

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Juli 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/062714 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61M 5/145**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000138

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Januar 2004 (12.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 00 896.9 13. Januar 2003 (13.01.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **DISETRONIC LICENSING AG** [CH/CH]; Kirchbergstrasse 190, CH-3401 Burgdorf (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RICHTER, Andreas** [DE/DE]; Schoberstrasse 8, 1279 Dresden (DE).

KLENKE, Christian [DE/DE]; St. Petersburger Strasse 10/701, 01069 Dresden (DE). **ARNDT, Karl-Friedrich** [DE/DE]; Klobikauer Strasse 26, 6217 Merseburg (DE). **SCHILTGES, Gilbert** [CH/CH]; Chosthusweg 13, CH-3422 Kirchberg (CH).

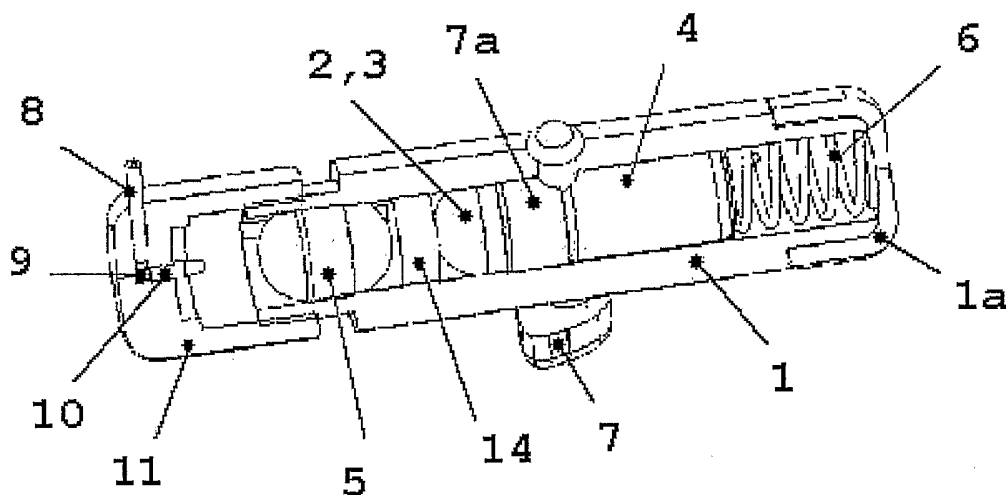
(74) Anwälte: **GASSENHUBER, Andreas** usw.; Stuntzstr. 16, 81677 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: AUTOMATIC CONVEYOR DRIVEN BY HYDROGELS, PROVIDED WITH AN ADJUSTABLE OUTPUT CHARACTERISTIC FOR CONVEYING A MEDIUM, ESPECIALLY INSULIN

(54) Bezeichnung: AUTOMATISCHE, VON HYDROGELN GETRIEBENE FÖRDEREINRICHTUNG MIT EINSTELLBARER ABGABECHARAKTERISTIK ZUM FÖRDERN EINES MEDIUMS, INSBESONDERE INSULIN



(57) Abstract: The invention relates to an automatic hydrogel-based extracorporeal fluid conveyor which has a simple structure and small dimensions for a time and conveyor characteristic which can be adjusted by a user. Said device can be used once and/or several times.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine extrakorporale automatische fluidische Fördereinrichtung auf Hydrogelbasis, welche einen denkbar einfachen Aufbau und geringe Abmessungen bei einer vom Nutzer einstellbaren Zeit- und Fördercharakteristik besitzt sowie für den ein- und/oder mehrmaligen Gebrauch bestimmt ist.

WO 2004/062714 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Automatische, von Hydrogelen getriebene Fördereinrichtung mit einstellbarer Abgabecharakteristik zum Fördern eines Mediums, insbesondere Insulin

Die Erfindung betrifft eine extrakorporale automatische fluidische Fördereinrichtung auf Hydrogelbasis, insbesondere zur Abgabe von Insulin, welche einen denkbar einfachen Aufbau und geringe Abmessungen bei einer vom Nutzer einstellbaren Zeit- und Fördercharakteristik besitzt sowie für den ein- und/oder mehrmaligen Gebrauch bestimmt ist.

Man schätzt, daß in Deutschland zur Zeit mehrere Millionen chronisch Kranke leben. Von ihnen gehören mehrere Hunderttausend zu dem Patiententyp, die einer ständigen Medikamentierung bedürfen. Ein solcher Patient hat einen kontinuierlichen Basisbedarf an einem oder mehreren bestimmten Wirkstoffen. Der individuell ermittelte Grundbedarf, der mit einem Injektionsgerät unter die Haut gespritzt wird, ist notwendig, um bei dem Betroffenen eine Normalsituation zu erreichen. Zuzüglich zu diesem Grundbedarf besteht bei bestimmten Ereignissen ein weiterer Bedarf an Wirkstoffen.

Der besondere Nutzen der Erfindung ergibt sich wie folgt:

- Bei diversen chronischen Krankheiten ist es erforderlich, sich während der Nacht zu einer bestimmten Zeit das Medikament subkutan zu verabreichen. Die hier beschriebene Pumpe wird vom Patienten am Abend angebracht und aktiviert. Sie fördert dann zur vorgesehenen Zeit automatisch das Medikament, ohne dabei einer weiteren Aktion des Patienten zu bedürfen. Als spezieller Anwendungsfall kann Diabetes mellitus betrachtet werden, bei welchem es in den frühen Morgenstunden zu einem erhöhten Insulinbedarf (Dawn-Phänomen) kommt. Dieser er-

höhte Bedarf kann von der Pumpe mit Hydrogelaktor patientenspezifisch gedeckt werden, ohne dazu den Patienten wecken zu müssen.

- Das Pumpenprinzip ermöglicht es in einer seiner hier beschriebenen Ausführungsvarianten, einen konstanten kleinen Volumenfluß über einen längeren Zeitraum zu generieren. Dies ist in bestimmten technischen/medizinischen Applikationen relevant. Insbesondere kann damit bei Typ2 Diabetikern der Basisinsulinbedarf gedeckt werden. Im Gegensatz zu den auf dem Markt erhältlichen langwirkenden Insulinen wird hiermit eine konstante Insulinförderung und -aufnahme ab und innerhalb bestimmter Zeiträume sichergestellt.
- Aufgrund der rein mechanisch einstellbaren Pumpencharakteristika, wie z.B. der Zeitpunkt des Einsetzens der Förderung, der Kennlinienverlauf und das zu fördernde Medienvolumen, kann das Pumpenprinzip in einfacher und hilfsenergiefreier Weise auch komplizierte, programmierbare Abläufe, wie sie beispielsweise bei der Insulinpumpen-Therapie (CSII) benötigt werden, realisieren.
- Bei Einsatz smarter Hydrogele ist eine Mehrfachverwendung der Pumpen möglich.

Um die Medikamentierung dauerhaft und kontinuierlich zu ermöglichen, werden bisher elektromechanisch, pneumatisch oder osmotisch angetriebene Medikamentendosiersysteme genutzt.

Aus WO 93/16740 ist ein elektromechanisch betriebener Injektionspen bekannt. Er ist für die Selbstmedikamentierung mit flüssigen zu injizierenden Medikamenten oder Hilfsstoffen entwickelt worden. Das Austreiben der Flüssigkeit wird durch den Vortrieb eines an eine Spindel gekoppelten Kolbens mittels Motorkraft ermöglicht. Der Nachteil dieser bislang bekannten Einrichtungen ist ihr komplexer Aufbau und die Abhängigkeit von einer Energieversorgung mittels Batterie.

Aus DE 41 06 624 ist ein osmotisch betriebenes Injektionssystem für die langsame und stetige Medikamenteninjektion bekannt. Der Vortrieb des Spritzenkolbens erfolgt hier über Salinations- oder osmotische Kräfte. Ein Fluid höherer Konzentration wird

infolge osmotischer Aufnahme von einem Fluid geringerer Konzentration unter Volumenzunahme verdünnt. Der dabei erzeugte Arbeitsdruck wird für den Vortrieb des Kolbens genutzt. Die Funktionalität wird durch herausstehende bewegliche Teile sowie einen fehlenden Aktivierungs- und Auslöseverzögerungsmechanismus beeinträchtigt. Es ist kein pulsatiler Betrieb mit dieser Pumpe möglich.

Unter US 56 72167 ist ebenfalls eine osmotisch angetriebene portable extrakorporale Infusionspumpe offengelegt. Sie besteht aus zwei Vorratsbeuteln, in einem ist das zu fördernde Fluid untergebracht und der zweite Beutel enthält die treibende Flüssigkeit. Es werden wiederum Salinations- bzw. osmotische Kräfte aus dem Konzentrationsausgleich zweier Flüssigkeiten zur Fluidförderung genutzt. Die Infusionsrate ist von den Eigenschaften der zwischenliegenden semipermeablen Membran abhängig und muß daher werksseitig voreingestellt werden. Aktiviert wird die Pumpe durch ein Ventil bzw. durch das Zerstören einer Siegelschicht. Ein pulsatiler Betrieb ist nur durch Verwendung von herkömmlichen energiebetriebenen zeitgesteuerten Pumpen möglich.

In Patent US2001047161 wird eine implantierbares osmotisch betriebenes Medikamentenapplikationssystem beschrieben. Es dient der Langzeitmedikamentierung mit flüssigen oder löslichen Arzneistoffen. Die Abgabecharakteristik wird über die Wahl der Membran sowie über die stofflichen Eigenschaften des quellenden Stoffes werksseitig eingestellt. Eine nachträgliche Einstellung des Auslösezeitpunktes sowie eine nachträgliche Anpassung der Förderkennlinie an die Bedürfnisse des Patienten durch den Arzt ist nicht möglich.

Es sind bereits Pumpsysteme in US5340590 offengelegt, welche durch Kombination mehrerer Lagen unterschiedlicher osmotischer und quellender Stoffe einen pulsatilen Betrieb der Pumpe ermöglichen. Eine Anpassung der Kennlinie an die Patientenbedürfnisse ist nur während der Herstellung möglich. Das Pumpsystem besitzt kein eigenes Quellmittelreservoir und ist daher auf die Zuführung von Feuchtigkeit aus dem umgebenden Medium angewiesen. Es ist daher nur als Implantat bzw. als einzuneh-

mende Kapsel konzipiert. Eine Auslöseverzögerung bzw. ein Einschaltmechanismus ist nicht angezeigt.

Unter US5209746 ist die pulsatile Betriebsart einer osmotischen Pumpe durch konstruktive Mittel wie Verengungen oder mechanische Barrieren gelöst. Die Nachteile dieser Systeme sind ihre ausschließlich werkseitige Anpassung der Kennlinie der Pumpe an die Patientenbedürfnisse und ihre Beschränkung auf intrakorporale Anwendung auf Grund eines fehlenden Quellmittelreservoirs. Eine Auslöseverzögerung bzw. ein Einschaltmechanismus ist nicht angezeigt.

Eine Auslöseverzögerung für osmotisch betriebene Pumpen wird in US4976966 offenlegt. Sie wird durch das Herauspressen eines Pumpenkernes mit einer semipermeablen Membran und einem osmotischen Antrieb aus einer undurchlässigen Hülle erreicht.

Das Herauspressen erfolgt ebenfalls durch einen osmotischen Antrieb, welcher sich am Grund der äußeren Hülle befindet. Die äußere Hülle ist an ihrem Grund perforiert bzw. semipermeabel gestaltet. Diese Auslöseverzögerung ist vom Nutzer nicht einstellbar und die Pumpe funktioniert nur innerhalb einer feuchten Umgebung, also implantiert bzw. im Verdauungstrakt.

