



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0005724
A61K 9/48 (2006.01) (43) 공개일자 2007년01월10일

(21) 출원번호 10-2006-7023826
(22) 출원일자 2006년11월14일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년11월14일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2005/000301 (87) 국제공개번호 WO 2005/105053
국제출원일자 2005년03월16일 국제공개일자 2005년11월10일

(30) 우선권주장 10/838,072 2004년05월03일 미국(US)
10/901,742 2004년07월29일 미국(US)

(71) 출원인 이-필 파마 리미티드
이스라엘 카에사리아 38900 카에사리아 인터스트리얼 파크 피.오.박스 3583

(72) 발명자 그로스 요시
이스라엘 모샤브 마조르 73160 하노테아 스트리트 10
셀라 요람
이스라엘 라야나나 43204 다비드-엘라자르 스트리트 5
벨스키 지브
이스라엘 하이파 34792 야킨톤 스트리트 39
레브 리나
이스라엘 하이파 34637 하아시프 스트리트 13
골드스테인 다니엘
이스라엘 에프라트 90435 하계펜 스트리트 40

(74) 대리인 박중혁
정삼영
김정욱

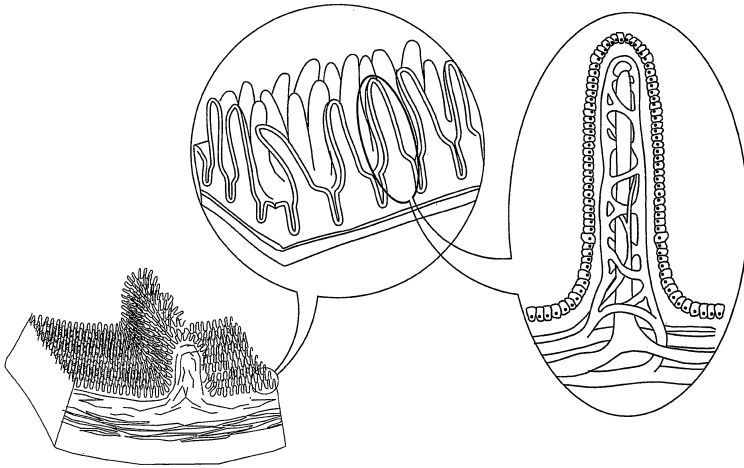
전체 청구항 수 : 총 241 항

(54) 위장관에서의 능동적 약물 송달

(57) 요약

본 발명은 섭취형 캡슐(32)을 포함해 약물 투여 기기(30)에 관한 것으로서, 캡슐(32)에 들어있는 약물(36) 및 환자의 위장관(50) 내에서 캡슐(32)의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 되어 있는 환경 민감 장치(18)로 구성된다. 그 캡슐(32)에는 또한 제 1 및 제 2 전극(16)이 포함되고, 환경 민감 장치(18)의 상태 변화에 따라 제 1 및 제 2 전극(16)을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물(36)의 위장관(50) 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치(14)가 포함된다. 그 밖의 구체에도 기술했다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1.

섭취형 캡슐로 구성되고, 그 캡슐의 구성이

캡슐에 저장되는 약물,

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 환경 민감 장치,

제 1 및 제 2 전극, 및

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 이루어지는 것을 특징으로 하는 약물 투여 기기.

청구항 2.

제 213 항에 있어서, 펄스에 단상 사각 펄스가 포함되고, 제어 장치는 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 일련의 단상 사각 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 3.

제 213 항에 있어서, 제 1 전극과 제 2 전극이 스테인레스강으로 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 4.

제 213 항에 있어서,

환경 민감 장치가 위장관 내에서 캡슐이 이동한 거리의 표시를 탐지하도록 되어 있는 센서로 구성되어 있고,

환경 민감 장치가 그 거리에 따라 상태를 변화시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 5.

제 213 항에 있어서, 환경 민감 장치가 위장관 이미지를 찍도록 만든 카메라를 포함하고, 제어 장치는 카메라가 찍은 이미지에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 6.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 특성에 캡슐 주위의 온도가 포함되고, 환경 민감 장치에 온도 센서가 포함되고, 제어 장치는 온도 센서가 탐지한 온도에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 7.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 특성에 캡슐 주위의 pH가 포함되고, 환경 민감 장치에 pH 센서가 포함되고, 제어 장치는 pH 센서가 탐지한 pH에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 8.

제 213 항에 있어서, 환경 민감 장치에 위장관 특성을 탐지하도록 만든 센서가 포함되고, 제어 장치는 탐지된 특성에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 9.

제 213 항에 있어서, 제어 장치는:

제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있고,

제 1 전극과 제 2 전극 사이에 이온 영동 전류를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 10.

제 213 항에 있어서, 제어 장치는 최소한 부분적으로 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 선택된 변수를 이용해 일련의 펄스를 구성하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 11.

제 213 항에 있어서, 제어 장치는 최소한 부분적으로 약물의 성질에 따라 선택된 변수를 이용해 일련의 펄스를 구성하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 12.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 중앙 부분이 있고, 이 중앙 부분의 형상은 위장관의 내강 내에서 전류 흐름을 낮추도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 13.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 중앙 부분이 있고, 그 중앙 부분의 지름은 그 중앙 부분이 위장관 상피층과 닿을 수 있도록 되어 있어 위장관 내강 내에서 전류 흐름을 낮추는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 14.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 자체 팽창형 중앙 부분이 있고, 그 중앙 부분은 위장관 내에 있을 때 확장하도록 만들어지고, 그 중앙 부분의 지름은 그 중앙 부분이 위장관 상피층과 닿을 수 있도록 되어 있어 위장관 내강 내에서 전류 흐름을 낮추는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 15.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 제 1 및 제 2 전극 중간에 중앙 부분이 있고, 이 중앙 부분의 바깥면이 소수성 재료로 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 16.

제 213 항에 있어서, 캡슐의 제 1 및 제 2 전극 중간에 중앙 부분이 있고, 이 중앙 부분의 바깥면이 친지질성 재료로 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 17.

제 213 항에 있어서, 환경 민감 장치가 본질적으로 완전히 생물 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 18.

제 213 항에 있어서, 제 1 및 제 2 전극과 제어 장치는 본질적으로 완전히 생물 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 19.

제 1 항 내지 제 18 항 또는 제 212 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐 질량의 최소 80% 이상이 생물 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 캡슐 질량의 최소 95 이상이 생물 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 21.

제 20 항에 있어서, 본질적으로 전체 캡슐이 생물 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 22.

제 1 항 내지 제 18 항 또는 제 212 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서, 환경 민감 장치가 캡슐 표면 위의 코팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, 코팅이 pH 민감 코팅으로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 24.

제 1 항 내지 제 18 항 또는 제 212 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 26.

제 1 항 내지 제 18 항 또는 제 212 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 27.

제 26 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 28.

제 1 항 내지 제 18 항 또는 제 212 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 29.

제 28 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 30.

제 1 항 내지 제 18 항 또는 제 212 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 31.

제 30 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 32.

약물을 저장하게 되어 있는 섭취형 캡슐로 구성되고, 그 캡슐의 구성이

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 환경 민감 장치,

제 1 및 제 2 전극, 및

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 구성된 것을 특징으로 약물 투여 기기.

청구항 33.

제 32 항 또는 제 214 항 내지 제 215 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 34.

제 33 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 35.

제 32 항 또는 제 214 항 내지 제 215 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 36.

제 35 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 37.

제 32 항 또는 제 214 항 내지 제 215 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 38.

제 37 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 39.

제 32 항 또는 제 214 내지 제 215 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 40.

제 39 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 41.

알약에 함유된 약물의 투여를 촉진하기 위한 기기로서, 약물을 함유하지 않는 또는 약물과 단일체로 조립되지 않는 섭취형 하우징으로 구성되며, 그 하우징은:

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 섭취형 환경 민감 장치,

제 1 및 제 2 전극, 및

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 42.

제 217 항에 있어서, 환경 민감 장치가 위장관 내에서 하우징이 이동한 거리의 표시를 탐지하도록 되어 있는 센서로 구성되어 있고,

환경 민감 장치가 그 거리에 따라 상태를 변화시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 43.

제 217 항에 있어서, 환경 민감 장치가 위장관 이미지를 찍도록 만든 카메라를 포함하고, 제어 장치는 카메라가 찍은 이미지에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 44.

제 217 항에 있어서, 환경 민감 장치의 특성에 환경 민감 장치 주위의 체온이 포함되고, 환경 민감 장치에는 온도 센서가 포함되고, 제어 장치는 온도 센서가 탐지한 온도에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 45.

제 217 항에 있어서, 환경 민감 장치의 특성에 환경 민감 장치 주위의 pH가 포함되고, 환경 민감 장치에는 pH 센서가 포함되고, 제어 장치는 pH 센서가 탐지한 pH에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 46.

제 217 항에 있어서, 환경 민감 장치에 위장관 특성을 탐지하도록 만든 센서가 포함되고, 제어 장치는 탐지된 특성에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 47.

제 217 항에 있어서, 환경 민감 장치가 일반적으로 약물 알약에서 약물이 배출되는 예상 시간에 상태를 변화시키도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 48.

제 41 항 내지 제 47 항 또는 제 216 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서, 환경 민감 장치가 하우징 표면 위의 코팅으로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 49.

제 48 항에 있어서, 코팅이 pH 민감 코팅으로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 50.

제 41 항 내지 제 47 항 또는 제 216 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 51.

제 50 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 52.

제 41 항 내지 제 47 항 또는 제 216 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 53.

제 52 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 54.

제 41 항 내지 제 47 항 또는 제 216 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 55.

제 54 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 56.

제 41 항 내지 제 47 항 또는 제 216 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 57.

제 56 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 58.

약물 알약과 함께 사용하는 기기로서,

약물 알약을 기기에 결합하도록 되어 있는 결합 장치,

제 1 및 제 2 전극, 및

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물 알약에 함유된 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 59.

제 219 항에 있어서, 약물 알약에 구입하여 사용 가능한 약물 알약이 포함되며, 결합 장치는 구입하여 사용 가능한 약물 알약을 기기에 결합하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 60.

제 219 항에 있어서, 결합 장치가 접촉제로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 61.

제 58 항 내지 제 60 항 또는 제 218 항 내지 제 219 항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 장치가 최소한 한 개의 전극으로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 62.

제 61 항에 있어서, 일단 약물 알약이 기기에 결합되고 나면 최소한 한 개의 전극이 약물 알약의 일부를 감싸도록 구성되는 기기.

청구항 63.

제 58 항 내지 제 60 항 또는 제 218 항 내지 제 219 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 64.

제 63 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 65.

제 58 항 내지 제 60 항 또는 제 218 항 내지 제 219 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 66.

제 65 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 67.

제 58 항 내지 제 60 항 또는 제 218 항 내지 제 219 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 68.

제 67 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 69.

제 58 항 내지 제 60 항 또는 제 218 항 내지 제 219 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 70.

제 69 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 71.

환자에 대한 약물 투여를 촉진하는 기기로서, 이 기기는 센서 장치 및 섭취형 캡슐을 포함하고,

센서 장치는,

환자의 혈액 순환에서 물질의 농도의 표시를 탐지하도록 만든 센서, 및

표시를 무선으로 전송하도록 만든 무선 송신기로 구성되고,

섭취형 캡슐은,

표시를 수신하도록 만든 무선 수신기,

제 1 및 제 2 전극, 및

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 72.

제 221 항에 있어서, 물질에 약물이 포함되고, 센서가 혈액 순환에서 약물의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 73.

제 221 항에 있어서,

물질에 기준 물질이 포함되고,

센서가 혈액 순환에서 기준 물질의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있고,

제어 장치는 수신된 정보에 따라 각각 위장관 상피층을 통한 기준 물질 및 약물의 통과를 촉진하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 74.

제 221 항에 있어서, 센서가 비침습 외부 센서로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 75.

제 221 항에 있어서, 센서가 침습 센서로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 76.

제 221 항에 있어서, 섭취형 캡슐이 약물을 저장하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 77.

제 221 항에 있어서, 섭취형 캡슐이 약물을 저장하지 않거나 약물과 단일체로 조립되지 않는 기기.

청구항 78.

제 221 항에 있어서, 약물이 약물 알약에 들어있고, 섭취형 캡슐에는 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합하도록 만든 결합 장치가 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 79.

제 221 항에 있어서, 섭취형 캡슐이 위장관 내의 캡슐 상태에 따라 상태를 바꾸도록 되어 있는 환경 민감 장치로 구성되고, 제어 장치는 환경 민감 장치의 상태 변화에 따라 약물의 상피층 통과를 촉진하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 80.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서,

표시에 각각 첫 번째 및 두 번째 시기에 탐지한 각각 첫 번째 및 두 번째 표시가 포함되고,

무선 전송기는 첫 번째 시기 이후 첫 번째 표시를 전송하고 두 번째 시기 이후 두 번째 표시를 전송하고,

제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 첫 번째 및 두 번째 표시에 대해 각각 첫 번째 연속 펄스와 두 번째 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 81.

제 80 항에 있어서, 센서 장치가 첫 번째 시기와 두 번째 시기 사이에 최소 10분의 간격을 두게 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 82.

제 80 항에 있어서, 제어 장치는 최소한 한 개의 표시에 대해 최소한 한 개의 일련의 펄스의 변수를 조절하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 83.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서,

섭취형 캡슐이 캡슐 무선 전송기로 구성되고,

센서 장치가 센서 장치 무선 수신기로 구성되고,

섭취형 캡슐이 캡슐 무선 전송기와 센서 장치 무선 수신기를 통해 무선으로 센서 장치에 캡슐 특성을 알리도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 84.

제 83 항에 있어서, 특성이 캡슐의 위치, 제어 장치의 상태, 위장관의 pH 값, 및 위장관의 온도로 구성된 목록에서 선택되고, 캡슐이 무선으로 센서에 선택된 특성을 알리도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 85.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서, 물질에 화학물질이 포함되고, 이것의 혈중 농도는 약물의 혈중 농도에 따라 영향을 받고, 센서가 혈액 순환에서 화학물질의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 86.

제 85 항에 있어서, 화학물질이 포도당, 성장 호르몬, 및 헤모글로빈 결합 산소로 구성된 목록에서 선택되고, 센서가 혈액 순환에서 선택 화학물질의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 87.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 88.

제 87 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 89.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 90.

제 89 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 91.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 92.

제 91 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 93.

제 71 항 내지 제 79 항 또는 제 220 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 94.

제 93 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 95.

환자에 대한 약물 투여를 촉진하는 기기로서, 이 기기는 센서 장치 및 섭취형 캡슐을 포함하며,

센서 장치는,

환자의 생리학적 변수 표시를 탐지하도록 만든 센서와,

표시를 무선으로 전송하도록 만든 무선 송신기로 구성되며,

섭취형 캡슐은,

표시를 수신하도록 만든 무선 수신기,

제 1 및 제 2 전극, 및

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 96.

제 223 항에 있어서, 표시에 환자 혈압의 표시가 포함되고, 센서가 혈압의 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 97.

제 223 항에 있어서, 표시에는 환자의 심장 관련 변수의 표시가 포함되고, 센서가 심장 관련 변수의 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 98.

제 223 항에 있어서, 표시에는 환자의 활동도 표시가 포함되고, 센서가 활동도 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 99.

제 223 항에 있어서, 표시에 환자의 체온 표시가 포함되고, 센서가 체온 표시를 탐지하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 100.

제 223 항에 있어서, 표시에 환자의 하루 주기 표시가 포함되고, 센서가 하루 주기 표시를 탐지하는 시계 회로로 구성되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 101.

제 95 항 내지 제 100 항 또는 제 222 항 내지 제 223 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 102.

제 101 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 103.

제 95 항 내지 제 100 항 또는 제 222 항 내지 제 223 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 104.

제 103 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 105.

제 95 항 내지 제 100 항 또는 제 222 항 내지 제 223 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 106.

제 105 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 107.

제 95 항 내지 제 100 항 또는 제 222 항 내지 제 223 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 108.

제 107 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 109.

환자에 대한 약물 투여를 촉진하는 기기로서,

제 1 및 제 2 전극, 및

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치로 구성된 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 110.

제 225 항에 있어서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 111.

제 110 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 112.

제 109 항 내지 제 111 항 또는 제 224 항 내지 제 225 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 113.

제 112 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 114.

제 109 항 내지 제 111 항 또는 제 224 항 내지 제 225 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 115.

제 114 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 116.

제 109 항 내지 제 111 항 또는 제 224 항 내지 제 225 항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 장치는 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 117.

제 116 항에 있어서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있는 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 118.

약물 투여를 위한 방법으로서는,

약물이 포함된 섭취형 캡슐을 환자에게 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 특성을 탐지하는 단계,

특성 탐지 결과에 반응하여, 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 119.

제 227 항에 있어서, 펄스에 단상 사각 펄스가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 일련의 단상 사각 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 120.

제 227 항에 있어서,

캡슐의 특성을 탐지하는 단계는 위장관 내에서 캡슐이 이동한 거리의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지고,

약물의 통과를 촉진하는 단계는 그 거리에 따라 약물 통과를 촉진시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 121.

제 227 항에 있어서, 캡슐의 특성을 탐지하는 단계는 위장관 이미지를 찍는 단계로 이루어지고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 찍힌 이미지에 따라 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 122.

제 227 항에 있어서, 캡슐의 특성에 캡슐 주위의 온도가 포함되고, 캡슐의 특성을 탐지하는 단계는 온도를 탐지하는 단계로 이루어지고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 탐지된 온도에 따라 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 123.

제 227 항에 있어서, 캡슐의 특성에 캡슐 주위의 pH가 포함되고, 캡슐의 특성을 탐지하는 단계는 pH를 탐지하는 단계로 이루어지고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 탐지된 pH에 따라 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 124.

제 227 항에 있어서, 캡슐의 특성을 탐지하는 단계는 위장관 특성을 탐지하는 단계로 이루어지고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 탐지된 위장관 특성에 따라 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 125.

제 227 항에 있어서, 약물의 통과를 촉진하는 단계는 일련의 펄스를 가하는 단계, 및 이온 영동법 전류를 가하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 126.

제 227 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 최소한 부분적으로 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 선택된 변수를 이용해 일련의 펄스를 구성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 127.

제 227 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 최소한 부분적으로 약물의 특성에 따라 선택된 변수를 이용해 일련의 펄스를 구성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 128.

제 118 항 내지 제 127 항 또는 제 226 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 129.

제 128 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 130.

제 118 항 내지 제 127 항 또는 제 226 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 131.

제 130 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 132.

제 118 항 내지 제 127 항 또는 제 226 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 133.

제 132 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 134.

제 118 항 내지 제 127 항 또는 제 226 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 135.

제 134 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 60분 내지 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 136.

알약에 함유된 약물을 투여하는 방법으로서,

환자에게 알약을 경구 투여하는 단계,

약물이 들어있지 않는 섭취형 캡슐을 환자에게 경구 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 목표 위치를 탐지하는 단계, 및

목표 위치의 탐지 결과에 반응하여, 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 137.

제 229 항에 있어서, 캡슐의 위치를 탐지하는 단계는 위장관 내에서 하우징이 이동한 거리의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 138.

제 229 항에 있어서, 캡슐의 목표 위치를 탐지하는 단계는 위장관 내에서 이미지를 찍고, 그렇게 찍힌 이미지에 따라 목표 위치를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 139.

제 229 항에 있어서, 목표 위치를 탐지하는 단계는 위장관의 특성을 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 140.

제 136 항 내지 제 139 항 또는 제 228 항 내지 제 229 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 141.

제 140 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 142.

제 136 항 내지 제 139 항 또는 제 228 항 내지 제 229 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 143.

제 142 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 144.

제 136 항 내지 제 139 항 또는 제 228 항 내지 제 229 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 145.

제 144 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 146.

제 136 항 내지 제 139 항 또는 제 228 항 내지 제 229 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 147.

제 146 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 60분 내지 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 148.

약물 투여를 위한 방법으로서는,

약물이 들어있는 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합하는 단계,

환자에게 캡슐을 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 목표 위치를 탐지하는 단계, 및

목표 위치의 탐지 결과에 반응하여, 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 149.

제 231 항에 있어서, 약물 알약에 구입하여 사용 가능한 약물 알약이 포함되며, 결합 단계는 그 구입하여 사용 가능한 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 150.

제 231 항에 있어서, 결합 단계는 접착제를 이용해 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 151.

제 148 항 내지 제 150 항 또는 제 230 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 최소한 두 개의 전극 사이에 전류를 가하는 단계로 이루어지고, 결합 단계는 약물 알약을 최소한 한 개의 전극을 이용해 섭취형 캡슐에 결합시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 152.

제 151 항에 있어서, 최소한 한 개의 전극을 이용해 결합하는 단계는 약물 알약의 일부 주위에 최소한 한 개의 전극을 위치시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 153.

제 148 항 내지 제 150 항 또는 제 230 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 154.

제 153 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 155.

제 148 항 내지 제 150 항 또는 제 230 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 156.

제 155 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 157.

제 148 항 내지 제 150 항 또는 제 230 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 158.

제 157 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 159.

제 148 항 내지 제 150 항 또는 제 230 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 160.

제 159 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 60분 내지 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 161.

환자에 대한 약물 투여를 촉진하는 방법으로서,

환자에게 섭취형 캡슐을 투여하는 단계,

환자의 혈액 순환에서 물질 농도의 표시를 탐지하는 단계,

표시를 무선으로 전송하는 단계,

섭취형 캡슐에서 표시를 수신하는 단계, 및

수신된 표시에 반응하여, 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 162.

제 233 항에 있어서, 물질에 약물이 포함되고, 물질 농도의 표시를 탐지하는 단계는 혈액 순환에서 약물 농도의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 163.

제 233 항에 있어서,

물질에 기준 물질이 포함되고,

물질 농도의 표시를 탐지하는 단계는 혈액 순환에서 기준 물질 농도의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지고,

약물 통과를 촉진하는 단계는 수신된 표시 정보에 따라 각각 기준 물질과 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 164.

제 233 항에 있어서, 표시를 탐지하는 단계는 비침습적으로 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 165.

제 233 항에 있어서, 표시를 탐지하는 단계는 침습적으로 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 166.

제 233 항에 있어서, 섭취형 캡슐에 약물이 포함되고, 섭취형 캡슐을 투여하는 단계는 약물이 들어있는 섭취형 캡슐을 투여하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 167.

제 233 항에 있어서, 섭취형 캡슐을 투여하는 단계는 약물이 들어있지 않고 약물과 단일체로 조립되지 않은 섭취형 캡슐을 투여하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 168.

제 233 항에 있어서, 약물이 약물 알약에 들어있고, 섭취형 캡슐을 투여하는 단계는 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 169.

제 233 항에 있어서, 위장관 내에서 섭취형 캡슐의 특성을 탐지하는 단계로 이루어지고, 약물의 통과를 촉진하는 단계는 탐지된 특성에 따라 약물 통과를 촉진시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 170.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서,

표시에 각각 첫 번째 표시와 두 번째 표시가 포함되고,

표시를 탐지하는 단계는 각각 첫 번째 및 두 번째 시기에 첫 번째 및 두 번째 표시를 탐지하는 단계로 이루어지고,

표시를 전송하는 단계는 첫 번째 시기 이후에 첫 번째 표시를 무선으로 전송하고, 두 번째 시기 이후에 두 번째 표시를 무선으로 전송하는 단계로 구성되고,

일련의 펄스를 가하는 단계는 각각 첫 번째 및 두 번째 표시에 따라 첫 번째 및 두 번째 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 171.

제 170 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 최소한 한 개의 표시에 따라 최소한 한 개의 일련의 펄스를 조절하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 172.

제 170 항에 있어서, 각각 첫 번째와 두 번째 시기에 첫 번째와 두 번째 표시를 탐지하는 단계는 첫 번째 시기와 두 번째 시기 사이에 최소한 10분 간격을 두는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 173.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐에 의해 캡슐의 특성이 무선으로 전송되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 174.

제 173 항에 있어서, 특성이 캡슐의 위치, 캡슐의 상태, 위장관의 pH, 및 위장관의 온도로 구성된 목록에서 선택되고, 특성을 무선으로 전송하는 단계는 선택된 특성이 캡슐에 의해 무선으로 전송되는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 175.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서, 물질에 화학물질이 포함되고, 혈중 농도는 약물의 혈중 농도에 영향을 받고, 물질 농도의 표시를 탐지하는 단계는 혈액 순환에서 화학물질 농도의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 176.

제 175 항에 있어서, 화학물질이 포도당, 성장 호르몬, 및 헤모글로빈 결합 산소로 구성된 목록에서 선택되고, 화학물질 농도의 표시를 탐지하는 단계는 혈액 순환에서 선택된 화학물질 농도의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 177.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 178.

제 177 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 179.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 180.

제 179 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 181.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 182.

제 181 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 183.

제 161 항 내지 제 169 항 또는 제 232 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 184.

제 183 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 60분 내지 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 185.

환자에 대한 약물 투여를 촉진하는 방법으로서,

환자에게 섭취형 캡슐을 투여하는 단계,

환자의 생리적 변수의 표시를 탐지하는 단계,

표시를 무선으로 전송하는 단계,

섭취형 캡슐에서 표시를 수신하는 단계, 및

수신된 표시에 반응하여, 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 186.

제 235 항에 있어서, 표시에 환자 혈압의 표시가 포함되고, 표시를 탐지하는 단계는 혈압의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 187.

제 235 항에 있어서, 표시에 환자의 심장 관련 변수의 표시가 포함되고, 표시를 탐지하는 단계는 심장 관련 변수의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 188.

제 235 항에 있어서, 표시에 환자 활동도의 표시가 포함되고, 표시를 탐지하는 단계는 활동도의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 189.

제 185 항 내지 제 188 항 또는 제 234 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서, 표시에 환자 하루 주기의 표시가 포함되고, 표시를 탐지하는 단계는 하루 주기의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 190.

제 189 항에 있어서, 약물에 항혈전 약물이 포함되고, 약물 통과를 촉진하는 단계는 상피층을 통한 항혈전 약물 통과를 촉진시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 191.

제 185 항 내지 제 188 항 또는 제 234 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서, 표시에 환자 체온의 표시가 포함되고, 표시를 탐지하는 단계는 체온의 표시를 탐지하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 192.

제 191 항에 있어서, 약물에 항생제가 포함되고, 약물 통과를 촉진하는 단계는 상피층을 통한 항생제 통과를 촉진시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 193.

제 185 항 내지 제 188 항 또는 제 234 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 194.

제 193 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 195.

제 185 항 내지 제 188 항 또는 제 234 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 196.

제 195 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 197.

제 185 항 내지 제 188 항 또는 제 234 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 198.

제 197 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1 ms의 펄스 지속시간에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 199.

제 185 항 내지 제 188 항 또는 제 234 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 200.

제 199 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 60분 내지 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 201.

약물 투여를 위한 방법으로서,

환자의 위장관에 약물을 투여하는 단계, 및

약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 202.

제 237 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 2 mA 내지 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 203.

제 202 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 204.

제 201 항 내지 제 203 항 또는 제 236 항 내지 제 237 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 205.

제 204 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 206.

제 201 항 내지 제 203 항 또는 제 236 항 내지 제 237 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 207.

제 206 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1 ms의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 208.

제 201 항 내지 제 203 항 또는 제 236 항 내지 제 237 항 중 어느 한 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 209.

제 208 항에 있어서, 일련의 펄스를 가하는 단계는 약 60분 내지 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 210.

섭취형 캡슐로 이루어지며,

그 캡슐은

캡슐에 저장되는 약물,

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 환경 민감 장치,

제 1 및 제 2 전극, 및

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해, 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 위장관 상피층의 약물에 대한 산화질소(NO) 매개 투과성을 증진시키도록 만든 제어 장치로 이루어지는 것을 특징으로 하는 약물 투여 기기.

청구항 211.

약물이 포함된 캡슐형 캡슐을 환자에게 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 특성을 탐지하는 단계, 및

특성 탐지 결과에 반응하여, 캡슐에 의해 약 10 mA 미만의 전류, 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 위장관 상피층의 약물에 대한 산화질소(NO) 매개 투과성을 증진시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 212.

제 1 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 213.

제 212 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 214.

제 32 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 215.

제 214 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 216.

제 41 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 217.

제 216 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 218.

제 58 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 219.

제 218 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 220.

제 71 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 221.

제 220 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 222.

제 95 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 223.

제 222 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 224.

제 109 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 225.

제 224 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 226.

제 118 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 227.

제 226 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 228.

제 136 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 229.

제 228 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 230.

제 148 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 231.

제 230 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 232.

제 161 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 233.

제 232 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 234.

제 185 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 235.

제 234 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 236.

제 201 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 237.

제 236 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 238.

제 210 항에 있어서, 전류에 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 239.

제 238 항에 있어서, 전류에 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 만든 것을 특징으로 하는 기기.

청구항 240.

제 211 항에 있어서, 전류에 약 7 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 7 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 241.

제 240 항에 있어서, 전류에 약 5 mA 미만의 전류가 포함되고, 일련의 펄스를 가하는 단계는 5 mA 미만의 전류에서 일련의 펄스를 가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

관련 출원서에 대한 상호 참조

본 출원서는 다음의 우선권을 주장하며, 다음의 일부 계속 출원이다

(a) 2003년 1월 29일에 출원된 미국 특허 가출원 제60/443,173호의 연속선상에서 "위장관에서 능동적 약물 송달"이란 제목으로 2004년 1월 29일에 출원된 미국 특허 출원 제10/767,663호의 일부 계속 출원으로서 "위장관에서 능동적 약물 송달"이란 제목으로 2004년 5월 3일에 출원된 미국 특허 출원 제10/838,072호 및

(b) '173 가출원의 연속선상에서 '663 출원의 일부 계속 출원인 '072 출원의 일부 계속 출원으로서 2004년 7월 29일에 출원된 미국 특허 출원 제10/901,742호.

상기의 모든 출원은 본 특허 출원서의 특허권자에게 권한이 부여되었고, 이 문서에 참조 병합되어 있다.

기술 분야

본 발명은 위장관 약물 송달 시스템에 관한 것으로서, 특히 위장 벽을 통한 약물의 흡수를 촉진하는 섭취형 약물 송달 촉진 시스템에 관한 것이다.

