



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109247906 A

(43)申请公布日 2019.01.22

(21)申请号 201810763636.X

(22)申请日 2018.07.12

(30)优先权数据

15/647,260 2017.07.12 US

(71)申请人 卡普索影像公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·特洛尔索斯 郑宝发

A·弗雷塔斯

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟 王锦阳

(51)Int.Cl.

A61B 1/04(2006.01)

A61B 1/273(2006.01)

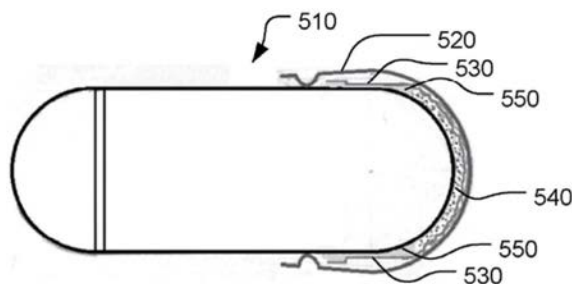
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

用于控制球囊扩张开始时间的胶囊肠溶涂层

(57)摘要

本发明有关用于控制球囊扩张开始时间的胶囊肠溶涂层。本发明揭露一种具有比重控制的胶囊内窥镜。该胶囊内窥镜包括：壳体，用以封闭各种组件；可膨胀装置，附着至胶囊单元的第一纵向端部；以及肠溶涂布壳，附着至该胶囊单元的该第一纵向端部，以在该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间封闭该可膨胀装置。该各种组件包括用以摄取图像帧的相机子系统。该可膨胀装置包括可膨胀膜以及位于该可膨胀膜内部的泡腾制剂。该肠溶涂布壳紧密装配于该胶囊单元的该第一纵向端部上，以于该胶囊单元被吞咽后行进于人胃肠道中时，防止体液漏入该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间的空隙中。



1. 一种具有比重控制的胶囊内窥镜,包括:  
胶囊单元,包括:  
电池;  
光源;  
相机子系统,用以撷取由该光源照明的场景的图像帧;  
壳体,适于被吞咽,其中,该电池、该光源及该相机子系统被封闭于该壳体中;以及  
可膨胀装置,附着至该胶囊单元的第一纵向端部,其中,该可膨胀装置包括可膨胀球囊以及位于该可膨胀球囊内的泡腾制剂;以及  
肠溶涂布壳,附着至该胶囊单元的该第一纵向端部,以在该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间封闭该可膨胀装置;以及  
其中,该肠溶涂布壳紧密装配于该胶囊单元的该第一纵向端部上,以于该胶囊单元被吞咽后于人胃肠道中行进时,防止体液漏入该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间的空隙中;以及  
其中,当该胶囊单元处于胃中时,该肠溶涂布壳上的肠溶涂层防止或延迟体液注入该肠溶涂布壳或防止或延迟该肠溶涂布壳的溶解;以及  
其中,当该肠溶涂布壳溶解且该体液进入该可膨胀球囊并与该可膨胀球囊内的该泡腾制剂接触时,该可膨胀装置开始膨胀。
2. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,通过仅使用机械配合而使该肠溶涂布壳紧密装配于该胶囊单元的该第一纵向端部上。
3. 如权利要求2所述的胶囊内窥镜,其中,在该肠溶涂布壳与该胶囊单元的该第一纵向端部之间的重叠部分中形成锁环,从而引起该机械配合。
4. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,该肠溶涂布壳的壳由羟丙基甲基纤维素(HPMC)或明胶制成。
5. 如权利要求4所述的胶囊内窥镜,其中,该肠溶涂布壳的该壳通过浸渍涂布由HPMC或明胶制成且后续用该肠溶涂层涂布固体HPMC或明胶件。
6. 如权利要求5所述的胶囊内窥镜,其中,通过使用流化床涂布机、盘式涂布机或浸渍涂布机向该壳铺设该肠溶涂层。
7. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,向该肠溶涂布壳的内部及外部铺设该肠溶涂层。
8. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,将Eudragit<sup>TM</sup> FS 30D与Eudragit<sup>TM</sup> L30D-55的混合物用于该肠溶涂层。
9. 如权利要求8所述的胶囊内窥镜,其中,用于该肠溶涂层的Eudragit<sup>TM</sup> FS 30D与Eudragit<sup>TM</sup> L30D-55的比为约90:10、85:15或75:25。
10. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,该相机子系统位于或较靠近与该胶囊单元的该第一纵向端部相对的该胶囊单元的第二纵向端部。
11. 如权利要求10所述的胶囊内窥镜,其中,该相机子系统对应位于该胶囊单元的该第二纵向端部的前视相机。
12. 如权利要求11所述的胶囊内窥镜,其中,位于该胶囊单元的该第二纵向端部的该壳体的至少一个区域是透明的,以允许该相机子系统的视场通过该壳体的该至少一个区域。

13. 如权利要求10所述的胶囊内窥镜,其中,该相机子系统对应较靠近该胶囊单元的该第二纵向端部的全景相机。

14. 如权利要求13所述的胶囊内窥镜,其中,较靠近该胶囊单元的该第二纵向端部的该壳体的至少一个区域是透明的,以允许该相机子系统的视场通过该壳体的该至少一个区域。

15. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,该可膨胀球囊包括聚醚嵌段酰胺共聚物、热塑性聚氨酯、聚酰胺、聚酰胺嵌段共聚物、聚酰胺弹性体、聚氨酯、聚酯、聚酯共聚物、聚酰胺共聚物、聚氨酯共聚物、聚醚共聚物、聚酰胺酯、聚酰胺酯共聚物、聚氯乙烯、聚氯乙烯共聚物、聚偏二氯乙烯、聚偏二氯乙烯共聚物、含氟聚合物、聚氟乙烯、聚氟乙烯共聚物、聚偏二氟乙烯、聚偏二氟乙烯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物,或聚乙烯醇共聚物。

16. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,该泡腾制剂包括碳酸氢盐、无水酸、碳酸氢钠、碳酸氢钾、无水柠檬酸、无水碳酸氢钠与无水柠檬酸的混合物、碳酸氢钾与无水柠檬酸的混合物、两种或更多种碳酸氢盐与无水柠檬酸的混合物,或碳酸氢盐及碳酸盐与无水柠檬酸的混合物,可使用替代的羧酸,理想为多功能羧酸,来替代柠檬酸。

17. 如权利要求1所述的胶囊内窥镜,其中,通过适当选择该肠溶涂布壳及该可膨胀装置的设计参数来控制该胶囊内窥镜的比重。

18. 如权利要求17所述的胶囊内窥镜,其中,该设计参数经选择以于该胶囊内窥镜被吞咽时且于该胶囊内窥镜停留于胃中时使该胶囊内窥镜具有大于1的比重。

19. 如权利要求18所述的胶囊内窥镜,其中,该设计参数经选择以于该胶囊内窥镜到达上行结肠时使该胶囊内窥镜具有小于1的比重。

20. 如权利要求19所述的胶囊内窥镜,其中,该设计参数经选择以于该胶囊内窥镜到达下行结肠时使该胶囊内窥镜具有大于1的比重。

## 用于控制球囊扩张开始时间的胶囊肠溶涂层

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本发明与2013年10月22日提交的序列号为PCT/US13/66011的PCT专利申请、2014年12月4日提交的序列号为PCT/US14/68601的PCT专利申请以及2015年3月17日提交的美国专利申请号14/659,832相关。这些PCT专利申请及美国专利整体通过参考包括于此。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及在人体或任意其它生物体内的诊断成像。尤其，本发明涉及体内胶囊，其使用肠溶涂层作为手段以通过控制可膨胀装置及相关肠溶涂布壳体的设计参数来控制比重。