Die beschriebenen Anwendungen weisen eine Reihe von Mängeln auf. Extrakorporale Insulinpumpen verfügen zwar über zum Teil sehr vielfältige Einstellfunktionen und individuell anpaßbare Programmabläufe, sind jedoch sehr kompliziert aufgebaut, deshalb teuer und benötigen in der Regel Hilfsenergie. Die beschriebenen implantierbaren Medikamentenabgabesysteme nach dem Prinzip osmotischer Pumpen sind sehr einfach aufgebaut. Nachteilig an ihnen ist jedoch die immer mit hohem Aufwand und Risiken verbundene Implantation sowie die Unmöglichkeit einer patientenseitigen Einstellung der Pumpenabgabecharakteristik. Diese Einrichtungen können zudem nur den basalen Grundbedarf des Patienten abdecken.

Aufgabe der Erfindung ist es, automatisch wirkende extrakorporale Pumpen zu entwickeln, welche einen einfachen Aufbau besitzen, kostengünstig herstellbar sind, hilfsergiefrei arbeiten und über die Möglichkeit der patientenseitigen Einstellbarkeit der Abgabecharakteristik verfügen. Weiterhin sollen sich die Pumpen durch eine geringe Störanfälligkeit auszeichnen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die in Anspruch 1 angegebenen Merkmale gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Ansprüchen 2 bis 21 angegeben.

Die erfindungsgemäßen Pumpen nutzen als Aktor Hydrogele, die aufgrund ihrer Volumenzunahme infolge Quellmittelaufnahme auch als ein Spezialfall der osmotischen Antriebe gelten. Hydrogele sind die Festkörpereffektträger mit der größten nutzbaren Volumenänderung und arbeiten hilfsergiefrei, d.h., sie benötigen keine externe Energiezufuhr, z.B. in Form von elektrischen Größen. Durch diese Hydrogeleigenschaften lassen sich sehr einfache Pumpen realisieren, die bauartbedingt eine vorgegebene Abgabe-Charakteristik besitzen.

An moderne Insulin-Abgabesysteme wird die Forderung an eine einstellbare und damit individuell durch Arzt oder Patient anpaßbare Abgabe-Charakteristik gestellt. Dies kann einerseits durch Modifizierung der Eigenschaften des Hydrogelaktors erfolgen, was aber im Regelfall eine komplizierte Bedienung voraussetzt. Zum anderen ist die Einstellbarkeit des Pumpenverhaltens durch konstruktive Maßnahmen realisierbar. Diese Möglichkeit bietet den Vorteil einer einfachen Bedienung.

Funktionell sind drei Einstellmöglichkeiten einer Insulinpumpe relevant:

- I. die Verzögerungszeit von der Pumpeninbetriebnahme bis zum Einsetzen der Medikamentenförderung
- II. der Förderzeitraum des Medikamentes inklusive der abgegebenen Menge pro Zeiteinheit, sowie
- III. der Verlauf der Kennlinie (konstant, pulsatil).

Die Erfindung beruht insbesondere für II. und III. auf der Erkenntnis, daß zum nachträglichen Einstellen des Pumpenverhaltens die Aktordynamik variierbar sein muß. Diese kann durch die Differenz des chemischen Lösungsmittel-Potentials zwischen Gel und Umgebung

$$\Delta\mu_A = \mu_A(\text{Gel}) - \mu_A(\text{Umgebung})$$

festgelegt werden. Diese Gleichung besagt zunächst, daß bis zum Erreichen eines Gleichgewichtszustandes das Gel sein Volumen durch Quellmittelaufnahme vergrößert.

Die erste Beeinflussungsmöglichkeit ergibt sich durch das chemische Potential des Lösungsmittels im Hydrogel $\mu_A(\text{Gel})$. Dieses ist eine materialspezifische Größe, die durch die chemische Zusammensetzung, Vernetzungsdichte etc. bestimmt wird. Zum Einstellen der Aktordynamik über diese Größe muß ein Aktor aus einem Hydrogel mit der gewünschten Quellcharakteristik an der Aktorplatz einer Pumpe eingesetzt werden, was z.B. in Kartuschen-, Tabletten- oder ähnlicher Form geschehen kann. Allerdings ist diese Möglichkeit mit einem recht komplizierten Bedienprozeß verbunden.

Weitere Möglichkeiten zur nachträglichen Einstellung der Quellkinetik bzw. Aktordynamik bietet die Variation des chemischen Potentials des Lösungsmittels in der Umgebung $\mu_A(\text{Umgebung})$. Dies kann sehr einfach dadurch geschehen, daß das Quellmittel dosiert bereitgestellt wird. Konstruktiv ist dies durch eine Einstellbarkeit des Querschnitts der Quellmittelzuführung möglich.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß $\mu_A(\text{Umgebung})$ durch Variation des Quellmittelgemisches geändert wird. Diese Methode beinhaltet allerdings ebenfalls eine aufwendige Bedienung.

Der Potentialunterschied $\Delta\mu_A$ zwischen Gel und Umgebung kann auch durch einen dem Quellungsdruck entgegenwirkenden Druck beeinflusst werden. Ein solcher Druck ist konstruktiv durch ein Federelement oder durch ein Element, welches infolge Reibung eine dem Quellvorgang entgegenwirkende Kraft erzeugt, realisierbar.

Da der Quellprozeß von Hydrogelen diffusionskontrolliert ist, läßt sich die Aktordynamik auch durch die Dimension und makroskopische Struktur des Hydrogelaktors festlegen. Die den zeitlichen Quellvorgang bestimmende Relaxationszeitkonstante verhält sich zu

$$\tau \sim \frac{d^2}{D_{Coop}}$$

Die Gleichung besagt, daß neben dem das System Quellmittel-Hydrogel beschreibenden kooperativen Diffusionskoeffizienten die kleinste charakteristische Dimension des Hydrogelaktors über eine quadratische Proportionalität dessen Zeitverhalten bestimmt. Für geringe Quellzeiten sind also kleine Hydrogelstrukturen, für hohe Quellzeiten große Hydrogelstrukturen anzustreben.

Um einen benutzerseitig einstellbaren pulsatilen Kennlinienverlauf erreichen zu können, ist es erforderlich, den Pumpenantrieb so zu aktivieren, daß er in einer gewünschten zeitlichen Reihenfolge die jeweils benötigten Förderraten (Fördermenge pro Zeiteinheit) realisiert. Hierfür sind die bereits genannten Beeinflussungsmöglichkeiten nutzbar.

So können z.B. durch in Serie geschaltete Aktorsegmente mit jeweils unterschiedlichen Quelleigenschaften pulsatile Kennlinienverläufe verwirklicht werden. In Bereichen, in denen keine Förderung vorhanden sein soll, sind Materialsegmente aus Stoffen, die sich in einer definierten Zeit durch Lösungsmiteleinwirkung auflösen, einsetzbar. Nach dem Auflöseprozeß wird das nächste aktorisch wirksame Hydrogelsegment durch Quellmitteleinwirkung aktiviert. Eine Einstellmöglichkeit besteht in der benutzerseitigen Zusammenstellung des Aktors aus den benötigten Segmenten.

Auch die benutzerseitige Variation des Quellmittelgemisches ist nutzbar, indem beispielsweise in der erforderlichen Reihenfolge verschiedene Lösungsmittelreservoirs

zum Quellmittelreservoir zugeschaltet werden und durch das sich ergebende Quellmittelgemisch die Aktordynamik entsprechend den Forderungen einstellt.

Als weitere Einstellmöglichkeit kann das Aufbringen unterschiedlicher Gegenkräfte in der notwendigen Reihenfolge genutzt werden. Werden die Gegenkräfte z.B. durch Reibpaarungen von Bohrungen und Rundstabsegmenten mit jeweils definierten Reibungskoeffizienten aufgebracht, läßt sich die Gegenkraft durch Variation des Innendurchmessers (Bohrungsdurchmesser) verändern, da der Außendurchmesser des Rundstabsegmentes konstant ist. Die Wirkungsdauer der jeweiligen Gegenkraft ist durch die Führungslänge des Rundstabsegmentes in dem bestimmten Innendurchmesser festlegbar.

Eine weitere Einstellmöglichkeit des Kennlinienverlaufes ist das Verwenden hydraulischer Übersetzungsmechanismen. Durch Variation des Querschnittes der Aktorkammer in seiner Quell- bzw. Wirkrichtung kann nach dem Satz von der Erhaltung der Arbeit sowohl seine Kraftwirkung als auch sein Stellweg verändert werden.

Auch durch Variation des Querschnittes der Quellmittelzuführung ist die Pumpenkennlinie veränderbar. Wird der Querschnitt verengt, fördert die Pumpe langsam, wird er erweitert, kann der Aktor schneller quellen und die Pumpe besitzt eine höhere Förderrate. Bei Unterbinden der Quellmittelzufuhr wird die Pumpenfunktion unterbrochen. Dies kann auch als Notaus-Funktion genutzt werden.

Die geschilderten Einstellmöglichkeiten der Pumpenkennlinie sind selbstverständlich auch in Kombination nutzbar.

Eine einstellbare Zeitverzögerung von der Pumpeninbetriebnahme bis zum Einsetzen der tatsächlichen Förderung läßt sich ebenfalls mit verschiedenen Methoden realisieren.

So können wiederum auflösbare Quellmittelbarrieren in den Zuleitungsweg eingesetzt werden, ihre Verzögerungszeit ist durch das verwendete Material und dessen effektiv wirksamer Dicke festlegbar.

Als weiteres Einstellprinzip der Zeitverzögerung kann ein Leerlaufstellweg des Hydrogelaktors verwendet werden. Nach Aktivierung muß er sich zunächst in einem aktorisch unwirksamen Hohlraum ausdehnen, um danach auf das Medikamentenreservoir einwirken zu können. Die Zeitverzögerung ist in diesem Fall eine Funktion des zu absolvierenden Leerlaufstellweges.

Im Gegensatz zu implantierbaren Hydrogelpumpen wird das Quellmittel nicht durch die Pumpenumgebung bereitgestellt (bei implantierten Pens wird die Körperflüssigkeit als Quellmittel genutzt). Es muß deshalb ein Quellmittelreservoir in die Pumpe integriert sein. Um eine Unabhängigkeit der Pumpenfunktion von der Lage des Applikators zu erreichen (d.h., das Quellmittel muß immer verfügbar sein), ist das Quellmittelreservoir mit einem solchen Überdruck zu beaufschlagen, daß auch im ungünstigsten Lagefall eine das Quellmittel in die Aktorkammer treibende Druckdifferenz vorhanden ist. Der im Quellmittelreservoir benötigte hydrostatische Überdruck kann z.B. durch eine vorgespannte elastische Umhüllung oder durch eine einwirkende Feder realisiert werden.

Die bisherigen hydrogelbasierten Pumpen sind im Regelfall nur für den einmaligen Gebrauch konzipiert. Um Pumpen für einen mehrmaligen Gebrauch verwenden zu können, muß der Antrieb in seinen Ausgangszustand zurückversetzt werden können. Dies ist durch den Einsatz von smarten Hydrogelen bzw. quellfähigen Polymernetzwerken mit diskontinuierlichem Phasenübergangsverhalten möglich. Diese smarten Hydrogele besitzen die Eigenschaft, in ihrem Phasenübergangsbereich auf geringe Änderungen spezieller Umgebungsgrößen mit ausgeprägten Volumenänderungen zu reagieren. So sind Hydrogele mit einer sogenannten lower critical solution temperature-Charakteristik bekannt, die bei Temperaturen unterhalb ihrer Phasenübergangstemperatur gequollen und oberhalb entquollen sind.

