



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 302686

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 M 5/142

Patentstyret

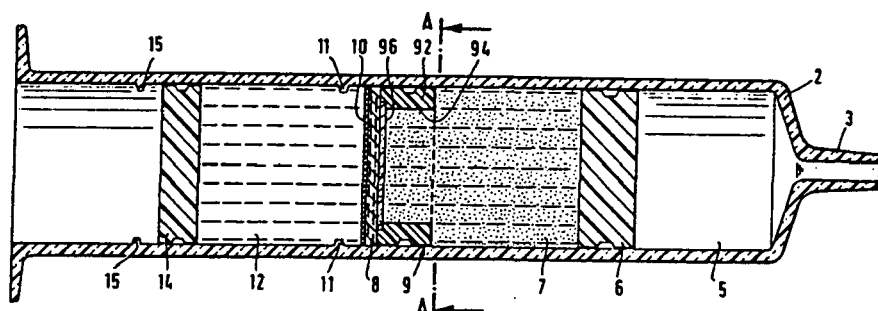
(21) Søknadsnr	914990	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	17.12.91	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	17.12.91	(30) Prioritet	18.12.90, GB, 9027422
(41) Alm. tilgj.	19.06.92		
(45) Meddelt dato	14.04.98		
(73) Patenthaver	Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (SCRAS), 51/53, rue du Docteur-Blanche, F-75016 Paris, FR		
(72) Oppfinner	Roland Cherif Cheikh, Issy les Moulineaux, FR		
(74) Fullmektig	Ole J. Aarflot, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) Benevnelse **Osmotisk pumpe**

(56) Anførte publikasjoner NO C 172326, NO C 166217, US 3604417
Medical & Biological Engineering & Computing, vol.24, No 4, Juli-86,
STEVENAGE GB, S.371-374, TANAKA m.fl. "Osmotically powered..."

(57) Sammendrag

Osmotisk pumpe omfatter et hus (2) innen hvilket det er et leveringskammer (5) som er adskilt fra et osmotisk saltkammer (7) av en impermeabel, bevegelig, trykkreagerende innretning slik som et stempel (6) eller en fleksibel membran. Det osmotiske saltkammeret (7) er adskilt fra en kilde med osmotisk fluid, f.eks. et osmotisk fluidkammer (12), ved hjelp av en semipermeabel membran (96, 36) som etter ønske monteres i et stempel (9, 23). For lagring av pumpen isolerer en fluidbarriere det osmotiske saltkammeret (7) fra kilden med osmotisk fluid, og kan inaktiveres når pumpen benyttes. Fluidbarrieren kan være et folieark (10), som inaktiveres ved brudd, eller et stempel og et fluid-bypass-arrangement (21, 23). Aktivering av den osmotiske pumpen utføres i noen utgaver ved fylling av leveringskammeret (5) med middelet som skal leveres, og i andre utgaver ved bevegelse av en plunger (16) under manuell kontroll, eller, hvis plungeren er forspent, ved frigjøring av en låseinnetning (18) som holder det i posisjon.



Oppfinnelsen angår osmotiske pumper som er i stand til å levere et fluid over en lang tidsperiode.

På grunn av deres virkemåte, doseringskrav, sekundær-effekter, eller giftighet, krever noen terapeutiske midler kontinuerlig parenteral styring over lange tidsperioder. Tradisjonelt har kontinuerlig parenteral avlevering blitt utført med et intravenøst dryppapparat. Intravenøse drypp-apparater er imidlertid omfangsrike og skjøre, og krever immobilisering (og hyppige sykehusinnleggelseser) for pasienten.

Utviklingen av nye parenteralt avleverte farmasøytiske midler, spesielt peptider og peptid-derivater sammen med ønsket om å fremskaffe en innretning for parenteral avlevering som ikke sterkt begrenser pasientens aktivitet, har ført til utviklingen av et antall innretninger for ambulerende parenteral avlevering av farmasøytiske midler. Disse innretninger inkluderer mikrokapsler, liposomer, plaster og mekaniske pumper.