### 背景技术

[0004] 用以在体内成像体腔或通道的装置是现有技术已知的，并包括内窥镜及自主胶囊化相机。内窥镜是通过身体孔洞或外科手术开口进入体内的挠性或刚性管，通常经由口腔进入食道或者经由直肠进入结肠。通过使用透镜在远端形成图像并通过透镜中继系统或通过相干光纤束将该图像传输至体外的近端。概念上类似的仪器可能例如通过使用CCD或CMOS传感器阵列在远端以电子方式记录图像，并通过线缆将该图像数据作为电性信号传送至近端。内窥镜允许医生或兽医透过视场(field of view)控制并且是被广泛接受的诊断工具。不过，它们的确具有若干限制，为患者带来风险，对于患者来说是侵入性的且不舒服的，且它们的成本限制它们作为常规健康筛查工具的应用。

[0005] 由于难以穿过盘旋通道，内窥镜无法轻易地到达大部分的小肠，且需要增加成本的特定技术及预防措施来到达整个结肠。内窥镜风险包括所穿过的身体器官可能穿孔以及由麻醉引起的并发症。而且，必须在患者于程序期间面临的疼痛与健康风险以及与麻醉相关的程序后停歇时间之间进行折衷。

[0006] 解决这些问题的其中许多问题的一种替代体内图像传感器是胶囊内窥镜。相机与无线电发送器一起被容置于可吞咽胶囊中，用以将数据传输到体外的基站接收器(base-station receiver)或收发器以及数据记录器，该数据主要包括该数字相机所记录的图像。该胶囊也可包括用以自基站发送器接收指令或其它数据的无线电接收器。代替射频传输，可使用低频电磁信号。功率可自外部电感器向该胶囊内的内部电感器以电感方式供应或者由该胶囊内的电池供应。

[0007] 2011年7月19日获准的名称为“In Vivo Autonomous Camera with On-Board Data Storage or Digital Wireless Transmission in Regulatory Approved Band”的美国专利号7,983,458中揭露具有机载数据储存的自主胶囊相机系统。此专利说明通过使用机载储存例如半导体非易失性档案存储器来储存所撷取的图像的胶囊系统。在该胶囊自体内经过后，它被取回。胶囊壳体被打开，且所储存的图像被传送至电脑工作站以供储存及分析。对于通过无线传输接收或自机载储存检索的胶囊图像，这些图像将必须由诊断医生显示并检查，以识别潜在异常。

[0008] 图1显示具有板上储存的示例胶囊系统。胶囊装置110包括照明系统12以及包括光学系统14及图像传感器16的相机。可设置半导体非易失性档案存储器20以使图像能够被储存并后续在胶囊被取回以后在体外的坞站(docking station)被检索。胶囊装置110包括电池功率供应24以及输出端口26。胶囊装置110可透过蠕动而被推动穿过胃肠道(gastrointestinal;GI)。

[0009] 照明系统12可通过LED实施。在图1中,该LED邻近相机的光圈设置,不过其它配置是可能的。例如,光源也可设于光圈后面。也可使用其它光源,例如激光二极管。或者,也可使用白光光源或两个或更多窄波长波带源的组合。白LED是可获得的,其可包括蓝LED或紫LED,以及经LED光激发以发出较长波长的光的磷光材料。胶囊壳体10中允许光通过的部分可由生物兼容玻璃或聚合物制成。

[0010] 光学系统14(可包括多个折射、衍射或反射透镜元件)在图像传感器16上提供管腔壁(100)的图像。图像传感器16可通过将所接收的光强度转换为相应电性信号的电荷耦合装置(charged-coupled device;CCD)或互补金属氧化物半导体(complementary metal-oxide-semiconductor;CMOS)型装置来设置。图像传感器16可具有单色响应,或包括彩色滤光片阵列,从而可撷取彩色图像(例如通过使用RGB或CYM表示)。较佳地,来自图像传感器16的模拟信号被转换为数字形式,以允许以数字形式处理。此类转换可通过模拟-数字(analog-to-digital;A/D)转换器实施,该模拟-数字转换器可设于该传感器内部(如当前情况那样),或者设于胶囊壳体10内的另一部分中。A/D单元可设于图像传感器16与系统的其余部分之间。照明系统12中的LED与图像传感器16的操作同步。处理模块22可用以提供系统所需的处理,例如图像处理以及视频压缩。该处理模块也可提供所需的系统控制,例如在图像撷取操作期间控制该些LED。该处理模块也可负责其它功能,例如管理图像撷取以及协调图像检索。尽管图1显示具有档案存储器以储存所撷取的图像的胶囊内窥镜,但该胶囊内窥镜也可配备有无线发送器以向外部接收器传输该撷取图像。

[0011] 在该胶囊相机经过胃肠道并从身体离开以后,取回该胶囊相机并通过输出端口读出储存于档案存储器中的图像。通常将所接收的图像传送至基站进行处理并供诊断医生检查。诊断的准确性以及效率是最重要的。诊断医生应当检查所有图像并正确识别任意异常。

[0012] 当该胶囊装置经过胃肠道时,该胶囊装置会遇到不同的环境。期望能够管理该胶囊装置以一定速度行进,以能够沿关注的胃肠道的部分在所有位置搜集充足的传感器数据(例如图像),而不会在某些位置中收集多余数据而导致浪费电池功率及/或数据储存。为管理该胶囊装置以较稳定的速度行进,已开发出得以在行进穿过胃肠道期间改变该胶囊的比重。在一些环境中,想要具有较高比重的胶囊。在其它环境中,可能想要具有较低比重的胶囊。例如,当该胶囊装置行进穿过上行结肠中时,可能想要将该胶囊装置配置成具有较低的比重。另一方面,当该胶囊装置行进穿过胃或下行结肠时,尤其是如果这些结构充满液体,则可能想要将该胶囊装置配置成具有较高的比重。不过,基于比重或密度控制的技术可能由于各种原因而无法可靠地作用。例如,比重或密度的变化可能不一定发生于胃肠道的预定部分。因此,必须监控或估计该胶囊装置在胃肠道内的位置。不过,在不使用位于患者体外的额外设备的情况下,通常无法准确地确定该胶囊装置的位置。因此,想要开发可靠的方式来管理该胶囊装置在胃肠道中以较稳定的速度行进。