So besitzt beispielsweise das Homopolymer Poly(*N*-Isopropylacrylamid) in wäßriger Umgebung eine Phasenübergangstemperatur von ca. 33°C. Durch Copolymerisation und auch durch Variation der Quellmittelzusammensetzung ist die Lage dieses Phasenübergangs nahezu beliebig zwischen 5 und 50°C einstellbar.

Ein Pumpennutzer kann z.B. bei einem Aktor aus einem Poly(*N*-Isopropylacrylamid)-Copolymer mit einer Phasenübergangstemperatur von 45°C die Pumpe durch einlegen in einen Hitzesterilisateur oder in kochendes Wasser die Pumpe nicht nur sterilisieren, sondern den Pumpenantrieb aus dem smarten Hydrogel wieder in den Ausgangs- resp. entquollenen Zustand zurückversetzen, so daß diese danach wiederverwendbar ist.

Die Erfindung soll an einigen Beispielen ausführlicher erläutert werden.

Die nachstehend beschriebenen Ausführungsbeispiele und Einsatzfelder stehen nur exemplarisch für viele weitere denkbare Möglichkeiten und sind keinesfalls erschöpfend.

In den zugehörigen Zeichnungen zeigen:

- Figur 1 Automatisch wirkende Pumpe mit einstellbarer Zeitverzögerung von der Pumpeninbetriebnahme bis zum Fördern des Wirkstoffes; insbesondere geeignet zur Behandlung des Dawn-Phänomens oder zur kontinuierlichen Wirkstoffabgabe über einen definierten Zeitraum
- Figur 2 Ein Prinzip zur Realisierung des Zeitverzögerungsmechanismus für eine Pumpe nach Figur 1
- Figur 2a Pumpenkonfiguration in Ausgangsstellung (nichtaktivierter Zustand)
- Figur 2b Pumpenkonfiguration nach Ablauf der Verzögerungszeit
- Figur 3 Die Wirkungsweise einer der Quellkraft entgegenwirkenden Reibungskraft
- Figur 4 Die Förderkennlinie einer Pumpe nach Figur 1

- Figur 5 Eine automatische Pumpe für eine kontinuierliche Förderung mit einer definierten Wirkstoff-Abgabemenge pro Zeiteinheit über einen bestimmten, einstellbaren Zeitraum
- Figur 5a Verdeutlichung des Wählsystems der automatischen Pumpe nach Figur 5
- Figur 6 Eine automatisch wirkende Pumpe mit mechanischem Zeitverzögerungsmechanismus und mechanischer Wahl des Verlaufes der Abgabekennlinie (Pulsatil wirkende Pumpe)
- Figur 6a Die Baugruppe zur mechanischen Programmierung der Pumpe nach Figur 6.

Anhand von Figur 1, Figur 2a und 2b sowie Figur 3 soll der prinzipielle Aufbau, die Fertigung, Besonderheiten bei der Konstruktion und die Funktionsweise der erfindungsgemäßen automatischen Wirkstoffpumpen erläutert werden.

Da die Pumpen insbesondere auch den Aspekten einer Massenfertigung genügen sollen, ist ein modularer Aufbau mit möglichst wenigen Einzelteilen vorteilhaft, da dann beim Montageprozeß die einzelnen Baugruppen nur noch gefügt werden müssen.

Die Pumpe nach Figur 1 besitzt eine benutzerseitig einstellbare Zeitverzögerung und ist insbesondere für die Behandlung des Down-Phänomens konzipiert. Sie fördert nach Ablauf der Zeitverzögerung innerhalb eines bestimmten Zeitraumes die benötigte Menge Wirkstoff. Sie versetzt den Nutzer in die Lage, vor dem Schlafengehen die nötige Verzögerungszeit einzustellen, die Pumpe zu applizieren und zu aktivieren. Nach der eingestellten Zeit fördert die Pumpe automatisch den Wirkstoff, so das der Nutzer durchschlafen kann. Die Pumpe nach Figur 1 besteht aus einem Pumpenkörper 1, der zunächst die mechanische Funktionssicherheit gewährleistet und den Bauraum für die weiteren Funktionselemente definiert.

Anders als bei implantierbaren Pumpen kann eine extrakorporale Pumpe das Quellmittel nicht aus ihrer Umgebung in Form von Körperflüssigkeit beziehen. Die Pumpe

enthält deshalb ein Quellmittelreservoir 4, in dem das Quellmittel zur Verfügung gestellt wird.

Um eine von der Pumpenlage unabhängige Quellmittelzuführung sicherzustellen, wird das Reservoir 4 mit einem Überdruck durch die Vorspanneinrichtung 6 beaufschlagt. Der damit erzeugte hydrostatische Überdruck muß groß genug sein, die Schwerkraft des Quellmittels zuverlässig zu überwinden und das Quellmittel jederzeit in die Aktorkammer 3 zu drücken. Das Quellmittelreservoir kann eine feste, formstabile Hülle oder eine elastische Umhüllung besitzen. Bedingung bei einer formstabilen Umhüllung, deren Aufgabe auch vom Pumpengehäuse 1 übernommen werden kann, ist ein lauffähiger und abdichtender Stopfen, über den der Überdruck in das Quellmittel eingekoppelt werden kann. Wird für eine elastische Umhüllung ein gummielastisches Material eingesetzt, beispielsweise ein Latex- oder Silikonformteil, kann der hydrostatische Überdruck zum Realisieren der lageunabhängigen Quellmittelbereitstellung in Funktionenintegration durch die elastische Rückstellkraft der Umhüllung aufgebracht werden.

Zur Inbetriebnahme der Pumpe ist der Pumpenauslöser 7 zu betätigen. In der dargestellten Anordnung kann er nach zwei Prinzipien arbeiten. Wenn er mit einem zerstörenden Element, beispielsweise einem Haken, ausgestattet ist, zerstört er die Umhüllung des Quellmittelreservoirs 4, so daß das Quellmittel durch das Quellmittelzuführungselement 7a in die Aktorkammer 3 gelangen kann. Ist er als Sperrventil ausgeführt, stellt er bei Betätigung eine Verbindung zwischen Quellmittelreservoir 4 und Aktorkammer 3 her. Das Quellmittelzuführungselement 7a besitzt neben seiner Aufgabe als Auslösersitz die Aufgabe, das Quellmittel nach Pumpeninbetriebnahme in einer bestimmten Menge pro Zeiteinheit dem Gelaktor 2 definiert bereitzustellen. Diese Zuleitungsrate ist konstruktiv über den effektiven durchströmbaren Zuleitungsquerschnitt sowie die Größe des hydrostatischen Überdruckes des Quellmittelreservoirs festlegbar. Der Zuleitungsquerschnitt kann z.B. durch den Durchmesser und die Anzahl von Bohrungen im Quellmittelzuführungselement 7a oder durch den Einsatz poröser Materialien bzw. Membranen festgelegt werden. Da poröse bzw. Membranmaterialien mit definierten Durchlässigkeiten und geringen Toleranzen nahezu jeder Grö-

Benordnung käuflich erwerbbar sind, bietet sich ihr Einsatz im Quellmittelzuführungselement 7a an.

Nachdem das Quellmittel die Aktorkammer 3 erreicht hat, beginnt das Aktormaterial 2 aus einem quellfähigen Polymernetzwerk infolge Quellmittelaufnahme an zu quellen. Aufgrund des einzigen verfügbaren Freiheitsgrades wird der Aktor 2 sich nun eindirektional in Richtung Wirkstoffreservoir und Verzögerungsscheibe ausdehnen.

Die in Figur 1 dargestellte Aktorkammer 3 besitzt eine formflexible Umhüllung, z.B. in Form von Latex- oder Polyethylenfolienmaterial. Diese dehnt sich bei elastischer Ausföhrung (z.B. gummielastische Latexumhüllung) entsprechend der Volumenzunahme des Gels, oder wird von diesem mehr und mehr ausgefüllt (beispielsweise formflexible Polyethylenfolienhülle). Die Aktorkammer selbst kann auch eine starre Umhüllung besitzen, wie es beispielsweise der Fall ist, wenn die Aktorkammerwände vom Pumpengehäuse 1, dem fest sitzenden Quellmittelzuleitungselement 7a und der beweglichen Verzögerungsscheibe 14 gebildet werden.

Das Aktormaterial 2 selbst besteht aus quellfähigen Polymernetzwerken. Als besonders geeignet erscheinen käuflich erwerbbar Materialien, die beispielsweise als Superabsorber zum Einsatz kommen. Diese zeichnen sich neben einem geringen Preis durch sehr gute aktorische Eigenschaften, eine hohe Volumendehnung und gute Konstanz der Eigenschaften aus. Die wichtigsten Aktormaterialien sind Polymere auf Acrylsäurebasis, wie z.B. anionische Polyacrylate wie Na-Polyacrylat. Selbstverständlich sind auch andere quellfähige Polymernetzwerke mit den erforderlichen Eigenschaften einsetzbar. Da dieses Feld sehr groß ist, werden nur einige Derivatklassen ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgezählt: Acrylamide, Vinylalkohole, Urethane, Vinyl-ether, Cellulose, Gelatine.

Das Aktormaterial und seine makroskopische Struktur bestimmt im Wechselspiel mit dem zur Verfügung stehenden Quellmittel, dessen Menge pro Zeiteinheit sowie den dem Aktor entgegenwirkenden Kräften maßgeblich die Pumpenkennlinie.

Drei Materialparameter sind für die aktorischen Eigenschaften relevant. Als erstes bestimmt die chemische Zusammensetzung des Polymernetzwerkes den realisierbaren Rahmen der aktorischen Eigenschaften sowie des zeitlichen Quellverhaltens. Als zweites kann durch Einstellung der Vernetzungsbedingungen über die Vernetzungsdichte sowie die mikroskopische Struktur (z.B. homogenes oder poröses Polymernetzwerk) ebenfalls das zeitliche Verhalten, der erreichbare maximale Quellungsgrad sowie der mögliche Quellungsdruck festgelegt werden.

Der dritte Materialparameter zum Einstellen der Aktoreigenschaften ist dessen makroskopische Struktur. Das Aktormaterial wird meist nicht als Ganzkörper, sondern in Partikelform in die Aktorkammer 3 gefüllt. Die Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung bestimmen den maximal möglichen Aktorhub, das zeitliche Verhalten sowie die Wiederholgenauigkeit des Aktorverhaltens. Dieser Effekt wird durch das Verhältnis des Gesamtaktorvolumens zum Trockenvolumen des Polymernetzwerkes verursacht. Ist der effektive Leerraum zwischen den einzelnen Partikeln groß, müssen die Partikel einen beträchtlichen Teil ihres Quellvorganges zum Ausfüllen dieser Hohlräume nutzen, so daß sowohl der maximal mögliche Aktorhub als auch die effektive Quellzeit des Aktors abnehmen. Die Partikelgrößenverteilung hingegen beeinflusst die Wiederholgenauigkeit des Aktorverhaltens. Wird sie zu breit gewählt, wird das zeitliche Verhalten und der Aktorhub stark variieren.

Die entsprechenden Partikelgrößen und Partikelgrößenverteilungen lassen sich sehr einfach durch Mahlen des Ausgangsmaterials und anschließendes Sichten mit Prüfsieben gewinnen. Charakteristische Partikelgrößen liegen zwischen $50\mu\text{m}$ und $1500\mu\text{m}$, die Partikelgrößenverteilungen sollten die Schranken von $\pm 100\mu\text{m}$ nicht überschreiten.