Mekaniske pumper er en spesielt heldig innretning for å utføre den parenterale avlevering av et fluid over en lengre tidsperiode. I disse innretninger påføres en drivkraft til en væske som pumper væsken fra pumpens hoveddel. Batteristyrte motorer, oppblåste ballonger, og poretrykket til flyktige væsker, har alle blitt brukt til å fremskaffe drivkraften for å drive parenterale avleveringspumper. Pumper som benytter disse metoder for utpumpingen av en væske fra pumpehoveddelen hemmes av én eller flere alvorlige ulemper. Den største av disse ulemper er kompleksitet, høy kostnad (som gjør innretninger for éngangsbruk upraktiske), upålitelighet, og manglende evne til å levere små (ml) mengder.

Ambulerende tilførselsinnretninger har også blitt drevet av osmotiske pumper, som eliminerer mange av ulempene beskrevet ovenfor, og som spesielt tilrettelegger bruk av éngangsinnretninger. Osmotisk drevne tilførselspumper ble først beskrevet i Rose and Nelson (1955) Austral. J. Exp. Biol. 33:415-420. En typisk Rose-Nelson osmotisk pumpe inkluderer et kammer som inneholder vann, et kammer som inneholder salt, og et kammer som inneholder det farmasøytiske middelet som skal leveres. Vannkammeret er adskilt fra saltkammeret ved en stiv membran som er permeabel (gjennomtrengbar) for vann men ikke for salt, dvs. en semipermeabel membran. Saltkammeret er adskilt fra kammeret som inneholder det farmasøytiske middelet ved en impermeabel (ugjennomtrengbar), bevegbare skillevegg, typisk en impermeabel elastisk membran. Under drift strømmer vann gjennom den semipermeable membranen og inn i saltkammeret, som øker volumet i saltkammeret og øver trykk på den elastiske membranen mellom saltkammeret og kammeret som inneholder det farmasøytiske middelet. Volumet i kammeret som inneholder det farma-

søytiske middelet reduseres derved, og det farmasøytiske middel slipper ut fra pumpen.

Tilførselsinnretninger som drives ved hjelp av Rose-Nelson osmotiske pumper eksisterer i mange former. Forbedringer og variasjoner i antall og arrangementer av kammerne, de bevegbare ugjennomtrengbare skilleveggene mellom saltvannet og kammeret for det farmasøytisk middel, innretningen for fylling, og innretning for aktivering av innretningene, er velkjent. For eksempel beskriver US-patent-spesifikasjon nr. 37600984 og 3845777 innretninger som ikke er i besittelse av osmotiske fluidkammere, men som suger opp vann fra utsiden av pumpen. I en innretning som er beskrevet i US-patent-spesifikasjon nr. 3604417, adskiller et bevegelig stempel saltkammeret og kammeret med det farmasøytiske middelet, og bidrar til å utstøte det farmasøytiske middel fra pumpen. US-patentspesifikasjon nr. 4552561 beskriver en tilførselsinnretning hvori middelet som skal leveres tilføres pumpen, og pumpen aktiveres uavhengig ved tilførselen av et hydrogel. US-patentspesifikasjon nr. 4838862 og 4898582 beskriver osmotiske pumper i hvilke det osmotiske drivfluidet og medikamentet fylles inn i pumpen før bruk, og pumpen aktiveres ved en separat manuell manipulasjon utført ved brukstidspunktet.

Fra «Medical & Biological Engineering & Computing, Vol. 24, No. 4, July 1986, STEVENAGE GB, side 371-374; Tanaka m.fl: «Osmotically powered drug-delivery pump using semipermeable hollow fibre», omtales det en pumpe med tre kammer, som kan plasseres inne i en vanlig sprøyte. Denne osmotiske pumpen består av fire deler: et kammer fylt med medikamentoppløsning, et akrylkammer fylt med PEG-oppløsning, en strømningssentrering og tre klemmer for strømningsjustering og en membranpose fylt med destillert vann. Tre bunter av hule fibre er benyttet for å styre medikamentavleveringsmengden, hvor hver bunt er forbundet til enden av et silikonrør. Pumpen omfatter også en kammermekanisme for på den måten å styre strømningsmengden i silikonrøret. Sammenlignet med Tanaka-publikasjonen har pumpen ifølge foreliggende søknad en enklere konstruksjon og er således enklere og billigere å produsere. Ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes det i avleverings-systemet ikke bunter av hule fibre, klemmer og kammermekanisme, derimot utføres styringen av medikamentavleveringsmengden av det påførte trykket og varigheten for å fortrenge et første stempel. Videre anvendes det fibre, men kun en semipermeabel membran, hvorved det oppnås en brukervennlig, engangssprøyte med lav kostnad for utlevering av et medikament over en lang tidsperiode.