## 发明内容

[0013] 本发明揭露一种具有比重控制的胶囊内窥镜。该胶囊内窥镜包括：壳体，用以封闭各种组件；可膨胀装置，附着至该胶囊单元的第一纵向端部；以及肠溶涂布壳，附着至该胶囊单元的该第一纵向端部，以在该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间封闭该可膨胀球囊。该各种组件包括用以撷取图像帧的相机子系统。该可膨胀装置包括可膨胀球囊以及位于该可膨胀球囊内的泡腾制剂。该肠溶涂布壳紧密装配于该胶囊单元的该第一纵向端部上，以于该胶囊单元被吞咽后行进于人胃肠道中时，防止体液漏入该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间的空隙中。当该胶囊单元处于胃中时，该肠溶涂布壳上的肠溶涂层防止或延迟体液注入该肠溶涂布壳或防止或延迟该肠溶涂布壳的溶解。而且，当该肠溶涂布壳溶解且该体液进入该可膨胀球囊并与该可膨胀球囊内的该泡腾制剂接触时，该可膨胀装置开始膨胀。

[0014] 在一个实施例中，该肠溶涂布壳通过仅使用机械配合而紧密装配于该胶囊单元的该第一纵向端部上。而且，在该肠溶涂布壳与该胶囊单元的该第一纵向端部之间的重叠部分中可形成锁环，从而引起该机械配合。

[0015] 该肠溶涂布壳的该壳可由羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或明胶制成。例如，该肠溶涂布壳的该壳可通过浸渍涂布由 HPMC 或明胶制成且后续用该肠溶涂层涂布固体 HPMC 或明胶件。通过使用流化床涂布机、盘式涂布机、浸渍涂布机，或任意其它常用涂布制程可向该壳铺设该肠溶涂层。

[0016] 可向该肠溶涂布壳的内部及外部铺设该肠溶涂层。可将 Eudragit™ FS 30D、Eudragit™ L30D-55、任意其它肠溶聚合物，或者任意这些材料的混合物用于该肠溶涂层。例如，用于该肠溶涂层的 Eudragit™ FS30D 与 Eudragit™ L30D-55 的比为约 90:10、85:15 或 75:25。

[0017] 该相机子系统可位于或较靠近与该胶囊单元的该第一纵向端部相对的该胶囊单元的第二纵向端部。在一个实施例中，该相机子系统对应位于该胶囊单元的该第二纵向端部的前视相机。在此情况下，位于该胶囊单元的该第二纵向端部的该壳体的至少一个区域是透明的，以允许该相机子系统的视场通过该壳体的该至少一个区域。在另一个实施例中，该相机子系统对应较靠近该胶囊单元的该第二纵向端部的全景相机。在此情况下，较靠近该胶囊单元的该第二纵向端部的该壳体的至少一个区域是透明的，以允许该相机子系统的视场通过该壳体的该至少一个区域。

[0018] 该可膨胀球囊可包括聚醚嵌段酰胺共聚物、热塑性聚氨酯、聚酰胺、聚酰胺嵌段共聚物、聚酰胺弹性体、聚氨酯、聚酯、聚酯共聚物、聚酰胺共聚物、聚氨酯共聚物、聚醚共聚物、聚酰胺酯、聚酰胺酯共聚物、聚氯乙烯、聚氯乙烯共聚物、聚偏二氯乙烯、聚偏二氯乙烯共聚物、含氟聚合物、聚氟乙烯、聚氟乙烯共聚物、聚偏二氟乙烯、聚偏二氟乙烯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物，或聚乙烯醇共聚物。该泡腾制剂可包括碳酸氢盐、无水酸、碳酸氢钠、碳酸氢钾、无水柠檬酸、无水碳酸氢钠与无水柠檬酸的混合物、碳酸氢钾与无水柠檬酸的混合物、两种或更多种碳酸氢盐与无水柠檬酸的混合物，或碳酸氢盐及碳酸盐与无水柠檬酸的混合物。可使用替代结晶羧酸，理想为多功能羧酸，来替代柠檬酸。通常用密封边密封该可膨胀球囊，但也可使用其它方法。

[0019] 通过适当选择该肠溶涂布壳及该可膨胀装置的设计参数可控制该胶囊内窥镜的比重。例如，该设计参数可经选择成于该胶囊内窥镜被吞咽时且于该胶囊内窥镜停留于胃

中时使该胶囊内窥镜具有大于1的比重。该设计参数还可经选择成于该胶囊内窥镜到达上行结肠时使该胶囊内窥镜具有小于1的比重。而且,该设计参数可经选择成于该胶囊内窥镜到达下行结肠时使该胶囊内窥镜具有大于1的比重。

## 附图说明

[0020] 图1示意显示位于胃肠道中的胶囊相机系统,其中使用档案存储器来储存所撷取的图像,以供分析和/或检查。

[0021] 图2A显示依据本发明的实施例的比重控制的例子,其中,将可膨胀附件附着至与相机较靠近的端部相对的该胶囊的一个纵向端部并使用肠溶涂布壳封闭该可膨胀装置。

[0022] 图2B显示依据本发明的实施例通过仅使用机械配合而将该肠溶涂布壳装配于该胶囊的该可膨胀装置附着端上的例子。

[0023] 图3显示包含本发明的实施例的该胶囊的各种状态的例子。

[0024] 图4显示依据本发明的实施例的肠溶涂布壳的例子,其中,该壳体的内部与外部都经肠溶涂布。

[0025] 图5A显示包含具有肠溶涂布壳的可膨胀装置的另一种胶囊设计的初始状态,其中,该可膨胀装置包括胶粘于该胶囊的一端的可扩张膜。

[0026] 图5B显示图5A的胶囊设计的膨胀状态。

[0027] 图5C显示除了该可膨胀装置具有密封边,与图5A类似的又一种胶囊设计的膨胀状态。

## 具体实施方式

[0028] 将很容易理解,这里的附图中概括说明并显示的本发明的组件可以各种不同的配置来安排和设计。因此,下面对附图中所示的本发明的系统及方法的实施例的更详细说明并非意图限制所请求保护的本发明的范围,而仅是本发明的所选实施例的代表。

[0029] 本说明书中提到的“一个实施例”、“实施例”或类似语言是指与该实施例关联说明的特定特征、结构或特性可被包括于本发明的至少一个实施例中。因此,在本说明书中的不同地方出现“在一个实施例中”或“在实施例中”等说法并不一定都指同一个实施例。

[0030] 而且,在一个或多个实施例中可以任意合适的方式组合所述的特征、结构或特性。不过,相关领域的技术人员将意识到,本发明可在不具有一个或多个具体细节的情况下或者通过其它方法、组件等实施。在其它例子中,未显示或详细说明已知结构或操作,以避免模糊本发明的态样。

[0031] 通过参照附图将更好地理解本发明的示例实施例,附图中类似的附图标记表示类似的部件。下面的说明仅为示例,简单说明与这里所请求保护的发明一致的装置及方法的某些选定实施例。