배경기술

체순환으로의 약물(또는 약물 전구물질) 흡수는 약물의 물리화학적 특성, 그 약물의 조제물, 경구 투여나 직장 항문 투여, 국소 투여, 흡입, 정맥 투여 등의 투여 경로에 따라 결정된다. 경구 투여에는 삼키기, 씹기, 빨기 뿐만 아니라 잇몸과 볼 사이에 약물을 넣는 볼 투여, 혀 아래에 약물을 놓은 혀 밑 투여가 있다. 흡수를 위해서는 반드시 약물이 용해되어야 한다.

내환경으로의 경구 투여 약물의 흡수는 대부분 소장에서 이루어진다. 소장의 안벽은 견고 연결된 상피세포의 층으로 구성되어 있다. 소장의 내강에서 내환경으로 통과되고 그곳에서 체순환으로 들어가기 위해서는 용해된 약물이 반투과성 상피 세포 막을 통과하거나, 상피세포 사이의 견고 연결을 통과해야 한다. 작은 지용성 분자를 제외하고는 세포를 횡단하는 통과 속도는 일반적으로 낮다. 또한 견고 연결(tight junction)은 일반적으로 대부분의 용해된 분자의 통과를 막는다. 약물은 수동적 확산 또는 기타 자연적으로 발생하는 수송 방식, 예를 들어 수동적 촉진 확산, 능동적 수송, 세포 흡수 작용과 같은 방법에 의해 생체 장벽을 통과할 수 있다. 또는 인공적인 방법으로 약물이 생체 장벽을 통과하도록 할 수도 있다.

수동적 확산에서는 생체 장벽을 가로질러 분포하는 용질의 농도 기울기에 따라 수송이 결정된다. 약물 분자는 체순환에 의해 급격히 제거되기 때문에 투여 지점 부근에서 약물의 혈중 농도는 투여 지점보다 낮고, 이로 인해서 큰 농도 기울기가 생긴다. 약물 확산 속도는 이 기울기에 정비례한다. 약물 확산 속도는 또한 예를 들어, 분자의 지용성 및 크기와 같은 다른 변수에도 영향을 받는다. 세포막은 지질성이기 때문에 지용성 약물은 상대적으로 비지용성 약물보다 확산이 더 빠르다. 마찬가지로 작은 분자는 큰 분자보다 생체 장벽을 더 빠르게 투과한다.

또 다른 자연적으로 발생하는 수송 방식으로는 수동적 촉진 확산이 있는데, 포도당과 같은 특정한 분자에서 나타난다. 운반체 성분이 세포막 외부의 매트릭스 분자와 가역적으로 결합되는 것으로 여겨지고 있다. 운반체-매트릭스 결합은 빠르게 확산해 막을 통과하여 매트릭스를 내부면으로 가져온다. 이러한 과정은 선택성과 포화성으로 특징지어진다. 운반체는 상대적으로 특정한 분자 구조의 매트릭스에 대해서만 작용하며, 이 과정은 운반체의 이용성에 따라 제한된다.

또 다른 자연적으로 발생하는 수송 방식인 능동적 수송은 내인성 물질과 구조가 유사한 약물에만 제한되어 있는 것으로 보인다. 능동적 수송은 선택성과 포화성으로 특징지어지며, 세포의 에너지 소비가 요구된다. 여러 이온, 비타민, 당, 아미노산에서 발생하는 것으로 파악되었다.

또 다른 자연적으로 발생하는 수송 방식으로는 세포가 유체나 입자를 빨아들이는 세포 흡수 작용이 있다. 세포막이 유체나 입자를 감싼 후에 융합하여 소낭을 만드는데, 이 소낭이 나중에 탈착되어 세포 내부로 이동한다. 능동적 수송과 마찬가지로 이 기전에서도 에너지 소비가 필요하다. 단백질 약물의 약물 수송에 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

상기의 내용은 자연적으로 발생하는 수송 방식에 관한 것이다. 이러한 수송 방식이 충분하지 않은 경우, 예를 들어 생체 장벽을 효과적으로 통과할 수 없는 큰 분자와 극성 화합물의 경우, 인공적으로 약물 수송을 일으킬 수 있다.

전기 수송(Electrotransport)은 일반적으로 전기를 가해서 약물(또는 약물 전구물질)이 생체 장벽을 통과하도록 만드는 방법을 일컫는다. 전기 수송 기전으로는 다음과 같이 몇 가지가 알려져 있다.

이온 영동법(Iontophoresis)은 약한 직류(DC)를 약제 용액에 가해서 전기적으로 대전된 이온을 수송시키는 방법이다. 같은 극의 전기 전하는 서로 밀치는 성질이 있기 때문에 양극으로 대전된 약물 분자에 양전류를 가하면 전극에서 멀어지는 방향으로 추진시켜 조직 안으로 수송할 수 있다. 마찬가지로 음전류를 가하면 음극으로 대전된 이온을 조직 안으로 수송할 수 있다. 이온 영동법은 수용성 이온화 약제를 송달하는 효과적이고 빠른 방법이다. 약물 분자 자체가 수용성이 아닌 경우, 수용성 존재를 형성할 수 있는 물질(예를 들어 황산라우릴나트륨(SLS))을 코팅할 수 있다.

전기 삼투법(Electroosmosis)은 전기장을 가해 약물이 막을 통과하도록 만드는 방법이다.

전기 영동법(Electrophoresis)은 전자기장에서 대전물이 이동되는 것을 기본으로 한다. 대전된 이온, 분자, 입자는 전자기장이 가해지면 용액에서 전류를 송달한다. 대전물은 반대 극성의 전극을 향해 이동한다. 연속 전기 영동법에 사용하는 전압은 다소 높다(수 백 볼트).

전기 천공법(Electroporation)은 생체 장벽에 고압 교류(AC) 서지 또는 펄스를 가하는 방법이다. AC 펄스는 생체막에 순간적으로 구멍을 만든다. 이 구멍을 통해 단백질, DNA, RNA, 플라스미드와 같은 큰 분자가 생체 장벽을 통과할 수 있다.

이온 영동법, 전기 삼투법, 전기 천공법은 전기 또는 전자기 추진력으로 확산을 촉진시키는 확산 방법이다. 반면에 전기 천공법은 세포 경계를 따라 생체 장벽에 물리적으로 구멍을 내서 큰 분자가 상피를 통과하도록 만드는 방법이다.

일반적으로 전기 수송 도중에는 상기의 여러 방법이 수동적 확산 및 기타 자연적으로 발생하는 수송 방식과 함께 일어난다. 따라서 전기 수송은 자연적으로 발생하는 수송 방식을 보완하는 상기의 수송 기전 중 최소한 한 가지 또는 이들 수송 기전의 가능한 조합을 일컫는다.

전기 수송에 의한 약물 송달 방식을 이용한 의료 장치는 예를 들어 Donaldson 등의 미국 특허 제5,674,196호, Chien 등의 미국 특허 제 5,961,482호, Weaver 등의 미국 특허 제5,983,131호, Ostrow의 미국 특허 제 5,983,134호, Henley 등의 미국 특허 제6,477,410호 및 Mori 등의 미국 특허 제 6,490,482호 등에 설명되어 있으며, 이들 미국 특허의 명세서에는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

상기의 전기 수송 방법 이외에 전기를 이용하는 다른 약물 송달 기전으로는 초음파 영동법(Sonophoresis) 등이 있다.

초음파 영동법은 즉, 초음파의 적용은 공기 주머니의 성장 및 진동을 유도하는 데, 이것은 공동화라는 현상으로 알려져 있다. 이것이 지방 이중층을 파괴하여 이동성을 향상시킨다. 효과적인 약물 수송을 위해서는 치료 주파수가 아닌, 20 kHz에서 1 MHz 미만 사이의 저주파수를 사용해야 한다. 초음파 영동법 장치는 예를 들어 Mitragotri 등의 미국 특허 제 6,002,961호, 제6,018,678호, 제6,002,961호, Kost 등의 미국 특허 제6,190,315호와 제6,041,253호, Johnson 등의 미국 특허 제5,947,921호, Rowe 등의 미국 특허 제6,491,657호와 제6,234,990호 등에 설명되어 있으며, 이들 미국 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

절제(Ablation)는 약물의 생체 장벽 통과를 촉진시키는 또 다른 방법이다. 절제 기술에는 피하 주사 바늘 등을 이용하는 기계적 절제뿐만 아니라 레이저 절제 또는 저온 절제 또는 고온 절제 또는 마이크로파 절제 또는 고주파 절제 또는 액체 제트 절제 또는 전기 절제가 있다.

Berube 등의 미국 특허 제6,471,696호는 약물 송달 장치로 사용할 수 있는 마이크로파 절제 카테터에 관해 기술하고 있다. Marchitto 등의 미국 특허 제6,443,945호는 레이저 절제를 이용한 약물 송달 장치에 관해 기술하고 있다. Narula의 미국 특허 제4,869,248호는 약물 투여를 위한 국소 고온 절제 카테터에 관해 기술하고 있다. Avrahami의 미국 특허 제 6,148,232호 및 제5,983,135호는 전기 절제를 이용한 약물 송달 시스템에 관해 기술하고 있다. 이들 미국 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

경구 약물 투여는 일반적인 약물 송달 경로이다. 경구 투여된 약물의 생체 이용률, 즉 약물이 목표 조직으로 송달되어 이용되는 정도는 약물 용해도, 위장관에서의 약물 분해도, 약물 흡수율에 따라 결정된다.

약물 용해도는 약물이 염인지, 결정체인지, 수화물인지에 따라 영향을 받는다. 용해도를 개선하기 위해서 제조시에 붕괴제 및 기타 부형제, 예를 들어 희석제, 유허제, 계면 활성제(약물의 젖음성, 가용성, 분산성을 증가시켜 용해속도를 높이는 물질), 결합제, 또는 분산제가 종종 첨가된다.

위장관에서는 위장관 분비물, 낮은 pH 값, 분해 효소에 의해 약물이 분해된다. 내장 pH는 위장관을 따라 달라지므로 약물은 여러 pH 값에 견딜 수 있어야 한다. 혈액, 음식물, 점액, 담즙과의 상호 작용도 약물에 영향을 미칠 수 있다. 약물에 영향을 미칠 수 있고 생체 이용률을 낮출 수 있는 반응으로는 (a) 예를 들어 테트라사이클린과 다가 금속 이온 사이의 복합체 형성; (b) 위산 또는 소화 효소의 가수 분해, 예를 들어 페니실린 및 클로람페니콜 팔미트산염 가수분해; (c) 장 벽에서의 연결, 예를 들어 이소프로테레놀의 황연접; (d) 디곡신 및 콜레스티라민 등의 다른 약물과의 흡착; (e) 내장의 미생물 무리에 의한 대사가 있다.

경구 투여한 약물의 흡수는 위장관 상피세포에서 약물의 생체 장벽 통과와 관련이 있다. 장 표피는 약물 흡수를 저지하는 특성이 있다. 도 1에 나타난 것처럼 소장 장표피는 장용모라고 부르는 손가락처럼 생긴 수 많은 돌출물로 이루어져 있다. 이것들은 미세융모로 덮여 있는 원주상피로 감싸여 있다. 미세 융모를 따라 분포하는 상피세포는 폐쇄대라고 부르는 견고 연결에 의해 서로 강하게 결합되어 있다. 이러한 견고 연결은 장 내강으로부터 인체의 내환경을 밀봉한다. 인체에서 견고 연결 사이의 틈새의 크기는 빈 창자에서 약 8nm, 돌창자와 잘록창자에서 약 0.3 nm이다. 따라서 지름이 약 11.5 옴스트롬보다 큰 입자 및/또는 수 천 달톤 크기의 입자는 그러한 틈새를 통과할 수 없다.

전반적으로 낮은 인체 이용률은 수용성이 낮고 천천히 흡수되는 약물을 경구 투여하는 경우에서 가장 흔히 나타난다. 위장관에서의 불충분한 시간도 낮은 인체 이용률의 또 다른 일반적인 원인이다. 섭취된 약물은 전체 위장관에 1-2일까지만 노출되고, 소장에는 불과 2-4시간 동안 노출된다. 약물이 곧바로 녹지 않거나 상피층을 빠르게 통과할 수 없다면 그 약물의 생체 이용률은 낮을 것이다. 나이, 성별, 활동, 유전 표현형, 스트레스, 질병(예를 들어 무위산증, 흡수장애 증후군), 과거 위장관 수술 등도 약물 인체 이용률에 영향을 미칠 수 있다.

아래 표 1(Edith Mathiowitz 편집 Encyclopedia of Controlled Drug Delivery 발췌)에 약물 인체 이용률에 영향을 미치는 경구 경로의 변수를 요약했다.

[표 1]

구분	면적 (m ²)	액체 분비물 (리터/일)	pH 값	통과 시간 (시간)
구강	~0.05	0.5 - 2	5.2 - 6.8	짧음
위	0.1 - 0.2	2 - 4	1.2 - 3.5	1 - 2
십이지장	~0.04	1 - 2	4.6 - 6.0	1 - 2
소장	4500 (미세융모 포함)	0.2	4.7 - 6.5	1 - 10
대장	0.5 - 1	~0.2	7.5 - 8.0	4 - 20

상피세포의 물리적 장벽 이외에도 화학적 장벽과 효소 장벽도 약물 흡수에 영향을 미친다.

약물의 상피층 통과를 간접적으로 촉진하는 화학물질이 약물과 함께 들어있는 섭취형 캡슐이 있다. 예를 들어 그러한 화학물질은 상피층의 성질을 변경시켜 일시적으로 약물이 더 잘 스며들도록 하여 약물(화학물질의 작용에 의해 간접적으로 촉진)이 확산에 의해 상피층을 통과하도록 할 수 있다.

약물 흡수를 방해하는 다른 중요한 요인으로는 전-계통(Pre-systemic) 초회 통과 대사, 주로 간 대사를 들 수 있다. 이러한 대사의 주요 효소는 약물 대사에 중심적인 역할을 하는 시토크롬 P450의 다중 유전자 군이다. 각 개인마다 P450에 차이가 있어 같은 약물이라도 대사 능력이 다른 것으로 보인다.

또한 다중 약물 저항성(MDR)도 약물 흡수를 막을 수 있다. 항암 치료 실패의 주요 원인인 MDR은 암 세포가 다양한 화학요법 약물에 대한 광범위한 저항력을 키우는 현상이다. MDR은 종양 세포에서 독성 약물을 제거하는 펌프 역할을 하는 두 개의 막 통과 운반체인 P-당단백질 또는 다중 약물 저항성 관련 단백질(MRP)의 과다 발현과 관련이 있다. P-당단백질은 급성 골수성 백혈병(AML) 세포의 막에서 일방향 유출 펌프 역할을 하며, 항암제를 백혈병 환자 세포 밖으로 밀어내서 세포내 항암제 농도를 낮춘다. 또, 다우노루비신을 포함한 다양한 화학요법 약물에 대한 저항성을 제공한다.

전송기와 다른 전기 부품이 들어있는 섭취 캡슐인 섭취형 무선 알약이 알려져 있다. 1964년에 Heidelberg University 연구진들이 위장관의 pH를 모니터링하기 위한 알약을 개발했다. (Noller, H. G., "소화 질환의 진단에 사용되는 Heidelberg 캡슐," Aerospace Medicine, Feb., 1964, pp. 115-117.)

"섭취할 수 있는 크기의 연속 전송 온도 모니터링 알약"이란 제목으로 1989년 7월에 등록된 Lesho 등의 미국 특허 제 4,844,076호는 섭취할 수 있는 크기의 캡슐에 싸인 온도 반응형 전송기에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 캡슐은 경구 복용해서 평균 체온을 모니터링하도록 구성되어 있다. 이 섭취할 수 있는 크기의 온도 알약은 재충전 가능한 형태로 구성할 수 있다. 이러한 형태에서 알약은 탱크 회로의 유도 코일을 마그네틱 픽업으로 이용해 충전식 니켈 카드뮴 배터리를 충전시킨다.

"원격 측정 캡슐 및 그 방법"이란 제목으로 등록된 Schentag 등의 미국 특허 제 5,279,607호는 섭취할 수 있는 캡슐과 소화관으로의 약물 송달, 특히 반복 송달의 과정에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 섭취형 캡슐은 절대로 소화가 되지 않는 캡슐이며, 전기 에너지 발산 장치, 무선 신호 전송 장치, 약물 저장 장치, 원격 작동식 약물 방출 장치로 구성되어 있다. 이 캡슐은 미리 정해진 경로를 따라 소화관을 통과하면서 원격 수신기에 신호를 보내며, 지정된 위치에 도달하면 원격으로 작동되어 약물을 방출한다.

"샘플링 캡슐 및 그 방법"이란 제목으로 등록된 D'Andrea 등의 미국 특허 제 5,395,366호는 상기의 것과 비슷한 섭취할 수 있는 캡슐과 소화관 내에서 이루어지는 유체 샘플링 과정에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

연동 운동을 촉진하기 위해 전기 자극 캡슐을 사용하는 방법이 알려져 있다. Dirin의 PCT 공보 WO 97/31679 및 Terekhin의 PCT 공보 WO 97/26042는 예를 들어 수술후 치료, 소화관 질병 예방, 연동 운동 촉진을 위해 사용되는 소화관 전기 자극용 섭취 캡슐에 관해 다루고 있으며, 이들 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

PCT 공보 WO 97/31679는 또한 Pekarasky 등이 "위장관 전기 자극제"란 제목으로 등록한 USSR 발명가 증서 제 1223922호 Int. Cl. A 61 N 1/36, Bulletin No. 14에 관해서도 밝히고 있는데, 이 발명가 증서는 수술후 치료 또는 소화관 질병 예방 또는 연동 운동 촉진을 위한 소화관 전기 자극에 적합하도록 만들어졌고 차후 약물 투여에 적합하도록 만들어진 삼킬 수 있는 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이들 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Long의 미국 특허 출원 제 2003/0125788호는 인체 내장으로 도입될 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 특허 출원의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 캡슐에는 전도성 유체로 채워진 풍선 또는 전극을 지지하는 날개를 작동시키는 장치가 들어 있다. 이 캡슐의 중단에 배꼽 모양 돌기가 부착될 수 있다. 제어 장치가 인체 내장을 통한 캡슐의 추진을 제어한다.

Long의 미국 특허 출원 제 2003/0093031호는 다음과 같은 약물 송달 시스템에 관해 기술하고 있으며, 이 특허 출원의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 인체 내장에 도입되기 위한 캡슐; 유연하고 길이가 충분히 길어서 캡슐이 인체 내장의 안에 있는 동안에 인체 내장의 밖으로 뺏어나와 있는 캡슐 부착 배꼽; 캡슐을 통해 약물을 내장 안으로 투여하는 장치. 이 캡슐에는 제 1 전극과 제 2 전극이 있을 수 있다. 인체 내장의 밖에서 인체 내장의 벽으로 약물을 유체 연동시키기 위한 채널이 배꼽을 통해 캡슐의 많은 분비 구멍으로 이어져 있을 수 있다.

무선 알약과 같은 섭취형 장치를 추적하는 방법이 예를 들어 상기 Schentag 등의 미국 특허 제 5,279,607호, 상기 D'Andrea 등의 미국 특허 제 5,395,366호, "기관 공동에서 마커의 위치를 파악하는 장치 및 그 방법"이란 제목으로 등록된 Andrii 등의 미국 특허 제 6,082,366호 등에 기술되어 있으며, 이들 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

섭취형 장치를 이용한 위장관의 육안 검사 방법이 알려져 있다. "통과형 십이지장 내시경 장치"란 제목으로 등록된 Shan의 미국 특허 제 5,984,860호는 소장의 자연 수축과를 이용하여 소장 내의 다른 물체와 대략 동일한 속도로 소장을 통과시키는 줄이 달려있는 섭취형 내시경 비디오 카메라에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 비디오 카메라에는 그 전방 끝에 광원이 장착되어 있다. 더 잘 볼 수 있도록 카메라 바로 앞에서 부드럽게 팽창되도록 만든 투명한 팽창 풍선이 카메라 렌즈와 광원을 덮고 있다. 이 장치가 소장을 통과하는 동안 직경이 작은 통신 및 전원 케이블이 카메라 후방의 구멍을 통해 풀려 나온다. 소장을 모두 통과하고 나면 그 케이블이 자동으로 분리되어 그 케이블을 위와 장을 통해 당겨 빼낼 수 있다. 카메라는 계속해서 대장으로 이동해 가서 나중에 직장을 통해 배출된다.

"생체 내(*In vivo*) 비디오 카메라 시스템"이란 제목으로 등록된 Iddan 등의 미국 특허 제5,604,531호는 전체 소화관을 통과하면서 자율적인 비디오 내시경으로 작동하도록 설계되었고 섭취형 캡슐 내에 감싸져 있는 비디오 카메라 시스템에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 섭취형 캡슐에는 카메라 시스템, 촬영 구간을 카메라 시스템에 보여주는 광학 시스템, 카메라 시스템에서 체외의 수신 시스템으로 비디오를 송달하는 전송기로 구성된다. 광원은 광학 시스템의 구멍 내에 위치한다.

위와 비슷하게, 생체 내 이미징을 위한 장치 및 시스템"이란 제목으로 출원된 Iddan 등의 미국 특허 출원 제2001/0035902호는 생체 내 이미지를 얻기 위해 시스템 및 그 방법에 관해 기술하고 있으며, 이 특허 출원의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 시스템에는 이미징 시스템과 CMOS 이미징 카메라에서 환자 신체 밖의 수신 시스템으로 신호를 전송하는 초저전력 무선 주파수 전송기로 구성되어 있다.

이 밖에도 "비디오 캡슐의 에너지 관리"란 제목으로 등록된 Iddan 등의 미국 특허 제6,428,469호는 위장관의 생체 내 이미지를 촬영하는 에너지 절약형 장치에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 자율형 캡슐과 같은 장치는 최소한 한 개의 이미징 장치, 이미징 장치와 연결된 제어 장치, 및 제어 장치와 연결된 전력 공급 장치로 구성된다. 제어 장치에는 스위칭 장치와 그 스위칭 장치와 연결된 축 운동 탐지기가 있으며, 이 탐지기는 전력 공급기를 차단하여 중복 이미지 취득을 방지한다.

Houzego 등의 미국 특허 제6,632,216호는 위장관 내의 선택 위치로 물질을 송달하기 위한 섭취형 장치에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 장치에는 물질 투여를 위해 개방 부위가 열리도록 작동시키기 위한 전자기 방사 에너지 수신기가 있다. 이 수신기에는 에너지 장을 연결하는 코일 와이어가 있고, 그 와이어에는 공기 또는 페라이트 코어가 있다. 이 장치는 가열 저항기 및 가용성 저항에 의해 정해지는 래치를 선택적으로 포함한다. 이 장치에는 또한 물질을 투여하도록 전송기 회로를 작동시키고 물질 배출에 사용되는 피스톤을 제어하는 한 가지 기능 또는 두 가지 기능을 할 수 있는 유연한 부재가 있을 수도 있다.

Walla의 PCT 공보 WO 02/094369는 액체나 연고 또는 젤 같은 점도를 갖는 약물 등의 물질을 피부에 가하는 장치, 특히 이온 영동법 장치에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 물질의 흡수는 DC 전류를 가함으로써 이루어진다. 이 공보는 또한 인체 공동으로 삽입하기 위한 캡슐형 밀봉 밀폐 용기에 관해서도 기술하고 있는데, 이 용기에는 연속 전기장을 바깥측에 발생시키기 위한 최소 두 개의 전극이 달려 있다. 가해진 물질을 받는 장치는 전극 위에 설치되어 있다. 이 용기는 인체 공동, 특히 비뇨생식이나 질, 항문의 관 및 구강, 이강, 비강에서 피부 및/또는 점막에 접촉되도록 위치시킨다.

Yuda 등의 미국 특허 제5,217,449호는 외부 원통과 이 외부 원통 내에서 움직이는 피스톤으로 구성된 캡슐, 외부 신호에 의해 작동해서 약물을 캡슐 밖으로 배출하거나 샘플링을 위해 체액을 빨아들이는 피스톤에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 캡슐에는 원격 제어 장치가 있고, 이 장치에는 보통 상태일 때 열려 있는 리드 스위치가 있는데, 이 스위치는 외부에서 주어진 자성 신호에 따라 전력 공급기와 작동 장치를 연결한다.

Faxon 등의 미국 특허 제5,464,395호는 치료 및/또는 진단 약제를 직접 인체 통로 주위의 조직으로 송달하기 위한 카테터에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 카테터에는 카테터 밖으로 돌출되어 원하는 약물을 조직에 송달할 수 있는 바늘 캐논라가 최소한 한 개 있다. 이 카테터에는 또한 팽창할 수 있는 풍선이 한 개 이상 있을 수 있다.

Gross 등의 미국 특허 제5,925,030호는 물이 통과되는 물질로 된 벽으로 구성된 하우징이 있고 이동막으로 분리된 챔버가 최소한 두 개 이상인 경구 약물 송달 장치에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 첫 번째 챔버는 약물을 저장하며, 압력이 가해지면 약물을 배출되는 구멍이 나있다. 두 번째 챔버는 이온 용액이 두 번째 챔버로 들어옴으로써 폐쇄되는 전기 회로의 일부를 구성하는 두 개의 분리된 전극 중 최소한 한 개를 포함한다. 전류가 회로에 흐르면 가스가 발생하는데, 이 가스가 이동막으로 작용해 첫 번째 챔버에 압력을 가하여 활성 성분을 구멍 밖으로 배출시켜 위장관에 연속 송달시킨다.

Hosoya 등의 미국 특허 제4,239,040호는 인체에 약물을 배출하거나 인체에서 샘플을 채취하기 위한 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 캡슐은 외부 실린더와 그 안에 미끄러질 수 있도록 부착된 내부 실린더로 구성된다. 내부 실린더는 압축 스프링의 바이어싱 힘에 대해 외부 실린더의 한쪽 끝에서 용해 가능한 실으로 고정되어 있다. 실이 용해되면 스프링이 작동해 내부 실린더를 외부 실린더의 다른쪽 끝으로 미끄러뜨려 밀어내고,

이렇게 미끄러져 밀려날 때 약물이 움직이는 내부 실린더 앞의 외부 실린더 밖으로 배출되거나 인체 샘플이 움직이는 내부 실린더 뒤의 외부 실린더 안으로 유입된다. 조율식 수신기가 들어있는 전기 회로가 외부에서 전송된 전기 신호에 반응해 히터를 작동시켜 실을 녹이고, 그 결과 원하는 시간에 내부 실린더가 미끄러져 이동하게 된다.

Hugemann 등의 미국 특허 제4,425,117호는 소화관 내의 지정된 또는 원하는 위치에서 약물이 배출되는 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 캡슐에는 그 안에 분리벽이 있는데, 이 분리벽은 첫 번째 챔버와 두 번째 챔버를 만든다. 첫 번째 챔버에는 벽에 구멍이 나있다. 압축된 상태의 압축 스프링이 두 번째 챔버의 몸체에 부착되어 있다. 분리벽과 만나는 압축 스프링에는 바늘이 달려 있다. 두 번째 챔버의 공명 회로는 고주파 전자기장으로 조정된다. 공명 회로는 본체 주변에 위치한 연결 코일, 코일의 다른쪽 끝에 연결된 캐패시터, 연결 코일과 캐패시터에 연결된 저항선으로 구성된다. 퓨즈선은 압축 스프링에 연결되고, 본체의 길이 방향 통로를 따라 이어져 있고, 첫 번째 챔버와 반대로 향한 본체 끝에 연결된다. 퓨즈선은 저항선과 접촉된다. 팽창 상태의 풍선은 첫 번째 챔버에 위치한다. 공명 회로가 작동되는 외부 고주파 전자기장이 장치에 가해지면 퓨즈선이 가열되어 끊어진다. 압축 스프링이 풀어지면서 바늘의 끝이 분리벽과 풍선을 관통하고, 그 결과 풍선이 터지면서 첫 번째 챔버에 들어있던 물질이 배출된다.

Kambara 등의 미국 특허 제4,507,115호는 내부에 챔버와 이 챔버를 외부로 연결하는 연결 통로가 있는 캡슐 몸체, 상기 챔버의 부피가 최대가 되는 액체가 들어찬 위치와 상기 챔버의 부피가 최소가 되는 액체를 밀어낸 위치 사이에서 움직이도록 챔버 안에 설치되어 있는 이동 부재, 초음파로 가열되어 상기의 이동 부재를 액체 층만 위치 또는 액체 배출 위치로 선택적으로 이동시키도록 이동 형상 기억 합금으로 만든 코일에 감긴 작동 부재로 구성된 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Joshi 등의 미국 특허 제5,951,538호는 생물학적 활성 약제를 보유하고 투여하기 위한 조절 송달 장치에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 장치에는 제1 끝부분, 제2 끝부분, 하우징과 연결된 구멍으로 구성된다. 하우징은 이동 부재, 화학적 또는 전기화학적 가스 발생 셀, 작동 및 제어 회로를 감싸고 있다. 전기화학적 또는 화학적 셀은 하우징 내에 가스를 발생시켜 이동 부재를 하우징에 들어있는 약제에 대해 미는 힘을 가하여 그 약제를 배출구를 통해 미리 정해진 속도로 인체 공동에 배출시킨다. 인체 공동 내에 하우징을 고정시키기 위한 고정 장치가 하우징에 연결되어 있을 수도 있다.

Casper 등의 미국 특허 제5,167,626호와 제5,170,801호는 위장관 내의 지정된 위치에 물질을 배출하기 위한 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 캡슐 몸체는 그 주위 벽에 구멍이 한 개 이상이나 있고, 그 안에 회전할 수 있도록 위치한 슬리브 밸브에도 그 주위 벽에 대응되는 구멍이 한 개 이상이나 있다. 슬리브 밸브는 코일 및 전기적으로 연결된 가열 저항기로 구성되어 있으며, 이들 부품은 열에 반응하여 비가열 일차 형상에서 가열 이차 형상으로 변하는 형상 기억 합금으로 구성된 액츄에이터와 연결되어 작동된다. 비가열 일차 형상에서 가열 이차 형상으로 변하는 동안 액츄에이터 부재에 맞물려지도록 되어 있는 액츄에이터 멈춤 장치가 캡슐 몸체 안에 설치되어 있으며, 이 때 액츄에이터 부재가 이동하면서 슬리브 밸브를 개방 위치로 회전시킨다.

