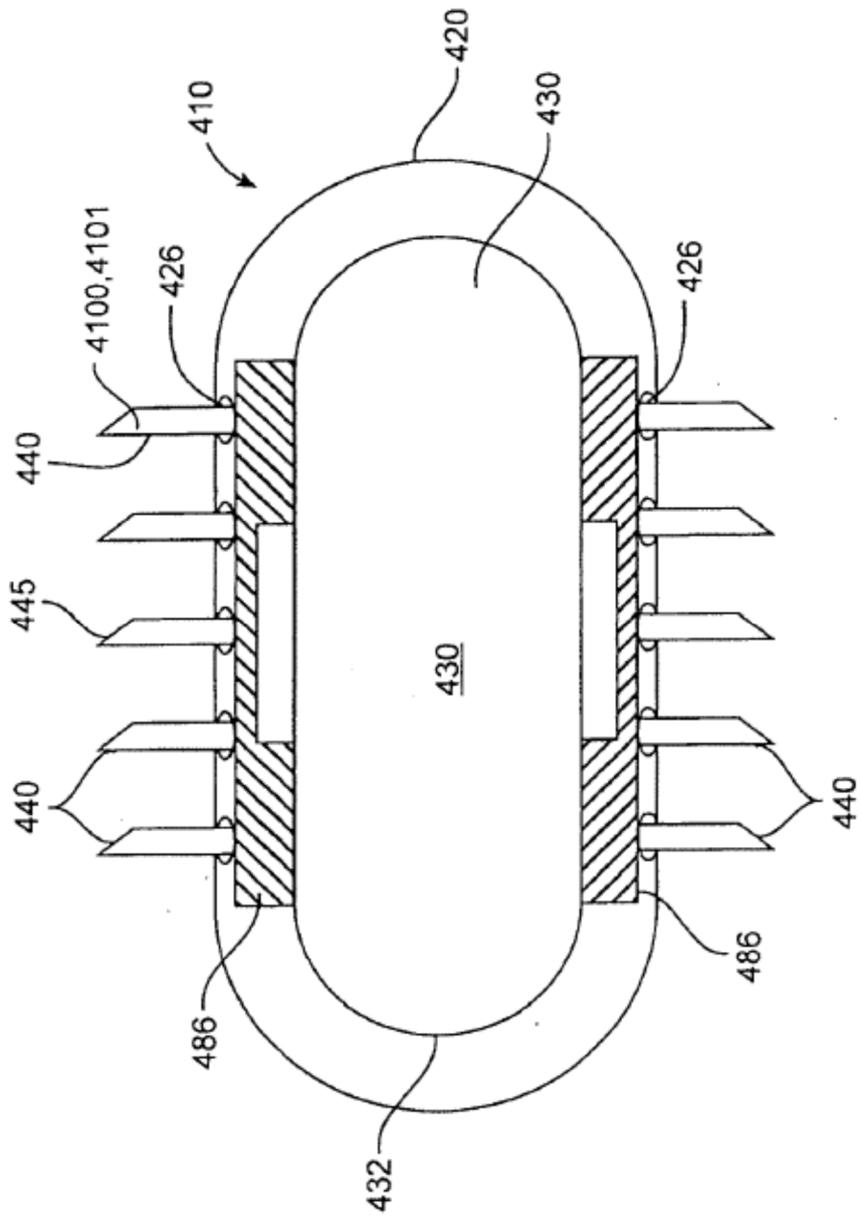


FIG. 23b

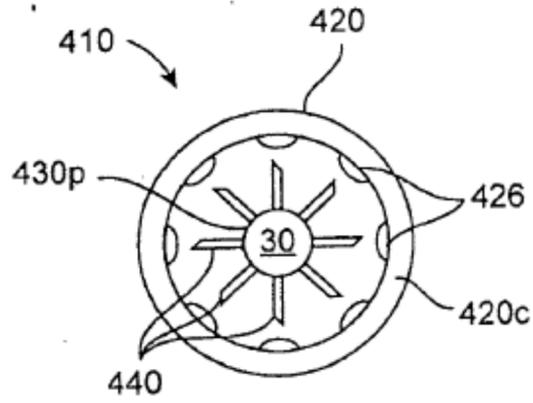


FIG. 24a

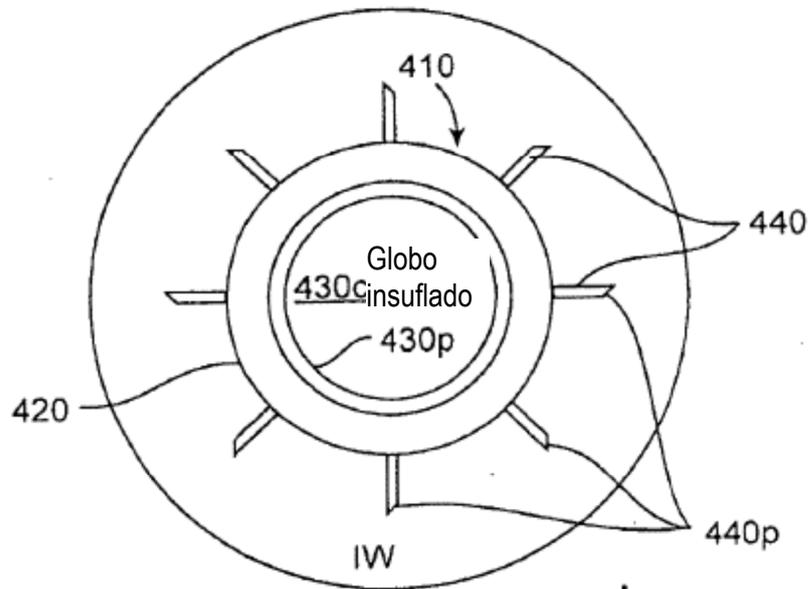