[0032] 在美国专利号7,192,397以及美国专利号8,444,554中揭露具有大约1的比重 of 的胶囊装置。当该胶囊装置具有大约1的比重时,该装置将悬或浮于胃肠(GI)道中(例如胃中或结肠中)的液体中。如美国专利号7,192,397及美国专利号8,444,554中所揭露,当该胶囊装置具有大约1的比重时,凭借穿过体腔的液体的流动,该胶囊装置会被运输穿过体腔。不过,对于体内胶囊装置,在该胶囊装置被患者吞咽以后,该胶囊装置首先经过咽和食道进入胃,

且胃可能充满液体。如果该胶囊装置的比重小于1或者该胶囊装置具有比该液体轻的密度,则它将浮于胃内该液体的表面上。这样,不利于该胶囊装置通过幽门进入小肠。因此,当该胶囊内窥镜处于胃中时,会想要使该胶囊内窥镜的比重大于1。

[0033] 对于具有图像传感器的胶囊装置,关键是在胃肠道的不同区域例如胃、小肠、上行及下行结肠内具有稳定且一致的行进速度,从而获得平滑且稳定的图像及视频。该胶囊相机的行进速度取决于许多因素,包括区域胃肠动力、重力、周围流体的浮力以及粘滞阻力。在该胶囊装置被吞咽后,它被推动进入食道。食道中的蠕动波将该相机移入胃中。在该胶囊装置经过贲门并随流体进入胃以后,在重力、胃流体的浮力及阻力之间的平衡开始影响其行进速度及通过时间。移行性肌电周期(migrating myoelectric cycle;MMC)可被分成四个阶段。阶段1持续30至60分钟,具有很少收缩。阶段2持续20至40分钟,具有间歇性收缩。阶段3(或管家阶段)持续10至20分钟,在短时间段内具有强烈、规律的收缩。管家波(housekeeping wave)将所有未消化材料从胃清扫至小肠。阶段4持续0至5分钟并发生于两个连续周期的阶段3与阶段1之间。对于在所有四个阶段(较佳地,阶段1与2)中以想要的速度离口行进的该胶囊装置,它的比重需要大于1(例如1.1),以克服周围流体的浮力及阻力。如果通过图像运动检测或加速度计检测到阶段3,则可将比重推进至小于1的值(例如0.97),以使该胶囊装置浮至顶部并在较稳定的阶段中重拍视频。

[0034] 在小肠中,BER(basic electric rhythm;基本电性节律)在近端空肠中为约12周期/分钟并在远端回肠中降至8周期/分钟。具有三种类型的平滑肌收缩:蠕动波(peristaltic wave)、分节式收缩(segmentation contraction)以及紧张性收缩(tonic contraction)。通常,蠕动会将该胶囊装置向大肠推动。由于小肠在胃与大肠之间迂回曲折,有时该胶囊装置可能被困在角落及转弯处。在此情况下,可使用运动检测来检测此类情况。相应地,可使用密度变化机制来稍微改变重力与浮力之间的平衡,以使该胶囊装置能够在下一蠕动之前较快脱离困境。

[0035] 尽管大肠是一个器官,但它显示区域差异。近端(上行)结肠充当蓄水池,而远端(横及下行)结肠主要充当管道。腔内容物的特征会影响通过时间。液体快速经过上行结肠,但在横结肠内保持一个很长的时间段。相反,固体食物被盲肠及上行结肠保持的时间段长于液体饮食。在上行结肠中,逆行运动是正常的,且经常发生。为使浮力克服重力及后退,在该胶囊进入上行结肠以后,依据本发明的实施例的该胶囊装置的比重被降至小于1(例如,0.99或更小)。或者,该胶囊装置整体的密度比周围流体轻。在下行结肠及直肠中,推进式收缩占主导。通过自然推进将该胶囊装置向直肠离口输送。不过,将该装置的比重增加至大于1(例如,1.1或更大)可缩短通过时间并允许平滑且稳定的运动。因此,当该胶囊内窥镜到达下行结肠时,想要使比重大于1。

[0036] 为适当设置该胶囊装置的比重或密度,需要知道该胶囊装置所处的胃肠道的区域。文献中有各种已知的区域检测方法。这些区域检测方法包括估计通过时间(例如,胃中约1小时且小肠中约3至4小时),基于该胶囊装置所撷取的图像的图像内容识别,基于该胶囊装置所撷取的图像的运动检测,pH检测(pH值从胃(1.5至3.5)及小肠(5.5至6.8)至结肠(6.4至7.4)逐步增加),压力传感器(来自结肠中的蠕动运动的管腔压力高于小肠)以及结肠菌群。与胃以外的其它区域相比,上行结肠具有较大的直径。该尺寸可通过公布于2007年11月1日的美国专利公开序列号2007/0255098、公布于2008年2月7日的美国专利公开序列

号2008/0033247以及公布于2007年10月25日的美国专利公开序列号2007/0249900中所揭露的方法检测。

[0037] 因此,在序列号为PCT/US13/66011的PCT专利申请中,揭露一种方法,以于该胶囊装置处于胃中时,将该胶囊装置配置成具有大于1的比重(specific gravity;SG)或高于胃中的液体的密度。在该胶囊经过小肠并进入盲肠以后,它必须通过上行结肠。序列号为PCT/US13/66011的PCT专利申请还揭露一种方法以使该胶囊装置具有小于1的比重或具有与盲肠及上行结肠相比较轻的密度。

[0038] 为控制比重,序列号为PCT/US13/66011的PCT专利申请揭露一种具有可膨胀球囊的胶囊,该可膨胀球囊为可变形膜,包含泡腾材料。该可膨胀球囊是可扩张的并由可渗透外部流体(例如水或胃液)的材料制成。而且,可在该可膨胀球囊的外表面铺设肠溶涂层。该肠溶涂层也可覆盖整个胶囊系统。而且,与涂布该球囊相反,该球囊可被放入胶囊壳中,该壳在吞咽约30分钟内将溶解于胃或小肠中,除非该胶囊壳是肠溶的或涂布为肠溶,在此情况下,该胶囊壳不会在胃的低pH中溶解,而是在小肠或结肠的较高pH环境中分解。当该胶囊装置接近末端回肠或盲肠时,该肠溶涂层将因较高的pH水平而溶解。随着该肠溶涂层溶解,外部流体将逐渐进入该可变形件中。当该流体与该泡腾制剂接触时,将生成气体,从而使该可变形件扩张。尽管少量流体进入该可变形件,但所生成的气体能够使该可变形件扩张,从而使该胶囊装置整体具有小于1的比重。

[0039] 该泡腾材料应当与该可变形件的半渗透膜接触,以使扩散穿过该膜的水如所设计的那样到达该泡腾材料。该泡腾材料可为涂布该膜的内部表面的部分的粉末或分散体,或者它可能包括驻留于该膜的表面上的颗粒。