Houzeo 등의 PCT 공보 WO 01/45552는 특정 부위 선택적 약물 송달 캡슐(SSDC)의 물질 보관실을 위한 폐쇄 부재에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. SSDC에는 폐쇄 부재가 열리지 못하도록 하는 비선형 힘을 가하는 고정 장치가 있다. 비선형 힘은 오직 여는 힘이 최대 저항력 값을 초과할 때만 폐쇄 부재가 약물 저장실을 열도록 함으로써 그 저장실이 미리 또는 우발적으로 열리지 않도록 하는 힘을 말한다. 저항력을 가하는 적합한 방법으로는 폐쇄 부재를 구멍 안으로 추가적으로 밀봉시키는 회전식 엘라스토머 O-링이 있다.

Goll의 미국 특허 제6,344,027호는 심장 조직에서 주사 물질(유체)의 유지력을 높이기 위해 고압 주사를 사용하여 유체를 심장 조직으로 송달 및 주사하기 위한 기술에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 카테터는 주입 루멘이 관통하는 샤프트로 구성되어 있고, 이 샤프트의 몸쪽 끝은 1000 psi가 넘는 순간 압력을 발생시킬 수 있는 가압 유체 공급원과 연결되어 있다. 샤프트의 먼 쪽 끝에는 가압 유체 공급원에서 나온 유체가 충분한 배출 속도로 심장 조직에 송달되어 부분적으로 심장 조직에 침투하도록 주입 루멘과 유체 연결된 주입 구멍이 있는 노즐이 있다.

Palasis 등의 미국 특허 제6,369,039호는 인체 공동이나 혈관계 또는 조직 내의 목표 위치로 치료 약물을 위치 선택적으로 송달하는 방법에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. 그 방법은 다음과 같이 구성된다. 관련된 치료 약물이 충분히 포화된 용액이 들어있는 의료 장치를 제공하고; 이 의료 장치를 인체 공동이나 혈관계 또는 조직에 도입하고; 일정량의 치료 약물 용액을 의료 장치에서 목표 위치로 약 0-5 기압의 압력으로 최대 약 5분 동안 배출하고; 그 의료 장치를 인체 공동이나 혈관계 또는 조직으로부터 회수한다. 이 특허는 또 관련된 치료 약물이 충분히 포화된 용액이 들어있는 의료 장치로 구성된, 치료 약물을 인체 공동이나 혈관계 또는 조직으로 송달하기 위한 시스템에 관해서도 기술하고 있다.

Korenstein 등의 미국 특허 제5,964,726호는 (a) 단극 또는 교류 전압 펄스의 트레인을 분자 / 거대 분자와 세포에 가하고, (b) 세포 표면에서 분자 / 거대 분자 농도를 증가시켜 분자 / 거대 분자와 세포막의 상호 작용을 증가시키고, 다른 한편으로는 대전된 단백질 및 지질의 세포막에서 전기 천공에 의해 이동하도록 만들고, (c) 세포막을 불안정하게 만들고, 다른 한편으로는 분자 / 거대 분자가 세포내 이입 과정에 의해 또는 막 지방 이중층 내의 구조적 결함을 통한 확산에 의해 세포 질로 침투해 들어가도록 함으로써 분자 및 거대 분자를 막 소낭이나 세포 또는 조직으로 유입시키는 기술에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Keisari 등의 PCT 공보 WO 02/098501은 세포내 이입-매개 세포 사멸을 유도하고 그에 따라 종양 조직을 치료할 수 있도록 선택한 강도, 반복 주기, 펄스 폭을 갖는 전기장 펄스를 종양 조직의 세포에 가해서 종양 조직을 치료하는 방법에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Merrill의 미국 특허 제3,659,600호는 자기력에 의해 약물이 분출하도록 작동되는 체내 삽입형 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. Felson의 미국 특허 제3,485,235호, Abella의 미국 특허 제3,315,660호, Perrenoud의 미국 특허 제3,118,439호, Abella 등의 미국 특허 제3,057,344호는 치료 및/또는 진단 목적으로 위장관에 삽입하는 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이들 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Rosenblum 등의 미국 특허 제6,572,740호는 (a) 전해질 K_2HPO_4 또는 약알칼리 인산염 버퍼 용액과, (b) 조절된 조성의 전극, 또는 (c) 전극과 조절된 조성의 전극의 복합으로 구성된 전해 용기에 관해 기술하고 있으며, 이들 특허의 명세서는 이 문서에 참조 병합되어 있다. K_2HPO_4 전해질 또는 약알칼리 인산염 버퍼 용액 및 조절된 전극을, 액체 약제를 일정한 속도로 또는 조절 가변 속도로 일정한 시간 동안 공급하는 액체 송달 장치에 사용할 수 있다.

Lambert 등이 발표한 "소장 조사를 위한 자율 원격 측정 캡슐" Med Biol Eng Comput 29(2):191-6 (1991) 논문은 인체 소장을 조사하기 위해 개발된 장 원격 측정 캡슐에 관해 기술하고 있으며, 이 논문은 이 문서에 참조 병합되어 있다. 이 캡슐은 위치 탐지기, 무선 송신기, 리튬 배터리, 교환할 수 있는 끝부분이 들어있는 실린더(지름 11 mm, 길이 39 mm)로 구성되어 있다. 환자가 캡슐을 삼키고 나면 캡슐이 전체 소화관을 통과해 대변을 통해 배출된다. 소장을 통과하는 동안 무선 송신기가 제공하는 정보를 이용해 유문(Pylorus)에서의 거리, 진행 방향과 속도를 연속적으로 모니터링할 수 있다. 또한 교환할 수 있는 끝부분의 형태에 따라서 원격 조정을 통해 결과 분석을 위한 관내액 0.5 ml를 채취하거나, 약리 작용 연구를 위해 정확히 결정된 지점에 액체 물질 1 ml를 배출할 수 있다.

다음의 논문들이 관련이 있을 수 있으며, 이들 논문은 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Leonard M 등, "이온 영동법에 의해 시험관 내 장 조직을 관통하는 극성 분자의 흡수 유동", Pharm Res 17(4):476-8 (2000)

Ghartey-Tagoe EB 등, "장 상피를 모델화하기 위한 전기 천공법 매개 분자 송달", Int J Pharm 270(1-2):127-38 (2004)

Hildebrand KR 등, "돼지 말초 빈창자에서 이온 수송의 자체 신경 조절", J Pharmacol Exp Ther 255(1):285-92 (1990)

Neunlist M 등, "인체 ENS가 장 상피 장벽 투과율을 조절하고, VIPergic 경로를 통해 견고 연결과 관련된 단백질 ZO-1을 조절," Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 285(5):G1028-36 (2003) (Epub July 24, 2003)

산화질소(NO)는 위장 투과율 증가의 한 요인이다. 잘 알려진 바와 같이 NO는 위장관에서 몇 가지 생리학적 과정의 중요한 매개체이다. 시험관 내 연구에서 NO가 장 점막층(예를 들어 아래 인용한 Salzman AL 등의 논문 참조)의 투과율을 조절하는 것으로 나타났다. NO 공여체(니트로프루시드나트륨(SNP) 및 S-니트로소-아세틸-페니실라민(SNAP)) 또는 포화 NO 용액을 마우스 돌창자에 주입한 결과 상피 경유 전기 저항이 감소했다(Turvill JL 등, 아래 인용).

또 다른 시험관 내 및 원위치(*in situ*) 연구에서도 NO 공여체(NOC5, NOC7, NOC12)이 래트 장의 모든 부분에서 거대 분자의 흡수를 개선할 수 있는 것으로 나타났다. NO 공여체가 흡수를 개선하는 효과의 정도는 화합물의 분자량에 따라 결정되었다. 또한 연구 결과 NO 공여체의 흡수 개선 기전은 세포 주위 경로를 통해 상피에서 견고 연결부가 확장되는 현상과 관련이 있다. NO 공여체의 영향은 가역적이고 장 점막층에 유해하지 않은 것으로 나타났다(Yamamoto A 등, Numata N 등, Takahashi K 등, 아래 인용).

NO의 흡수 효과는 NOS 억제제인 NG-메틸-L-아르기닌(L-NMA), NG-니트로-L-아르기닌(L-NNA), NG-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르 (L-NAME)을 첨가하면 상당히 낮아진다(Rao R 등, 및 Komatsu S 등, 아래 인용).

장 조직에서 NO의 배출을 기능 시험으로 연구했다. Hebeiss K 등(아래 인용)은 저주파(10-30 Hz) 전기 자극을 근육층 신경 열기(설치류 돌창자 및 잘록창자의 길이 방향 근육)에 가한 실험 결과를 보고했다. 10 Hz 또는 30 Hz, 300-320 mA, 펄스 지속시간 1 ms의 간헐적 전기장 자극을 총 30분 동안 가한 결과 근육층 신경 열기에서 NO 함량이 상당히 증가했다. Olgart C 등(아래 언급)은 전기적으로 유도된 NO 합성 및 배출이 NO 신타아제 억제제 NG-니트로-L-아르기닌에 의해 거의 완벽히 억제된다고 보고했다. 또한 전기적으로 유도된 NO 형성은 세포외 칼슘의 제거에 의해 크게 억제되었다.

다음의 논문들이 관련이 있을 수 있으며, 이들 논문은 이 문서에 참조 병합되어 있다.

Viljoen M 등, "산화질소와 위장 과투과성," The Medicine Journal 43(9):33-37 (October, 2001).

Chen YM 등, "다 자란 래트의 빈창자에서 구성성 산화질소 신타아제의 분포," World J Gastroenterol 8(3):537-539 (2002).

Qu, XW 등, "타입 I 산화질소 신타아제(NOS)는 쥐의 소장에서 주요 NOS이다. PAF의 규정," Biochim. Biophys. Acta 1451:211-217 (1999).

Salzman AL 등, "산화질소는 견고 연접을 팽창시키고 배양된 Caco-2BBE 장 상피 단일층에서 ATP를 제거한다," Am. J. Physiol. 268 (2 Pt 1) (Gastrointest. Liver Physiol. 31):G361-G373 (1995).

Turvill JL 등, "장의 물 및 전해액 수송을 위한 산화질소의 역할," Gut 44:143-147 (1999).

Yamamoto A 등, "산화질소 공여체에 의한 장 투과성의 조절: 흡수율이 낮은 약물의 장 송달에 있어서의 의미," J Pharmacol Exp Ther 296(1):84-90 (2001).

Numata N 등, "산화질소 공여체에 의한 거대 분자의 장 흡수의 개선," Journal of Pharmaceutical Sciences 89(10):1296-1304 (2000).

Takahashi K 등, "산화질소가 거대 분자의 장 흡수에 미치는 영향과 그 특성," International Journal of Pharmaceutics 286:89-97 (2004).

Rao R 등, "마우스에서 산화질소에 의한 돌창자 이온 수송의 강직성 조절," J Pharmacol Exp Ther 269(2):626-31 (1994).

Komatsu S 등, "비만 세포 결핍 마우스의 빈창자에서 증가된 점착 투과도 및 산화질소 신타아제 활동도," Gut 41:636-641 (1997).

Hebeiss K 등, "기니픽 돌창자에서 산화질소 합성의 콜린성 및 GABA성 조절," Am. J. Physiol. 276 (Gastrointest. Liver Physiol. 39):G862-G866 (1999).

Olgart C 등, "기니픽 잘록창자에서 가용성 구아닐릴기 시클라제의 선택적 억제제에 의한 니트레직 신경효과기 수송의 차단," Acta Physiol. Scand 162:89-95 (1998).

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 어떤 구체예에서, 섭취형 활성 약물 송달 시스템은 위장관에 송달된 약물의 흡수를 향상시키기 위한 전기 장치로 구성된다. 어떤 응용에서는 그러한 장치에는 약물이 위장관 벽을 활발하게 통과하도록 만들기 위해 약물의 전기 수송을 일으키는 장치가 포함된다. 일반적으로 약물 송달 시스템은 모양과 크기가 알약 같고, 송달 장치로 구성되어 있고, 위장관으로 약물을 배출할 때까지 약물을 저장하고 있는 캡슐로 구성된다.

일반적으로, 약물이 위장관 벽을 활발히 통과하도록 하는 방법으로는 (a) 약물이 소장 상피세포층의 견고 연결을 통과하여 위장관 벽을 통과하도록 추진시키는 방법 및/또는 (b) 약물이 상피세포 자체를 침투하여 위장관 벽을 통과하도록 추진시키는 방법이 있다. 일반적으로, 치료 목적상 중요한 약물의 부분이 그것에 의하여 통과하여 위장관의 모세관 공급원과 직접 접촉하고, 그곳으로부터 체순환으로 넘어간다. 따라서 이 구체예는 일반적으로 많이 제외되는 약물 분자(예를 들어 크기 또는 화학적 성질 때문에)가 혈류로 진입하도록 만든다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 약물 송달 시스템은 전기 신호 발생기와 전기 수송을 촉진하도록 설계된 최소 두 개의 전극으로 구성된다. 어떤 응용에서는 "저강도 시간-변화(LITV)" 신호를 가함으로써 전기 수송이 촉진되는데, 그 신호에는 청구항을 포함한 본 출원서에서는 다음과 같은 전기 신호가 포함된다.

- 약 5 Volt / cm 미만인 전기장을 생성하고 약 1 Hz보다 큰 속도로 변하는 신호,
- 약물 통과율을 최소한 100% 증가시키기에(LITV 신호가 없는 경우의 약물 투과율에 비해) 충분한 정도로 위장관 상피층의 견고 연결을 열 수 있는 신호,
- 위장관 상피층의 세포에서 전기 천공을 일으키지 않을 정도로 낮은 신호.

다른 방법으로 또는 추가적으로, 전기 수송에는 상피 세포를 통한 확산 과정 및/또는 전기 수송을 촉진시키는 이온 영동법, 전기 삼투법, 전기 영동법 중 어느 하나 또는 이들의 조합이 포함된다. 청구항을 포함해 본 출원서에서 전기 수송법은 전기 수송으로 이해되어야 하며(이 문서에서 참조 병합된 어떤 특허, 특허 출원, 논문에서 다르게 정의되어 있다고 하더라도), 그 전기 수송은 일반적으로 높은 전압을 사용해 상피세포막에 순간적으로 투과 가능한 구조 또는 미세 기공을 만들어 그 상피를 통해 큰 분자가 통과할 수 있도록 하는 방법이다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 전기 수송에 영향을 미치는 변수는 최소한 부분적으로 약물의 특정한 성질에 근거해 선정된다. 더 큰 분자로 구성된 약물은 일반적으로 더 큰 자극이 요구된다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 그러한 변수는 최소한 부분적으로 약물이 송달되는 위장관의 부분에 근거해 선정된다. 일반적으로 위장관 벽을 통해 약물 통과를 실현하기에 충분한 최저 에너지를 가하도록 변수가 선택된다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 약물 송달 시스템은 예를 들어 pH 민감 코팅과 같은 환경에 반응하여 작동하는 장치로 구성된다. 일반적으로 이 코팅은 알려진 기술을 사용해 환자의 소장에 들어가면 녹도록 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에 따라, 환경 반응 장치는 예를 들어 센서(전자 센서 및/또는 온도 센서 또는 pH 센서), 타이머, 전송기/수신기, 또는 카메라로 구성된다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 코팅이 용해되면 추진 장치가 작동하여 약물이 위장관 벽을 통과하도록 추진시킨다. 어떤 응용에서는 코팅이 소장의 전형적인 pH 범위에서 용해되도록 구성된다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 코팅이 캡슐의 제1 부분 위에 제1 두께로 도포되고, 캡슐의 제2 부분 위에 제2 두께로 도포된다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 예를 들어서 소장에 노출되는 캡슐의 개별 부분을 여러 차례 제공하기 위해서 캡슐의 다른 부분에 다른 형태의 코팅이 도포된다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 상기의 코팅에 의한 방법으로 설명된 추진 기전을 일으키는 기능은 다른 작동 기능에 의해 보충되거나 대체된다. 어떤 응용에서는 캡슐이 생물학적 또는 생리적 변수를 탐지하는 바이오 센서로 구성되며, 각각 그것에 반응하여 추진 기전을 일으킨다. 적절하게는, 바이오 센서는 다음 중 하나 이상으로 구성될 수 있다: 효소 센서, 온도 센서, pH 센서, 타이머(예를 들어 환자가 캡슐을 스쿼징한 후 또는 환자가 캡슐을 섭취한 후에 미리 정해진 시간에 알려진 방법으로 추진 기전을 일으키도록 반응하는 화학물질로 구성된 타이머). 대안으로 또는 추가적으로, 캡슐은 탑재 분석을 위해 위장관 이미지를 기록하고 적절하다면 그러한 이미지에 반응하여 추진 기전을 일으키는 카메라로 구성된다.

어떤 응용에서는 캡슐이 카메라에 의해 기록된 이미지에 반응하고/반응하거나 바이오 센서의 판독 정보에 반응하여 신호를 전송하도록 만든 전송/수신 장치로 구성된다. 전송된 데이터는 일반적으로 실시간으로 분석되며, 약물을 투여할지 여부와 투여 시간에 대한 결정이 내려진다(예를 들어 의사에 의해 또는 환자 외부의 컴퓨터에 의해).

본 발명의 어떤 구체예에서, 섭취할 수 있는 전기 작동식 약물 송달 촉진 시스템은 예를 들어 약물 송달 시스템을 섭취하기 이전에 또는 이와 동시에 또는 이후에 환자가 섭취하는, 구입해서 사용할 수 있는 약물 알약에 들어있는 약물의 흡수를 촉진하기 위한 전기 장치로 구성된다. 이와 같이 시스템이 위장관에서 약물 알약에서 방출되는 약물의 흡수를 촉진하는 역할을 한다. 이러한 구체예에서 약물 송달 시스템에는 약물이 포함되지 않으며, 약물과 단일체로 조립되지 않는다.

본 발명의 어떤 구체예에서, 섭취할 수 있는 전기 작동식 약물 송달 촉진 시스템은 그 시스템과 결합된 구입하여 사용할 수 있는 약물 알약에 들어있는 약물의 흡수를 촉진하기 위한 전기 장치로 구성된다. 이 알약은 예를 들어 의료적, 안전, 상업적, 기타 고려사항에 따라 제조자 또는 환자 또는 의료기관 관계자가 시스템에 결합할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 섭취형 캡슐과 같이 약물 투여를 위한 기기가 제공되며, 그러한 기기에는 다음이 포함된다:

캡슐에 저장되는 약물과,

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 환경 민감 장치와,

제 1 및 제 2 전극과,

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

어떤 응용에서는 그 펄스에 단상 사각 펄스가 포함되며, 제어 장치가 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 일련의 단상 사각 펄스를 가하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 제 1 전극과 제 2 전극은 스테인레스강을 포함한다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 위장관 내에서 캡슐이 이동한 거리의 표시를 탐지하도록 만든 센서가 포함되며, 환경 민감 장치는 거리에 따라 반응해 상태를 변화시키도록 되어 있다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 환경 민감 장치에는 위장관 이미지를 찍도록 만든 카메라가 포함되고, 제어 장치가 카메라가 찍은 이미지에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 캡슐의 특성에 캡슐 주위의 온도가 포함되고, 환경 민감 장치에는 온도 센서가 포함되고, 제어 장치가 온도 센서가 탐지한 온도에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 캡슐의 특성에 캡슐 주위의 pH 값이 포함되고, 환경 민감 장치에는 pH 센서가 포함되고, 제어 장치가 pH 센서가 탐지한 pH 값에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 위장관 특성을 탐지하도록 만든 센서가 포함되며, 제어 장치가 탐지된 특성에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하고, 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 이온 이동 전류를 가하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 제어 장치가 최소한 부분적으로 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 선택된 변수를 이용해 일련의 펄스를 구성하도록 되어 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 제어 장치가 최소한 부분적으로 약물의 성질에 따라 선택된 변수를 이용해 일련의 펄스를 구성하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 캡슐의 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 중앙 부분이 있고, 이 중앙 부분의 형상은 위장관의 내강 내에서 전류 흐름을 낮추도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 캡슐의 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 중앙 부분이 있고, 그 중앙 부분의 지름은 그 중앙 부분이 위장관 상피층과 닿을 수 있도록 되어 있어 위장관 내강 내에서 전류 흐름을 낮춘다. 어떤 응용에서

는 캡슐의 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 자체 팽창형 중앙 부분이 있고, 그 중앙 부분은 위장관 내에 있을 때 확장하도록 만들어지고, 그 중앙 부분의 지름은 그 중앙 부분이 위장관 상피층과 닿을 수 있도록 되어 있어 위장관 내강 내에서 전류 흐름을 낮춘다. 어떤 응용에서는 캡슐의 제 1 및 제 2 전극 중간에 중앙 부분이 있고, 이 중앙 부분의 바깥면이 소수성 재료로 되어 있다. 어떤 응용에서는 캡슐의 제 1 및 제 2 전극 중간에 중앙 부분이 있고, 이 중앙 부분의 바깥면이 친지질성 재료로 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치가 본질적으로 완전히 생물 분해가 가능하다. 어떤 응용에서는 제 1 및 제 2 전극과 제어 장치가 본질적으로 완전히 생물 분해가 가능하다.

어떤 응용에서는 캡슐 질량의 최소 80% 이상이 생물 분해가 가능하다. 어떤 응용에서는 캡슐 질량의 최소 95% 이상이 생물 분해가 가능하다. 어떤 응용에서는 전체 캡슐이 본질적으로 완전히 생물 분해가 가능하다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 캡슐 표면 위의 코팅이 포함된다. 어떤 응용에서는 그 코팅에 pH 민감 코팅이 포함된다.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

발명의 구체예에 따라, 약물을 저장하도록 만든 섭취형 캡슐을 포함해 약물 투여를 위한 기기가 또한 제공되며, 캡슐에는 다음이 포함된다:

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 환경 민감 장치와,

제 1 및 제 2 전극과,

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 알약에 함유된 약물의 투여를 촉진하기 위한 기기가 또한 제공되며, 기기에는 약물이 함유하지 않는 또는 약물과 단일체로 조립되지 않는 섭취형 하우징이 포함되며, 그 하우징에는 다음이 포함된다:

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 섭취형 환경 민감 장치와,

제 1 및 제 2 전극과,

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 위장관 내에서 하우징이 이동한 거리의 표시를 탐지하도록 만든 센서가 포함되며, 환경 민감 장치가 거리에 반응해 상태를 변화시키도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 위장관 이미지를 찍도록 만든 카메라가 포함되며, 제어 장치가 카메라가 찍은 이미지에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치의 특성에 환경 민감 장치 주위의 온도가 포함되고, 환경 민감 장치에는 온도 센서가 포함되고, 제어 장치가 온도 센서가 탐지한 온도에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치의 특성에 환경 민감 장치 주위의 pH가 포함되고, 환경 민감 장치에는 pH 센서가 포함되고, 제어 장치가 pH 센서가 탐지한 pH에 반응하여 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 위장관 특성을 탐지하도록 만든 센서가 포함되며, 제어 장치가 탐지된 특성에 반응해 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치가 일반적으로 약물 알약에서 약물이 배출되는 예상 시간에 상태를 변화시키도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 환경 민감 장치에 하우징 표면 위의 코팅이 포함된다. 어떤 응용에서는 이 코팅에 pH 민감 코팅이 포함된다.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 연속적인 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 약물 알약에 사용하기 위한 기기가 추가적으로 제공되며, 기기에는 다음이 포함된다:

약물 알약을 기기에 결합하도록 되어 있는 결합 장치와,

제 1 및 제 2 전극과,

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물 알약에 함유된 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

어떤 응용에서는 약물 알약에 구입하여 사용 가능한 약물 알약이 포함되며, 결합 장치는 그 구입하여 사용 가능한 약물 알약을 기기에 결합하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 그 결합 장치에 접촉제가 포함된다.

어떤 응용에서는 그 결합 장치에 최소한 한 개의 전극이 포함된다. 어떤 응용에서는 일단 약물 알약이 기기에 결합되고 나면 최소한 한 개의 전극이 약물 알약의 일부를 감싸도록 구성된다.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 환자에 대한 약물 투여를 촉진하기 위한 기기가 추가적으로 제공되며, 기기에는 다음이 포함된다;

다음을 포함하는 센서 장치:

환자의 혈액 순환에서 물질의 농도의 표시를 탐지하도록 만든 센서와,

표시를 무선으로 전송하도록 만든 무선 송신기 및

다음을 포함하는 섭취형 캡슐:

표시를 수신하도록 만든 무선 수신기와,

제 1 및 제 2 전극과,

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

어떤 응용에서는 그 물질에 약물이 포함되며, 센서가 혈액 순환에서 약물의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 그 물질에 기준 물질이 포함되며, 센서가 혈액 순환에서 기준 물질의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있고, 제어 장치가 수신된 정보에 따라 각각 위장관 상피층을 통한 기준 물질 및 약물의 통과를 촉진하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 센서에 비침습 외부 센서가 포함된다. 또는 다른 방법으로, 센서에 침습 센서가 포함된다.

어떤 응용에서는 섭취형 캡슐이 약물을 저장하도록 되어 있다. 또는 다른 방법으로, 섭취형 캡슐이 약물을 저장하지 않거나 약물과 단일체로 조립되지 않는다.

어떤 응용에서는 약물이 약물 알약에 함유되고, 섭취형 캡슐에는 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합하도록 만든 결합 장치가 포함되어 있다.

어떤 응용에서는 섭취형 캡슐에 위장관 내의 캡슐 상태에 따라 반응하여 상태가 변하도록 만든 환경 민감 장치가 포함되고, 제어 장치가 환경 민감 장치의 상태 변화에 따라 반응하여 약물의 상피층 통과를 촉진하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 표시에 각각 첫 번째 및 두 번째 시기에 탐지한 각각 첫 번째 및 두 번째 표시가 포함되고, 무선 전송기는 첫 번째 시기 이후 첫 번째 표시를 전송하고 두 번째 시기 이후 두 번째 표시를 전송하고, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 첫 번째 및 두 번째 표시에 대해 각각 첫 번째 연속 펄스와 두 번째 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 센서 장치가 첫 번째 시기와 두 번째 시기 사이에 최소 10분의 간격을 두게 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 최소한 한 개의 표시에 대해 최소한 한 개의 일련의 펄스의 변수를 조절하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 섭취형 캡슐에 캡슐 무선 전송기가 포함되어 있고, 센서 장치에 센서 장치 무선 수신기가 포함되어 있고, 섭취형 캡슐이 캡슐 무선 전송기와 센서 장치 무선 수신기를 통해 무선으로 센서 장치에 캡슐 특성을 알리도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 그러한 특성이 다음의 목록에서 선택된다: 캡슐의 위치, 제어 장치의 상태, 위장관의 pH 값, 위장관의 온도. 캡슐이 무선으로 센서에 선택된 특성을 알리도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 물질에 화학물질이 포함되고, 이것의 혈중 농도는 약물의 혈중 농도에 따라 영향을 받고, 센서가 혈액 순환에서 화학물질의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 화학물질이 다음의 목록에서 선택된다: 포도당, 성장 호르몬, 헤모글로빈 결합 산소. 센서가 혈액 순환에서 선택 화학물질의 농도 표시를 탐지하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 환자에 대한 약물 투여를 촉진하기 위한 기기가 추가적으로 제공되며, 기기에는 다음이 포함된다;

다음을 포함하는 센서 장치:

환자의 생리학적 변수 표시를 탐지하도록 만든 센서와,

표시를 무선으로 전송하도록 만든 무선 송신기 및

다음을 포함하는 섭취형 캡슐:

표시를 수신하도록 만든 무선 수신기와,

제 1 및 제 2 전극과,

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

어떤 응용에서는 표시에 환자의 혈압 표시가 포함되고, 센서가 혈압 표시를 탐지하도록 되어 있다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 표시에는 환자의 심장 관련 변수의 표시가 포함되고, 센서가 심장 관련 변수의 표시를 탐지하도록 되어 있다. 또한 다른 방법으로 또는 추가적으로, 표시에는 환자의 활동도 표시가 포함되고, 센서가 활동도 표시를 탐지하도록 되어 있다.

어떤 응용에서는 표시에 환자의 체온 표시가 포함되고, 센서가 체온 표시를 탐지하도록 되어 있다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 표시에는 환자의 하루 주기 표시가 포함되고, 센서가 하루 주기 표시를 탐지하는 시계 회로를 포함한다.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 환자에 대한 약물 투여를 촉진하기 위한 기기가 또한 제공되며, 기기에는 다음이 포함된다:

제 1 및 제 2 전극과,

제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하도록 만든 제어 장치.

한 구체예에서, 제어 장치가 약 2 mA 내지 약 4 mA의 전류에서 일련의 펄스를 발생시키도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 3 mA의 전류에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 16 Hz 내지 약 20 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 18 Hz의 주파수에서 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 0.5 ms 내지 약 1.5 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

한 구체예에서, 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 1분 내지 약 360분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다. 어떤 응용에서는 제어 장치가 제 1 및 제 2 전극을 작동시켜 약 60분 내지 약 240분의 시간 동안 일련의 펄스를 가하도록 되어 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 약물의 투여 방법도 제공되며, 그 방법에는 다음이 포함된다:

약물이 포함된 섭취형 캡슐을 환자에게 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 특성을 탐지하는 단계, 및

특성 탐지 결과에 반응하여, 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계.

본 발명의 한 구체예에 따라, 알약에 함유된 약물의 투여 방법이 제공되며, 그 방법에는 다음이 포함된다:

환자에게 알약을 경구 투여하는 단계,

약물이 들어있지 않는 섭취형 캡슐을 환자에게 경구 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 목표 위치를 탐지하는 단계, 및

목표 위치 탐지 결과에 반응하여, 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계.

본 발명의 한 구체예에 따라, 약물의 투여 방법도 또한 제공되며, 그 방법에는 다음이 포함된다:

약물이 들어있는 약물 알약을 섭취형 캡슐에 결합하는 단계,

환자에게 캡슐 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 목표 위치를 탐지하는 단계, 및

목표 위치 탐지 결과에 반응하여, 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계.

본 발명의 한 구체예에 따라, 환자에 대한 약물 투여를 촉진하기 위한 방법이 추가적으로 제공되며, 그러한 방법에는 다음이 포함된다:

환자에게 섭취형 캡슐을 투여하는 단계,

환자의 혈액 순환에서 물질 농도의 표시를 탐지하는 단계,

표시를 무선으로 전송하는 단계,

섭취형 캡슐에서 표시를 수신하는 단계, 및

수신된 표시에 따라서, 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 환자 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계.