Dette oppnås ifølge oppfinnelsen ved en osmotisk pumpe omfattende et leveringskammer, et osmotisk saltkammer, impermeabel bevegbare trykk-reagerende

innretning mellom nevnte leveringskammer og nevnte osmotiske saltkammer, og et osmotisk fluidkammer, en semipermeabel membran mellom det osmotiske saltkammer og kilden av osmotisk fluid, og en fluidbarriere for å isolere nevnte kilde av osmotisk fluid fra nevnte osmotiske saltkammer, nevnte fluidbarriere er i stand til å inaktiveres når nevnte osmotiske pumpe skal benyttes, kjennetegnet ved at nevnte osmotiske pumpe er anbrakt i et sprøytelegeme og at nevnte osmotiske fluidkammer for å inneholde en kilde av osmotisk fluid er bevegbart og anbrakt mellom to stempler.

En pumpe ifølge oppfinnelsen kan være forsynt med middelet som skal dispenseres (utleveres) lastet inn på forhånd i leveringskammeret, eller med middelet som skal dispenseres lastet inn på forhånd i et lagringskammer fra hvilket det innføres i leveringskammeret straks før bruk. Et slikt lagringskammer kan være avtagbart fra pumpen, eller kan være innen pumpen mellom leveringskammeret og det osmotiske saltkammeret. I noen tilfeller kunne det tenkes at middelet som skal dispenseres ikke er stabilt som helhet betraktet, men kan kreve blanding av to komponenter straks før bruk. Den første komponenten kan være i en stabilisert form av middelet, slik som i tørr, pulver eller lyofil form, og den andre komponenten kan være et løsningsmiddel eller en injeksjonsoppløsning. I et slikt tilfelle kan én av den første eller andre komponenten, fortrinnsvis den første komponenten, være lastet inn på forhånd i leveringskammeret, og den andre kan være lastet inn på forhånd i et lagringskammer (avtagbart fra pumpen eller innen pumpen som ovenfor beskrevet), fra hvilket den innføres i leveringskammeret og blandes med komponentene deri straks før bruk. Alternativt kan de to komponentene være lastet inn på forhånd i to separate lagringskammere (begge avtagbare fra pumpen), fra hvilke de innføres sammen inn i leveringskammeret straks før bruk.

Arrangementet av delene i en pumpe ifølge oppfinnelsen kan være slik at trykkøkningen i leveringskammeret påvirker inaktivering av fluidbarrieren når middelet som skal leveres, eller en komponent av dette, innføres i leveringskammeret straks før bruk fra et avtagbart lagringskammer (eller fra to slike avtagbare lagringskammere). En slik pumpe er beskrevet som lastaktivert. Når imidlertid middelet som skal leveres er lagret helt og holdent innen leveringskammeret, eller det er lagret delvis i leveringskammeret og delvis i en lagringstank innen pumpen, kan inaktiveringen av fluidbarrieren påvirkes av en økning i trykk som et resultat fra bevegelsen av en plunger (plungerstempel). Plungeren kan beveges under manuell kontroll eller det kan forspennes for bevegelse og holdes av en låseinnetning, hvis frigjøring tillater plungeren å bevege seg under den på forhånd påførte forspenningen. En slik

pumpe er beskrevet som plunger-aktivert.

Fluidbarrieren kan være en bristbar membran, slik som et folieark, spesielt aluminiumsfolie. Inaktivering av en slik fluidbarriere utføres ved å bryte den når pumpen skal benyttes. Foliearket vil strekke seg over pumpen for å hindre osmotisk fluid fra å kontakte den semipermeable membranen. Fluidbarrieren kan alternativt være et stempel som er bevegelig, når den osmotiske pumpen skal benyttes, fra en posisjon hvor den isolerer kilden av osmotisk fluid fra den semipermeable membranen til en posisjon hvor den tillater væskekommunikasjon mellom kilden av osmotisk fluid og den semipermeable membranen. Fluidkommunikasjon vil f.eks. gjennom en bypass-passasje være synlig ved stempelbevegelsen.