Zu Beginn der eindirektionalen Ausdehnung des Gelaktors 2 infolge Quellmitteleinwirkung wird er die Verzögerungsscheibe 14 erreichen. Dieses Bauteil ist für die Pumpe nicht von grundsätzlicher Bedeutung, dient aber der Verringerung der Pum-

penbaulänge. Die Funktionsweise der Verzögerungsscheibe verdeutlicht Figur 3. Muß der Aktor 2 beim Quellvorgang lediglich die Kraft F überwinden, wird er nach einer bestimmten Zeit sein für F charakteristisches Quellungsgleichgewicht einstellen. Arbeitet er jedoch gegen eine Kraft der Größe $2F$, wie sie durch eine Reibpaarung (Preß- bzw. Übergangspassung) von Verzögerungsscheibe 14 und Pumpengehäuse 1 vorliegt, so wird der Aktor sein für $2F$ charakteristisches Quellungsgleichgewicht bei einem geringeren Aktorhub bei etwa gleicher Zeit erreichen. Eine nachfolgende Entlastung auf F , wie es z.B. bei dem Bewegen der Verzögerungsscheibe 14 aus dem Reib- bzw. Preßpassungsbereich in einen Spielpassungsbereich geschieht, bewirkt ein erneutes Einsetzen des Quellvorganges auf das charakteristische Quellungsgleichgewicht der Kraft F .

Das Prinzip der Zeitverzögerung zwischen Pumpeninbetriebnahme und dem Einsetzen der Wirkstoff-Förderung wird durch die Figuren 2a und 2b illustriert. In Figur 2a ist der Ausgangszustand der Pumpe kurz nach Aktivieren des Aktors 2 dargestellt. Infolge der Aktorquellung wird nun der Aktor 2 die Verzögerungsscheibe 14, wenn diese vorhanden ist, sowie das Wirkstoffreservoir 5, wenn dies beweglich ist, in Richtung des Öffneranstiches 10 über eine Länge lvz schieben, bis die Endposition des Zeitverzögerungsvorganges nach Figur 2b erreicht ist, bei der das Wirkstoffreservoir 5 an den Öffneranstich 10 gepreßt wird.

Die Zeitverzögerung ist eine Funktion der Länge lvz . Je größer lvz ist, um so länger ist die Zeitverzögerung. Der Pumpennutzer kann die Zeitverzögerung einstellen, indem er die Länge lvz durch Drehen der Einstellschraube 11, welche mit einem Gewinde am Pumpengehäuse 1 befestigt ist, verändert. Vorteilhaft befindet sich auf dem Pumpengehäuse 1 eine entsprechende Zeitskala und an der Einstellschraube 11 eine Markierung. Der Zusammenhang Zeitverzögerung - lvz kann als linear angenommen werden, wenn der Aktor 2 überdimensioniert ist und somit nur der praktisch lineare Anstieg der Aktorkennlinie (siehe Figur 3) genutzt wird. Dieser Zusammenhang ist eine Optimierungsgröße, der experimentell an die jeweilige Förderaufgabe angepaßt werden muß.

Nach dem Passieren der Zeitverzögerungseinheit wird das bis dahin steril verschlossene Wirkstoffreservoir 5 durch den Aktor 2 so an den Öffneranstich 10 gepreßt, das die Wirkstoffreservoirumhüllung von diesem durchstochen und damit geöffnet wird. Mit dem verbleibenden Aktorhub wird nun in einer bestimmten Zeit das Wirkstoffreservoir, welches im dargestellten Fall eine elastische Umhüllung besitzt, über den Wirkstoffauslaß 8 entleert. Im Falle einer starren Reservoirausführung 5 muß aktorseitig ein bewegliches Glied, z.B. ein Stopfen, anstichseitig eine durchstechbare Membran vorliegen.

Ist ein Schutz gegen übermäßige Wirkstoffausschüttung erforderlich, wie sie z.B. bei mechanischer Deformation eines elastischen Pumpengehäuses 1 auftreten kann, läßt sich eine Flußbegrenzungseinrichtung 9 in Form von Kugelventilen (siehe Figur 1), Klappenventilen o.ä. leicht zwischen Anstich 10 und Wirkstoffauslaß 8 plazieren. Diese Ventile sind druckdifferenzgesteuert. Bei niedrigen Druckdifferenzen bzw. Strömungsgeschwindigkeiten sind sie geöffnet, während sie bei Überschreiten bestimmter Druckdifferenzen bzw. Strömungsgeschwindigkeiten zwischen Ein- und Ausgang schließen.

Für die in Figur 1 dargestellte Pumpe soll anhand von Figur 4 ein Anwendungsbeispiel vorgestellt werden. Ein anzunehmender Nutzer möchte 21.00Uhr ins Bett gehen. Er muß sich seinen Wirkstoff gegen 3.00Uhr applizieren. Deshalb stellt er eine Zeitverzögerung von 6h durch entsprechende Drehung der Einstellschraube 11 ein. Anschließend setzt er die Pumpe an und nimmt sie durch Betätigung des Pumpenauslösers 7 in Betrieb. Nach sechsstündiger Verzögerungszeit fördert die Pumpe innerhalb von etwa 90min 475 μ l Wirkstoff. Die für die in Figur 4 dargestellte Abgabecharakteristik verwendete Pumpe besitzt den in Figur 1 dargestellten Aufbau. Als Aktormaterial 2 kam ein kommerziell erhältliches Na-Polyacrylat-Hydrogel der Fa. BASF zum Einsatz, welches eine Partikelgröße von $(650 \pm 50)\mu$ m aufwies.

Anhand von Figur 5 sollen Pumpen vorgestellt werden, die für eine kontinuierliche Förderung mit einer definierten Wirkstoff-Abgabemenge pro Zeiteinheit über einen bestimmten, einstellbaren Zeitraum konzipiert sind.

Die Pumpe besitzt zunächst die gleichen Hauptbestandteile wie die nach Figur 1, jedoch ohne Zeitverzögerungseinheit, da diese für die nun beschriebene Anwendung unnötig ist. Sie wird durch Betätigen des Pumpenauslösers 7 in Betrieb genommen, indem der vom Nutzer erzeugte Kraftfluß über die vollständig zusammengedrückte Vorspannfeder 6 auf das Quellmittelreservoir 4 so geleitet wird, daß die zum Durchstechen der aktorseitigen Umwandlung des Quellmittelreservoirs 4 mit dem Anstich 13 nötige Kraft überschritten wird. Durch die Anstichnadel 13 kann nun das Quellmittel zum Aktor 2 gelangen. Die Lageunabhängigkeit der Quellmittelzuführung wird wieder durch die Vorspanneinrichtung 6 mittels hydrostatischem Überdruck gewährleistet.

Zunächst muß das Quellmittel jedoch die Wahlscheibe des effektiven Zuleitungsquerschnittes 17 passieren. In Figur 5 besitzt das Element 17 drei konzentrisch angeordnete Bereiche mit unterschiedlichen Zuleitungsquerschnitten 17a, b, c (siehe auch Figur 5a). Da die Wahlscheibe 17 drehbar gelagert ist, kann der Nutzer einen entsprechenden Zuleitungsquerschnitt auswählen und so die bereitstehende Quellmittelmenge pro Zeiteinheit festlegen. Damit kann er die Förderrate der Pumpe festlegen, also, wieviel Wirkstoff pro Zeiteinheit gefördert werden soll.

Nun gelangt das zeitlich dosierte Quellmittel an die Wahlscheibe 12, welche beispielsweise mit drei, entsprechend der konzentrischen Anordnung der Zuleitungsquerschnitte des Elementes 17, plazierten Funktionsbohrungen versehen ist. In diesen Funktionsbohrungen befinden sich z.B. drei verschiedene Aktorsegmente 2a, 2b, 2c (siehe Figur 5a), die sowohl eine verschiedene Aktormaterialzusammensetzung als auch verschiedene Füllmengen enthalten können. Durch entsprechende Wahl des zu aktivierenden Aktors 2a, b, c kann u.a. das maximal förderbare Gesamtvolumen über die aktorisch wirksame Füllmenge an Aktormaterial eingestellt werden. Weiterhin ist eine Feineinstellung der Aktordynamik usw. denkbar. Prinzipiell kann durch Einsatz

der verschiedenen bereits vorgestellten Kennlinieneinstellmöglichkeiten in dem Wahlscheibensystem sowie deren Kombination der gleiche Effekt einer kontinuierliche Förderung mit einer definierten Wirkstoff-Abgabemenge pro Zeiteinheit über einen bestimmten, einstellbaren Zeitraum erreicht werden. Auch das Wahlsystem kann anders, als hier geschildert, ausgeführt sein.

Das durch das Wahlelement 17 zeitlich dosierte Quellmittel aktiviert nun das mit Wahlscheibe 12 ausgewählte Aktorsegment wie z.B. 2a. Dieses drückt nun auf das ebenfalls konzentrisch gelagerte Wirkstoffreservoir 5 und drückt dieses bis zum Durchstechen an den Anstich 10. Der Anstich 10 öffnet nun das bis dahin steril verschlossene Wirkstoffreservoir 5 und ermöglicht den Wirkstoffabfluß durch den Wirkstoffauslaß 8. Der verbleibende Aktorhub treibt den Wirkstoff bis zu der von Aktormaterial bzw. Aktorfüllmenge vorgegebenen Menge aus.

Durch eine entsprechende Kombination mehrerer Wahlelemente kann eine automatisch fördernde Pumpe mit einstellbarer, pulsatiler Abgabekennlinie realisiert werden. Eine solche Pumpe ist beispielhaft in Figur 6 dargestellt.

Zunächst ist der Funktionsablauf der gleiche, wie er für die Konfiguration nach Figur 5 beschrieben ist. Nach einsetzen des Quellmittelzuflusses muß das Quellmittel einen definierten Zuleitungsquerschnitt passieren, der wiederum als Wahlscheibe, oder wie in Figur 6a dargestellt, in Form der Trennmembranen 16a, b, c als Bestandteil der Wahlscheibe 12a ausgeführt sein kann. Danach erreicht das Quellmittel das mit der Wahlscheibe 12a ausgewählte Aktorsegment 2a, b oder c, welches nun anfängt zu quellen. Die Quellmittelfront durchdringt das ausgewählte Aktorsegment der Wahlscheibe 12a vollständig und erreicht nun das durch die Wahlscheibe 12b zugeschaltete Aktorsegment, welches andere zeitlich-aktorische Eigenschaften als das von 12a besitzen kann. Der gleiche Ablauf erfolgt bei der Wahlscheibe 12c.

Durch den jeweiligen Aktorhub werden die nachgeschalteten Aktorsegmente aus ihrer Lage in den Wahlscheiben gedrängt. Dies ist jedoch unkritisch, da mit den Wähl-

scheiben 12a, b, c nur die Zusammenstellung einzelner Förderabschnitte und deren zeitlicher Ablauf festgelegt wird. Die Funktionsbohrungen 15a, b, c der Wählscheiben 12 können neben Aktormaterial auch aktorisch unwirksames, aber den Aktorhub und die Quellmittelfront weiterleitendes Material enthalten. Dies ist vor allem für Förderunterbrechungen relevant.

Der resultierende zeitlich definierte Aktorhub öffnet nun in der bereits bei Figur 5. geschilderten Form das Wirkstoffreservoir 5 und treibt den Wirkstoff pulsatil über den Wirkstoffauslaß 8 aus der Pumpe aus.