[0040] 为控制该胶囊装置的比重,常常使用可膨胀装置(例如,包含泡腾材料的球囊)。该可膨胀球囊通常被附着于该胶囊。在该可膨胀壳的外表面铺设肠溶涂层,以延迟膨胀时间直至该胶囊到达或大致到达预定结构位置(例如,在离开胃以后)。依据传统的方法,可将该肠溶涂层铺设于整个胶囊装置或者可使用肠溶壳封闭该胶囊。当将该肠溶涂层铺设于整个胶囊装置时,它将覆盖该胶囊壳体上的相机子系统的透明窗口。在该肠溶涂层溶解以后,当体液进入该膜(也就是,该壳)并与该泡腾制剂接触时,该可膨胀球囊将膨胀。不过,该肠溶涂层残留于该胶囊壳体上的残留物可能降低该胶囊壳体上的透明窗口的透明度。相应地,它将降低图像品质。另一方面,当使用胶囊壳时,具有该胶囊壳的总体胶囊尺寸可能变得显著大于不具有该胶囊壳的该胶囊装置。该尺寸增加将使吞咽变得更加困难。而且,使用胶囊壳会增加总体成本。

[0041] 因此,本发明揭露一种不同的结构及过程以铺设肠溶涂层于该胶囊装置。当使用前视(forward-looking)相机时,该相机通常位于该胶囊装置的一个纵向端部。当使用全景相机子系统(例如7,817,354中所揭露的全景成像系统)时,包括多个透镜模块的该相机子系统通常靠近一个纵向端部,而电池靠近另一个纵向端部。因此,本发明揭露使用肠溶涂布壳来覆盖该可膨胀装置。将该可膨胀装置附着于与该相机端部相对的该胶囊装置的一个纵向端部。接着,将该肠溶涂布壳附着于附着有该可膨胀装置的该胶囊的该端部。该肠溶涂布壳应当为该可膨胀装置提供紧密装配的或密封的环境,以防止液体不小心漏入该肠溶涂布壳与附着有该可膨胀装置的该胶囊的该端部之间的空隙中。

[0042] 在具有肠溶涂布壳的该胶囊装置被人体吞咽以后,它将下行至胃。由于该肠溶涂

层,该壳可忍受胃中的酸性环境一段时间而不会让液体进入该壳的内部。在该胶囊离开胃以后,环境变为较低酸性,该肠溶涂层将开始溶解。通过适当选择该肠溶涂布壳的设计参数(例如,该肠溶涂层化学物质、该壳结构的材料等)及该可膨胀装置的设计参数(例如,该可膨胀球囊的尺寸、材料及厚度、该泡腾材料及数量等),当该胶囊装置到达目标结构位置例如上行结肠时,期望使该可膨胀装置充分膨胀并使该胶囊变为悬浮状态。

[0043] 图2A显示依据本发明的实施例具有比重控制的胶囊装置的例子,其中,可膨胀装置212被附着于与相机214较靠近的端部相对的胶囊210的一个纵向端部。肠溶涂布壳220具有与胶囊220的可膨胀装置附着端部的形状紧密匹配的形状或者靠近开口212的该壳的至少一部分与胶囊220的可膨胀装置附着端部的相应部分紧密匹配。依据一个实施例,该壳的外部涂布有肠溶材料。由于肠溶涂布壳220具有与胶囊220的可膨胀装置附着端部的形状紧密匹配的形状或者靠近开口212的该壳的至少一部分与胶囊220的可膨胀装置附着端部的该相应部分紧密匹配,因此,当将该壳置于该胶囊的可膨胀装置附着端部上时,朝向该可膨胀装置附着端部的该胶囊的部分将紧密装配于该壳中。

[0044] 在本揭露中可互换地使用术语可膨胀球囊与可变形球囊。应当仔细选择该可膨胀球囊的材料。尽管当生成气体时,该可膨胀球囊是可扩张的,但该球囊应当是一种膜,以允许体液扩散进入该壳中,从而因水与泡腾制剂组合而可生成气体。而且,该膜应当允许气体逐渐泄漏,从而该可膨胀壳可在特定时间段以后收缩,从而附着有该可膨胀装置的该胶囊不会被困于胃肠道中。该可膨胀球囊可包括聚醚嵌段酰胺共聚物(polyetherblockamide copolymers)、热塑性聚氨酯(thermoplastic polyurethanes)、聚酰胺(polyamides)、聚酰胺嵌段共聚物(polyamide block copolymers)、聚酰胺弹性体(polyamide elastomers)、聚氨酯(polyurethanes)、聚酯(polyesters)、聚酯共聚物(polyester copolymers)、聚酰胺共聚物(polyamide copolymers)、聚氨酯共聚物(polyurethane copolymers)、聚醚共聚物(polyether copolymers)、聚酰胺酯(polyesteramides)、聚酰胺酯共聚物(polyesteramide copolymers)、聚氯乙烯(polyvinyl chloride)、聚氯乙烯共聚物(polyvinyl chloride copolymers)、聚偏二氯乙烯(polyvinylidene dichloride)、聚偏二氯乙烯共聚物(polyvinylidene dichloride copolymers)、含氟聚合物(fluoropolymers)、聚氟乙烯(polyvinyl fluoride)、聚氟乙烯共聚物(polyvinyl fluoride copolymers)、聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride)、聚偏二氟乙烯共聚物(polyvinylidene difluoride copolymers)、聚乙烯吡咯烷酮共聚物(polyvinylpyrrolidone copolymers),或聚乙烯醇共聚物(polyvinylalcohol copolymers)。通常用密封边密封该可膨胀球囊,但也可使用其它方法。

[0045] 该壳可通过各种已知方法例如浸渍涂布由羟丙基甲基纤维素(HPMC)或明胶制成。后续通过使用流化床涂布机、盘式涂布机或通过浸渍涂布用Eudragit(德国Rohm GmbH & Co. KG, Darmstadt的商标)制剂或类似肠溶涂层制剂涂布该固体HPMC或明胶。本领域中已知,HPMC是可用于溶液的水溶性聚合物。另外,HPMC可用以创建固体塑料材料,如果温度合适,该材料后续可溶于水中。不过,非功能化HPMC不包含任意羧酸官能团并因此不具有内在肠溶属性。在本发明的一个实施例中,通过机械配合将该涂布HPMC胶囊完全置于该相机胶囊上。例如,可使用锁环(例如,具有较小内径的区域)来使该配合紧密。图2B显示依据本发明的实施例通过使用锁环将该肠溶涂布壳装配于该胶囊的可膨胀装置附着端部的例子。

在此例中,靠近壳240的开口边缘形成具有较小直径的环242。另一方面,形成位于胶囊230的壳体上的匹配槽环232。壳230与胶囊230可通过将该两部分向彼此推动来组装,从而使该壳锁固于该胶囊上(250)。尽管使用HPMC及明胶作为例子来形成该壳,但也可使用其它水溶性材料。

[0046] 另一方面,有各种泡腾材料可用于与水组合后生成气体。该泡腾制剂可包括碳酸氢盐(bicarbonate salt)、无水酸(anhydrous acid)、碳酸氢钠(sodium bicarbonate)、碳酸氢钾(potassium bicarbonate)、无水柠檬酸(anhydrous citric acid)、无水碳酸氢钠(anhydrous sodium bicarbonate)与无水柠檬酸的混合物、碳酸氢钾与无水柠檬酸的混合物、两种或更多种碳酸氢盐与无水柠檬酸的混合物,或碳酸氢盐及碳酸盐与无水柠檬酸的混合物。可使用替代的结晶羧酸(carboxylic acids),理想为多功能羧酸,来替代柠檬酸(citric acid)。