Den semipermeable membranen er fortrinnsvis bevegbare. Spesielt kan den være montert på en bevegbare bæreinretning slik som et stempel. Den kan f.eks. strekke seg over den sentrale spalten av et ringformet stempel. I utgaver hvor fluidbarrieren er et bevegbart stempel, som beskrevet ovenfor, kan den semipermeable membranen være montert på det samme stempelet, som vil ha en impermeabel flate, et ringformet skjørt hengende fra flaten, og en spalte i skjørtet over hvilket den semipermeable membranen strekker seg. I et slikt tilfelle vil bevegelsen av stempelet være fra en posisjon hvor den impermeable flaten isolerer det osmotiske fluidet fra den semipermeable membranen til en posisjon hvor en bypass-passasje for fluidet avdekkes av stempelet, og er i innretning med den semipermeable membranen i skjørtet.

Den impermeable bevegbare trykkreagerende innretningen kan være et stempel eller en fleksibel membran. Kilden av osmotisk fluid kan være utvendig av pumpen, f.eks. være kroppsvæsken av et dyr eller menneske, men holdes fortrinnsvis innen pumpen i et osmotisk fluidkammer. Et slikt osmotisk fluidkammer vil være lukket ved én ende av fluidbarrieren inntil pumpen skal brukes, og vil kommunisere med den semi-permeable membranen påfølgende inaktivering av fluidbarrieren. Det osmotiske fluidkammeret er fortrinnsvis lukket ved dens andre ende av en bevegbare trykkreagerende innretning, slik som en fleksibel membran eller et stempel. I utgaver som aktiveres ved bevegelse av en plunger, er plungeren fortrinnsvis forbundet til stempelet som tjener som en endelukning for det osmotiske fluidkammeret.

De osmotiske pumpene ifølge oppfinnelsen kan aktiveres i én enkelt operasjon. For de lastaktiverede pumpene vil denne operasjonen være å laste utslippskammeret med middelet som skal disperseres eller med en komponent av middelet. For plunger-aktiverede pumper vil denne operasjonen være å trykke sammen plungeren eller frigjøre låseinretningen og derved tillate den forspente plungeren å beve-

ge seg. Alle bruker-innledende forinstallasjonsprosedyrer faller sammen til ett enkelt trinn, som i betydelig grad forenkler prosedyren og eliminerer muligheten av at brukeren utfører trinn som ikke er i rekkefølge, utelater et trinn (f.eks. aktiverer pumpen uten først å fylle den), innfører forurensninger i materialet som skal leveres, eller
5 introduserer forsinkelse som vil føre til inaktivering av et labilt middel. Fortrinnsvis er de plungeraktivererte pumpene fremskaffet med en plunger-stopper for å begrense bevegelsen av plungeren. Stopperen kan være slik plassert at middelet som skal dispenseres (utdeles) på det eksakte dispenseringstidspunktet, f.eks. spissen av en
10 dispenseringsnål eller munnstykke, som hindrer forsinkelse (som kan være så mye som 30 minutter), mens tilstrekkelig osmotisk trykk bygges opp for å sikre dispensering.

De osmotiske pumper ifølge oppfinnelsen som inkluderer et osmotisk fluidkammer som er lukket av bevegbare trykkreagerende innretninger, krever ikke veker, svamper eller lignende for å styre osmotisk fluid til den semipermeable membran.
15 Den trykkreagerende ende-lukningsinnretningen beveger seg samsvarende med strømmen av osmotisk fluid ut av det osmotiske fluidkammeret, og progressivt minsker volumet av det osmotiske fluidkammeret. Dette hindrer dannelsen av mottrykk og luftbobler, og tillater pumpen å bli benyttet i enhver posisjon. Det tillater også pumpen å reagere på enhver fordampning av osmotisk fluid som oppstår under lagring.
20

Billige utgaver av de osmotiske pumpene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles fra éngangs-plastsprøyter. Huset behøver ikke å inneholde noen sømmer eller andre skjøter som øker produksjonskostnadene og sannsynligheten for lekkasjer.