Auch diese mechanisch programmierbare Pumpe kann ausschließlich oder in Kombination auf den bereits geschilderten anderen Möglichkeiten der Pumpenkennlinienbeeinflussung beruhen.

Bezugszeichenliste

1	Pumpengehäuse
1a	Abdeckkappe
1b	Gehäuseteil 1
1c	Gehäuseteil 2
2	Gelaktor
2a	Aktorsegment 1
2b	Aktorsegment 2
2c	Aktorsegment 3
3	Aktorkammer
4	Quellmittelreservoir
5	Wirkstoffreservoir
6	Vorspanneinrichtung
7	Pumpenauslöser
7a	Quellmittelzuführungselement

- 8 Wirkstoffauslaß
- 9 Flußbegrenzung
- 10 Öffneranstich Wirkstoffreservoir
- 11 Einstellschraube für die Zeitverzögerung; Abdeckkappe
- 12 Wahlscheiben
 - 12a Wahlscheibe 1
 - 12b Wahlscheibe 2
 - 12c Wahlscheibe 3
- 13 Öffneranstich Quellmittelreservoir
- 14 Verzögerungsscheibe
- 15 Funktionsbohrung
 - 15a Funktionsbohrung 1
 - 15b Funktionsbohrung 2
 - 15c Funktionsbohrung 3
- 16 Trennmembran
 - 16a Trennmembran 1
 - 16b Trennmembran 2
 - 16c Trennmembran 3
- 17 Wahlscheibe des effektiven Quellmittelzuleitungsquerschnittes
 - 17a Zuleitungsquerschnitt 1
 - 17b Zuleitungsquerschnitt 2
 - 17c Zuleitungsquerschnitt 3

Patentansprüche

1. Einrichtung zur dosierten Abgabe einer Substanz mit einem osmotischen Antrieb, wobei der zeitliche Verlauf der Substanzabgabe einstellbar ist.

2. Einrichtung nach Anspruch 1, wobei der zeitliche Verlauf der Substanzabgabe durch eine materialspezifische Größe eines Quellmittels, insbesondere ein chemisches Lösungsmittelpotential einstellbar ist.

3. Automatische Fördereinrichtung mit einer einstellbaren Abgabecharakteristik zum Fördern eines Mediums, insbesondere Insulin, **dadurch gekennzeichnet**, daß durch Zuschalten eines geeigneten Quellmittels ein Aktor auf Basis mindestens eines quellfähigen Polymernetzwerkes aktiviert wird, der eine automatische Aktionskette auslöst, und deren Glieder hinsichtlich

- (a) der Verzögerungszeit von der benutzerseitigen Pumpen-Inbetriebnahme bis zum Einsetzen der Förderung und / oder
- (b) dem Zeitraum, innerhalb dessen das Medium tatsächlich gefördert wird, und / oder
- (c) dem Kennlinienverlauf beim Fördern, insbesondere kontinuierlich bzw. pulsatil, und / oder
- (d) dem zu fördernden Medienvolumen pro Zeiteinheit, und / oder
- (e) dem zu fördernden Gesamt-Medienvolumen

benutzerseitig einstellbar sind.

4. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verzögerungszeit von der benutzerseitigen Pumpen-Inbetriebnahme bis zum Einsetzen der Förderung durch nutzerseitige Variierbarkeit eines Leerlaufstellweges lvz des Hydrogelaktors (2) einstellbar ist.

5. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderrate bzw. die geförderte Menge pro Zeiteinheit der Fördereinrichtung, insbesondere für eine im wesentlichen kontinuierliche Förderung, durch benutzerseitige Variierbarkeit des effektiven Querschnittes der Quellmittelzuführung und/oder der von der Quellmittelzuführung dem Aktor zugeführten Quellmittelmenge pro Zeiteinheit einstellbar ist.

6. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderrate bzw. die geförderte Menge pro Zeiteinheit der Fördereinrichtung, insbesondere für eine im wesentlichen kontinuierliche Förderung, durch benutzerseitige Auswahl des Aktormaterials einstellbar ist.

7. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zeitraum, innerhalb dessen das Medium tatsächlich gefördert wird, durch benutzerseitige Wahl des Aktormaterials und / oder das Aktormaterialvolumen einstellbar ist.

8. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das zu fördernde Gesamt-Medienvolumen durch benutzerseitige Einstellbarkeit der insgesamt zur Verfügung stehenden Quellmittelmenge und/oder der insgesamt zur Verfügung stehenden Menge an quellbarem Aktormaterial einstellbar ist.

9. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kennlinienverlauf beim Fördern, insbesondere bei pulsartiger Förderung, durch eine entsprechende Anzahl seriell angeordneter Wahlelemente, z.B. Wahlscheiben (12) mit konzentrisch angeordneten Funktionsbohrungen (15), benutzerseitig durch entsprechendes Zusammenschalten einstellbar ist.

10. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die seriell angeordneten Wahlelemente Aktorsegmente verschiedener stofflicher Basis, mikro- / makroskopischer Struktur und /oder Füllmenge zusammenschalten können.

11. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die seriell angeordneten Wahlelemente Segmente mit Materialien enthalten, die in den aktorischen Kraftfluß geschaltet werden können, aber nicht aktorisch wirksam sind, sondern dem Zwecke der Förderunterbrechung dienen und lediglich die Aktorkräfte sowie das Quellmittel weiterleiten.

12. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die seriell angeordneten Wahlelemente Segmente verschiedener Quellmittelzuleitungsquerschnitte mit definierter Quellmitteldurchlaßmenge pro Zeiteinheit enthalten.

13. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die seriell angeordneten Wahlelemente Segmente aus Materialien mit zeitlich definierten Auflöseseigenschaften im Aktorquellmittel enthalten.

14. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die seriell angeordneten Wahlelemente Segmente verschiedener Querschnitte enthalten, mit denen hydraulisch wirksame Über- und Untersetzungsmechanismen realisiert werden können.

15. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Quellmittelzuführung zum Aktor unabhängig von der Lage der Fördereinrichtung dadurch gewährleistet ist, daß das Quellmittelreservoir mit einem hydrostatischen Überdruck beaufschlagt ist.

16. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Quellmittelzuführung zum Aktor unabhängig von der Lage der Fördereinrichtung dadurch gewährleistet ist, daß das Quellmittel vom Reser-

voir zum Aktor durch ein quellmittelleitendes Material, z.B. infolge von Kapillarkräften, dem Aktor zugeleitet wird.

17. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der zum Realisieren der Zeitverzögerung notwendige Leerlaufstellweg lvz durch das Aufbringen einer Gegenkraft, z.B. in Form einer Reibpaarung, verringert wird.

18. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir erst unmittelbar vor Einsetzen des Fördervorganges durch Herandrücken des Wirkstoffreservoirs durch den Aktor an einen Öffnungsmechanismus 10 geöffnet wird.

19. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Aktormaterialien sehr gut in wäßrigen Lösungen quellbare Polymernetzwerke, insbesondere Superabsorber, wie z.B. Polyacrylate, zum Einsatz kommen.

20. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Quellmittel Wasser und / oder wäßrige Lösungen zum Einsatz kommen.

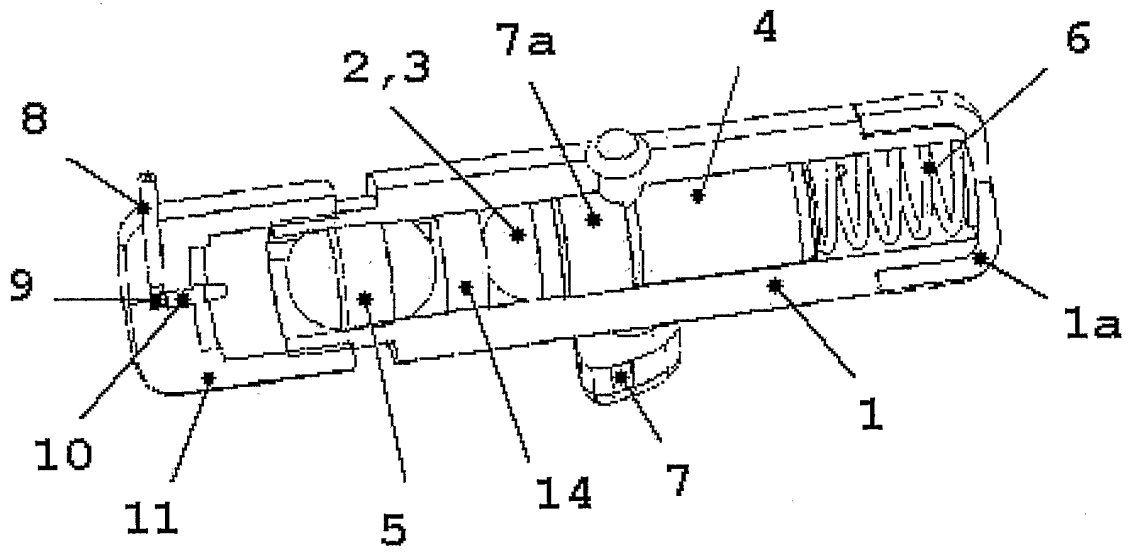
21. Automatische Fördereinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktoreinheit der Fördereinrichtung durch Einsatz durch das Einwirken geeigneter Umgebungsgrößen in den Ausgangszustand zurückgestellt werden kann und damit mehrfachverwendbar ist.

22. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß als Aktormaterialien temperatursensitive quellfähige Polymernetzwerke mit diskontinuierlichem Phasenübergangsverhalten, insbesondere mit lower critical solution -Charakteristik, zum Einsatz kommen.

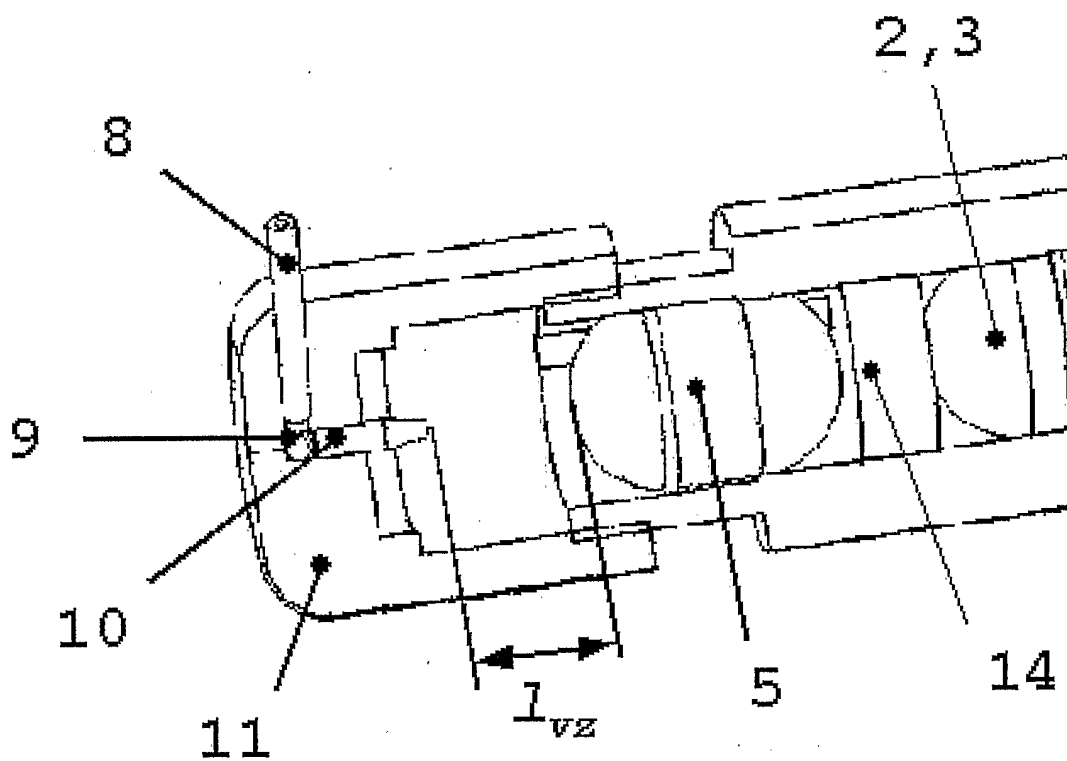
23. Automatische Fördereinrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß als aktor-rückstellende Umgebungsgröße die Temperatur, insbesondere aufgebracht durch Einlegen in kochendes Wasser oder Wasserdampf, genutzt wird.