[0047] 为确保在壳220的部分与胶囊210的该可膨胀装置附着端部的部分之间的接合310处具有紧密密封,可铺设粘结剂或胶粘剂于该接合处的该胶囊的外侧、该壳的内部或该两者。

[0048] 可选择不同等级的Eudragit™作为该肠溶材料以涂布于该HPMC上。例如,在一个实施例中,使用Eudragit™ FS 30D与Eudragit™ L30D-55的混合物。依据所使用的泡腾材料种类及球囊厚度,较佳混合物为约90%:10%、85%:15%以及75%:25%。而且,在该制剂中可使用各种塑化剂,以确保该涂层的良好机械属性,从而使其在组装过程中不会断裂。此外,必须注意避免降低该制剂的玻璃转移温度太多并确保良好的保存期属性。Eudragit™等级的选择(例如,Eudragit™ FS 30D及Eudragit™ L30D-55)可取决于该肠溶涂层完全溶解或大部分溶解所需时间或结构位置(例如,十二指肠、空肠、回肠或上行结肠)。该肠溶涂层也可由聚合物、多糖、塑化剂、甲基纤维素、明胶、糖,或其它材料制成。羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯以及甲基丙烯酸共聚物C型是其它肠溶聚合物的例子。

[0049] 图3显示包含本发明的实施例的胶囊的各种状态的例子。在状态(a),壳220被置于胶囊210的该可膨胀装置端部。至少,位于该壳的开口端部的部分310紧密配合胶囊210,以防止或延迟水漏入胶囊210与壳220之间的区域中。具有该壳的该胶囊将在其被吞咽时保持于此状态,行进穿过食道并停留于胃中。该涂层防止并延迟水注入以及处于pH值在约1.5至3.5的酸性胃环境的该胶囊的溶解。一旦该胶囊离开胃并进入小肠,该pH即增加至约(例如,pH 6),酸性基团被去质子化并由钠及/或钾离子替代,从而使该肠溶聚合物可水溶。这一旦发生,该HPMC将不再受保护且它将开始溶解,如状态(b)中所示。很快,该壳将进入完全溶解并使该可膨胀装置(例如,球囊)暴露于体液,如状态(c)中所示。该可膨胀装置包括内部具有泡腾材料的可变形件(例如,球囊)。通常,用密封边密封该可膨胀球囊,但也可使用其它方法。该膜可渗透外部流体,例如水或胃液。该可膨胀壳中的泡腾化学物质于该化学物质与水组合时将生成气体。所生成的气体将膨胀该可变形件,以使该胶囊装置整体的密度远小于1。该可膨胀装置具有完全或大部分膨胀的该胶囊如状态(d)所示。

[0050] 当该可变形壳中的气体扩散出该可变形壳时,该可膨胀装置后续将收缩。在此情况下,该胶囊装置将再次具有大于1的比重。而且,如果存在例如肿瘤的阻塞物,该可膨胀装置的体积减少将降低被困于胃肠道内部的风险。

[0051] 对于图2中所示的壳220,该肠溶涂层仅铺设于该壳的外部。该壳的边缘450可能不

完全被该肠溶涂层覆盖,如图4中所示。因此,当附着有该壳的该胶囊暴露于酸性环境(例如,胃)时,该壳未被覆盖的边缘可能会是一个弱点,使得该壳开始不完全地膨胀及溶解。因此,在另一个实施例中,该壳在外部及内部上都经肠溶涂布。例如,该整个壳可被浸渍于肠溶涂布床中,以被完全涂布。在此情况下,壳410的边缘可被该肠溶涂层完全覆盖,如图4中所示,其中,外部420、内部430及边缘440都被肠溶涂层覆盖。与外部涂布壳相比,经双侧肠溶涂布的该壳将更可靠地作用。

[0052] 图5A显示包含具有肠溶涂布壳520的可膨胀装置530的另一种胶囊设计510的初始状态,其中,该可膨胀装置包括通过粘结剂550胶粘于该胶囊的一端的可扩张膜530。泡腾制剂540被该可扩张膜封闭。该胶囊装置经设计成在该初始状态具有大于1的比重。在该胶囊装置行进至较低酸性环境以后,该壳将在一段时间以后进入完全溶解并使该可膨胀装置暴露于体液。位于该可扩张膜内部的该泡腾材料将大幅膨胀,如图5B中所示,以使比重小于1。图5C显示除了该可膨胀装置在可扩张膜570中具有密封边570以外,与图5A类似的又一种胶囊设计的膨胀状态。

[0053] 图5B显示图5A的该胶囊设计的膨胀状态。

[0054] 图5C显示除了该可膨胀装置具有密封边以外,与图5A类似的又一种胶囊设计的膨胀状态。

[0055] 依据本发明的实施例具有比重控制的该胶囊装置能够在该胃肠道的一个区域(例如,胃)中获得重于体腔液的密度并接着在胃肠道的另一个区域(例如,盲肠或上升结肠)中具有轻于体腔液的密度。而且,在所生成的气体漏出且更多液体进入该可膨胀壳一段延长时间后,该胶囊可再次具有大于1的比重。

[0056] 本发明可以其它特定形式实施,而不背离其精神或基本特征。上述例子应当在所有方面都仅被视为说明性质而非限制性质。因此,由权利要求而非上述说明表示本发明的范围。在权利要求的等同的意思及范围内所作的所有变更都将包括于其范围内。