본 발명의 한 구체예에 따라, 환자에 대한 약물 투여를 촉진하기 위한 방법이 또한 추가적으로 제공되며, 그러한 방법에는 다음이 포함된다:

환자에게 섭취형 캡슐을 투여하는 단계,

환자의 생리적 변수의 표시를 탐지하는 단계,

표시를 무선으로 전송하는 단계,

섭취형 캡슐에서 표시를 수신하는 단계, 및

수신된 표시에 따라서, 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 환자 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계.

어떤 응용에서는 표시에 환자의 하루 주기 표시가 포함되고, 표시의 탐지에는 하루 주기 표시의 탐지가 포함된다. 어떤 응용에서는 약물에 항혈전 약물이 포함되고, 약물 통과 촉진에는 상피층을 통한 항혈전 약물 통과 촉진에 포함된다.

어떤 응용에서는 표시에 환자의 체온 표시가 포함되고, 표시의 탐지에는 체온 표시의 탐지가 포함된다. 어떤 응용에서는 약물에 항생제가 포함되고, 약물 통과 촉진에는 상피층을 통한 항생제 통과 촉진에 포함된다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 약물의 투여 방법도 제공되며, 그 방법에는 다음이 포함된다:

환자의 위장관에 약물을 투여하는 단계, 및

약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 캡슐에 의해 약물의 위장관 상피층 통과를 촉진하는 단계.

본 발명의 한 구체예에 따라, 섭취형 캡슐과 같이 약물 투여를 위한 기기가 또한 제공되며, 기기에는 다음이 포함된다:

캡슐에 저장되는 약물과,

환자 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 환경 민감 장치와,

제 1 및 제 2 전극과,

환경 민감 장치의 상태 변화에 반응해 제 1 전극과 제 2 전극을 작동시켜 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 일련의 펄스를 가함으로써 위장관 상피층의 약물에 대한 산화질소(NO)-매개 투과성을 증진시키도록 만든 제어 장치.

본 발명의 한 구체예에 따라, 약물의 투여 방법도 또한 제공되며, 그 방법에는 다음이 포함된다:

약물이 포함된 섭취형 캡슐을 환자에게 투여하는 단계,

환자의 위장관 내에서 캡슐의 특성을 탐지하는 단계, 및

특성 탐지 결과에 반응하여, 약 15 mA 미만의 전류(예를 들어 10 mA 미만 또는 7 mA 미만 또는 5 mA 미만), 약 12 Hz 내지 약 24 Hz의 주파수, 약 0.5 ms 내지 약 3 ms의 펄스 지속 시간으로 캡슐이 일련의 펄스를 위장관에 가함으로써 위장관 상피층의 약물에 대한 산화질소(NO)-매개 투과성을 증진시키는 단계.

별도로 규정하지 않는 한, 이 문서에서 사용하는 모든 기술적 및 과학적 용어는 이 발명이 속하는 분야의 일반적인 지식에 의해 공통적으로 이해되는 의미를 갖는다. 이 문서에서 기술된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 재료를 본 발명의 실시 및 시험에 사용할 수 있다. 적절한 방법과 재료는 아래에 설명한 것과 같다. 불일치하는 경우, 정의를 포함해 특허 명세서가 지배한다. 또한 재료, 방법, 예는 실례를 들기 위한 것일 뿐, 제한을 위한 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

본 발명은 이 문서에서 예증으로서만 해당도면에 관해 기술되어 있다. 이제 자세한다면에 대한 구체적인 참조와 관련해, 나타난 명세서항은 예증이고 본 발명의 구체예에 대한 예를 들기 위한 것이며, 가장 유용하다고 생각되는 것을 제시하고

본 발명의 원리와 개념적 측면을 쉽게 이해할 수 있도록 설명하기 위한 목적으로 기술된다. 이와 관련해, 본 발명의 기본적인 이해를 위해 필요한 정도를 넘어서 더 자세히 본 발명의 구조적 세부사항을 나타내려는 어떤 시도도 하지 않으며, 본 발명의 여러 가지 형태가 실질적으로 구현될 수 있는지에 관해 당업자가 명확히 알 수 있는 도면으로 기술된다.

그러한 도면에서:

도 1은 장 벽의 개략도이고,

도 2는 본 발명의 어떤 구체예에 따라 전기에 의해 작동되는 약물 송달 장치의 개략도이고,

도 3A와 3B는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 4은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 여러 개의 전극이 장착된 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 5는 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 여러 개의 전극이 장착된 또 다른 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 6A와 6B는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고, 전기에 의해 작동되고, 자체 팽창 부분이 달려있는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 7은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 여러 개의 전극이 장착된 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 8은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 여러 개의 전극이 장착되어 있고, 자체 팽창 부분이 달려있는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 9는 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 여러 개의 전극이 장착되어 있고, 자체 팽창 부분이 달려있는 또 다른 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 10은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 여러 개의 전극이 장착되어 있고, 자체 팽창 부분이 달려있고, 위장관 내에 있는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 11A부터 11D까지는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고, 전기에 의해 작동되고, 약물 투여 구멍이 자체적으로 팽창되도록 형성된 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 12는 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 생체 분해성 마개가 달려있는 약물 구멍이 있는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 13은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 시스템과 일체형으로 결합되어 있는 정제 안에 약물이 주입되는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 14A와 14B는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고, 전기에 의해 작동되고, 위장관에서 삼투압 펌프를 형성하도록 만든 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 15는 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 약물 방출이 pH에 따라 조절되는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 16은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 약물 방출이 전기적으로 작동되고 pH에 따라 조절되는 약물 송달 시스템의 개략도이고,

도 17은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 초음파 영동법을 할 수 있도록 만든 약물 송달 시스템의 개략도이고,

- 도 18은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 절제를 할 수 있도록 만든 약물 송달 시스템의 개략도이고,
- 도 19는 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 원격 제어 통신을 할 수 있도록 만든 약물 송달 시스템의 개략도이고,
- 도 20은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고, 전기에 의해 작동되고, 인체에 갈비뼈 셀을 형성하도록 만든 약물 송달 시스템의 개략도이고,
- 도 21은 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 촉진 시스템의 개략도이고,
- 도 22는 본 발명의 구체예에 따라 섭취가 가능하고 전기에 의해 작동되는 또 다른 약물 송달 시스템의 개략도이고,
- 도 23은 본 발명의 구체예에 따른 결합 장치의 개략도이고,
- 도 24는 본 발명의 구체예에 따라 측정된 시험관 내 실험 결과를 나타낸 그래프이고,
- 도 25는 본 발명의 구체예에 따른 폐쇄 루프 능동적 약물 송달 시스템의 개략도이고,
- 도 26은 본 발명의 구체예에 따른 실험용 확산 챔버의 단면 개략도이고,
- 도 27부터 37까지는 본 발명의 구체예에 따라 실시해 구한 시험관 내 실험 결과를 나타낸 그래프이다.

구체예의 상세한 설명

본 발명의 어떤 구체예는 일반적으로 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템을 구성한다. 구체적으로 본 발명의 이러한 구체예는 전기적으로 유도되는 장치를 활용하여 위장관 벽을 통한 약물의 흡수를 촉진시키는 약물 운반체의 역할을 한다.

본 발명의 구체예에 따른 일반적으로 섭취할 수 있고, 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템의 원리와 작동은 도면과 그에 따른 설명을 참조하면 더 잘 이해할 수 있다.

본 발명의 구체예의 최소한 하나를 구체적으로 설명하기 전에, 본 발명은 다음의 설명에 명시된 또는 도면에 그려진 구성 요소의 구조 및 배열의 세부사항에만 한정되지는 않음을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 구체예로 구현되거나 다른 방법으로 실행하거나 실현할 수 있다. 또한 이 문서에서 쓰인 문구와 용어는 설명을 위한 것이고 그것으로만 제한되는 것으로 간주되지는 않음을 이해해야 한다.

이제 도면을 살펴보면, 도 2는 본 발명의 구체예에 따라 전기에 의해 작동되는 약물 송달 장치(10)의 개략도이다. 장치(10)는 생체 불활성이고 생체 적합하며, 일반적으로 섭취할 수 있도록 되어있다. 장치(10)는 전력 공급기(12), 전력 공급기(12)와 전력 연결된 제어 장치(14), 제어 장치(14)와 신호 연결되어 있고 전력 공급기(12)와 전력 연결되어 있고 전기적으로 작동되는 약물 수송을 위한 최소한 한 개의 기기(17)로 구성된다. 제어 장치(14)는 당해 기술에서 알려져 있는 것과 같은 전용 회로 또는 제어기 또는 마이크로컴퓨터이다.

어떤 응용에서는 기기(17)가 전기 신호 발생기(15)와 전기 수송을 위해 설계된 최소한 두 개의 전극(16)으로 구성된다. 다른 방법으로, 네 개 또는 그 이상의 전극(16)을 사용할 수도 있다. 기기(17)는 예를 들어 상세한 설명이 모두 이 문서에 참조 병합되어 있는 Donaldson 등의 미국 특허 제5,674,196호, Chien 등의 미국 특허 제 5,961,482호, Weaver 등의 미국 특허 제5,983,131호, Ostrow의 미국 특허 제5,983,134호, Henley 등의 미국 특허 제6,477,410호 중 한 가지 이상에 기술된 것과 같은 전기 수송 장치로 설계할 수 있다. 어떤 응용에서는 전극(16)이 스테인레스강 타입 316S 리드로 구성된다. 다른 방법으로, 전극이 다른 재료로 구성된다. 어떤 응용에서는 전극(16)은 예를 들어 약 1 내지 약 100 mm², 예를 들어 약 10 내지 약 50 mm², 예를 들어 36 mm² 또는 42 mm²의 표면적을 가진다.

추가적으로 또는 다른 방법으로, 기기(17)는 초음파 영동법을 할 수 있도록 또는 초음파 영동법과 전기 수송을 복합적으로 하도록 설계되며, 최소한 한 개의 초음파 변환기(22)로 구성된다. 기기(17)는 예를 들어 상세한 설명이 모두 이 문서에 참조 병합되어 있는 Mitragotri 등의 미국 특허 제6,002,961호, 제6,018,678호, 제6,002,961호, Kost 등의 미국 특허 제 6,190,315호와 제6,041,253호, Johnson 등의 미국 특허 제5,947,921호, Rowe 등의 미국 특허 제6,491,657호와 제 6,234,990호 중 한 가지 이상에서 기술된 것과 같은 초음파 영동 장치로 설계할 수 있다.

추가적으로 또는 다른 방법으로, 기기(17)는 절제를 할 수 있도록 설계하거나, 절제와 전기 수송의 복합 또는 절제와 초음파 영동법의 복합 또는 절제, 전기 수송, 초음파 영동법의 복합을 실시하도록 설계하며, 최소한 한 개의 절제 기구(24)로 구성된다. 절제 과정은 예를 들어 레이저 절제, 저온 절제, 고온 절제, 마이크로파 절제, 고주파(RF) 절제, 전기 절제, 액체 제트 절제 중 한 가지 이상을 복합하는 방법일 수 있다. 기기(17)는 예를 들어 Berube 등의 미국 특허 제6,471,696호(약물 송달 장치로 사용할 수 있는 마이크로파 절제 카테터에 관해 기술), Marchitto 등의 미국 특허 제6,443,945호(레이저 절제를 이용한 약물 송달 장치에 관해 기술), Narula의 미국 특허 제4,869,248호(약물 투여를 위해 국부 고온 절제를 실시하는데 사용하는 카테터에 관해 기술), Avrahami의 미국 특허 제6,148,232호와 제5,983,135호(전기 절제를 이용한 약물 송달 시스템에 관해 기술) 중 한 가지 이상에서 기술된 것과 같은 절제 장치로 설계할 수 있다. 이들 특허는 모두 이 문서에 참조 병합되어 있다.

본 발명의 어떤 구체예에 따라서, 장치(10)는 또한 최소한 한 개의 센서(18)로 구성된다. 센서(18)는 예를 들어 온도 센서 또는 압력 센서와 같이 물리적 센서일 수 있다. 다른 방법으로, 센서(18)는 pH 센서 또는 약물 농도 센서와 같이 화학적 센서일 수 있다. 다른 방법으로, 센서(18)는 포도당 센서 또는 세균 수 센서와 같이 생물학적 센서일 수 있다. 어떤 응용에서는 여러 개의 센서(18)가 사용된다. 이러한 센서들은 형식이 같거나 다를 수 있다.

본 발명의 어떤 구체예에 따라, 장치(10)는 또한 예를 들어 RF나 적외선 또는 초음파에 의해 작동되고 예를 들어 원격 제어기와 같은 체외 스테이션(21)과 통신할 수 있는 원격 측정 시스템(20)으로도 구성된다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 체외 스테이션(21)은 컴퓨터 시스템으로 구성된다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 원격 측정 시스템(20)은 당해 기술에서 알려져 있는 것과 같고, 적합하다면 체외 스테이션(21)이 전송하는 전자기 복사 또는 초음파 에너지를 수신하고, 그렇게 수신한 에너지를 약물 송달 장치(10)의 작동을 위한 전류로 변환시키는 전력 변환기(코일 또는 압전 변환기)로 구성된다. 적합하다면 전력 변환기는 전력 공급기(12)를 대신하거나 그것의 작동을 보조한다.

본 발명의 일부 구체예에 따라, 장치(10)는 또한 센서(18)로부터의 입력에 대해 반응하여 약물을 투여하기 위한 최소한 한 개의 전자 밸브(26)로도 구성된다.

이제 도 3A와 3B를 살펴보면, 이 두도면은 각각 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)을 보여주고 있다. 시스템(30)은 예를 들어 스테인레스강이나 실리콘, 기타 생체 적합한 불활성 재료로 만든 생체 적합, 생체 불활성 하우징(32) 내에 위치하는 장치(10)로 구성된다. 본 구체예의 장치(10)는 일반적으로 최소한 전력 공급기(12), 제어 장치(14), 신호 발생기(15), 전기 수송을 하기 위한 최소한 두 개의 전기 자극 전극(16)으로 구성된다.

도 3A의 구체예에서는, 장치(10)의 하우징(32)은 장치(10)가 내부에 위치하는 공간을 확보한다. 도 3B의 구체예에서는, 하우징(32)이 공간을 확보하지 않고, 장치(10)의 구성요소가 내부에 위치하는 예를 들어 실리콘과 같은 물질로 채워진 구조물로 제작된다.

시스템(30)은 또한 장치(10)에 부착되고 덮개(34)로 둘러싸여 있는 약물(36)로 구성되며, 그 덮개는 장치(10)와 약물(36) 모두를 덮는다. 다른 방법으로, 덮개(34)가 약물(36)만 덮는다. 약물(36)은 일반적으로 시스템(30)의 양쪽 끝에 또는 한쪽 끝에 있는 약물 투여 공간(23)에 저장된다. 덮개(34)는 일반적으로 위장관으로 약물(36)이 확산되도록 하는 셀룰로오스 아세테이트 또는 에틸 셀룰로오스와 같은 생체 적합, 생체 불활성 중합체 재료로 만든다. 다른 방법으로, 덮개(34)는 수용성 입자와 폴리비닐 아세테이트 또는 아크릴산 공중합체와 같은 불용성 매트릭스의 혼합물로 구성되어, 수용성 입자가 위장관 내에서 용해되고 매트릭스에 미세 기공이 생겨 약물(36)이 이 미세 기공을 통해 확산되도록 되어 있다. 다른 방법으로, 덮개(34)는 물과 접촉되는 분해되거나 특정한 pH 값에서 분해되어 위장관으로 약물(36)을 배출시키고 약물이 흡수될 때까지 약물(36)이 장치(10)와 함께 이동하도록 생체 분해 재료로 구성된다. 예를 들어 생체 분해 재료는 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는 글리세롤 베헤네이트로 구성될 수 있다. 시스템(30)이 위장관을 이동하는 동안, 장치(10)의 전극(16)이 전기 수송을 실시해 장 상피를 가로지르는 흡수를 촉진시킨다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 전기 수송에는 상피 세포를 통과하는 확산 과정을 촉진시키는 이온 영동법, 전기 삼투법, 전기 영동법 중 한 가지 이상이 포함될 수 있으며, 어떤 응용에서는 일반적으로 고전압을 사용하는 전기 천공법을 추가적으로 이용해서 상피 세포막에 일시적인 투과성 구조 또는 미세 기공을 만들어서 큰 분자가 상피를 통과할 수 있도록 만든다.

본 발명의 어떤 구체예에 따라, 전기 수송은 이 문서의 이하에서 규정한 것과 같은 "저강도 시간-변화(LITV)" 신호를 가하면 촉진된다.

어떤 응용에서는 적절한 전기 자극 변수에는 최대 3 V까지의 DC 전압 또는 1-50 Hz의 저주파수에서 최대 3 V까지의 사각 펄스가 포함된다. 이들 변수는 일반적으로 이온 영동법에 적합하다. 다른 방법으로, 변수에는 약 1 Hz와 300 Hz 사이의 주파수에서 약 3 V와 약 50 V 사이의 AC 전압이 포함된다. 이들 변수는 일반적으로 전기 천공법에 적합하다. 또한 다른 방법으로, LITV 신호를 가하는 것과 같이, 전기 자극을 (a) 약 5 mA 미만의 전류, (b) 약 1 Hz와 약 10 Hz, 또는 약 10 Hz와 약 100 Hz 사이의 주파수, (c) 약 0.1 ms와 약 1 ms 사이 또는 약 1 ms와 약 10 ms 사이의 펄스 지속 시간, (d) 약 1분과 15분 사이 또는 약 15분과 약 120분 사이의 자극 시간을 포함한 변수로 연속 펄스로서 가할 수 있다. 어떤 응용에서는 전기 자극이 7 mA 미만의 전류 또는 10 mA 미만의 전류 또는 15 mA 미만의 전류로 가해진다. 펄스는 단상이거나 이상일 수 있다. LITV 신호는 일반적으로 정상적으로 일어나는 연동 운동을 방해할 수 있는 평활 근육 국부 자극을 일으키지 않을 정도로 충분히 약하다. 5 mA 미만의 전류를 가하면 일반적으로 전극의 표면적, 약물(36)이 송달되는 위장관 부분, 위장관 내용물, 환자의 개인적 생리적 조건(예를 들어 환자의 위장벽 조직), 기타 요인 등에 따라 약 0.1 V/cm와 8 V/cm 사이의 (예를 들어 0.5 V/cm과 5 V/cm 사이) 전압이 생성된다.

어떤 응용에서는 LITV 신호가 고주파 방출의 저주기 트레인에 적용된다. 일반적으로 그 트레인에는 약 6 Hz와 약 30 Hz 사이, 예를 들어 초당 약 6회와 30회 사이의 방출의 반복 주기가 포함된다. 각각의 방출에는 일반적으로 약 1 펄스와 약 4 펄스 사이가 포함되며, 각각의 연속 펄스가 시작되는 중간에 약 4 ms에서 8 ms의 간격을 둔다(한 방출 내의 펄스 주파수는 약 125 Hz와 250 Hz 사이). 각각의 펄스는 일반적으로 지속 시간이 약 0.1 ms와 약 2 ms 사이이다.

어떤 응용에서는 두 가지 또는 그 이상의 복합적인 전기 수송 과정을 촉진하기 위해서 DC 또는 저주파 사각 펄스 전압 및 AC 전압이 추가된다.

다른 형태 및(또는) 듀티 사이클의 신호도 비슷하게 사용될 수 있다. 또한 상기의 변수는 예로서 제시되며, 본 발명의 구체예에 따라 더 높거나 낮은 다른 변수도 사용할 수 있다.

위장관은 피부에서 발견되는 각질층이 없기 때문에 일반적으로 위장관 상피 세포를 통과하는 약물 수송에 적합한 전기 수송 변수는 경피 약물 수송에 적합한 변수보다 낮다.

본 발명의 구체예에서 자극 변수는 최소한 부분적으로 다음을 기초로 선택된다.

- 약물(36)의 특정 성질. 큰 분자로 구성된 약물은 일반적으로 더 큰 자극이 요구된다. 예를 들어 LITV 신호를 가해 전기 수송을 촉진할 경우, 더 긴 펄스를 가하거나, 더 많은 펄스로 이루어진 더 긴 펄스 트레인, 및/또는 더 높은 전압을 사용하여 자극하면 더 강하게 자극할 수 있다. 또한 더 긴 펄스를 사용해서 대전된 분자가 있는 약물의 흡수를 증가시킬 수도 있다.
- 약물(36)이 송달되는 위장관 부위. 예를 들어 빈창자의 본질적인 흡수 특성은 돌창자와 다르다. 그 결과 동일한 변수로 자극하면 일반적으로 돌창자보다 빈창자에서 흡수가 더 높게 나타난다. 따라서 어떤 응용에서는 약물(36)이 빈창자보다 돌창자에서 배출될 때 더 강한 자극을 가한다.

어떤 응용에서는 위장관 벽을 통해 약물 통과를 실현하기에 충분한 최저 에너지를 가하도록 변수가 선택된다. 더 높은 레벨의 에너지를 사용하면 경우에 따라서 상피 조직의 국부 자극 가능성이 높아질 수 있다(하지만 사용한 에너지 범위에서 더 높은 끝에서도 실질적인 조직 손상은 일어나지 않을 것 같음). 또한 더 낮은 레벨의 에너지를 사용하면 자극 시간을 더 늘리고 약물 흡수를 높일 수 있다. 이처럼 약물 흡수의 증가는 더 적은 약물의 복용을 가능하게 할 수 있고, 그에 따라 어떤 응용에서는 약물 비용 및/또는 약물 송달 시스템(30)의 크기를 줄일 수도 있다.

다른 방법으로, 다른 응용에서는 변수들이 이처럼 가장 낮은 에너지보다 높은 에너지를 가하도록 선택된다.

이제 도 4와 5를 살펴보면, 이 두도면은 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)을 보여주고 있다. 이 구체예에서는, 약물 송달 시스템(30)이 여러 개의 전극(16)으로 구성된다. 예를 들어 도 4에 나타난 구조에서는 시스템(30)이 한 개의 음극(16A)과 두 개의 양극(16B) 또는 한 개의 양극(16A)과 두 개의 음극(16B)으로 구성된다. 다른 방법으로, 도 5와 같이 시스템(30)이 여러 개의 양극과 음극(16)으로 구성된다.

도 6A와 6B는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)이 각각 안정 상태와 약물 송달 상태에 있는 모습을 보여준다. 이 구체예에서 장치(10)는 얇은 천연 고무나 합성 고무와 같이 생체 불활성이고 생체 적합한 신축 필름(39)으로 감싸인 자체 팽창 부분(33)으로 구성된다. 어떤 응용에서는 전극(16)과 위장벽 사이의 접촉을 향상시키기 위해서 전극(16)이 신축 필름(39) 위에 도포된다. 물질(35)이 화학 반응을 일으켜(도 6A) CO₂와 같은 가스(37)가 생성되어(도 6B) 자체적으로 팽창되는 기능이 실현될 수 있다. 이 구체예에서는, 약물 투여 공간(23)이 자체 팽창 부분(33)과 장치(10)의 몸체 사이에 위치할 수 있다. 어떤 응용에서는 전극(16)과 잘록창자 위장벽 사이의 접촉을 촉진시키기 위해 본 구체예의 시스템(30)이 사용된다.

어떤 응용에서는 자체 팽창 부분이 있는 중앙 부분(33a)이 전극(16)이 장착된 자체 팽창 부분(33) 사이에 위치하도록 장치(10)가 구성된다. 일반적으로 부분(33a)은 위장관 내벽에 접촉되면 팽창되도록 되어 있다. 따라서 부분(33a)은 일반적으로 자체 팽창 부분(33)과 최소한 같은 지름으로 팽창될 수 있고, 따라서 (일정한 전압에서) 위장관 자체의 내강에서 더 높은 전류 흐름을 촉진한다. 적절하게는, 유사한 중앙의 자체 팽창 부분을 본 특허 출원서의 나머지 도면 중 하나 이상에 관하여 기술된 본 발명의 구체예에 추가할 수 있다.

다른 방법으로, 부분(33a)은 자체 팽창 부분으로 구성되지 않지만, 그 대신 환자에게 섭취되기 이전에 도 6B의 점선으로 나타난 상태에 있도록 만들 수 있다. 이 경우 부분(33a)의 크기는 약물이 송달되어야 하는 위장관 영역에서 위장관 내벽에 접촉하기에 적합한 지름으로 미리 결정된다. 적절하게는, 유사한 중앙의 부분(33a)을 본 특허 출원서의 나머지 도면 중 하나 이상에 관하여 기술된 본 발명의 구체예에 추가할 수 있다.

어떤 응용에서는 전극(16) 사이의 전류 흐름이 위장관 내강 자체의 안으로 통과하는 정도를 최소화하기 위해서 부분(33a)의 외면이 소수성 재료 및/또는 친지질성 재료로 구성된다. 어떤 구체예에서는, 부분(33a)이 소수성 재료 및/또는 친지질성 재료로 구성되며, 지름은 자체 팽창 부분(33)보다 작다.

도 7, 8, 9는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이들 구체예에서 시스템(30)은 여러 개의 전극(16)과 자체 팽창 형태로 구성된다.

도 10에는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동하는 약물 송달 시스템(30)이 위장관을 이동하는 모습을 나타냈다. 시스템(30)의 자체 팽창 부분과 이것의 겉을 덮고 있는 여러 개의 전극(16) 모두는 전기 자극에 적합하도록 위장관(50)의 벽과 시스템(30) 사이의 미끄러짐 접촉을 촉진시키는데 효과가 있다.

도 11A부터 11D까지는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이들 구체예에서는, 자체 팽창 약물 매트릭스가 사용된다. 일반적으로 약물(36)은 하이드록시프로필셀룰로오스(HPMC) 또는 POLYOXTM(The Dow Chemical Company 제조)과 같은 생체 분해되고 위장관과 접촉하면 부풀어오르는 팽창 중합체(42)로 감싸여 있다. 일반적으로 약물은 팽창 중합체와 혼합되어 있어 함께 팽창된다.

도 12에는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동하고, 약물(36)이 미세 알갱이(43)로서 함유되어 있는 캡슐(45)로서 형성된 약물 송달 시스템(30)을 나타냈다. 생체 분해 필름(46)이 미세 알갱이(43)를 감싸고 있다. 생체 분해 필름(46)이 위장관에서 분해되면서 약물(36)이 미세 알갱이의 형태로 배출된다.

도 13은 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서는, 약물(36)을 담기 위해 필름을 사용하지 않는다. 그 대신에 약물(36)이 생체 적합성 고체 막대(48) 위에 압축되고, 위장관에서 천천히 용해된다.

도 14A와 14B는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)이 각각 안정 상태와 약물 송달 상태에 있는 모습을 보여준다. 이 구체예에서는, 약물 송달이 삼투압에 의해 발생한다. 수용성 막대(29)가 녹으면서(도 14A) 구멍(38)이 열린다(도 14B). 약물 투여 공간(23)으로 물이 들어오면 시스템 내의 삼투압이 증가한다. 삼투압 기울기가 형성되면 조절된 방법으로 약물이 구멍(38)을 통해 배출된다.

다른 방법으로, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)와 결합된 셀룰로오스 아세테이트로 약물(36)의 덮개(34)를 구성할 수 있다. 섭취 후에 PEG가 녹고, 그 과정에서 삼투압으로 약물 배출을 제어하는 반투과막으로 덮여있는 약물(36)이 남게 된다. NaCl과 같은 Osmognate 첨가물을 약물 중심부 및/또는 덮개 구멍에 추가하면 배출 과정을 더 잘 제어할 수 있다(Osmognate는 용해도가 높고 높은 삼투압을 형성해 물을 끌어들이는 기능을 하는 물질로 일반적으로 염이 여기에 속함).

도 15는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서는, 약물 배출이 pH에 의존한다. 약물(36)은 최소한 한 개의 필름(46A)으로 감싸여 있고, 이 필름은 특정한 pH 값에서 녹는다. 어떤 응용에서는 약물(36)이 위장에서 너무 일찍 배출되지 않고 소장에서 배출되도록 하기 위해서 pH 값을 소장에서 일반적으로 발견되는 범위, 예를 들어 약 4.7과 약 6.5 사이의 범위로 선택한다. 다른 방법으로, pH를 대장과 같은 위장관의 다른 부분에서 일반적으로 발견되는 범위로 선택한다. (pH 값 예는 배경 단원의 표 1 참조)

다른 응용에서는 필름(46A)이 위에서 녹아 최소한 약물(36)의 일부(36A)가 배출되도록 하기 위해서 pH 값을 위장에서 일반적으로 발견되는 범위, 예를 들어 약 1.2와 약 3.5 사이의 범위에서 선택한다. 선택적으로, 시스템(30)이 소장관 같이 더 먼 위장관 부위의 pH 값에서 녹아 약물(36)의 두 번째 부분(36B)이 배출시키는 두 번째 필름(46B)으로 구성된다. 또한 선택적으로, 시스템(30)은 대장과 같이 위장관의 더 먼 부분의 pH 값(예를 들어 대장에서 pH 값은 약 7.5와 약 8.0 사이)에서 녹아 약물(36)의 세 번째 부분(36C)을 배출시키는 세 번째 필름(46C)으로 구성된다. 이러한 방법으로 특정한 약물 부분 또는 서로 다른 약물 36A, 36B, 36C를 위장관의 서로 다른 부분으로 목표 배출시킬 수 있다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, 소장에서 약물(36)의 첫 번째 부분이 배출되고 대장에서 두 번째 부분이 배출되도록 pH 값을 선택한다.

도 16은 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서는, 약물 배출이 pH에 의존한다. 약물(36)은 예를 들어 세 개의 전자 밸브(26A, 26B, 및 26C)로 각각 밀봉되어 있는 세 개의 약물 배출 공간(23A, 23B, 및 23C)와 같이 두 개 또는 그 이상의 약물 배출 공간 내에서 들어 있고, 하우징(32)에 감싸여 있으며, 그 작동은 제어 장치(14)에 의해 조절된다. pH 센서(18)가 일반적으로 특정한 pH 값 또는 pH 값 범위를 탐지하여 그 정보를 제어 장치(14)로 전송한다. 그러면 제어 장치(14)는 각각의 탐지 결과에 따라 (26A, 26B, 및 26C) 밸브 중 한 개 이상을 연다.