24. Verfahren zur Abgabe einer Substanz mit einem osmotischen Antrieb, wobei die Substanz dosiert gemäß einem vorgegebenem zeitlichen Verlauf der Substanzabgabe abgegeben wird.

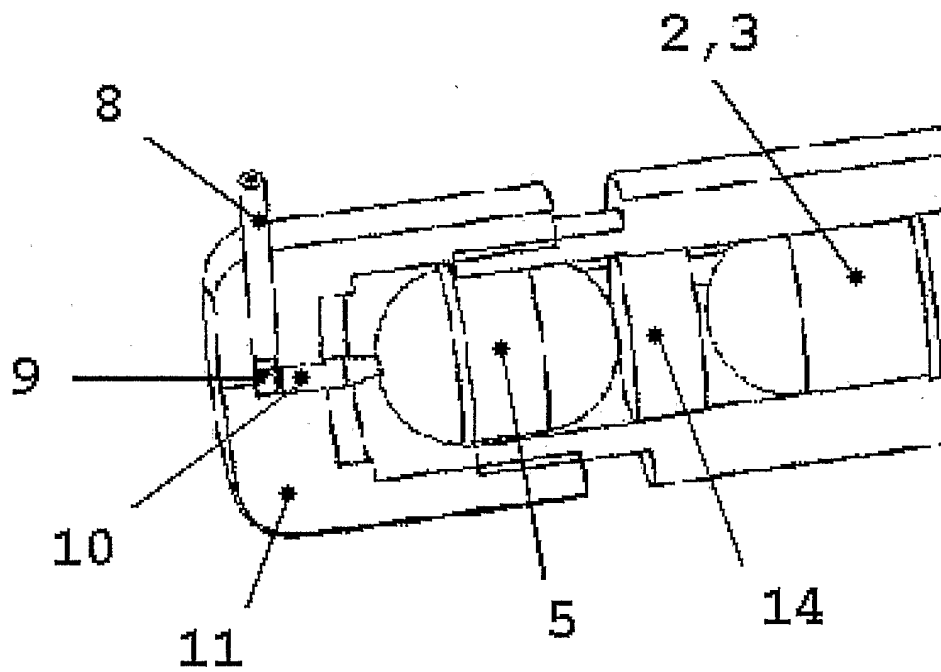
Figur 1



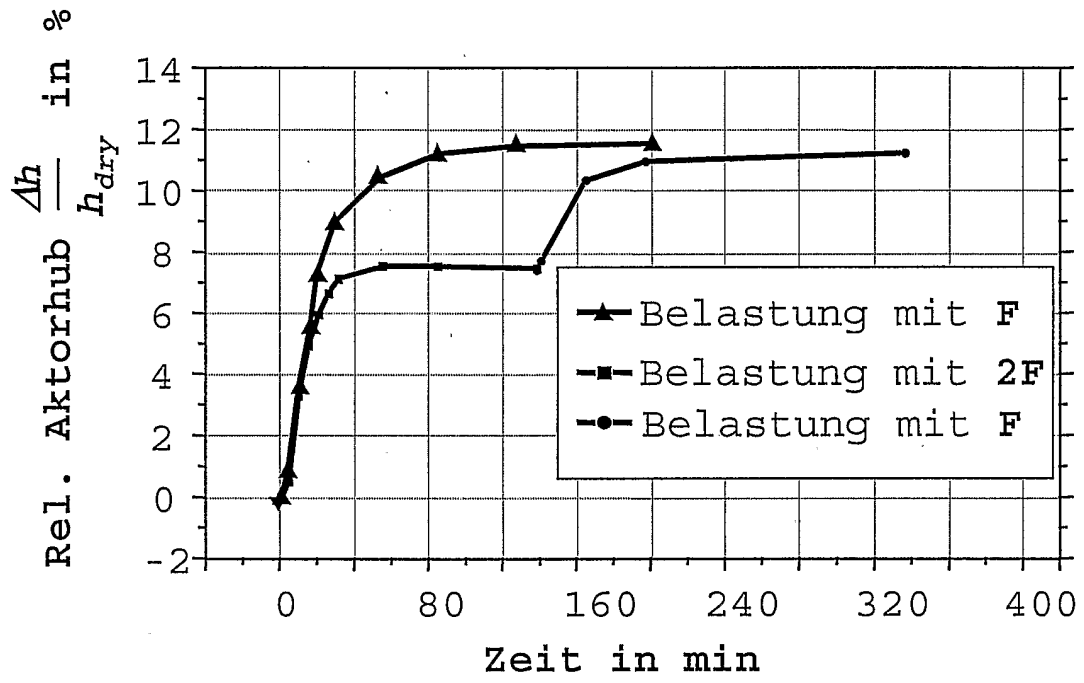
Figur 2a

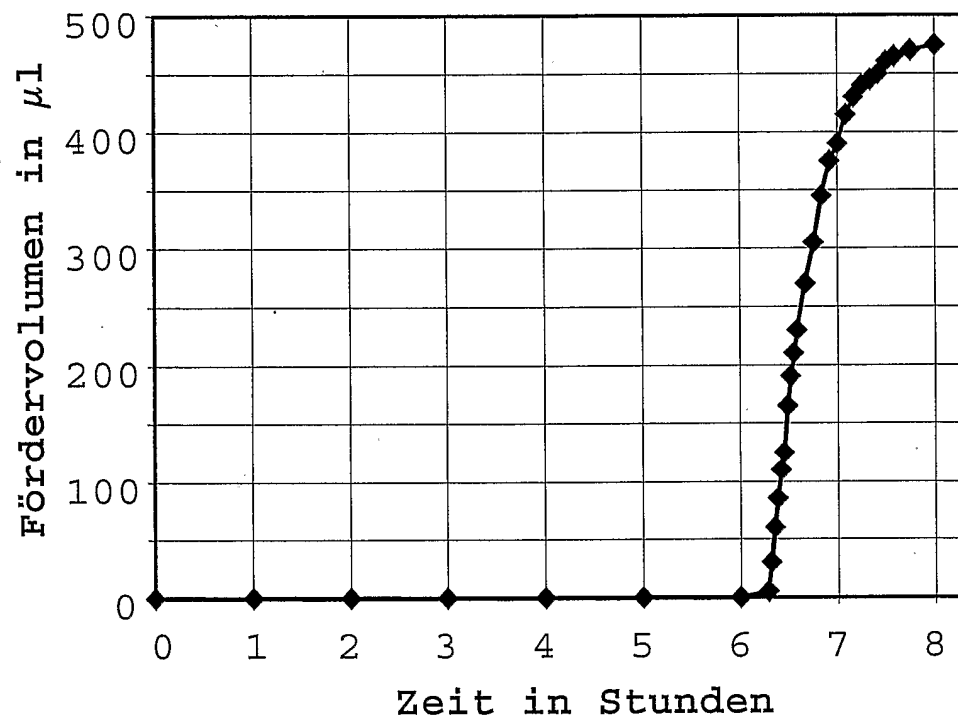


Figur 2b

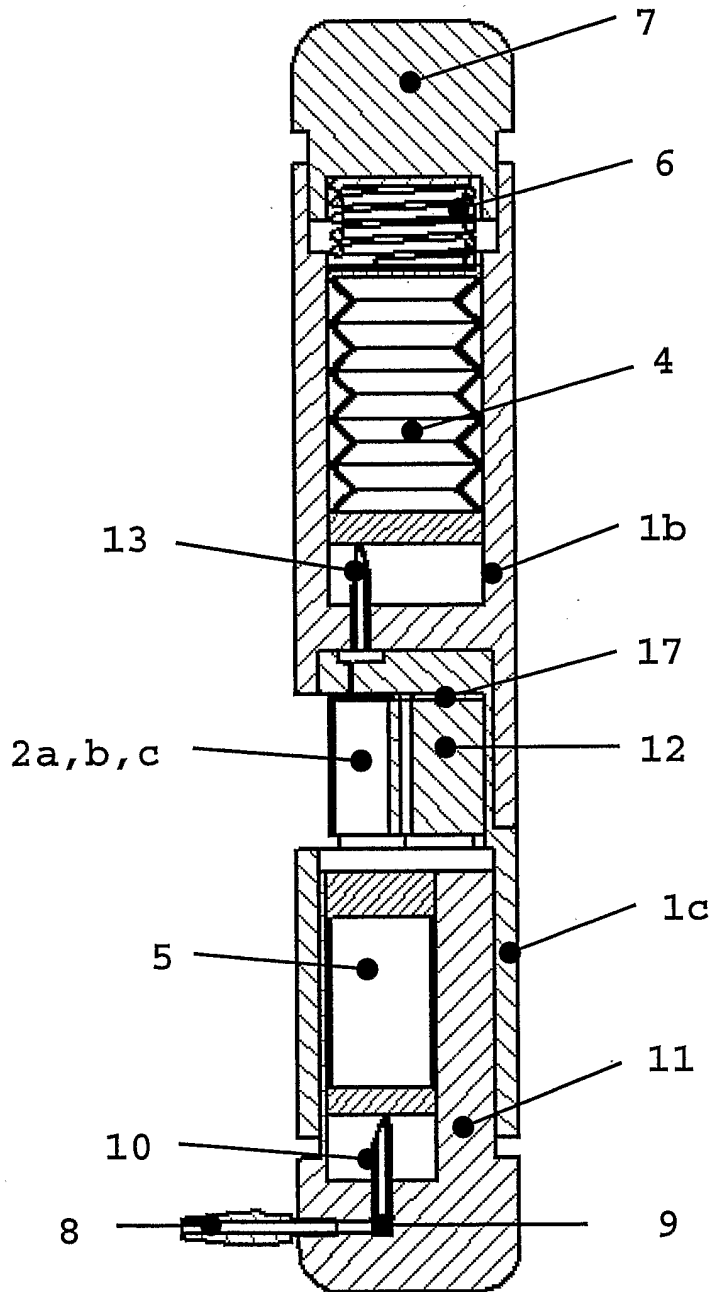


Figur 3

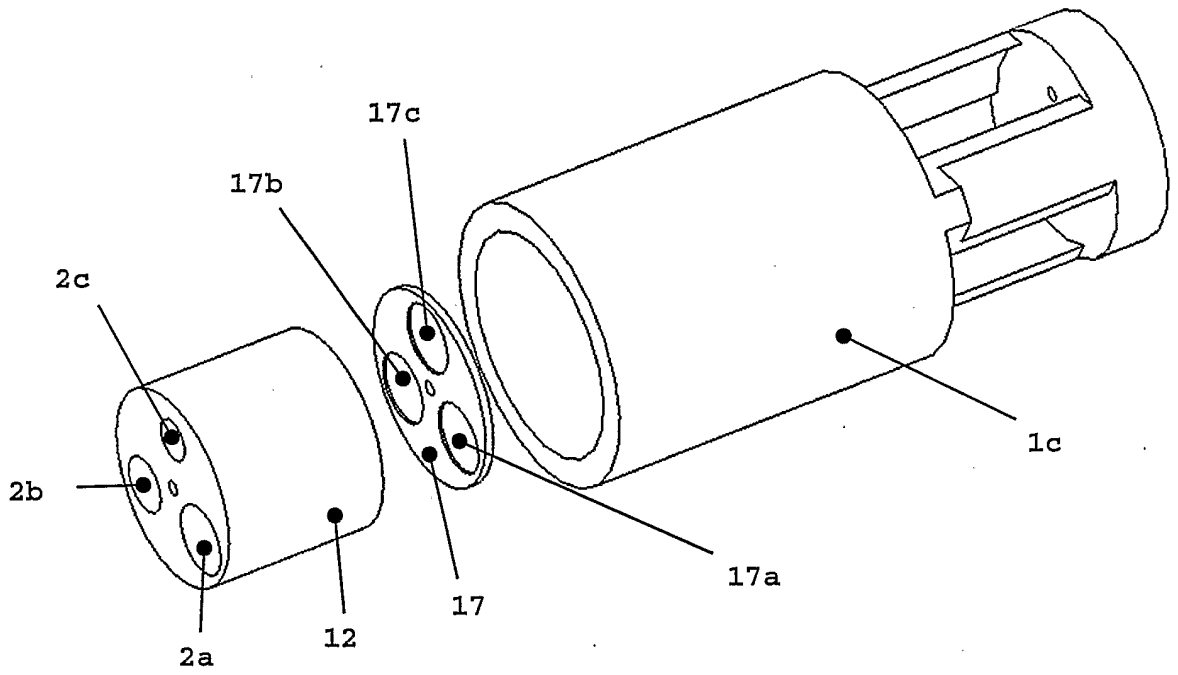


Figur 4

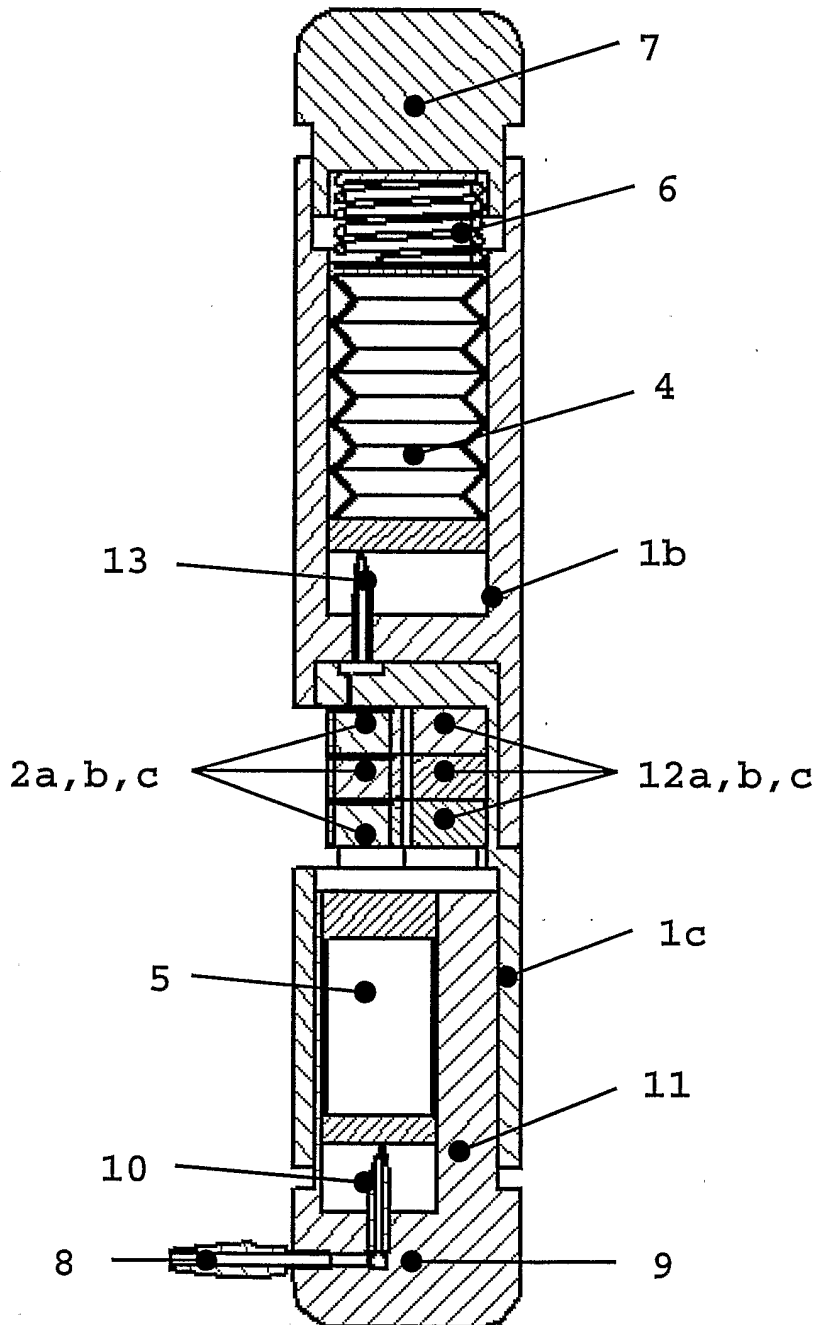
Figur 5



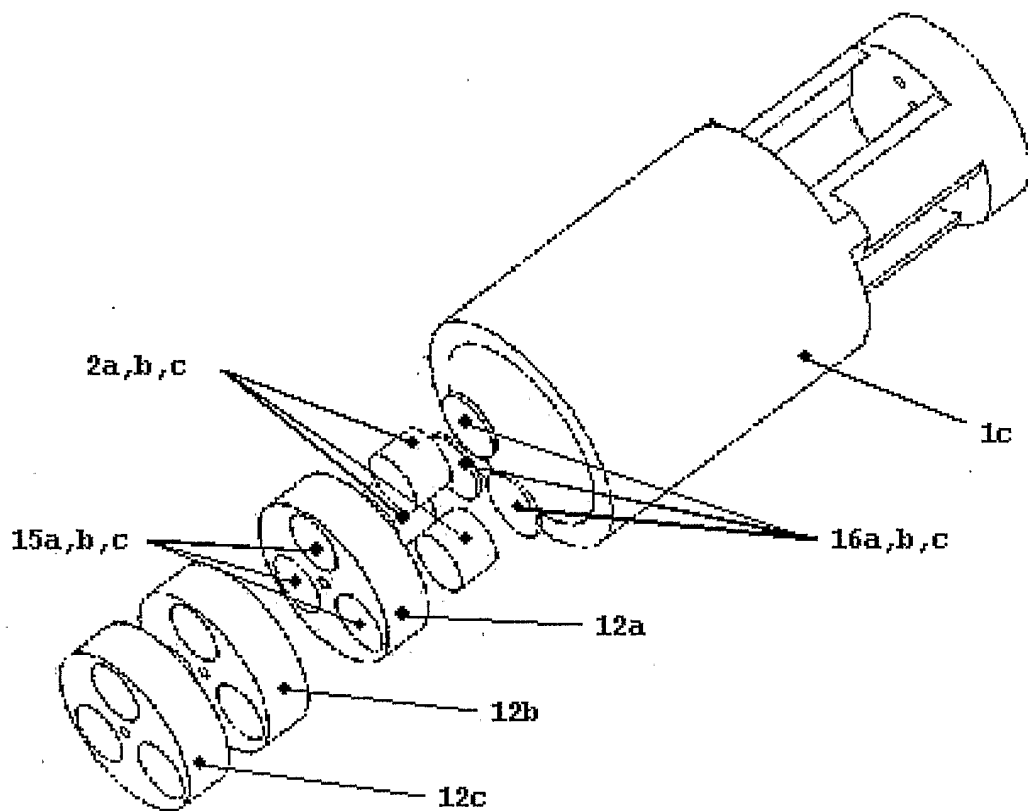
Figur 5a



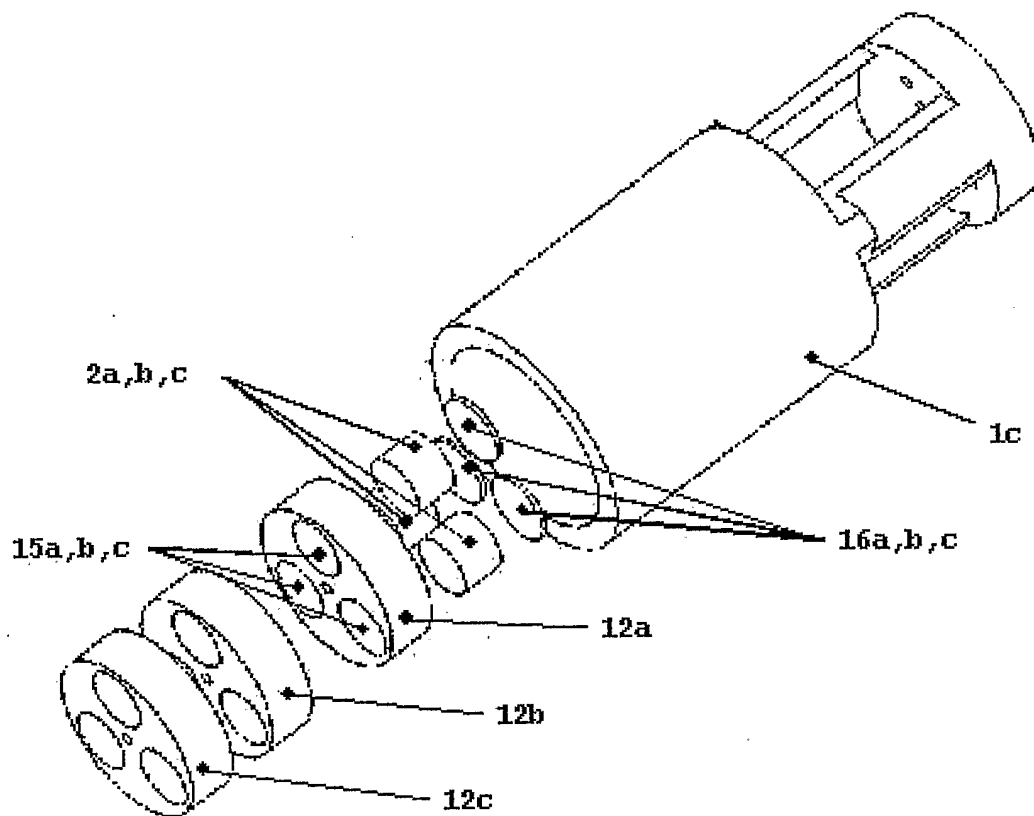
Figur 6



Figur 6a



Figur 6a



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61M5/145

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61K F03G F04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 94/05354 A (VENTURA DOMINIC A ;ALZA CORP (US); URQUHART JOHN (US); YUM SU IL () 17 March 1994 (1994-03-17) page 9, line 34 -page 11, line 8; figures 1,4-11 page 15, line 28 - line 36 page 20, line 14 - line 24 ---	1-3,5-8, 15,16, 18-23 4,9-14, 17
X A	US 5 869 078 A (BAUDINO MICHAEL D) 9 February 1999 (1999-02-09) column 2, line 4 -column 3, line 13; figure 1 ---	1-3,5-8, 15,16, 19,20 4,9-14, 17,18, 21-23
X	US 4 474 575 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 2 October 1984 (1984-10-02) column 5, line 16 - line 46; figures 1-6 --- -/--	1,2