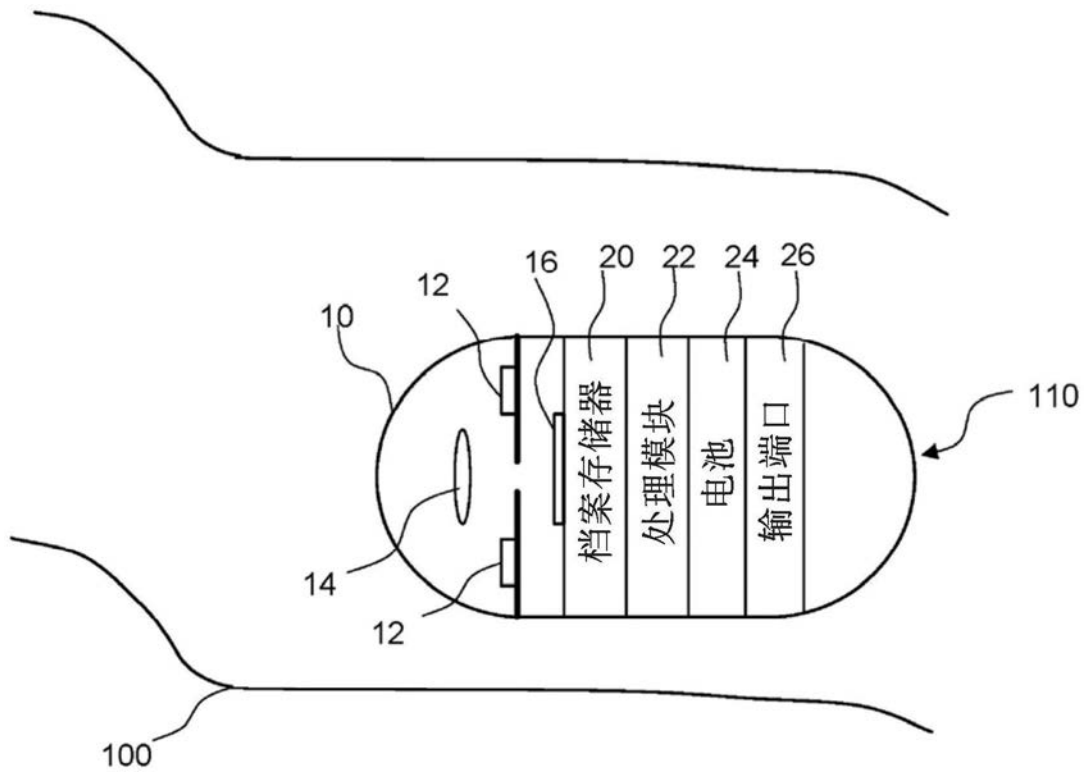


图1

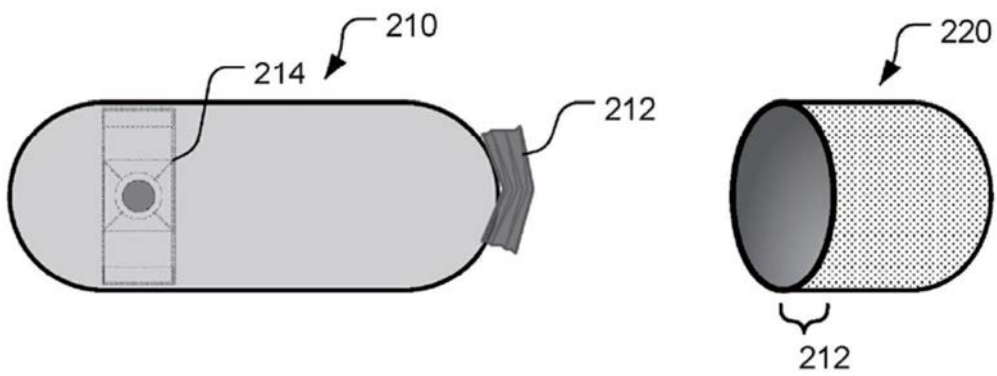


图2A

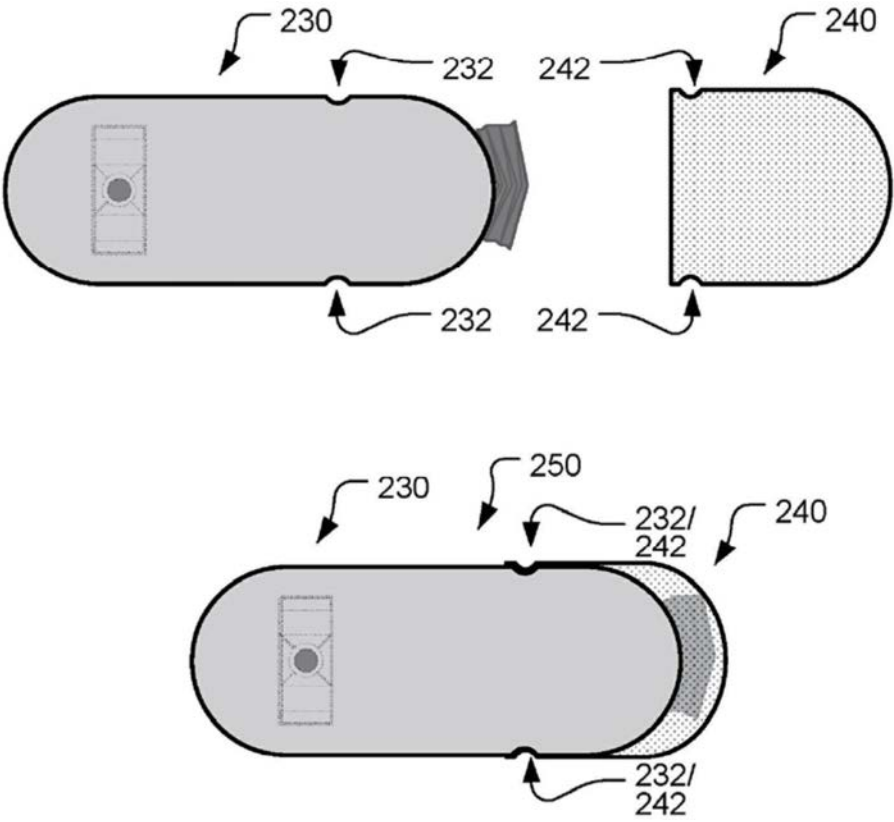


图2B

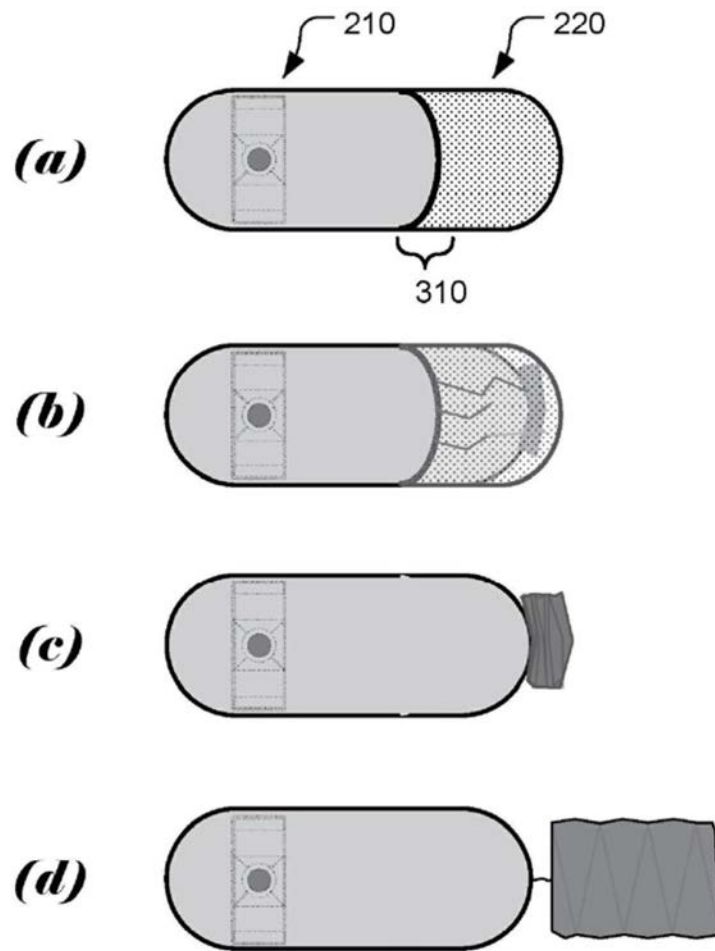


图3

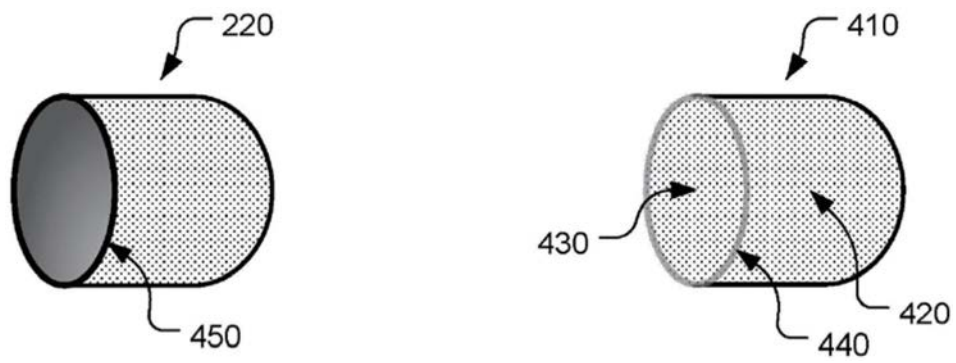


图4

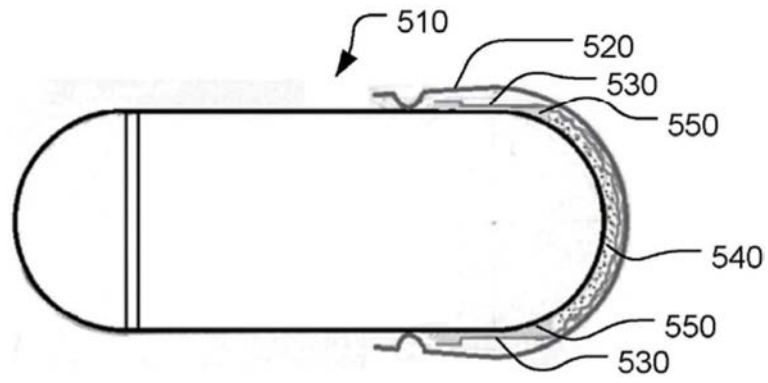


图5A

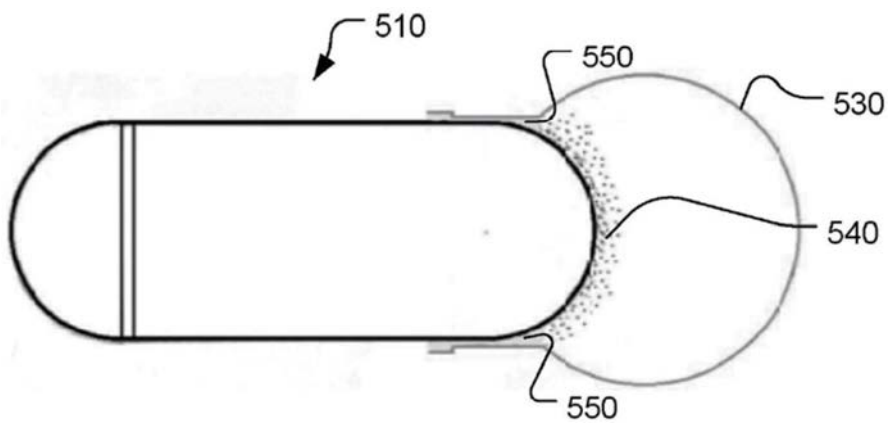


图5B

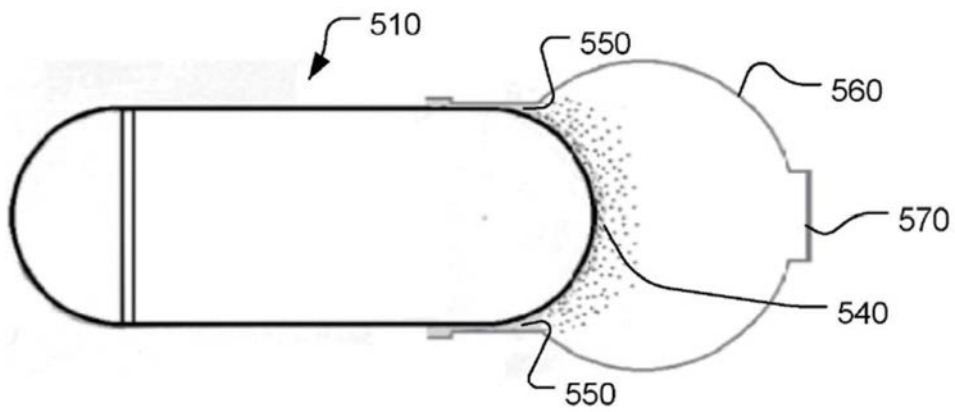


图5C

|               |                                                                                                                                                                |         |            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)       | 用于控制球囊扩张开始时间的胶囊肠溶涂层                                                                                                                                            |         |            |
| 公开(公告)号       | <a href="#">CN109247906A</a>                                                                                                                                   | 公开(公告)日 | 2019-01-22 |
| 申请号           | CN201810763636.X                                                                                                                                               | 申请日     | 2018-07-12 |
| 申请(专利权)人(译)   | 卡普索影像公司                                                                                                                                                        |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译) | 卡普索影像公司                                                                                                                                                        |         |            |