FIG. 24b

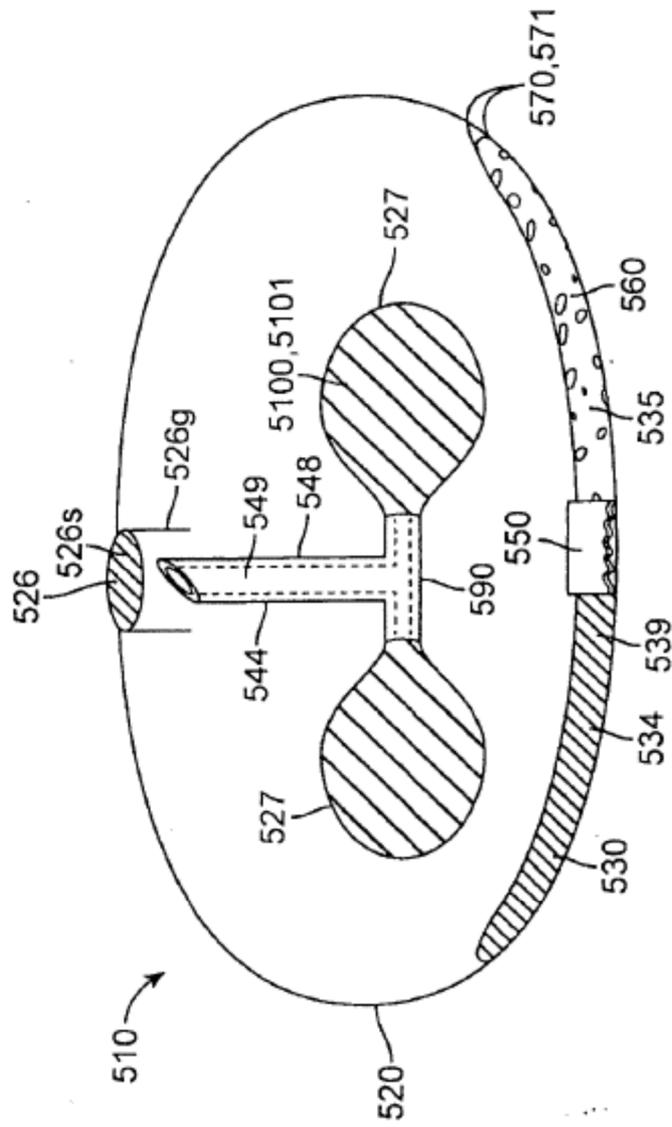


FIG. 25a

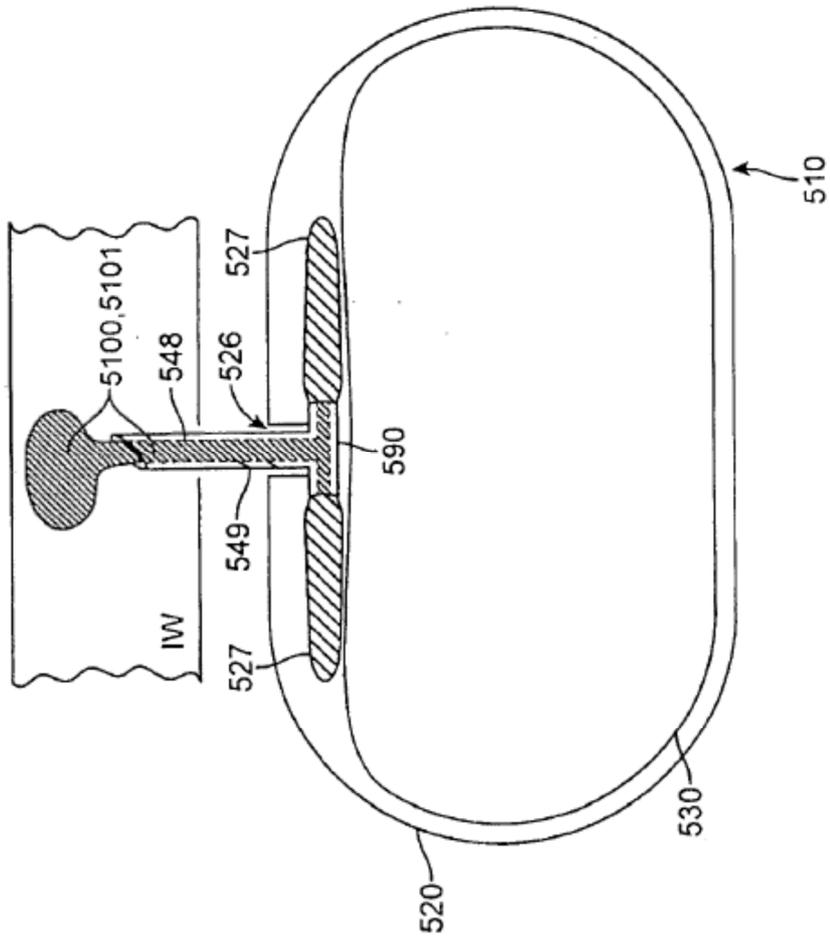


FIG. 25b