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2004

Date of mailing of the international search report

14/05/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Björklund, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/000138

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405354	A	17-03-1994	AU 4853793 A	29-03-1994
			MX 9305545 A1	30-06-1994
			WO 9405354 A1	17-03-1994
			ZA 9306662 A	17-06-1994
US 5869078	A	09-02-1999	NONE	
US 4474575	A	02-10-1984	US 4539004 A	03-09-1985
US 5180591	A	19-01-1993	AT 114243 T	15-12-1994
			AU 638597 B2	01-07-1993
			AU 8201091 A	04-02-1992
			CA 2046445 A1	12-01-1992
			DE 69105271 D1	05-01-1995
			DK 538339 T3	18-04-1995
			EP 0538339 A1	28-04-1993
			ES 2067944 T3	01-04-1995
			FI 930072 A	08-01-1993
			IE 912372 A1	15-01-1992
			JP 5508088 T	18-11-1993
			MX 9100117 A1	28-02-1992
			NO 930001 A	11-01-1993
			NZ 238866 A	25-11-1994
			PT 98251 A	30-09-1993
			WO 9200728 A1	23-01-1992
US 5234692 A	10-08-1993			
US 5238687 A	24-08-1993			
US 5234693 A	10-08-1993			
US 5234694 A	10-08-1993			
ZA 9105273 A	29-04-1992			
WO 9721457	A	19-06-1997	AT 214954 T	15-04-2002
			AU 1808797 A	03-07-1997
			CA 2238614 A1	19-06-1997
			DE 69620257 D1	02-05-2002
			DE 69620257 T2	07-11-2002
			EP 0902696 A1	24-03-1999
			WO 9721457 A1	19-06-1997
			JP 2000515394 T	21-11-2000
			US 5858001 A	12-01-1999
			ZA 9610374 A	23-06-1997
GB 2347081	A	30-08-2000	NONE	
WO 9407562	A	14-04-1994	AU 5292793 A	26-04-1994
			MX 9305965 A1	29-04-1994
			WO 9407562 A1	14-04-1994
			ZA 9307146 A	06-06-1994
US 6132420	A	17-10-2000	US 5985305 A	16-11-1999
			US 5728396 A	17-03-1998
			US 2003031714 A1	13-02-2003
			US 6156331 A	05-12-2000
			US 6261584 B1	17-07-2001
			US 2004039376 A1	26-02-2004
			US 2001031277 A1	18-10-2001
			AT 235224 T	15-04-2003
			AU 724061 B2	14-09-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/000138

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **Claim 24**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET PCT/ISA/210

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.1

Claim 24

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by surgery.
Claim 24 relates implicitly to a surgical procedure. The description provides support for surgical methods only (pumping of a medicament, in particular insulin).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6132420	A	AU 1701797 A	22-08-1997
		BR 9707336 A	20-07-1999
		CA 2244997 A1	07-08-1997
		CN 1210459 A	10-03-1999
		CZ 9802365 A3	14-10-1998
		DE 69720190 D1	30-04-2003
		DE 69720190 T2	11-12-2003
		DK 877599 T3	21-07-2003
		EP 1238656 A1	11-09-2002
		EP 1238657 A1	11-09-2002
		EP 1238658 A1	11-09-2002
		EP 1238659 A1	11-09-2002
		EP 1238660 A1	11-09-2002
		EP 1249229 A2	16-10-2002
		EP 0877599 A1	18-11-1998
		ES 2191165 T3	01-09-2003
		HU 9902477 A2	29-11-1999
		ID 17704 A	22-01-1998
		JP 2000504011 T	04-04-2000
		NO 983544 A	28-09-1998
		NZ 331186 A	28-04-2000
		NZ 503068 A	31-08-2001
		NZ 503069 A	31-08-2001
		PL 328202 A1	18-01-1999
		RU 2189221 C2	20-09-2002
		SK 104098 A3	02-12-1998
		TW 466121 B	01-12-2001
		WO 9727840 A1	07-08-1997
		ZA 9700831 A	31-10-1997
		AT 245042 T	15-08-2003
		AU 5175998 A	03-06-1998
		DE 69723589 D1	21-08-2003
		DK 1066081 T3	01-12-2003
EP 1066081 A1	10-01-2001		
ID 19021 A	04-06-1998		
PT 1066081 T	31-12-2003		
WO 9820930 A1	22-05-1998		
ZA 9710108 A	17-07-1998		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000138

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61M5/145														
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK														
B. RECHERCHIERTE GEBIETE														
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61M A61K F03G F04B														
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen														
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ														
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN														
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.												
X A	WO 94/05354 A (VENTURA DOMINIC A ;ALZA CORP (US); URQUHART JOHN (US); YUM SU IL ()) 17. März 1994 (1994-03-17) Seite 9, Zeile 34 -Seite 11, Zeile 8; Abbildungen 1,4-11 Seite 15, Zeile 28 - Zeile 36 Seite 20, Zeile 14 - Zeile 24 ---	1-3,5-8, 15,16, 18-23 4,9-14, 17												
X A	US 5 869 078 A (BAUDINO MICHAEL D) 9. Februar 1999 (1999-02-09) Spalte 2, Zeile 4 -Spalte 3, Zeile 13; Abbildung 1 --- -/--	1-3,5-8, 15,16, 19,20 4,9-14, 17,18, 21-23												
<table border="0"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie										
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie													
<table border="0"> <tr> <td>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</td> <td>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</td> </tr> <tr> <td>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</td> <td>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</td> </tr> <tr> <td>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td> <td>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</td> </tr> <tr> <td>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</td> <td>* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</td> </tr> <tr> <td>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</td> <td></td> </tr> </table>			* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist	*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden	*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist	*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist	*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist													
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden													
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist													
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist													
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht														
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist														
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 6. Mai 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 14/05/2004												
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Björklund, A												

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 474 575 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 2. Oktober 1984 (1984-10-02) Spalte 5, Zeile 16 - Zeile 46; Abbildungen 1-6 ----	1,2
A	US 5 180 591 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19. Januar 1993 (1993-01-19) Spalte 6, Zeile 1 - Zeile 15; Abbildungen 3,4 ----	9-14
A	WO 97/21457 A (ELAN MED TECH ;GROSS JOSEPH (IE); LAVI GILAD (IL); TSALS IZRAIL (U) 19. Juni 1997 (1997-06-19) Seite 21, Zeile 21 -Seite 22, Zeile 3; Abbildung 12 ----	1-3
A	GB 2 347 081 A (PORTER WILLIAM LESLIE) 30. August 2000 (2000-08-30) Seite 7, Absatz 3; Abbildung 1 ----	1-23
A	WO 94/07562 A (DAVENPORT JAMES M ;ECKENHOFF JAMES B (US); ALZA CORP (US); TAO SAL) 14. April 1994 (1994-04-14) Seite 9, Zeile 3 -Seite 10, Zeile 13; Abbildungen 1-10 ----	3
A	US 6 132 420 A (DIONNE KEITH E ET AL) 17. Oktober 2000 (2000-10-17) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000138

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9405354	A	17-03-1994	AU	4853793 A	29-03-1994
			MX	9305545 A1	30-06-1994
			WO	9405354 A1	17-03-1994
			ZA	9306662 A	17-06-1994
US 5869078	A	09-02-1999	KEINE		
US 4474575	A	02-10-1984	US	4539004 A	03-09-1985
US 5180591	A	19-01-1993	AT	114243 T	15-12-1994
			AU	638597 B2	01-07-1993
			AU	8201091 A	04-02-1992
			CA	2046445 A1	12-01-1992
			DE	69105271 D1	05-01-1995
			DK	538339 T3	18-04-1995
			EP	0538339 A1	28-04-1993
			ES	2067944 T3	01-04-1995
			FI	930072 A	08-01-1993
			IE	912372 A1	15-01-1992
			JP	5508088 T	18-11-1993
			MX	9100117 A1	28-02-1992
			NO	930001 A	11-01-1993
			NZ	238866 A	25-11-1994
			PT	98251 A	30-09-1993
			WO	9200728 A1	23-01-1992
US	5234692 A	10-08-1993			
US	5238687 A	24-08-1993			
US	5234693 A	10-08-1993			
US	5234694 A	10-08-1993			
ZA	9105273 A	29-04-1992			
WO 9721457	A	19-06-1997	AT	214954 T	15-04-2002
			AU	1808797 A	03-07-1997
			CA	2238614 A1	19-06-1997
			DE	69620257 D1	02-05-2002
			DE	69620257 T2	07-11-2002
			EP	0902696 A1	24-03-1999
			WO	9721457 A1	19-06-1997
			JP	2000515394 T	21-11-2000
			US	5858001 A	12-01-1999
			ZA	9610374 A	23-06-1997
GB 2347081	A	30-08-2000	KEINE		
WO 9407562	A	14-04-1994	AU	5292793 A	26-04-1994
			MX	9305965 A1	29-04-1994
			WO	9407562 A1	14-04-1994
			ZA	9307146 A	06-06-1994
US 6132420	A	17-10-2000	US	5985305 A	16-11-1999
			US	5728396 A	17-03-1998
			US	2003031714 A1	13-02-2003
			US	6156331 A	05-12-2000
			US	6261584 B1	17-07-2001
			US	2004039376 A1	26-02-2004
			US	2001031277 A1	18-10-2001
			AT	235224 T	15-04-2003
			AU	724061 B2	14-09-2000

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 24
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Ansprüche Nr.: 24

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Anspruch 24 bezieht sich implizit auf ein chirurgisches Verfahren. Es gibt in der Beschreibung nur für chirurgische Methoden (Medikamentenförderung, insbesondere Insulin) Unterstützung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000138

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6132420	A	AU 1701797 A	22-08-1997
		BR 9707336 A	20-07-1999
		CA 2244997 A1	07-08-1997
		CN 1210459 A	10-03-1999
		CZ 9802365 A3	14-10-1998
		DE 69720190 D1	30-04-2003
		DE 69720190 T2	11-12-2003
		DK 877599 T3	21-07-2003
		EP 1238656 A1	11-09-2002
		EP 1238657 A1	11-09-2002
		EP 1238658 A1	11-09-2002
		EP 1238659 A1	11-09-2002
		EP 1238660 A1	11-09-2002
		EP 1249229 A2	16-10-2002
		EP 0877599 A1	18-11-1998
		ES 2191165 T3	01-09-2003
		HU 9902477 A2	29-11-1999
		ID 17704 A	22-01-1998
		JP 2000504011 T	04-04-2000
		NO 983544 A	28-09-1998
		NZ 331186 A	28-04-2000
		NZ 503068 A	31-08-2001
		NZ 503069 A	31-08-2001
		PL 328202 A1	18-01-1999
		RU 2189221 C2	20-09-2002
		SK 104098 A3	02-12-1998
		TW 466121 B	01-12-2001
		WO 9727840 A1	07-08-1997
		ZA 9700831 A	31-10-1997
		AT 245042 T	15-08-2003
		AU 5175998 A	03-06-1998
		DE 69723589 D1	21-08-2003
		DK 1066081 T3	01-12-2003
		EP 1066081 A1	10-01-2001
		ID 19021 A	04-06-1998
		PT 1066081 T	31-12-2003
		WO 9820930 A1	22-05-1998
		ZA 9710108 A	17-07-1998