| [标]发明人        | M 特洛尔索斯<br>郑宝发<br>A 弗雷塔斯                                                                                                                                       |         |            |
| 发明人           | M·特洛尔索斯<br>郑宝发<br>A·弗雷塔斯                                                                                                                                       |         |            |
| IPC分类号        | A61B1/04 A61B1/273                                                                                                                                             |         |            |
| CPC分类号        | A61B1/041 A61B1/2736 A61B1/00006 A61B1/00016 A61B1/0002 A61B1/00032 A61B1/00082 A61B1/0011 A61B1/00156 A61B1/0684 A61B5/073 A61B1/00013 A61B1/0661 A61B5/14539 |         |            |
| 代理人(译)        | 程伟<br>王锦阳                                                                                                                                                      |         |            |
| 优先权           | 15/647260 2017-07-12 US                                                                                                                                        |         |            |
| 外部链接          | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>                                                                                                                 |         |            |

#### 摘要(译)

本发明有关用于控制球囊扩张开始时间的胶囊肠溶涂层。本发明揭露一种具有比重控制的胶囊内窥镜。该胶囊内窥镜包括：壳体，用以封闭各种组件；可膨胀装置，附着至胶囊单元的第一纵向端部；以及肠溶涂布壳，附着至该胶囊单元的该第一纵向端部，以在该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间封闭该可膨胀装置。该各种组件包括用以撷取图像帧的相机子系统。该可膨胀装置包括可膨胀膜以及位于该可膨胀膜内部的泡腾制剂。该肠溶涂布壳紧密装配于该胶囊单元的该第一纵向端部上，以于该胶囊单元被吞咽后行进于人胃肠道中时，防止体液漏入该肠溶涂布壳与该胶囊单元之间的空隙中。