도 17은 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서 장치(10)는 약물 수송 기전으로 초음파 영동법을 제공하기 위한 초음파 변환기(22)로 구성된다. 초음파 영동법은 단독으로 적용하거나, 전극(16)을 사용해 전기 수송과 함께 적용할 수 있다.

도 18은 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서 장치(10)는 약물 수송 기전으로서 RF 절제와 같은 절제를 하기 위한 절제 기구(24)로 구성된다. 절제는 단독으로 적용하거나, 전극(16)을 사용해 전기 수송과 함께 적용할 수 있다.

일반적으로 RF 절제 변수에는 약 50 kHz에서 약 150 kHz의 주파수와 약 3-100 V의 전위가 포함된다. 이들 변수는 예로서 제시되며, 본 발명의 구체예에 따라 더 높거나 낮은 다른 변수도 사용할 수 있다.

다른 방법으로, 절제 기구(24)가 마이크로파 절제 또는 레이저 절제 또는 저온 절제 또는 고온 절제 또는 액체 제트 절제를 실시한다.

도 19는 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서 장치(10)는 도 2의 체외 스테이션(21)과 통신하기 위한 원격 측정 시스템(20)으로 구성된다. 예를 들어 센서(18)는 위장관을 따라 온도 값을 체외 스테이션(21)에 전송할 수 있다. 이러한 값은 시스템(30)을 사용하는 사람에게 어떤 문제가 있음을 시사하는 급격한 또는 국부적인 온도 상승 여부를 알려주는데 이용될 수 있다. 다른 방법으로, 센서는 pH 센서로 구성될 수 있으며, 체외 스테이션(21)을 사용해 도 16의 밸브(26A, 26B, 및 26C)와 같은 밸브를 원격으로 조절할 수 있다.

도 20은 본 발명의 구체예에 따라 섭취할 수 있고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(30)의 개략도이다. 이 구체예에서 장치(10)의 전력 공급기(12)는 양극(64), 음극(66), 및 구멍(68)으로 구성된 갈바니 셀(60)로서 구성된다. 시스템(30)이 위장관을 통과해 이동하는 동안 위장관 액(62)이 구멍(68)을 통해 갈바니 셀(60)로 들어가서 그 안에서 전해질 역할을 한다.

약물의 반감기가 원하는 것보다 낮은 경우, 조절 배출 제형을 설계하여 혈장 약물 농도의 변동을 줄이고 더 균일한 치료 효과를 제공할 수 있다. 종종 경구형 조절 배출 형태는 최소한 12시간 동안 치료 약물 농도를 유지하도록 설계된다. 몇 가지

배출 조절 방법을 이용할 수 있는데, 예를 들면 Edith Mathiowitz가 편집한 Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 제 2 권, 838-841페이지에서 제시된 방법을 이용할 수 있다. 이러한 방법에서는 기본적으로 특정한 물질, 일반적으로 중합체를 매트릭스 또는 코팅재로 사용한다. 이러한 재료는 원하는 효과에 따라서 빠르게 또는 천천히 분해될 수 있다.

본 발명의 구체예에 따라 약물(36)이 조절 방식으로 배출되는데, 그러한 방법으로는 다음 기술 중 한 가지 이상이 사용된다.

- 고체 또는 액체 또는 현탁액인 약물이 중합체 재료에 감싸져 있어서 약물 배출이 캡슐 벽을 통한 확산에 의해 조절된다.
- 약물 입자가 왁스 또는 잘 녹지 않는 재료, 또는 수용성이고 기공이 형성되는 화합물과 혼합된 불용성 재료(예를 들어 염화폴리비닐)로 코팅되어 약물 배출이 코팅의 분해에 따라 조절된다.
- 생체 분해가 가능하거나 가능하지 않은, 천천히 배출되는 매트릭스 안에 약물이 들어있어서 약물 배출이 그러한 매트릭스를 통과하는 확산 또는 그 매트릭스의 침식 또는 이 둘 모두에 의해 조절된다.
- 약물이 배출 속도를 늦추는 이온 교환 수지와 화합되어 있다.
- 약물이 생체 분해가 가능하거나 가능하지 않은 중합체 재료 등의 필름이 있는 젤리롤 같은 층상 구조로 되어 있어 약물이 확산이나 침식 또는 이 둘 모두에 의해 배출된다.
- 약물이 하이드로젤에 분산되어 있거나 위장관에서 하이드로젤을 형성하는 물질에 분산되어 있어서 약물 배출이 물에 의해 팽창되는 하이드로젤로부터의 약물 확산에 의해 조절된다.
- 삼투압을 이용해 약물 배출을 조절한다. 투약 유닛으로 물이 흡수되면 시스템 내의 삼투압이 증가한다. 삼투압 기울기가 형성되면 한 개 이상의 구멍을 통해 투약되고 약물의 배출이 조절된다.
- 약물이 밀도가 위장관 액보다 낮은 미세 알갱이 형태이다. 이 미세 알갱이는 용해되기 전에 오랫동안 부유 상태를 유지한다.
- 약물에 상피표면에 접촉되는 생체 접촉 중합체가 들어 있어서 약물이 위장관에 머무는 시간을 늘린다.
- 약물이 중합체에 화학적으로 결합되어 있고 가수 분해에 의해 이탈된다.
- 약물이 이온 또는 공유 결합을 통한 거대 분자 구조로 되어 있어 가수분해 또는 열역학적 분열 또는 미생물학적 분해에 의해 약물 배출이 조절된다.
- 약물이 용해성 중합체와 비용해성 폴리머의 혼합물로 코팅되어 있다. 용해성 입자가 녹으면 약물 중심부 주위에서 미세 기공층이 형성되고 이 미세 기공을 통해 약물이 천천히 통과한다. 배출 속도는 코팅층의 기공성과 두께에 따라 결정된다. 코팅층 구성요소를 투약 유닛이 특정한 pH의 환경에 놓일 때까지 약물 배출을 지연시키도록 변할 수 있다(예를 들어 잘록창자 표적 투여).
- 약물을 위장관의 특정 부위에 표적 투여하기 위해서 특정한 pH 값에서 용해되도록 설계된 층으로 이루어진 층상 구조로 만든다.
- 위장관의 여러 분위, 예를 들어 잘록창자에 표적 투여하기 위해서 약물을 여러 층의 층상 구조로 만든다. 이때 각각의 층은 각자 특정한 pH 값에서 용해된다.
- 약물을 pH에 따라 조절 배출되도록 설계하고, 산성 또는 염기성 약제와 완충액 및 적절한 부형제의 혼합물을 습식 알갱이로 만든다. 그 다음 그 알갱이를 위장관에서 투과되는 필름으로 코팅하고 정제로 압축한다. 경구 투여하면 위장관 액이 필름 코팅에 침투하고 완충제가 정제의 pH 값을 조절하여 약물이 위장관 내의 pH 값에 상관없이 약물 투여 공간을 녹여 일정한 속도로 밖으로 투과될 수 있다.

· 약물 조제물을 수용성 마개와 하이드로젤 마개를 사용해 비용해성 캡슐 몸체에 밀봉한다. 캡슐을 삼키면 수용성 마개가 위액에 의해 녹고 하이드로젤 마개가 드러나고, 이 하이드로젤 마개는 부풀기 시작한다. 섭취 후 미리 지정된 시간에 도달하면 하이드로젤 마개가 분출되고 캡슐 안에 들어있던 약물 조제물이 소화관으로 배출된다.

다른 방법으로 또는 추가적으로, 종래의 기술에서 알려진 그밖의 조절 배출 방법이 사용된다.

적당하다면 캡슐의 일부 또는 전체를 환자의 장벽에 있는 박테리아에 의해 생체 분해되도록 만든다.

본 발명의 구체예에 따라 약물 배출은 다음과 같은 방법으로 될 수 있다. 조절 배출, 지연 배출, 박동 배출, 국소지속 배출, 즉시 배출, 장코팅 배출(작용이 소장에서 시작되고 pH 의존 코팅이 위산 환경으로부터 보호). 제형은 복합 코팅 시스템에 따라 국소지속 형식 또는 장벽장자 배출 형식일 수 있다. 약물은 단단한 젤라틴 캡슐 또는 압축 분말 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)와 같은 종래 기술에서 알려진 다른 형태로 만들 수 있다.

약물이 펩타이드 조제물 또는 단백질 약물인 경우, 기능성 첨가물을 사용해 경구 송달을 향상시킬 수 있다. 일반적으로 쓰이는 것으로는 단백질분해효소 억제제, 안정제, 흡수 촉진제, 베라파밀 또는 키디닌과 같은 PGP 억제제가 있다.

추가적으로, 약물(36)에 다양한 첨가물을 사용할 수 있다. 이러한 것은 내강 브러시에 피해 보호하는 단백질 분해 효소, 보타 펩티드 분해 효소, 예를 들어, 트립신 억제제, 케모스타틴, 보우만 브릭(Bowman Brick) 억제제, 아프로티닌, SBTI, 및 폴리카보필을 포함할 수 있다.

추가적으로, NSAID, 데칸산, 살리실산나트륨, SLS, 사자암모늄염, 담즙산염(Na-담즙산염), 옥탄산, 글리세라이드, 사포닌 및/또는 중간 사슬 지방산과 같은 흡수 촉진제를 사용할 수도 있다.

많은 경우 화학적 촉진제가 펩타이드 및 단백질과 상호 작용한다. 본 발명의 어떤 구체예의 장점은 화학적 촉진제를 대신해 전기를 이용한 흡수를 이용함으로써 그러한 상호 작용을 피할 수 있다는 점이다.

추가적으로, 단백질, 당, 폴리올, 아미노산, 무기염 및/또는 계면 활성제와 같은 안정제를 사용할 수도 있다.

또한 기타 완충제 및/또는 항산화제와 같은 펩타이드에 대한 보조약을 이용할 수도 있다.

경구 약물의 조절 배출 또는 감속 배출을 위한 매트릭스 형성에 적합한 중합체로는 아크릴산염, 아크릴산 공중합체, Eudragit, RL/RS 타입, 에틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, HPMC, 카르복시메틸셀룰로스, 카보머, 셀룰로오스 아세테이트, PVA, 고무(gum), 및 다른 약학적으로 적합한 중합체가 있다.

중합체 이외에도, 어떤 종류의 지질이 예를 들어 글리세롤 베헤네이트 또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같이 매트릭스 형성제로 사용될 수 있다.

매트릭스 형성 중합체를 캡슐 안에 채우거나 정제로 압축시킬 수 있다.

약물의 조절 배출 또는 감속 배출을 위한 경구 약물의 기능성 코팅에 적합한 중합체로는 Ethocel(에틸 셀룰로오스), HPMC, Kollicoat(PVA, PVP 복합물), CA 에스테르, Eudragit, 장 코팅(pH 의존) 타입 중합체(Eudragit L,S, CAP, HPMCP 등)가 있다. 또한 MCC, 젓당, Ca-인산염과 같은 허용되는 제약 충전제도 사용할 수 있다.

이러한 코팅재는 정제와 캡슐에 모두 적용된다.

코팅재 종류는 약물과 예를 들어 느린 배출, 장 배출(주로 펩타이드 타입의 경우), 국소지속 배출, 장벽장자 배출, 삼투압 배출과 같은 원하는 배출 방식에 따라 결정된다.

또한 코팅은 정제 또는 캡슐에서 매트릭스-기체 제형에도 추가될 수 있다.

본 발명의 어떤 구체예에서 약물 후보로는 펩타이드, 단백질, 거대 분자, 호르몬, 극성 화합물, 저용해성 화합물이 포함된다.

본 발명의 구체예에 따라 약물(36)로 이용될 수 있는 약물의 몇몇 예로는 인터루킨 2, TGF-베타 3, 헤파린, 적혈구생성인자, 시클로스포린, 항암제, 유전자 송달을 위한 바이러스 및 비바이러스 벡터, TNF, 소마트로핀, 인터페론, 코팩손, 재조합 단백질, 면역계 조절물, 단세포군 항체(Herceptin), 백신, 필가스트린, 소마토스타틴, 인슐린, LHRH 길항제 및 유사체(데카렙타이드), 루프플라이드, 고세랄린, 칼시토닌, 트립토텔린, 옥시토신, 및 산도스테틴이 있다.

추가적으로, 스타틴, 면역억제제(예를 들어 시롤리무스, 테크롤리무스), 갈란타민, 셀레브렉스, 기타 저용해성 약물과 같은 작은 분자 약물 또는 저이용성 약물을 사용할 수도 있다. 이러한 약물로는 Cox 2 억제제, CNS 약물, 항생제, 기타 경구 생체 이용률 개선이 요구되는 약물이 포함될 수 있다.

추가적으로, 그밖에 흡수율이 낮은 것으로 알려진 약물이 이용될 수 있다.

이제 위의 설명과 함께 본 설명의 구체예를 비제한적으로 보여주는 다음의 실시예를 살펴본다.

실시예 1

전기에 의해 작동하는 약물 송달 장치(10).

작용 약물: 인슐린.

충전물: 미세결정 셀룰로오스, 젓당.

단백질분해효소 억제제: 케모스타틴, 트립신 억제제.

이들 성분을 혼합해서 정제로 압축해 만든다. 위 환경으로부터 보호하기 위해 장 코팅을 적용한다. Eudragit L을 사용할 수 있다.

실시예 2

실시예 1과 비슷하지만, 추가적으로 데칸산과 같은 흡수 촉진제를 포함한다.

실시예 3

구체에 1과 같이 조제한 코팩손의 경구 송달을 위한 캡슐. 성분들을 건조 혼합하여 캡슐에 채운다. 캡슐을 HPMCP와 같은 장 코팅 중합체로 코팅한다.

실시예 4

시클로스포린의 조절 배출을 위한 정제.

장치(10)과 HPMC와 약물 물질을 함께 섞고 압축해 정제로 만든다(도 13 참조). 완성된 시스템(30)에 에틸 셀룰로오스로 코팅한다. 이 코팅은 HPMC와 함께 약물 배출을 지연시키고 조절한다.

실시예 5

삼투압 장치. 실시예 4의 정제를 PEG와 조합된 셀룰로오스 아세테이트로 코팅할 수 있다. 섭취 후에 PEG가 녹고, 그 과정에서 삼투압으로 약물 배출을 제어하는 반투과막으로 덮여있는 정제가 남게 된다. NaCl과 같은 Osmognate 첨가물(본원 위에서 링의 핑)을 약물 중심부에 첨가하여 코팅의 구멍은 배출 과정을 더 잘 제어할 수 있다.

본 발명의 구체예에 따라 어떤 알려진 약물-중합체 조합으로 구성된 제형이 허용된다.

본 발명의 어떤 구체예에 따라 전기에 의해 작동하는 약물 송달 시스템은 또한 예를 들어 Shan의 미국 특허 제5,984,860호, Iddan 등의 미국 특허 제5,604,531호와 제6,428,469호 및 미국 특허 출원 제2001/0035902호에서 기술된 대로 시각적 이미징 기기로 구성되며, 이들 특허 및 특허 출원은 이 문서에 참조 병합되어 있다.

본 발명의 어떤 구체예에 따라, 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템은 또한 천천히 용해되는 약물의 용해 속도를 높인다. 예를 들어 공동화를 야기하는 초음파 영동법은 연마 효과가 있어서 용해도가 낮은 약물의 용해를 촉진하는데 효과가 있을 수 있다.

본 발명의 어떤 구체예에 따라, 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템은 삽취가 가능하다. 일반적으로 위장관을 자유롭게 통과한다. 다른 방법으로, 환자 신체의 일부, 예를 들어 치아 또는 환자 머리에 두른 밴드에 고정시킬 수도 있다. 다른 방법으로, 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템은 카테터에 부착할 수도 있다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 전기에 의해 작동하는 약물 송달 시스템은 내시경(예를 들어 결장경)을 포함한다. 내시경은 자극 전극으로 구성되며, 시스템의 다른 구성요소(예를 들어 전력 공급기 및 제어 장치)는 내시경과 결합되어 있고 일반적으로 인체의 밖에 남아 있도록 되어 있다. 이 구체예에서는, 약물이 일반적으로 액체 용액으로 투여된다. 내시경은 또한 내시경에 부착된 휘는 튜브와 같은 약물 송달 장치로 구성된다. 이러한 튜브의 일단부는 일반적으로 자극 전극 주위에 약물을 배출하도록 위치한다. 어떤 응용에서는 이러한 구체예의 시스템이 기존의 내시경 방법을 사용해 파악된, 예를 들어 내시경을 사용해 시각적으로 파악된 특정 지점으로 약물을 송달하기 위해 사용된다. 자극 전극 및 약물 송달 튜브의 먼쪽은 시각적으로 관찰하고 약물을 목표 지점에 배출하는 작업이 가능하도록 일반적으로 내시경의 일단부 가까이 위치한다.

본 발명의 구체예는 경구 송달되는 단백질 및 펩타이드 약물과 관련해 이전에는 실현되지 못했던 효율성과 생체 이용률을 달성하도록 설계되었다. 전기 작동에 의한 개선은 알려진 약물 촉진제 및 안정제와 더불어 상승 효과를 나타낸다. 본 발명의 구체예에서, 본 문서에 기술된 전기적 촉진 기술 중 최소한 한 가지와 저농도의 화학적 촉진제를 함께 사용했을 때 실현되는 약물 흡수 촉진의 상승 효과는 (a) 전기 촉진 기술만 단독으로 사용했을 때 얻는 촉진 효과와 (b) 저농도의 화학적 촉진제만 단독으로 사용했을 때 얻는 촉진 효과의 합보다 더 크다.

이제 도 21을 살펴본다. 이 도면은 본 발명의 구체예에 따라 삽취가 가능하고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 촉진 시스템(300)의 개략도이다. 시스템(300)은 이 문서에서 예를 들어 도 3A와 3B를 참조해 기술한 약물 송달 시스템(30)과 전반적으로 유사하다. 시스템(300)은 장치(10), 하우징(32), 전력 공급기(12), 제어 장치(14), 신호 발생기(15), 최소한 두 개의 전기 자극 전극(16)으로 구성된다. 시스템(300)은 필요한 변경을 가해서 도 4, 5, 6A, 6B, 7, 8, 9를 참조해 기술된 것과 같은 시스템(30)을 참조해 상기에 기술한 전극 형태를 이용할 수 있다.

하지만 시스템(30)과는 달리 시스템(300)은 약물(36)을 포함하지 않는다. 그 대신에 환자가 일반적으로 약물(36)이 함유된 구입하여 사용 가능한 약물 알약과 함께 시스템(300)을 삽취하는데, 이때 시스템(300)을 그 알약을 삽취하기 전에 또는 동시에 또는 그 이후에 삽취한다. 이와 같이 시스템(300)이 위장관에서 약물 알약에서 방출되는 약물의 흡수를 촉진하는 역할을 한다. 어떤 응용에서는 시스템(300)이 상기에 기술된 배출 타이밍 기술 중 한 가지 이상을 이용하는 방법과 같이, 전기 자극의 작용과 약물 알약에서 약물의 예상된 배출을 전체적으로 조절(예를 들어 동조화)하도록 구성된다. 예를 들어 약물 알약의 조절 배출 타이밍을 전체적으로 일치시키는 조절 배출 코팅으로 시스템(300)을 코팅할 수 있다. 전기 자극과 약물 배출을 일치시키기 위한 여러 가지 기술들은 본 특허 출원서를 읽은 당업자에게는 분명한 것들이고 본 발명의 적용 범위에 포함된다.

이제 도 22를 살펴본다. 이 도면은 본 발명의 구체예에 따라 삽취가 가능하고 전기에 의해 작동되는 약물 송달 시스템(350)의 개략도이다. 시스템(350)은 이 문서에서 예를 들어 도 3A와 3B를 참조해 기술한 약물 송달 시스템(30)과 전반적으로 유사하다. 시스템(350)은 장치(10), 전력 공급기(12), 제어 장치(14), 신호 발생기(15)로 구성된다. 이러한 구성 요소는 일반적으로 시스템(350)의 하우징(358) 내에 들어있다. 시스템(350)은 일반적으로 위장관 내에서 캡슐의 특성에 따라 상태를 변화시키도록 만든 삽취형 환경 민감 장치로 구성된다.

하지만 시스템(30)과는 달리, 시스템(350)은 약물(36)을 포함하지 않는다. 그 대신에 시스템(350)은 구입하여 사용 가능한 약물 알약(362)을 시스템(350)에 결합하도록 되어 있는 결합 장치(360)를 포함한다. 어떤 응용에서는 결합 장치(360)가 알약(362)을 제 위치에 고정시키는 접착제(364)로 구성된다. 그 밖에 클립이나 기타 압력 체결 장치(구조를도면에 나타내지 않았음)와 같은 다른 연결 장치들도 본 특허 출원서를 읽은 당업자에게는 분명한 것들이고 본 발명의 적용 범위에 포함된다. 알약(362)은 예를 들어 의료적, 안전, 상업적, 기타 고려사항에 따라 제조자 또는 환자 또는 의료기관 관계자가 시스템(350)에 결합할 수 있다.

시스템(350)은 또한 약물 알약에 들어있는 약물이 위장관 상피층을 통과하는 것을 촉진하도록 만든 약물 통과 촉진 장치를 포함한다. 어떤 응용에서는 약물 통과 촉진 장치가 최소한 두 개의 전기 자극 전극(366)으로 구성된다. 도 22에 나타난 구성에서는 전극(366)은 일단 알약(362)이 시스템(350)에 결합되면 전극이 알약(362)의 일부를 감싸도록 구성된다. 전극

은 일반적으로 하나 이상의 전기 절연된 지지부(368)로 지지된다. 다른 방법으로, 전극(366)을 하우징(358)위와 같이 알약(362) 근처 이외의 위치에 설치한다. 예를 들어 시스템(350)은 필요한 변경을 가해서 도 3A, 3B, 4, 5, 6A, 6B, 7, 8, 9를 참조해 기술된 것과 같은 시스템(30)을 참조해 상기에 기술한 전극 형태를 이용할 수 있다.

이제 도 23을 살펴본다. 이도면은 본 발명의 구체예에 따른 결합 장치(370)의 개략도이다. 본 구체예에서 시스템(350)은 결합 장치(360)(도 22)를 대신해서 또는 추가적으로 사용되는 결합 장치(370)으로 구성된다. 결합 장치(370)은 최소한 한 개의 전기 자극 전극(266)(도 22)으로 구성된다. 전극은 두 개의 반원에 가까운 호(372)로 구성되는데, 이 호의 각각은 한 개 이상의 스파이크가 달려있도록 구성되거나 그러한 형상으로 되어 있다. 알약(362)(도 23에는 나타나있지 않음)은 이 두 호 사이에 삽입되고, 이 두 호의 원단부(376)이 서로 결합된다. 이때 스파이크(374)가 알약(362)으로 압착되어 알약을 제 자리에 고정시킨다. 알약이 삽입된 후에는 일반적으로 핀(378)을 원단부(378)로 삽입하거나 다른 체결 장치를 이용해 원단부(376)를 서로 결합시킨다.

도 23에 나타난 특정한 형상은 알약을 시스템(350)에 결합할 수 있는 방법의 또 다른 비제한적 실례를 들기 위한 목적으로 나타난 것으로 이해해야 한다. 적당하다면 도 23에 나타난 여러 구성요소는 알약을 시스템(350)에 잘 고정시킬 수 있도록 크기 또는 위치 또는 개수를 변경할 수 있다.

이제 도 24를 살펴본다. 이도면은 본 발명의 구체예에 따라 측정된 시험관 내 실험 결과를 나타낸 그래프이다. 300 g의 Wistar 래트를 케타민(100 mg/kg)과 키실라진(10 mg/kg)을 사용해 마취시켰다. 두 개의 3 cm 상부 빈창자 절편을 제거하고 내강을 따라 열어 직사각형 조직을 취했다. 현미경 커버 글래스를 사용해 장막 및 근육막을 제거했다. 장 조직 절편을 슬라이드에 올려 놓고, 도 26을 참조해 하기에 기술한 실험용 확산 챔버(500)와 유사한 확산 챔버에 넣었다. 각각의 확산 챔버에는 공여체와 수용체가 있고, 이 두 챔버는 2.8 cm x 8 mm 창으로 연결되어 있다. 슬라이드 위에 놓인 조직 절편이 공여체와 수용체 셀 사이의 창을 완전히 덮었다. 이 두 셀은 15 ml의 Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) (pH 7.4)로 채웠다. 그 다음 공여체 셀을 분리판을 사용해 두 부분으로 나눴다. 이 분리판은 각각의 공여체 셀의 두 부분 사이에 유체가 천천히 흐르도록(불가능하지 않다면) 조직에 살짝 닿아있다. 용액은 37°C로 유지했고, 95% O₂ / 5% CO₂ 가스를 각 셀의 바닥에 장착된 1 mm ID 튜브를 통해 공급했다. 사각형 스테인레스강 전극(316S, 6 mm x 6 mm)을 공여체 셀(각 부분에 하나씩)에 설치했다. 이때 조직 절편과 나란히, 조직에서 0.5 mm 거리를 두고 설치했다. 전극 중심 사이의 거리는 10 mm였다. 이 상태에서 30분이 지난 후, 공여체 셀의 HBSS를 HBSS가 함유된 1 mg/ml의 옥트레오티드 아세테이트(Sandostatin)로 교체했다.

확산 챔버 중 하나(대조군으로 사용)에서는 전기 자극을 가하지 않고 조직 절편을 통과하는 옥트레오티드의 침투를 측정했다. 다른 확산 챔버에서는 Thurlby Thandar Instruments TGP110 펄스 발생기를 이용해 12 Hz 단상 펄스 트레인을 1 ms 동안 발생시켰다. 펄스 발생기의 전압 출력은 3 mA 전류가 전극을 통과해 흐르도록 조절했다. 전극에 직렬로 연결된 EZ Digital Co. DM330 Digital Multimeter을 이용해 전류를 측정했다. 멀티미터를 전류 계측기로 사용했고, mA 단위의 전류를 측정하도록 설정했다. 펄스 트레인을 개시하고 30분 후에 수용체 세포 각각에서 1 mm 샘플을 채취했고, 이후 15분 마다 총 90분 동안 샘플을 취했다. HPLC-UV 205 nm 분광검사법(Hewlett-Packard 1100, 아세토나이트릴:인산염 버퍼(pH 7.4)(40:60), C18 컬럼)을 이용해 샘플의 옥트레오티드 농도를 분석했다.

도 24의 그래프에 나타냈듯이, 대조 수용체 셀보다 LITV 펄스에 노출된 수용체 셀에서 옥트레오티드 투과가 크게 증가했다. (옥트레오티드 아세테이트는 실험 pH에서 대전된 분자가 아니기 때문에, 본 발명자들은 이온 영동법이 챔버 사이의 옥트레오티드 통과에 관여하지 않았다고 믿는다.)

본 특허 출원서를 읽은 일반적인 당업자라면 분명히 알 수 있듯이, 투여되는 약물(106)의 양을 조절하도록 캡슐(102)을 구성할 수도 있다. 예를 들어 약물(106)을 캡슐(102)내의 여러 챔버에 저장할 수 있고, 전송/수신 장치로 보낸 신호가 추진 장치에게 어떤 챔버에서도 약물을 송달하지 않도록 또는 한 개 또는 일부 또는 전체 챔버에서 약물을 송달하도록 명령한다.

이제 도 25를 살펴본다. 이도면은 본 발명의 구체예에 따른 폐쇄 루프 능동적 약물 송달 시스템(400)의 개략도이다. 시스템(400)은 환자(414)의 위장관(412) 상피층을 약물이 통과하는 것을 촉진하기 위한 최소한 한 개의 약물 송달 장치(410)(예를 들어 상기에 기술된 섭취형 약물 송달 장치 중 하나)로 구성된다. 시스템(400)은 또한 무선 송신기(417)와 무선으로 또는 유선으로 연결된 센서(416)가 있는 센서 장치(415)로 구성된다.

센서(416)는 환자(414)의 혈액 순환에서 약물 농도의 표시를 탐지하도록 되어 있다. 예를 들어 센서(416)는 비침습 외부 센서(418), 예를 들어 손목시계처럼 착용하도록 되어있는 센서로 구성할 수 있다. 비관혈적 센서(418)는 예를 들어 이온

영동법 또는 적외선 분광검사법 또는 초음파 영동법 기술을 이용하여 혈중 포도당 수치를 탐지하기 위한 종래에 알려진 것과 같이 약물의 혈중 농도를 측정할 수 있다. 다른 방법으로, 센서(416)는 예를 들어 혈중 포도당 수치를 측정하기 위한 종래에 알려진 것과 같이 이식 센서와 같은 침습 센서로 구성할 수 있다.

전송기(417)는 탐지된 표시를 섭취형 약물 송달 장치(410)(그림에는 나타나 있지 않음)와 연결된 수신기에 무선으로 전송하도록 되어 있다. 약물 송달 장치(410)는 혈액 순환에서 약물 농도를 조절할 수 있도록, 수신된 표시에 반응하여 약물 통과와 촉진 강도를 조절할 수 있도록 구성된다. 장치(410)는 일반적으로 혈중 약물 농도가 목표 수치보다 낮으면 촉진 강도를 높이고, 혈중 약물 농도가 목표 수치보다 높으면 촉진 강도를 낮춘다. 이러한 혈중 약물 농도의 폐쇄 루프 조절을 이용하면 의사가 약물의 복용량만 처방하는 것이 아니라 약물의 혈중 농도를 정확히 처방할 수 있다. 어떤 응용에서는 약물 송달 장치(410)가 추가적으로 전송기로 구성되며, 센서 장치(415)가 추가적으로 수신기로 구성된다. 약물 송달 장치는 약물 송달 장치의 위치(예를 들어 소장에 도착), 수송 촉진 상태, 위장관 pH, 위장관 온도, 기타 약물 송달 장치의 작동 변수를 무선으로 센서 장치(415)에 알리도록 되어 있다.