Oppfinnelsen er illustrert med referanse til tegningene. I de forskjellige utgavene vist i tegningene, er like deler identifisert med samme henvisningsnummer.
25 Tegningene viser:

Fig. 1 er et seksjonssnitt av en osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen;

fig. 2 er et seksjonssnitt, tatt langs linjen A-A i fig. 1, av et semipermeabelt stempel som er en komponent av pumpen i fig. 1;

30 fig. 3 er et perspektivsnitt av det semipermeable stempelet i fig. 2;

fig. 4 er et seksjonssnitt av en del av en annen osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen;

fig. 5 er et seksjonssnitt tatt langs linjen B-B i fig. 4;

fig. 6 er et perspektivsnitt av et semipermeabelt stempel som er en komponent av pumpen i fig. 4;
35

fig. 7 er et seksjonssnitt av en ytterligere osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen;

fig. 8 er et seksjonssnitt av en ytterligere osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen; fig. 9a og 9b er seksjonssnitt av en ytterligere osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen, fig. 9a viser pumpen i dens uaktiverede tilstand, og fig. 9b viser pumpen i dens aktiverte tilstand;

5 fig. 10a og 10b er seksjonssnitt av en ytterligere osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen, fig. 10a viser pumpen i dens uaktiverede tilstand, og fig. 10b viser pumpen i dens aktiverte tilstand.

Med referanse til fig. 1 i tegningene, omfatter en osmotisk pumpe ifølge oppfinnelsen et hus 2, innen hvilket er et leveringskammer 5, et osmotisk saltkammer 7, et impermeabelt leveringsstempel 6 som adskiller leveringskammeret 5 fra det osmotiske saltkammeret 7, et osmotisk fluidkammer 12 som tjener som en kilde for osmotisk fluid, et semipermeabelt stempel 9 som deler det osmotiske saltkammeret 7 fra det osmotiske fluidkammer 12, og en fluidbarriere for isolering av det osmotiske saltkammeret 7 fra det osmotiske fluidkammeret 12.

15 Huset 2 er utformet med et fyllings-/leveringsmunnstykke 3 som kommuniserer med leveringskammeret 5. Munnstykket 3 er av en form og størrelse som tillater enkel forbindelse til katetere eller sprøyter med mindre diametere, som fortrinnsvis er kompatible med Luer-Lock-forbindelsessystemer. Selv om et enkelt munnstykke 3 foretrekkes for både fylling av og levering fra leveringskammeret 5, kan det anordnes separate tilpasninger (ikke vist) for fylling og for levering. Leveringskammeret 5
20 kan også være utstyrt med en ventilport (ikke vist) for utblåsning av luftbobler.

Det semipermeable stempelet 9, også vist i fig. 2 og 3 i tegningene, omfatter en ringformet del 92 med en sentral passasje 94 over hvilken en semipermeabel membran 96 strekker seg. Den semipermeable membranen er i kontakt med en
25 veke 8. Stoppere 11 er anordnet for å begrense bevegelsen av det semipermeable stempelet 9 i retningen bort fra munnstykket 3. Det osmotiske fluidkammeret 12 er lukket av et endestempel 14. Stoppere 15 er anordnet for å begrense bevegelsen av ende-stempelet 14 i retningen bort fra munnstykket 3.

Huset 2 kan være maskinlaget eller støpt fra et passende varmebestandig, kjemisk nøytralt, steriliserbart, stivt materiale, f.eks. polyvinylklorid, polykarbonat, medium- eller høy-tetthets-polyetylen eller rustfritt stål. Huset 2 kan være gjennom-
30 siktig for å tillate brukere å måle statusen av medikamentet eller av det osmotiske fluidet. Spesielt kan huset 2 fremstilles av sylindere (kammere) av en éngangssprøyte av plast ved enkle og billige modifikasjoner, slik som termisk smelting av sylindere for å forme stempelstopperne 11 og 15.

35 Stemplene 6 og 14 kan fremstilles fra ethvert materiale som er ugjennom-

5 trengelig for fluid og andre substanser som benyttes i pumpen, og som gir en god tetning mellom stempelet og huset 2. Plungere av éngangssprøyter av plast er passende til bruk som stemplene 6 og 14, hvis huset 2 er laget av en slik éngangssprøyte av plast som beskrevet ovenfor, eller hvis huset har en innvendig diameter lik den innvendige diameteren av sprøytene fra hvilke plungerne er tatt.

Det semipermeable stempelet 9 er lik stemplene 6 og 14 unntatt at det er utstyrt med den sentrale passasjen 94. Den semipermeable membranen 96 som strekker seg over passasjen 94 kan fremstilles fra én av celluloseesterne eller eterne, f.eks. celluloseacetat eller cellulosebyturat.

10 Fluidbarrieren 10 fremstilles av et materiale som er impermeabelt for det osmotiske fluidet og som er lett å bryte ved bevegelse av det semipermeable stempelet 9, f.eks. aluminiumsfolie.