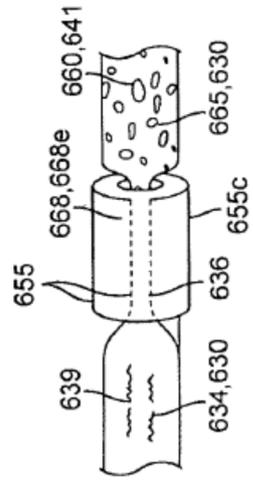


FIG. 27a

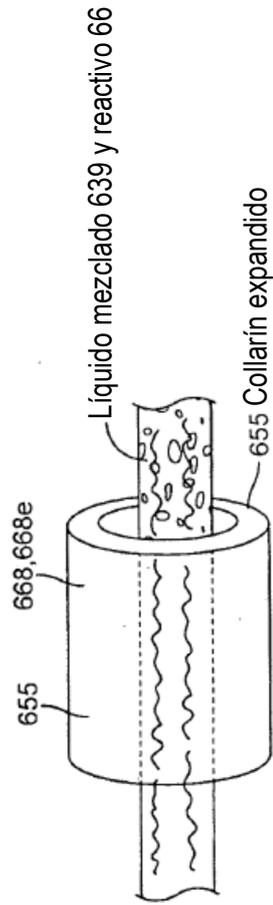


FIG. 27b

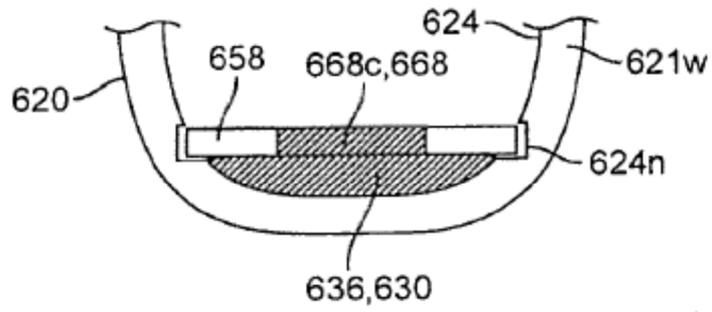


FIG. 28a