본 발명의 구체예에서 섭취형 약물 송달 장치(410)는 약물의 상피층 통과를 촉진할 뿐만 아니라 기준 물질의 상피 통과도 촉진한다. 채택된 약물 송달 장치(410)의 특정한 형식에 따라 기준 물질은 일반적으로 장치 안에 또는 장치와 결합된 알약에 또는 장치와 함께 투여한 알약에 들어있다. (어떤 응용에서는 약물과 기준 물질이 같은 알약에 들어간다. 다른 방법으로, 어떤 응용에서는 약물과 기준 물질이 별개의 알약에 들어간다.) 센서 장치(415)는 약물의 혈중 농도를 대신해 혈액 순환에서 기준 물질의 농도를 측정한다. 기준 물질을 사용하면 센서(416)의 혈중 농도 탐지 기술을 표준화할 수 있고, 특정한 약물의 혈중 농도가 센서(416)에 쉽게 탐지되지 않는 경우에도 약물 송달 시스템(400)을 사용할 수 있게 된다.

어떤 응용에서는 센서(416)가 약물(106)(예를 들어 인슐린)의 용량이 투여되었는지 또는 약물 송달 장치(410)에 보관되어 있는지에 따라 화학물질(예를 들어 포도당)의 혈중 농도를 탐지하도록 되어 있다. 다른 방법으로 또는 추가적으로, LITV 신호 또는 다른 가해진 신호의 변수는 탐지된 값에 따라 달라진다. 적합한 변수에는 신호 진폭, 방출 주기(즉, 시간당 방출 횟수), 방출 사이의 진폭 주기, 가해진 펄스의 펄스 폭이 있다. 간헐적으로(예를 들어 매분 또는 매10분마다) 센서(416)가 별개의 판독을 하고, 약물 송달 장치(410)의 작동은 업데이트된 판독값에 따라 조절된다. 다른 응용에서, 인슐린 투여를 조절하기 위해 화학 포도당을 측정하는 대신, 성장 호르몬의 혈중 농도와 투여된 성장 호르몬 억제제(예를 들어 Sandostatin)의 조합 및 센서(416) 내의 펄스 산소측정 장치가 측정된 혈중 산소공급과 투여된 혈관 확장 약물의 조합과 같은, 다른 화학물질/약물 조합이 사용된다.

본 구체예에서는, 센서(416)가 약물 송달 장치(410) 작동의 적절한 조절을 촉진시키기 위해 비화학적 변수를 측정한다. 예를 들어 센서(416)가 혈압을 측정할 수 있고, 약물(106)이 이뇨제로 구성될 수 있다. 이 구체예에서 혈압이 정상이면 일반적으로 이뇨제 투여가 감소 또는 저지된다. 다른 응용에서, 센서(416)가 열 모니터(예를 들어 펄스 모니터 또는 ECG 모니터)로 구성된다. 또 다른 응용에서, 센서(416)가 가속계 및/또는 환자(414)의 하루 주기 상태 표시기(예를 들어 시계 회로)로 구성될 수 있고, 약물 송달 장치(410)의 작동이 이러한 장치들에 반응해 조절된다. 예를 들어 약물 송달 장치(410)가 주간에는 항혈전 약물(예를 들어 저분자량 헤파린)의 투여를 높이고, 야간에는 투여를 낮춘다. 다른 응용에서, 센서(416)가 온도 센서로 구성되고, 약물(106)이 항생제(예를 들어 세파졸린)로 구성된다.

약물 송달 시스템(400)의 사용 각각과 관련해, 어떤 응용에서는 환자(414)가 일정에 따라, 하지만 일반적으로 현재 약물의 필요 여부와는 상관없이 캡슐을 삼킬 수 있다. 필요가 발생하면 약물이 일반적으로 실시간(즉, 캡슐이 환자의 신체에 있는 동안) 조절되는 분량으로 송달된다. 필요가 발생하지 않으면 약물이 투여되지 않는다.

이제 도 26과 도 27부터 36까지 살펴본다. 도 26은 실험용 확산 챔버(500)의 단면 개략도이다. 도 27부터 36까지는 본 발명의 구체예 각각에 따라 실시해 구한 시험관 내 실험 결과를 나타낸 그래프이다. 많은 수의 300 g의 Wistar 래트를 케타민(100 mg/kg)과 크실라진(10 mg/kg)을 사용해 마취시켰다. 각각의 래트에서 두 개의 3 cm 장 절편(510)을 제거하고 장 간막 라인을 따라 열어 각각의 래트에서 두 개의 직사각형 조직을 취했다(도 26에는 한 개의 조직 절편(510)을 나타냄). 도 27부터 35까지를 참조해 하기에 기술한 실험에서는 장 절편은 상부 빈창자에서 채취했다. 도 36을 참조해 하기에 기술한 실험에서는 장 절편을 상부 빈창자, 몸쪽 돌창자, 먼쪽 돌창자에서 채취했다. 현미경 커버 글래스를 사용해 장 절편의 장막 및 근육막을 제거했다. 장 조직 절편 각각을 슬라이드 위에 올리고 확산 챔버(500)에 넣었다.

확산 챔버(500)는 공여체 셀(520)과 수용체 셀(522)을 28 mm x 8 mm 창(524)이 중간에 연결하는 형태로 되어 있다. 슬라이드에 놓인 조직 절편(510)은 창(524)을 완전히 덮었다. 조직 절편(510)은 창(524)을 완전히 덮어서 공여체 셀(520)과 수용체 셀(522)을 서로 분리하도록 위치시켰다. 조직 절편(510)은 점막측이 공여체 셀(520)과 접하고, 장측이 수용체 셀(522)과 접하도록 놓았다. 공여체 셀(520)은 pH 7.4로 조절된 15 ml의 Hank's Balanced Salt Solution (HBSS)로 채웠다

(mM: 136.9 NaCl, 5.4 KCl, 0.5 MgCl₂, 0.4 MgSO₄, 4.5 KH₂PO₄, 0.35 Na₂HPO₄, 1.0 CaCl₂, 4.2 NaHCO₃, 5.5 D-Glucose). 수용체 셀(522)은 pH 7.4로 조절한 D-Glucose-supplemented Phosphate Buffered Saline (PBS)로 채웠다 (mM: 136.9 NaCl, 2.7 KCl, 0.5 MgCl₂, 1.5 KH₂PO₄, 8.1 Na₂HPO₄, 0.7 CaCl₂, 5.5 D-Glucose).

조직 절편(510)을 창(524) 위에 올려 놓은 후에, 공여체 셀을 전기 절연 분리판(528)을 사용해 두 개의 격실(526a와 526b)으로 나누었다. 이때 두 개의 격실(526a와 526b) 사이에 유체가 천천히 흐르도록(불가능하지 않다면) 분리판이 조직 절편(510)에 살짝 닿도록 설치했다. (도 33에 대해서 하기에 기술한 실험에서는 공여체 셀(520)을 두 개의 격실(526a와 526b)로 나누지 않았다.) 용액은 37°C로 유지했고, 95% O₂ / 5% CO₂ 가스를 각 셀의 바닥에 장착된 1 mm ID 튜브를 통해 공급했다(도 26에는 튜브가 나타나있지 않음).

공여체 셀(520)의 두 격실 (526a와 526b) 각각에 한 개의 사각 전극(530)을 설치했다. 이때 각 전극의 전극면(532)이 조직 절편(510)의 면과 나란하고 조직 절편(510)과 0.5 mm 떨어지도록 설치했다(도 32에 대해서 하기에 기술한 실험의 경우는 예외). 전극(530)은 스테인레스강(SS316L, 6 mm x 6 mm)으로 구성된다(도 34에 대해서 하기에 기술한 실험의 경우는 예외). 전극면(532)의 중심 사이의 거리는 10 mm였다. 조직 절편(510)을 30분 동안 창(524) 위에 놓은 후에 공여체 셀(520) 내의 HBSS를 HBSS가 포함된 1mg/ml 옥트레오티드 아세테이트(Sandostatin)로 교체했다.

도 27부터 36까지에 대해 하기에 기술한 실험 각각에서, 공여체 셀(520)의 HBSS를 옥트레오티드로 교체한 후에, LITV 펄스 트레인을 전극(530)을 통해 가했고, 조직 절편(510)을 통해서 공여체 셀(520)에서 수용체 셀(522)로의 옥트레오티드 투과도를 측정했다. Thurlby Thandar Instruments TGP110 펄스 발생기를 사용해 단상 사각 펄스 트레인을 발생시켰다. 펄스 발생기의 전압 출력은 3 mA 전류가 전극을 통과해 흐르도록 조절했다. 전극에 직렬로 연결된 EZ Digital Co. DM330 Digital Multimeter을 이용해 전류를 측정했다. 멀티미터를 전류 계측기로 사용했고, mA 단위의 전류를 측정하도록 설정했다.

HSBB를 옥트레오티드로 교체하고 7분과 14분 후에 수용체 셀(522)에서 1 mm 배양 배지 샘플을 채취했고, 이후 15분 마다 총 90분 동안 샘플을 취했다. HPLC-UV 205 nm 분광분석법(Hewlett-Packard 1100)를 사용해 샘플을 분석해서 옥트레오티드 농도를 구했다. 인산염 버퍼(pH 7.4)와 아세트나이트릴을 이동상(40:60 w/w)으로 1.2 ml/min 유동 속도로 등용매 용출을 실시했다. 100 x 3 mm C18 컬럼을 사용했다.

각 실험에서 서로 다른 래트에서 채취한 최소 두 개의 조직 절편을 실험군(각 실험의 실험군에서 래트 한 마리당 한 개의 조직 절편만 채취)으로 삼았다. 각 조직 절편을 확산 챔버(500)에 각각 놓고 전기 펄스를 가했고 조직 절편을 통과하는 옥트레오티드의 투과도를 측정했다. 또한 각 실험에서 서로 다른 래트에서 채취한 최소 두 개(일반적으로 세 개)의 조직 절편을 대조군(각 실험의 대조군에서 래트 한 마리당 한 개의 조직 절편만 채취)으로 삼았다. 대조군의 조직 절편을 각각 확산 챔버(500)에 놓고 전기 신호를 가하지 않은 상태로 조직 절편을 통과하는 옥트레오티드의 투과도를 측정했다.

도 27부터 36까지에 대해 하기에 기술한 실험에서 전기 신호의 효과는 투과 효율(PE)로 표현되는데, 이 투과 효율은 (a) 조직 절편(510)을 통과해 투과한 옥트레오티드의 양과 (b) 확산 챔버(500)의 공여체 셀(520)에서 옥트레오티드의 초기량의 비율로 정의되고, 이를 다음 공식으로 나타낼 수 있다.

$$PE (\%) = dQ / Q_i \times 100\%,$$

여기서 dQ는 주어진 시점까지 챔버(500)의 수용체 셀(522)로 들어간 옥트레오티드의 양을 나타내고, Q_i는 챔버(500)의 공여체 셀(520)에 투여된 옥트레오티드의 최초량을 나타낸다.

도 28, 30, 32에 대해서 하기에 기술한 실험에서 전기 신호의 효과는 수송 향상률(ER)로 표현되는데, 이 수송 향상률은 (a) 실험군에서 신호를 가하는 동안 측정한 PE와 (b) 대조군에서 측정한 PE의 비율로 정의된다.

이제 도 27을 살펴본다. 이도면은 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 전기 신호가 투과 효율에 미치는 영향을 보여준다. 단상 사각 펄스를 6마리의 서로 다른 래트에서 채취한 6개의 빈창자 조직 샘플에 가했고, 3마리의 서로 다른 대조군 래트에서 3개의 빈창자 조직 샘플을 채취했다. (이들 실험군과 대조군에서 나온 데이터는 도 28부터 36까지에 대해서 하기에 기술한 실험에서도 사용했다.) 펄스 지속시간은 1 ms, 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA였다. 그래프에 나타냈듯이, 펄스를 가했을 때 옥트레오티드 투과율이 자극을 주지 않은 대조군에 비해서 크게 높았다.

도 28과 29는 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 펄스 주파수가 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 15개의 빈창자 조직 샘플에 단상 사각 펄스를 가해 도 28의 데이터를 얻었고, 8개의 빈창자 조직 샘플에 단상 사각 펄스를 가해 도 29의 데이터를 얻었다. 상기에서 기술한 것처럼 도 27의 대조군을 대조군으로 사용했다. 펄스는 지속 시간이 1 ms였고 강도가 3 mA였다. 여러 가지 펄스 주파수로 시험했다(5 Hz (n = 1), 12 Hz (n = 5), 18 Hz (n = 6), 24 Hz (n = 2), 30 Hz (n = 2), 및 60 Hz (n = 1)). (18 Hz 실험군의 경우, 도 27의 실험군이 사용되었다.) 도 28의 그래프에서 볼 수 있듯이 HBSS를 옥트레오티드로 교체한지 30분 후에 18 Hz로 펄스를 가했을 때 가장 큰 증가를 나타냈다. 도 29의 그래프에서 볼 수 있듯이 5 Hz와 60 Hz로 펄스를 가하면 옥트레오티드 투과율이 대조군보다 높지 않았다.

도 30은 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 펄스 지속시간이 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 단상 사각 펄스를 13개의 빈창자 조직 샘플에 가했고, 도 27의 대조군을 대조군으로 사용했다. 펄스는 주파수는 18 Hz였고 강도는 3 mA였다. 여러 가지 펄스 지속시간으로 시험했다(0.2 밀리세컨드 (n = 2), 0.5 밀리세컨드 (n = 3), 1 밀리세컨드 (n = 6), 및 3 밀리세컨드 (n = 2)). (1 ms 실험군의 경우, 도 27의 실험군이 사용되었다.) 그래프에서 볼 수 있듯이 HBSS를 옥트레오티드로 교체한지 15분 후에 1 ms의 펄스 지속시간으로 펄스를 가했을 때 가장 큰 증가를 나타냈다.

도 31은 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 펄스 사이클이 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 단상 사각 펄스를 10개의 빈창자 조직 샘플에 가했고, 도 27의 대조군을 대조군으로 사용했다. 펄스 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA, 펄스 지속시간은 1 ms였다. 여러 가지 펄스 사이클(즉, 펄스 트레인 내에서 펄스 적용당 펄스 수)로 시험했다(1 펄스/사이클 (n = 6); 2 펄스/사이클, 2차 펄스는 1차 펄스가 개시한지 5 ms 후에 개시 (n = 2); 3 펄스/사이클, 5 ms 간격으로 개시되는 연속 펄스 (n = 2)). (1 펄스/사이클 실험군의 경우, 도 27의 실험군이 사용되었다.) 그래프에서 볼 수 있듯이 사이클당 펄스 수가 증가할수록 투과 효율은 감소했고, 최고 투과 효율은 1 펄스/사이클에서 나왔다.

도 32는 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 빈창자 조직과 전극의 거리가 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 단상 사각 펄스를 8개의 빈창자 조직 샘플에 가했고, 도 27의 대조군을 대조군으로 사용했다. 펄스 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA, 펄스 지속시간은 1 ms였다. 빈 창자와 전극의 거리를 0.5 mm(n = 2)와 3 mm(n = 6)로 구분해 펄스를 가했다. (3 mm 실험군의 경우, 도 27의 실험군이 사용되었다.) 그래프에서 볼 수 있듯이 HBSS를 옥트레이티드로 교체한지 15분 후에 투과 효율은 전극과 빈창자 조직의 거리가 3 mm인 경우보다 0.5 mm인 경우에서 더 높았다.

도 33은 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 전극 절연이 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 단상 사각 펄스를 7개의 빈창자 조직 샘플에 가했고, 도 27의 대조군을 대조군으로 사용했다. 펄스 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA, 펄스 지속시간은 1 ms였다. 분리판(528)(도 26)이 있는 상태, 즉 두 개의 전극 사이에 전극 절연이 된 상태(도 27의 실험군이 사용(n=6))와 분리판(528)이 없는 상태, 즉 전극이 서로 전기 절연되지 않은 상태(n=1)에서 펄스를 가했다. 그래프에서 볼 수 있듯이 분리판(528)으로 전극을 서로 전기 절연하지 않은 경우에는 펄스를 가해도 투과 효율이 증가하지 않았다.

도 34는 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 전극 재료가 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 단상 사각 펄스를 11개의 빈창자 조직 샘플에 가했고, 도 27의 대조군을 대조군으로 사용했다. 펄스 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA, 펄스 지속시간은 1 ms였다. 스테인레스강(SS316L) 전극(n = 6), 질화티타늄(TN) 전극(n = 3), 염화은(AgCl) 전극(n = 2)을 사용해 펄스를 가했다. (스테인레스강 전극 실험군의 경우, 도 27의 실험군이 사용되었다.) 그래프에서 볼 수 있듯이 스테인레스강 전극을 사용했을 때 펄스를 가하면 투과 효율이 크게 증가했지만, 산화티타늄 전극과 염화은 전극을 사용했을 때는 펄스를 가해도 투과 효율이 증가하지 않았다.

도 35는 본 발명의 구체예에 따라 실험했을 때 펄스 중지가 투과 효율에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다. 7개의 빈창자 조직 샘플에 단상 사각 펄스를 가했다. 실험군에는 10분 동안 펄스를 가한 후 펄스를 중지시킨 한 개의 조직 샘플이 포함되었다. 도 27에 대해서 상기에 기술된 실험군, 즉 실험 기간 전체에 걸쳐 연속적으로 펄스가 가해진 군을 대조군으로 사용되었다(도 35에는 전체 60분 중 45분의 데이터만 표시). 실험군과 대조군 모두에서 펄스 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA, 펄스 지속시간은 1 ms였다. 그래프에서 볼 수 있듯이(도 27 대조군의 옥트레오티드 투과 기준) 연속적으로 펄스를 가한 경우가 10분 후에 펄스를 중지시킨 경우에 비해 투과 효율이 크게 높았다.

도 36은 본 발명의 구체예에 따라 실시했을 때 장의 여러 부위별 투과 효율을 보여준다. 단상 사각 펄스를 6개의 빈창자 조직 샘플(도 27의 실험군을 사용), 2개의 몸쪽 돌창자 조직 샘플, 2개의 먼쪽 돌창자 조직 샘플에 가했다. 3개의 빈창자 샘플(도 27의 대조군을 사용), 2개의 몸쪽 돌창자 조직 샘플, 3개의 돌창자 조직 샘플을 대조군으로 사용했다. 펄스 주파수는 18 Hz, 강도는 3 mA, 펄스 지속시간은 1 ms였다. 그래프에서 볼 수 있듯이 HBSS를 옥트레이티드로 교체한지 7분 후에 세 가지 장 부위 모두에서 조직이 펄스를 가했을 때 투과 효율이 증가했고, 빈창자 조직 샘플에 펄스를 가했을 때 효과가 가장 높았고, 먼쪽 돌창자 조직 샘플에서는 증가하기는 했지만 두드러진 효과는 나타나지 않았다.

이들 실험에서는 변수를 래트에 대해 적용했지만, 발명자들은 래트와 인간 사이의 관련 생리학적 유사성을 기초로 유사한 변수를 인간 환자에게도 적용하기에 적합하다고 믿는다.

이제 도 37를 살펴본다. 이도면은 본 발명의 구체예에 따라 시험관 내 측정된 거대 분자 투과를 나타낸 그래프이다. 래트 빈창자의 여러 절편을 준비했고, 전기 자극을 가하는 경우와 가하지 않은 경우, 1 mM의 NG-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르(L-NAME), 비특정 산화질소(NO) 신타아제(NOS) 억제제를 가한 경우와 가하지 않은 경우에서 이들 절편을 통과하는 루프플라이드 및 옥트레오티드의 투과를 측정했다. 전기 자극에는 다음의 변수가 포함된다. 18 Hz, 1 ms 펄스, 5 mA (약 2V의 전압에 해당). 그래프에서 볼 수 있듯이 자극과 NOS 억제제를 가하지 않은 대조군(N=4)에서 중간 정도의 펩타이드 투과를 보였다(45분 후에 약 0.6 ug/ml). 반대로 NOS 억제제를 가하지 않고 전기 자극만 가한 군(N=4)에서는 투과도가 높게 나타났다(45분 후에 약 1.45 ug/ml). 하지만 NOS 억제제와 전기 자극을 모두 가한 군(N=3)과 NOS 억제제만 가했고 전기 자극을 주지 않은 군(N=2)에서는 NOS 억제제를 가하지 않은 군보다 투과율이 크게 낮았다(45분 후에 약 0.45 ug/ml).

그래프에서 볼 수 있듯이 NOS 억제제를 가한 두 군 모두에서 투과도가 거의 일치하는데, 이는 LITV 자극이 NOS 억제가 있을 때는 투과에 긍정적인 영향을 못 미침을 보여준다. 또한 NOS 억제제를 가한 두 군 모두에서 NOS 억제제와 전기 자극을 가하지 않은 군에 비해 투과도가 비슷하거나 낮았는데, 이는 NOS 억제가 LITV 자극이 투과에 미치는 긍정적 영향을 완전히 저하시킴을 보여준다. 그러한 영향 저하가 나타나는 것은 NO가 LITV 전기 자극의 투과 촉진 효과를 조정함을 의미하는 것으로 보인다. 본 발명의 발명자들은 어떤 특정한 이론에 구속되지 않고 본 문서에서 기술된 변수를 사용해 위장관에 전기 자극을 가하면 NO 생성을 증가시킬 수 있을 것으로 가정한다. 발명자들은 또한 다른 방법으로 또는 추가적으로, 본 문서에서 기술된 변수를 사용해 위장관에 전기 자극을 가하면 그렇지 않았을 때 자연적으로 발생할 NO 억제를 예방할 수 있다고 가정한다.

본 발명의 구체예에서 약물 투여의 방법은 약물이 포함된 섭취형 캡슐을 섭취하는 것이고, 약 5 mA 미만의 전류, 약 12 Hz와 약 24 Hz 사이의 주파수, 약 0.5 ms와 약 3 ms 사이의 펄스 지속시간으로 일련의 펄스를 캡슐에 의해서 또는 캡슐 이외의 다른 방법에 의해 가하여 위장관 상피층에 대한 약물의 NO-매개 투과를 촉진시킨다. 어떤 응용에서는 일련의 펄스가 7 mA 미만 또는 10 mA 미만 또는 15 mA 미만의 전류로 가해진다.

본 발명의 구체예에서 방법은 또한 일련의 펄스를 가함과 동시에 NO 매트릭스(예를 들어 L-아르기닌)를 제공하는 것으로 구성된다. 어떤 응용에서는 NO 매트릭스가 캡슐에 의해 저장 및 배출되고, 다른 응용에서는 NO 매트릭스가 캡슐 투여와 함께, 예를 들어 동시에 또는 캡슐 투여 이후에 투여된다. 예를 들어 NO 매트릭스를 섭취형 알약의 형태 또는 섭취형 용액의 형태 또는 음식 첨가물의 형태로 투여할 수 있다. 어떤 응용에서는 NO 매트릭스가 약물과 혼합된다.

어떤 응용에서는 상기에 기술된 기술이 상기에 언급된 논문, 특허, 및/또는 특허 출원 중 한 가지 이상에 기술된 기술과 함께 적용된다. 비제한 실례로서, 피스톤 또는 스프링으로 구성된 본 발명의 구체예에는 이러한 특허 또는 특허 출원 중 한 가지 이상에서 기술된 스프링 풀림 기술을 이용할 수 있다.

본 특허가 유지되는 동안 많은 관련된 약물이 개발될 것이고 약물 용어의 적용 범위는 선형적으로 그러한 모든 새로운 기술을 포함할 것으로 예상된다.

본 문서에서 사용된 용어 "약"은 +/- 10%를 말한다.

본 발명의 구체예에 대한 상기의 기술에서, 예를 들어 캡슐 및 정제와 같이 다양한 경구 투여 형태가 기술되었다. 청구항에서 용어 "캡슐"은 일반적으로 도 3-20에서 약물 송달 시스템(30)에 관해 또는 도 21-30에서 캡슐(102)에 관해 나타낸 것과 같은 캡슐, 정제, 기타 형태로 구성되는 경구 투여물 형태를 지칭하는 것으로 이해해야 한다.

본 특허 출원서 및 청구항에 사용되는 용어 "약물"은 질병 또는 기타 비정상 상태의 진단, 처치, 치료, 이동, 예방을 위해 또는 건강을 증진시키기 위해서 투여할 수 있는 천연 또는 합성 화학물질을 의미한다.

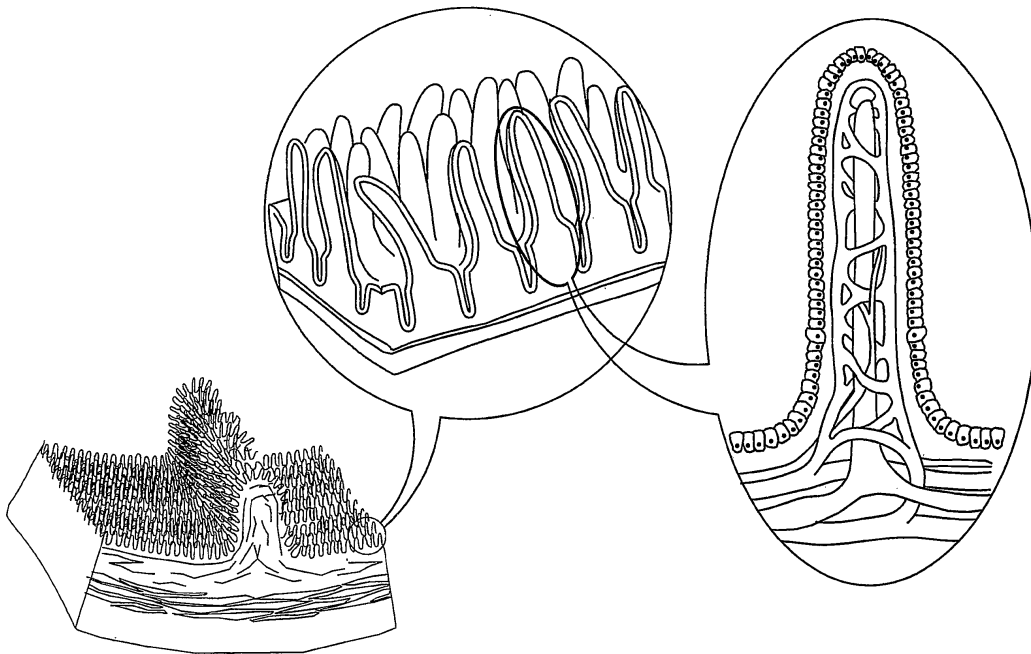
명확성을 위해 별도 구체예에 기술된 본 발명의 어떤 내용은 또한 단일 구체예에서 복합적으로 구현될 수도 있다. 반대로, 간결화를 위해 단일 구체예에 기술된 본 발명의 여러 내용은 또한 개별적으로 또는 합당한 하위 조합에서 구현될 수 있다.

적절하게는, 본 특허 출원서에 기술된 기술은 2004년 1월 29일에 출원되었고, 본 문서에 참조 병합되었고, 본 특허 출원서의 특허권자에게 권한이 주어진 "위장관에서의 능동적 약물 송달"이란 제목의 미국 특허 출원서 및 PCT 특허 출원서에 기술된 기술과 함께 구현할 수 있다.

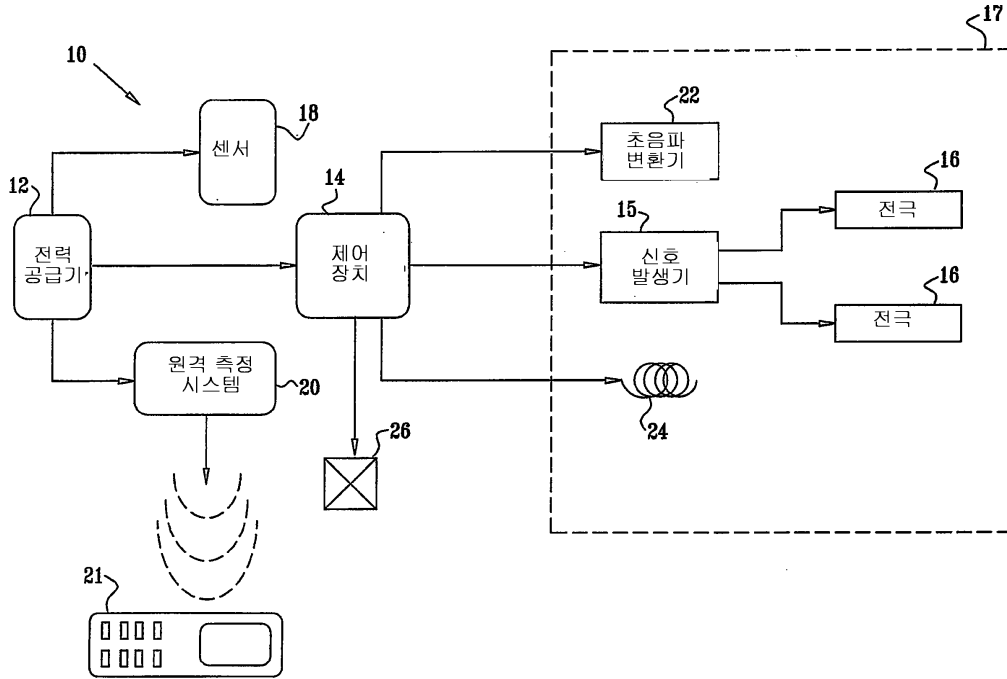
본 발명이 그들의 특정 구체예와 함께 기술되었다고 하더라도, 많은 대안, 개조, 변경이 당업자에게 분명할 것이다. 따라서 그러한 모든 대안, 개조, 변경은 첨부된 청구항의 취지 및 광범위한 적용 범위에 포함되는 것으로 간주한다. 본 명세서에 기술된 모든 공보, 특허, 특허 출원은 본 문서에서 각자 개별적인 공보, 특허, 특허 출원이 본 문서에서 구체적이고 개별적으로 참조 병합되는 것과 동일한 정도로 본 명세서에 전체적으로 참조 병합된다. 또한 본 출원서에서 어떤 참조의 인용 또는 확인은 그러한 참조가 본 발명에 대한 종래의 선행 기술로서 이용 가능함을 승인하는 것으로 해석되지 않는다.