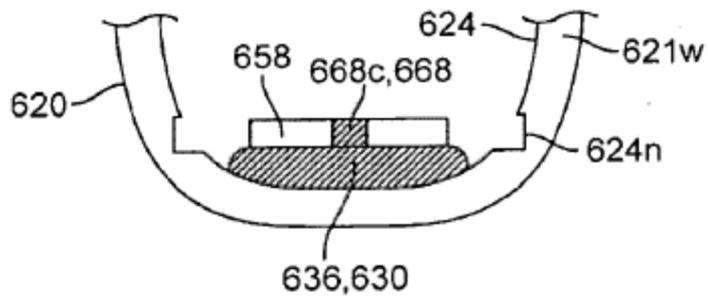
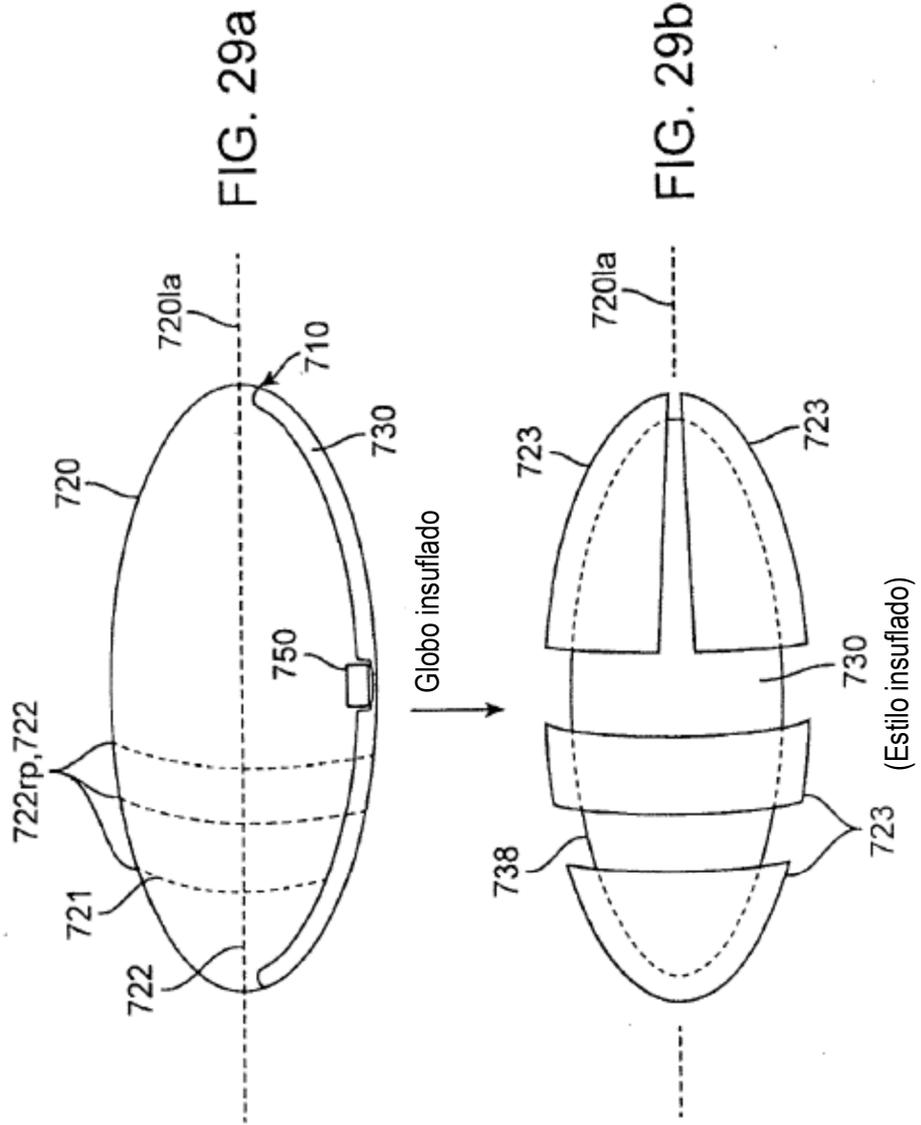


FIG. 28b



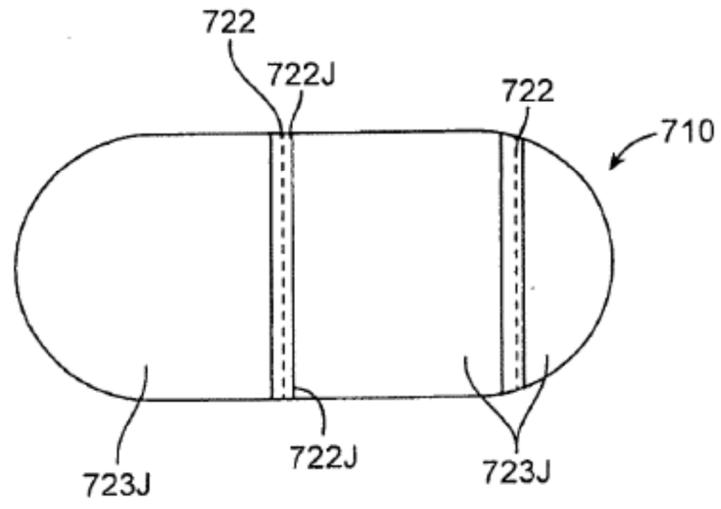


FIG. 30