도면

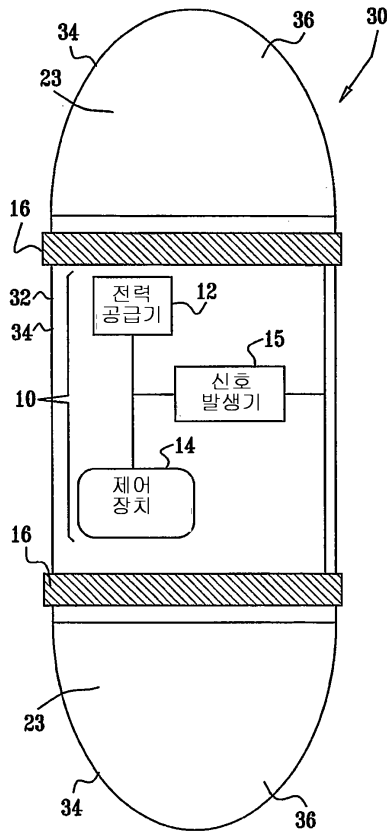
도면1



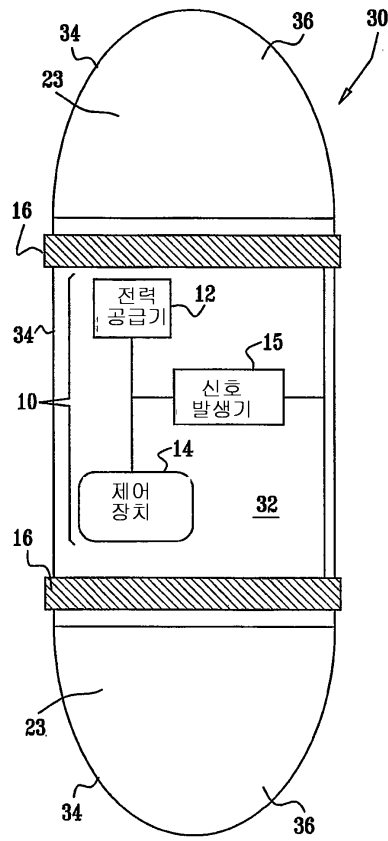
도면2



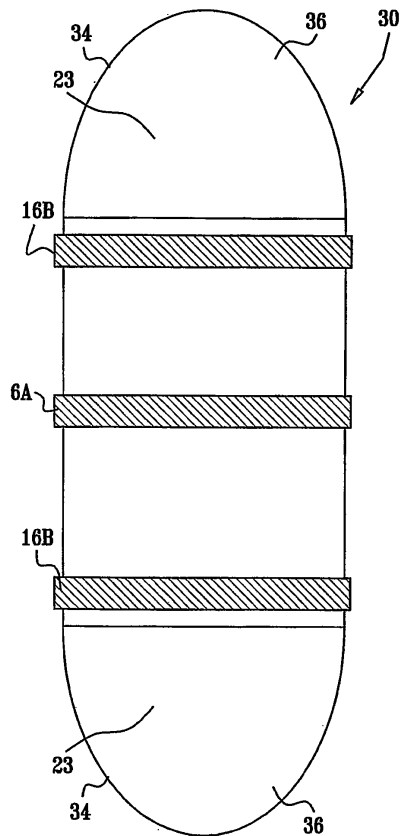
도면3A



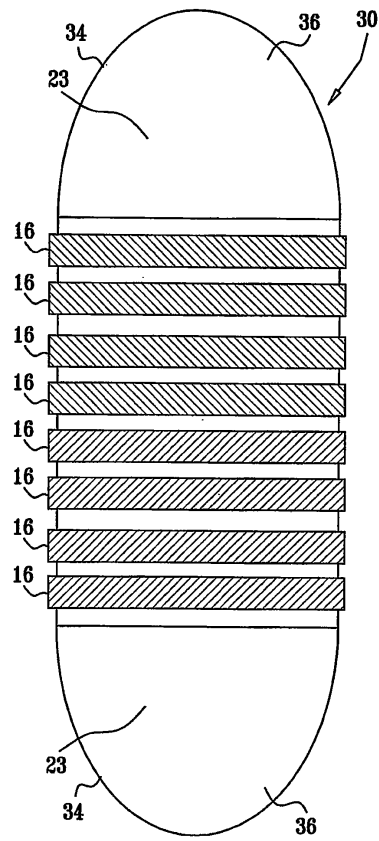
도면3B



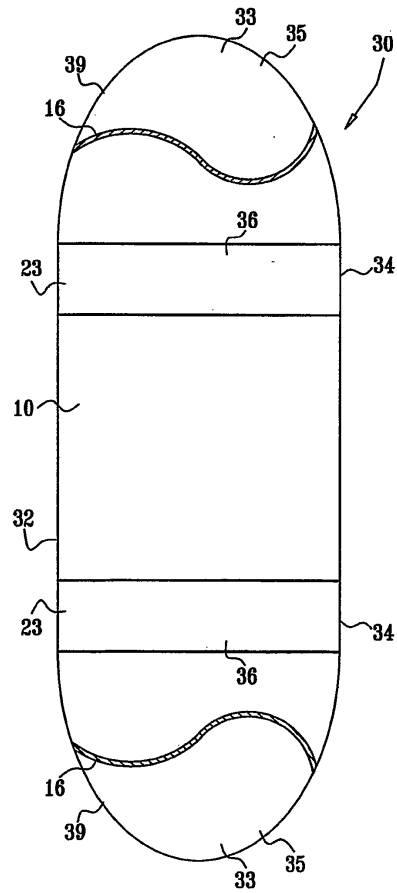
도면4



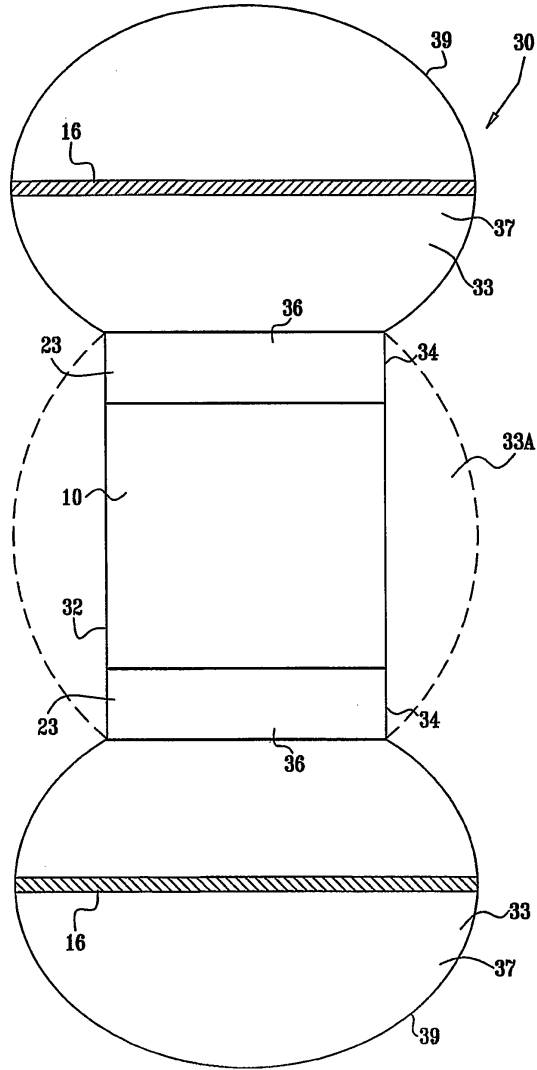
도면5



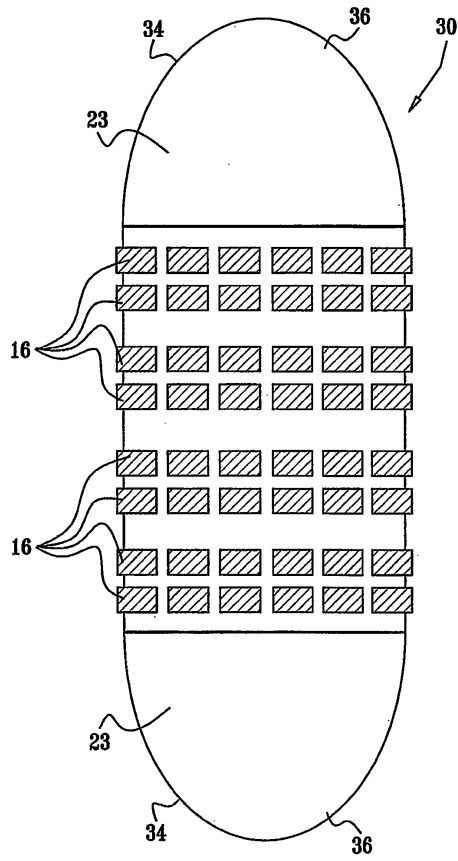
도면6A



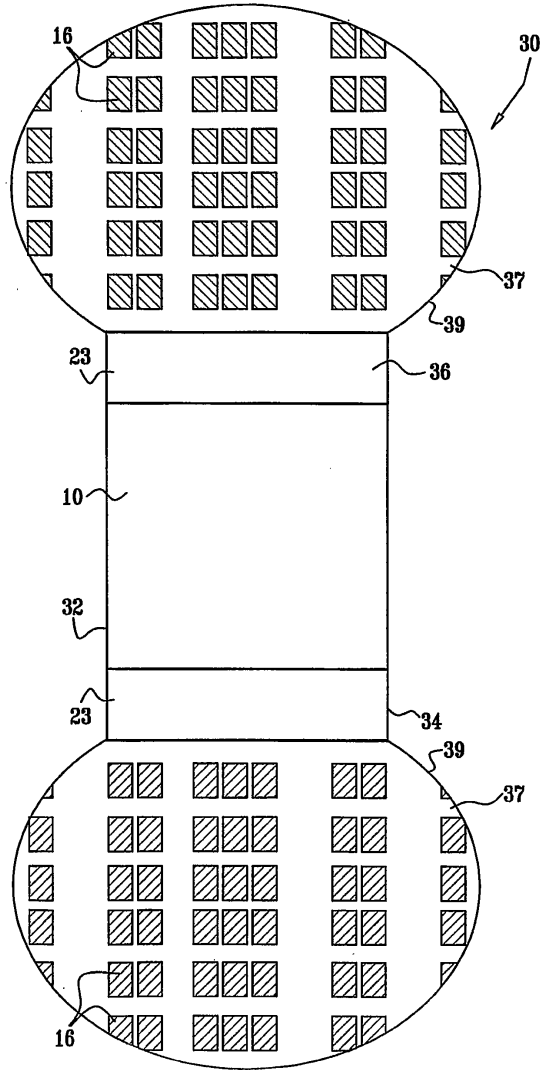
도면6B



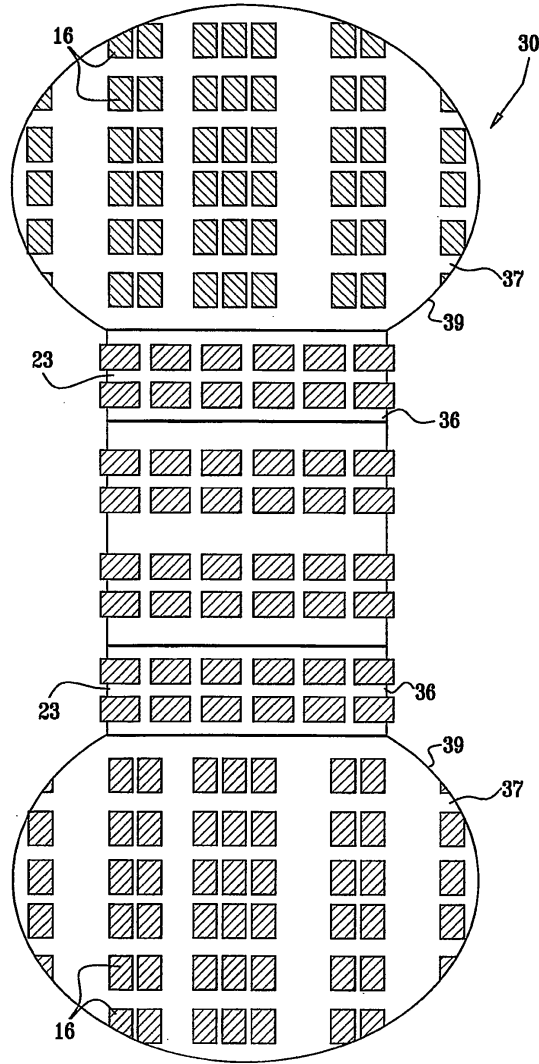
도면7



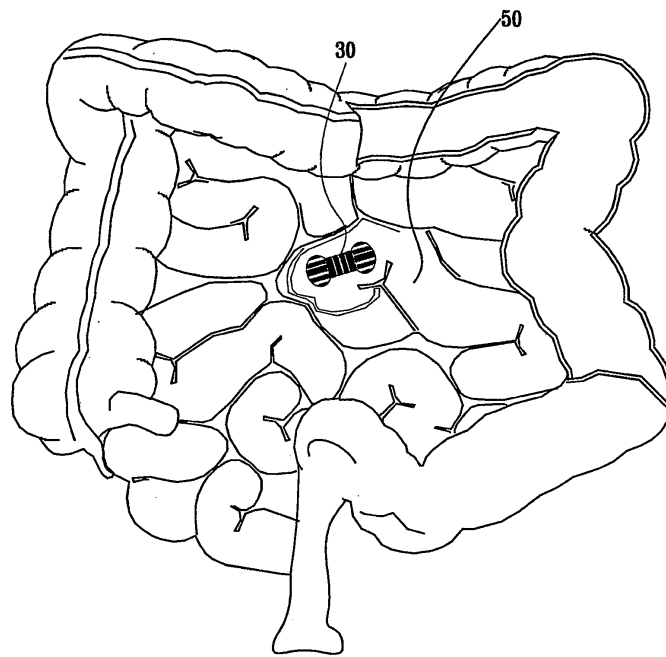
도면8



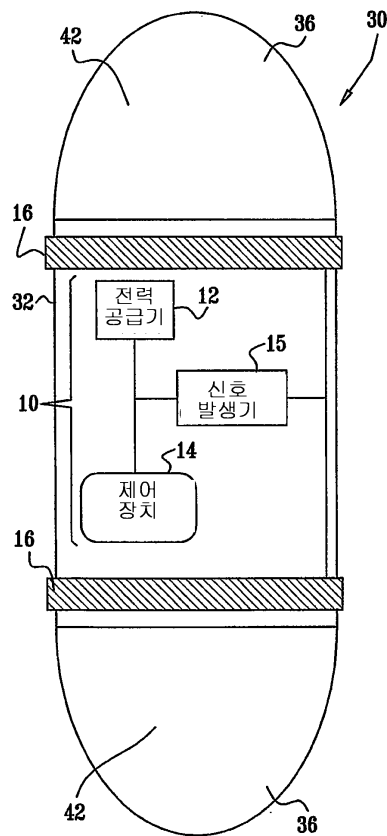
도면9



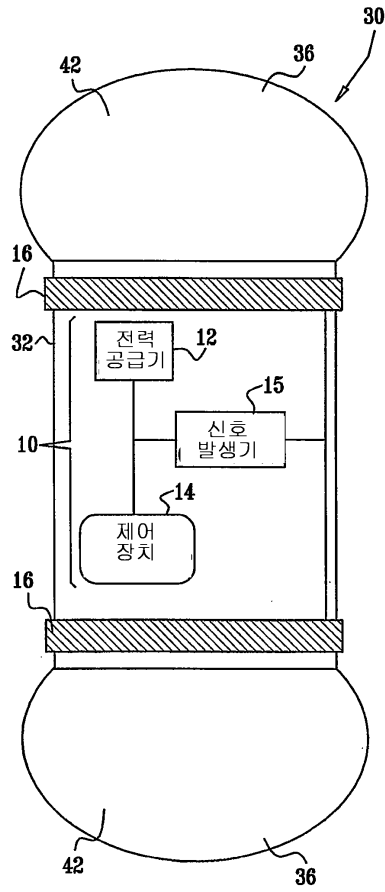
도면10



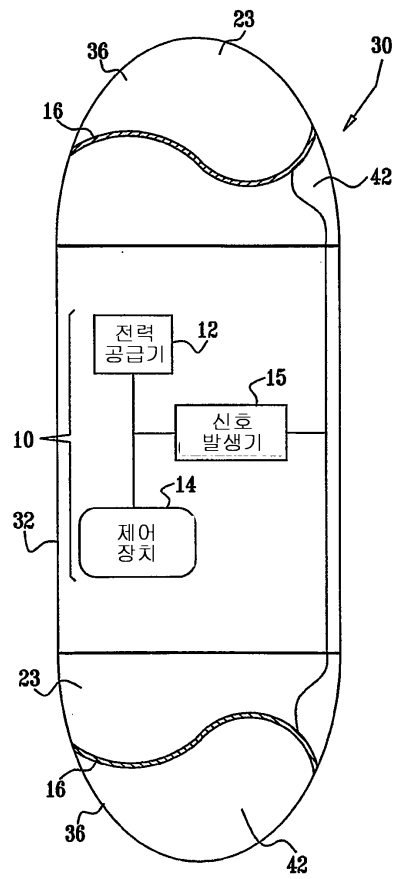
도면11A



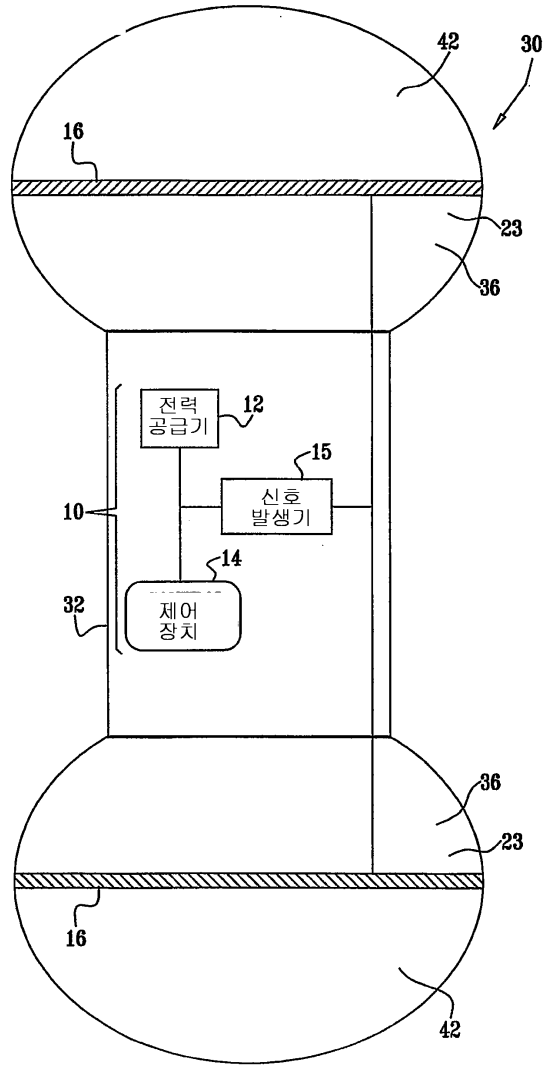
도면11B



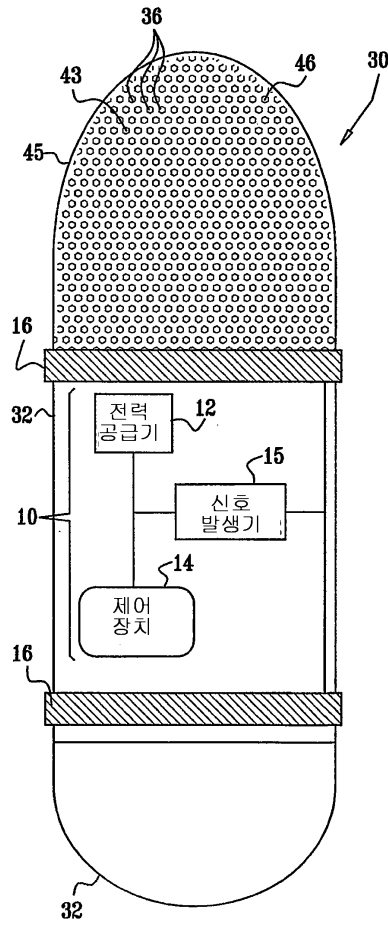
도면11C



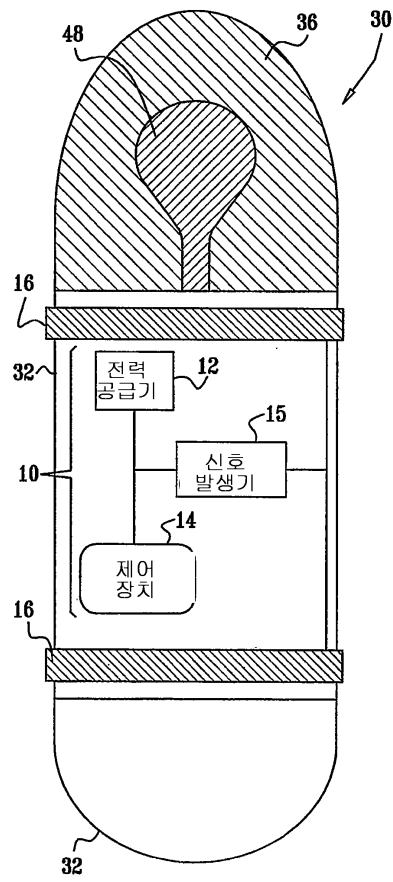
도면11D



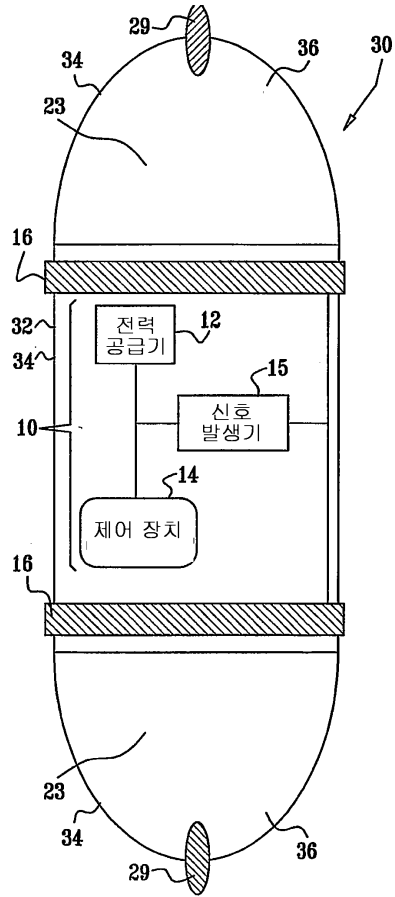
도면12



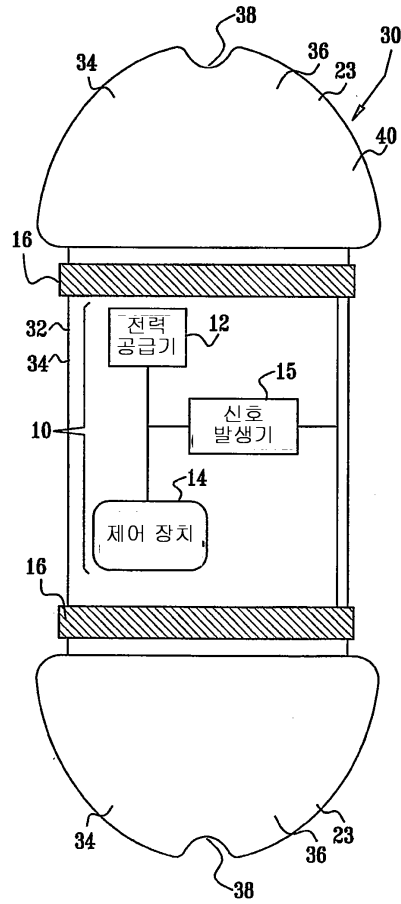
도면13



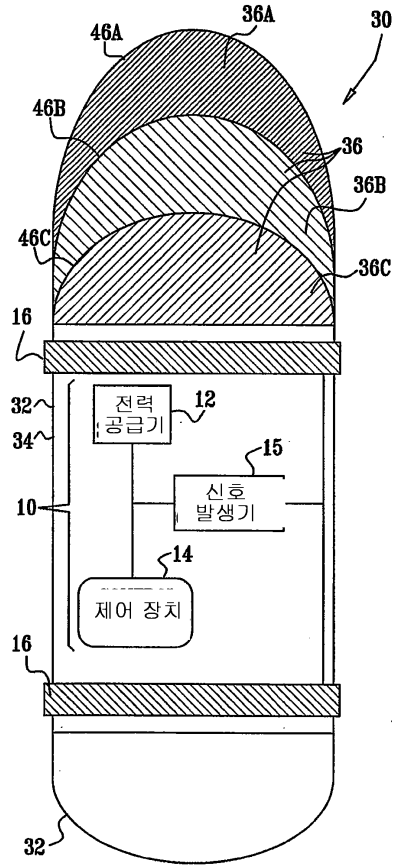
도면14A



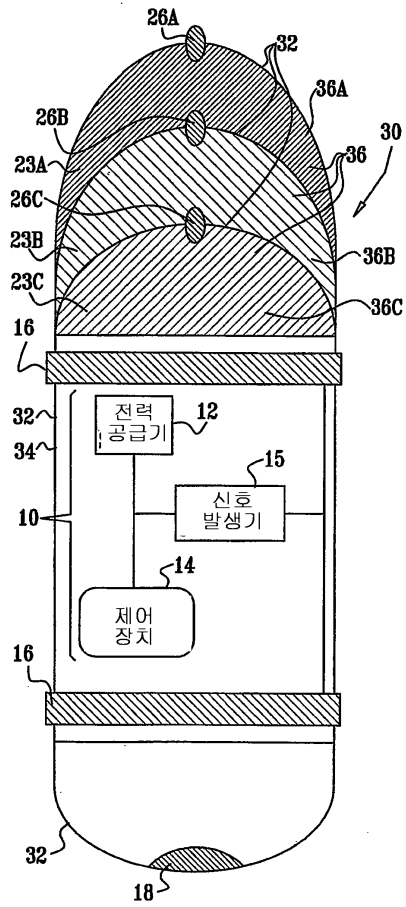
도면14B



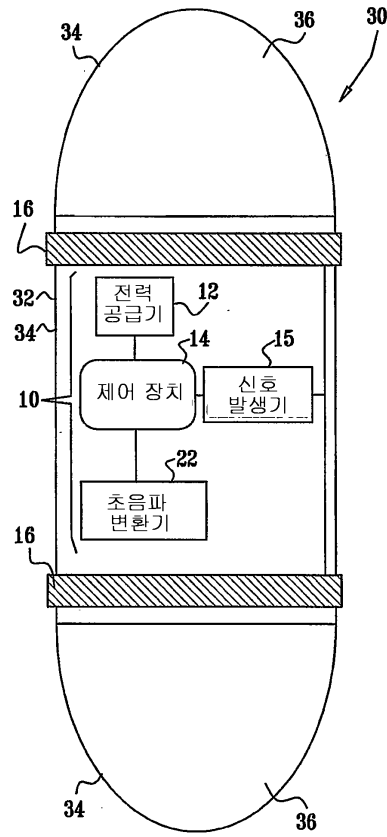
도면15



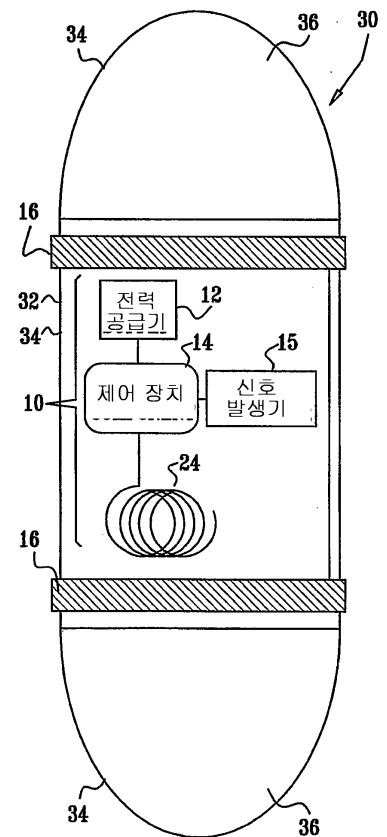
도면16



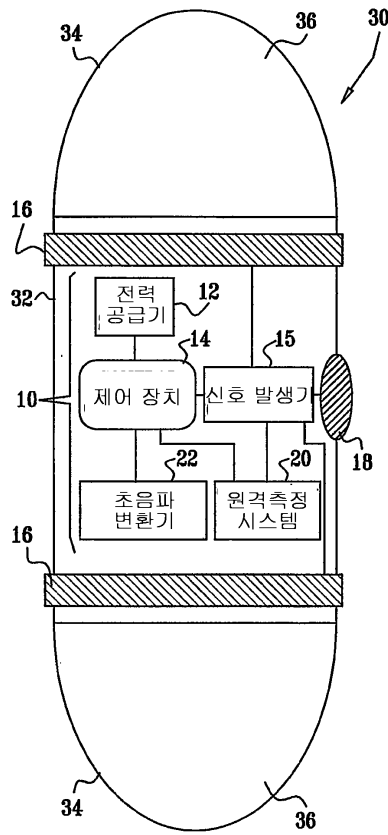
도면17



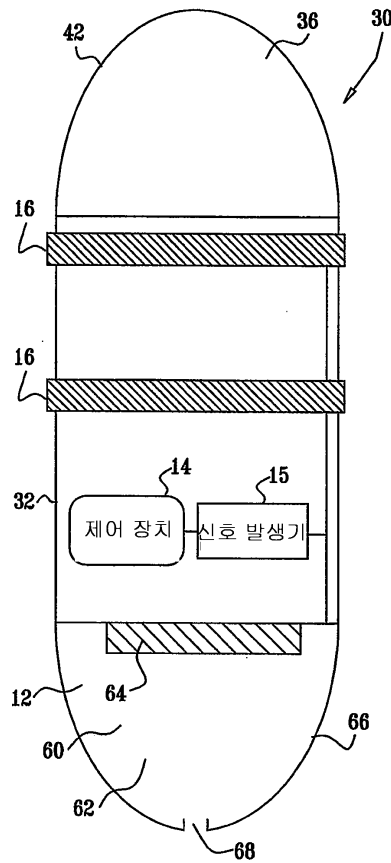
도면18



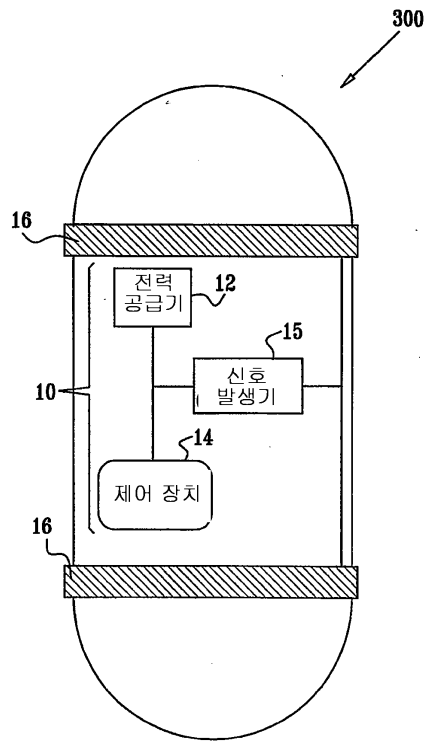
도면19



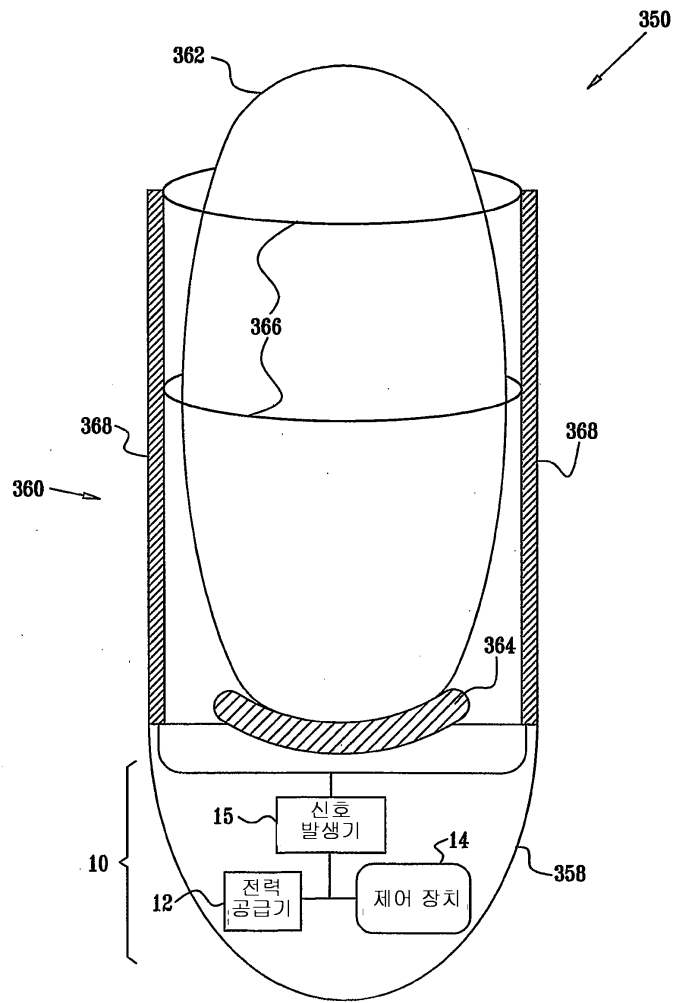
도면20



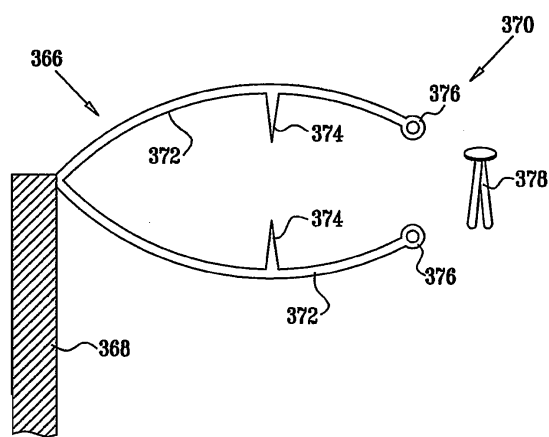
도면21



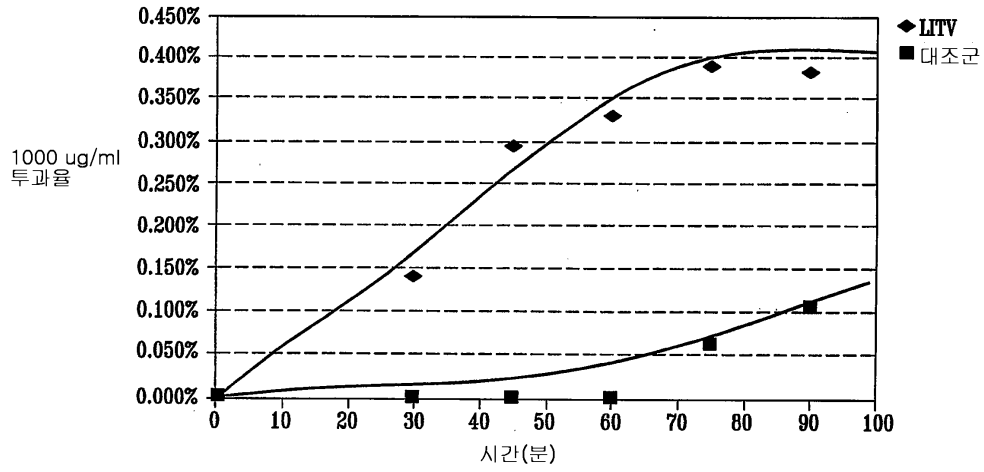
도면22



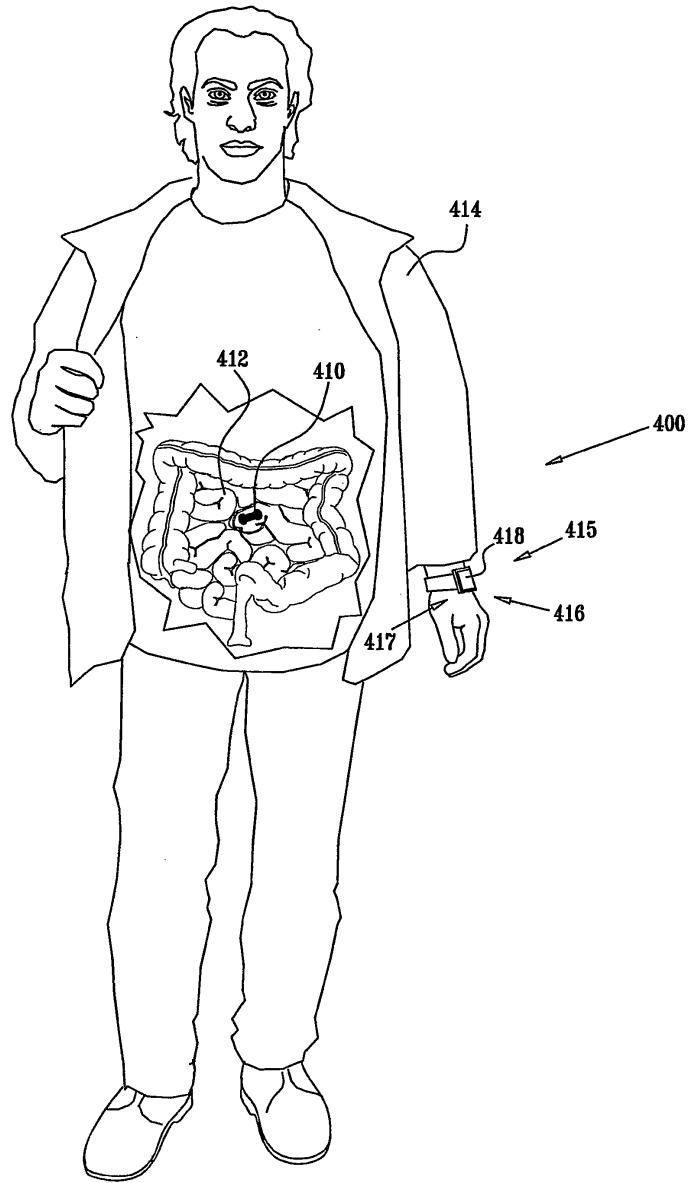
도면23



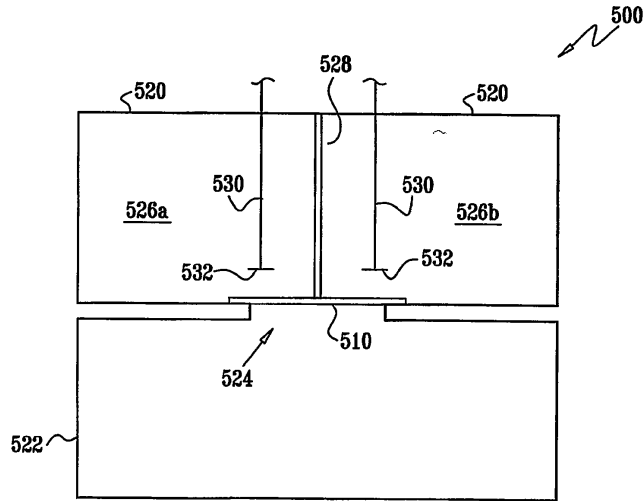
도면24



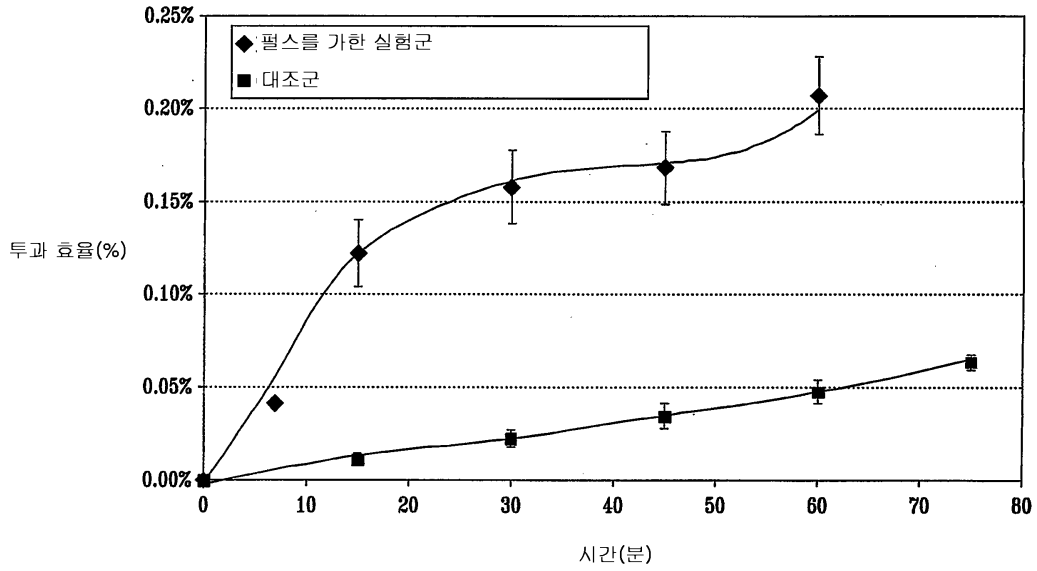
도면25



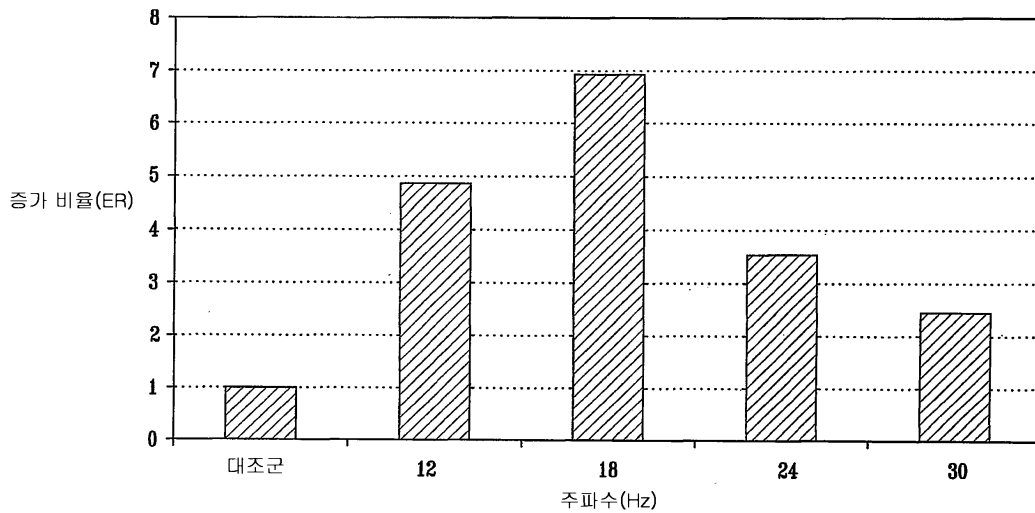
도면26



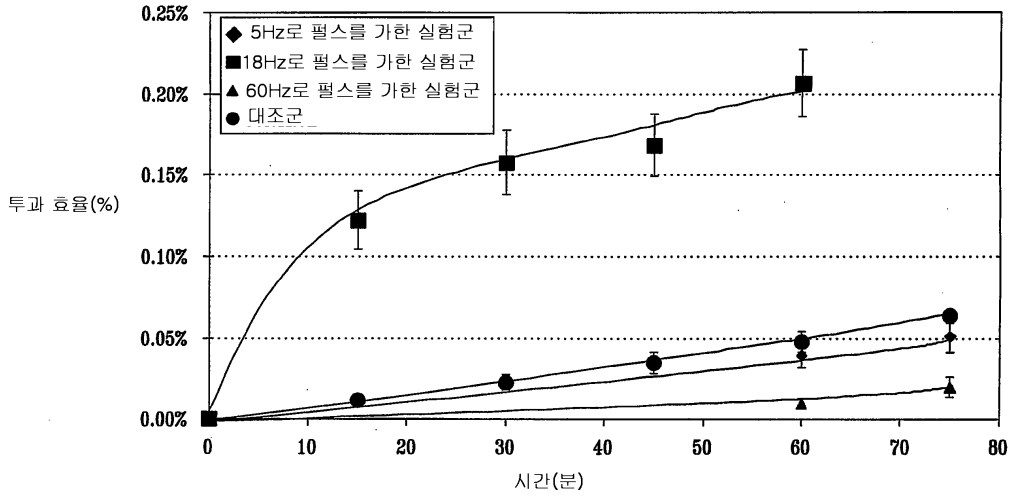
도면27



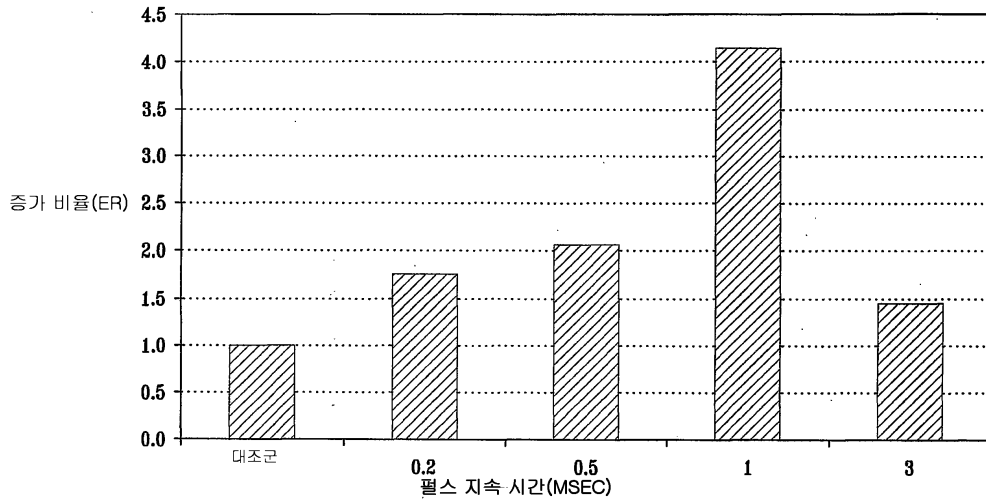
도면28



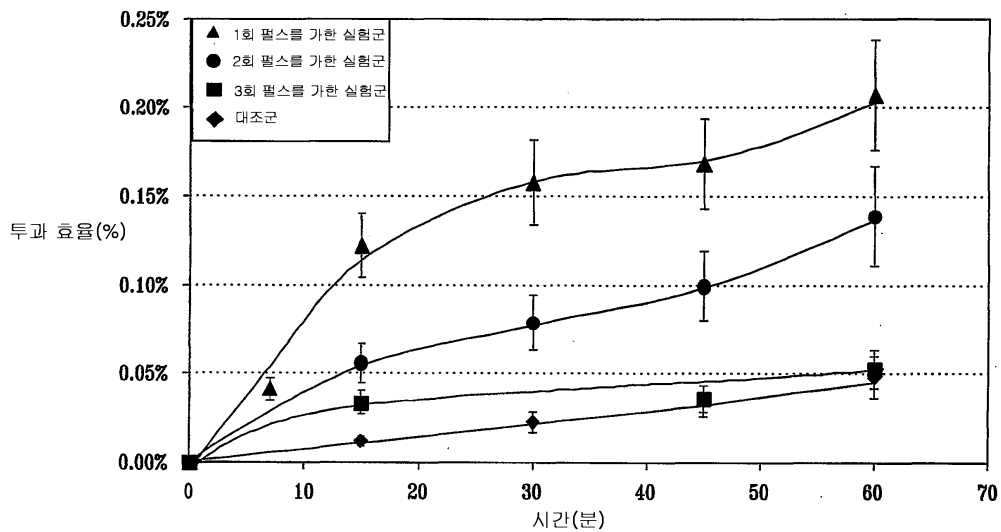
도면29



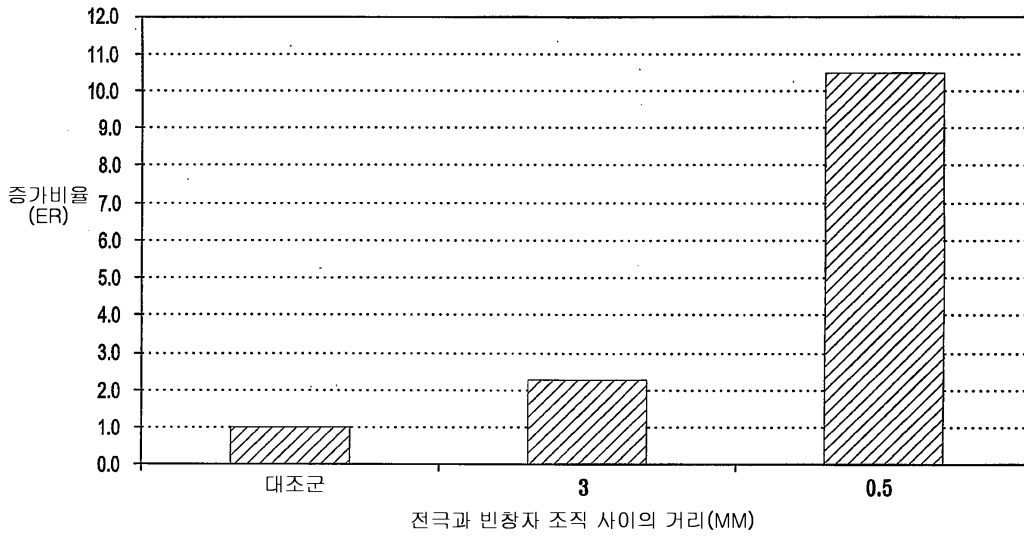
도면30



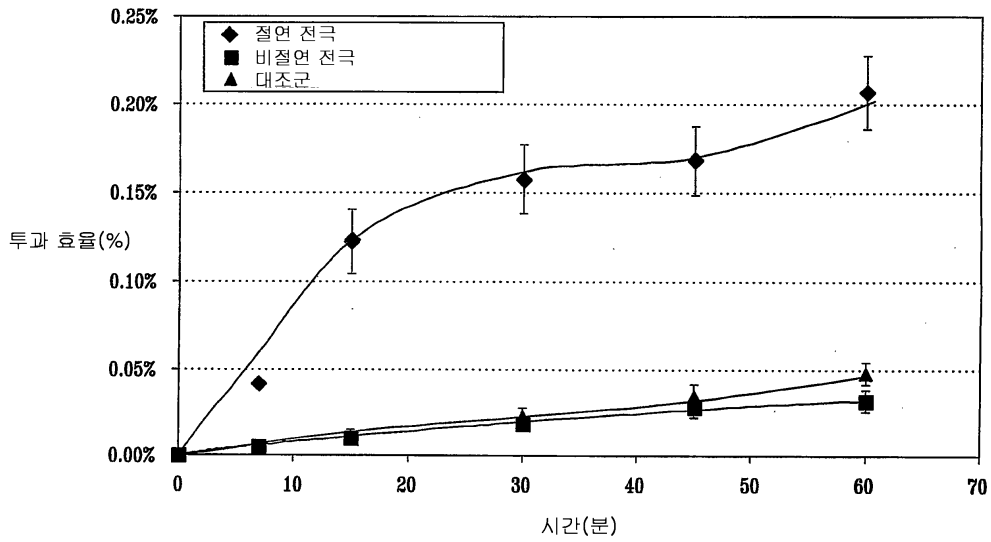
도면31



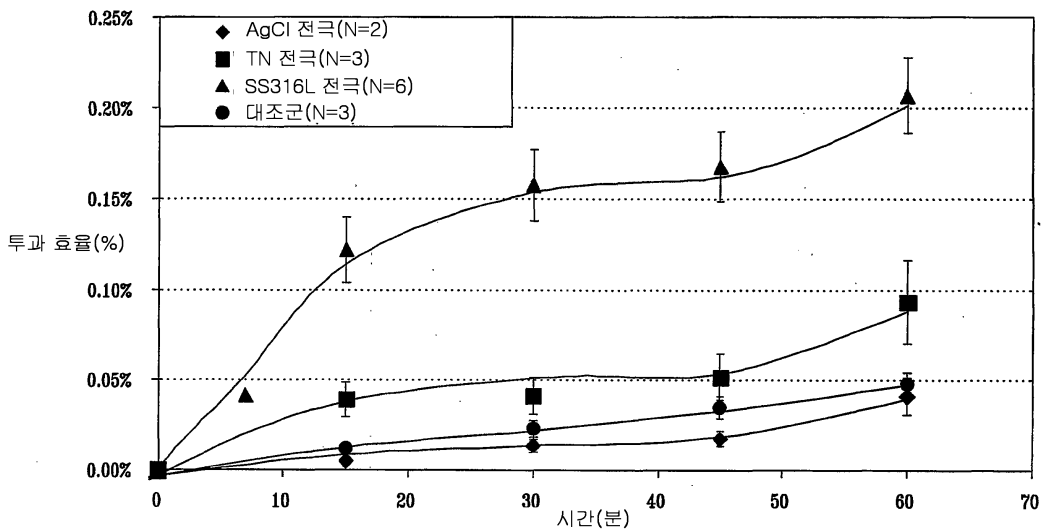
도면32



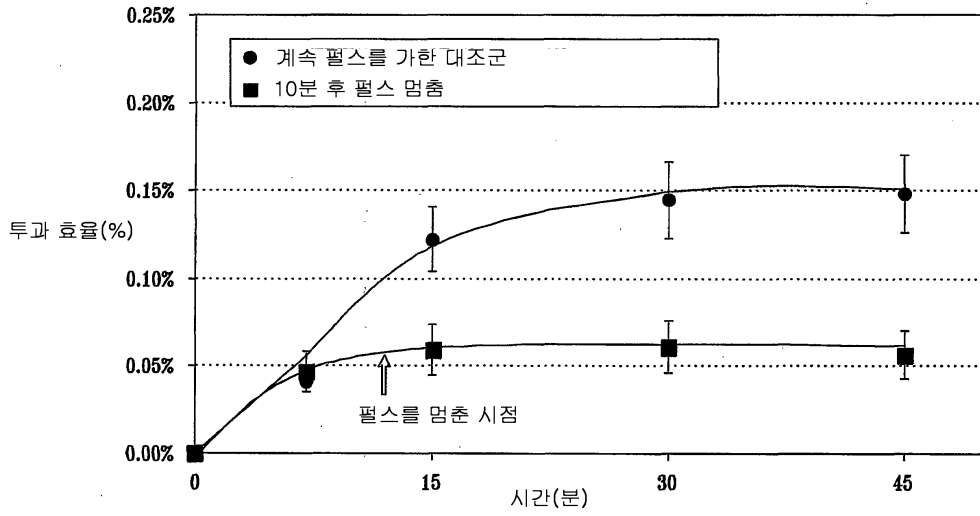
도면33



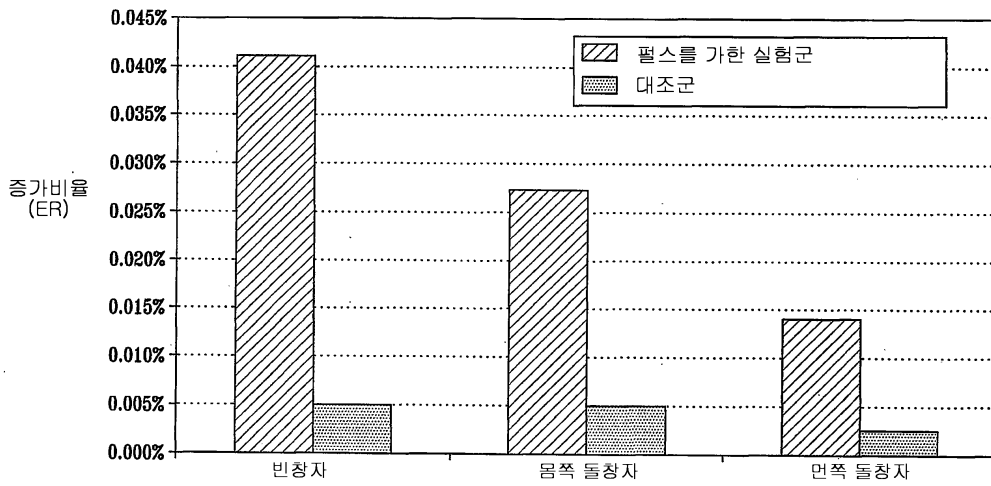
도면34



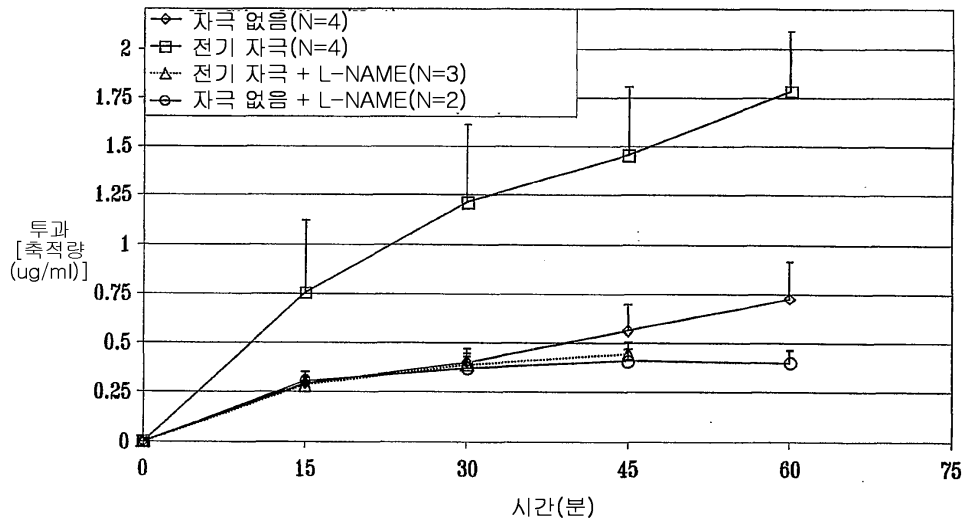
도면35



도면36



도면37



专利名称(译)	在胃肠道中的活性药物递送		
公开(公告)号	KR1020070005724A	公开(公告)日	2007-01-10
申请号	KR1020067023826	申请日	2005-03-16
[标]申请(专利权)人(译)	E PILL PHARMA		
申请(专利权)人(译)	品牌需要烫		
当前申请(专利权)人(译)	品牌需要烫		
[标]发明人	GROSS YOSSI 그로스요시 SELA YORAM 셀라요람 BELSKY ZIV 벨스키지브 LEV RINA 레브리나 GOLDSTEIN DANIEL 골드스테인다니엘		
发明人	그로스요시 셀라요람 벨스키지브 레브리나 골드스테인다니엘		
IPC分类号	A61K9/48 A61B1/05 A61B5/00 A61B5/03 A61B5/07 A61B17/32 A61B18/02 A61B18/14 A61B18/20 A61B19/00 A61J3/07 A61K9/00 A61K9/22 A61M31/00 A61N1/05 A61N1/30 A61N1/32 A61N1/36 A61N1/372 A61N1/375 G01K13/00		
CPC分类号	A61B5/073 G01K13/002 A61N1/327 A61B17/3203 A61K9/0009 A61B1/041 A61B1/00016 A61B5 /14532 A61B5/4839 A61K9/0004 A61B2019/2249 A61N1/3605 A61N1/3756 A61J3/07 A61K9/0097 A61B18/20 A61N1/325 A61B5/14546 A61N1/36007 A61B5/0008 A61B1/00156 A61M31/002 A61B19 /22 A61N1/05 A61B5/14539 A61N1/306 A61B5/01 A61B18/02 A61B18/14 A61N1/37205 A61K9/4808 A61B5/036 A61B34/70 A61B34/72		
代理人(译)	JUNG SAM YOUNG 朴钟赫 KIM JOUNG旭		
优先权	10/838072 2004-05-03 US 10/901742 2004-07-29 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明包括环境敏感装置(18),其配置成改变患者的胃肠道(50)中的状态和包括进气型胶囊(32)的胶囊(32)中的药物(36)。作为根据胶囊(32)的特性涉及药物器械(30)的发明。胶囊(32)包括控制装置(14),其中还包括并制造第一和第二电极(16),使得脉冲持续时间促进药物(36)的胃肠道(50)上皮层通过,因为它操作第一和第二电极(16)根据环境敏感装置(18)的状态变化和状态变化通过小于约10mA的电流增加一系列脉冲,频率为约12Hz至约24Hz,并且脉冲持续时间约为0.5毫秒至约3毫秒。描述了另一个实施例。摄入式胶囊,药物仪器,以及胃肠道内部的胶囊。