Osmotiske salter tilpasset til bruk i det osmotiske saltkammer 7 inkluderer natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumsulfat og natriumsulfat. Det foretrukke osmotiske fluidet til bruk i det osmotiske fluidkammeret 12 er vann, selv om enhver kombinasjon av salt og semipermeabel membran som kan generere tilstrekkelig osmotisk trykk, kan benyttes.

15 Parametere som er viktige i valget av osmotiske salter og fluider, og de foretrukne volumer av dette, er omtalt i US-patentspesifikasjon nr. 4838862 og 4034756.

20 Veken 8 kan fremstilles av filterpapp eller annet porøst materiale som er i stand til å absorbere og styre det osmotiske fluidet. Veken 8 er valgfri, og tjener i noen utgaver til å holde det osmotiske fluidet i kontakt med den semi-permeable membran 96. I den umiddelbare utgaven, som er nærmere beskrevet nedenfor, beveger stempelet 14 seg mot munningen 3, ettersom volumet av det osmotiske fluidkammer 12 minsker, og hindrer dannelsen av en boble i det osmotiske fluidkammeret 12 og holder det osmotiske fluidet i kontakt med den semipermeable membran 96, og eliminerer eller minsker behovet for en veke 8. Denne bevegelsen av endestempelet 14 hjelper også til å hindre oppbygningen av mottrykk i det osmotiske fluidkammeret 12.

30 Ved bruk innføres en væske, som skal leveres, inn i leveringskammeret 5 under trykk (f.eks. ved hjelp av éngangssprøyte forbundet til munningen 3), som tvinger leveringsstempelet 6, saltet i det osmotiske saltkammer 7 og det semipermeable stempel 9 mot væskebarrieren 10, og forårsaker at den sistnevnte brister. Brist (brudd) forårsakes enten av trykket av det semipermeable stempelet 9, eller av et element (ikke vist), hvor utformingen av dette er slik at det hindrer ødeleggelse av
35 den semipermeable membran 96. Vandringen av det semipermeable stempel 9

hindres av stopperne 11, som er anbragt for å tillate den minimale forskyvningen av det semipermeable stempel 9 i samsvar med brudd av fluidbarrieren 10, fortrinnsvis omkring 1-2 mm. Vandringen av endestempelet 14 (i retning bort fra munnstykket 3) kontrolleres og begrenses av vandringen av det semipermeable stempelet 9. Som
5 en ekstra sikkerhetsforanstaltning, hindrer de valgfrie stempelstopperne 15 vandringen av endestempelet 14 etter at fluidbarrieren 10 er brutt.

Bruddet av fluidbarrieren 10 tillater osmotisk fluid å passere fra det osmotiske fluidkammeret 12, gjennom veken 8 og den semipermeable membran 96, inn i det osmotiske saltkammer 7, hvor det kontakter det osmotiske saltet. Osmotisk kraft
10 som derved genereres, driver leveringsstempelet 6 mot munnstykket 3 og reduserer mengden i leveringskammeret 5, og tvinger væsken i leveringskammeret 5 gjennom munnstykket 3 til leveringsstedet. Ettersom volumet av osmotisk fluid i det osmotiske fluidkammeret 12 minsker, forflyttes endestempelet 14 fra dets initielle posisjon for å minske volumet av det osmotiske fluidkammeret 12 og hindrer således dannelsen av et vakuum i det osmotiske fluidkammeret 12.
15

Leveringsstempelet 6 er følsomt for forandringer i volumet til kammerne 5, 7 på begge sider. Når leveringskammeret 5 er fylt med en væske, reagerer leveringsstempelet 6 på en økning i volumet til leveringskammeret 5 ved å tvinge det semipermeable stempelet mot fluidbarrieren 10, og derved brister den. Senere reagerer
20 leveringsstempelet 6 på en økning i volumet av det osmotiske saltkammer 7 (på grunn av innstrømning av osmotisk fluid) ved å minske volumet av leveringskammeret og derved tømmes dets innhold ut.

Den osmotiske pumpen er hensiktsmessig for leveringen av ethvert middel eller kombinasjon av middelet som normalt ville blitt styrt overordnet, inkludert naturlig, syntetisk, eller rekombinant-peptide eller protein-legemidler, analgetikum, eller motgift til gifter, eller til kjemiske eller biologiske
25 gifter. Midlene kan oppløses eller blandes med enhver passende injeksjonsoppløsning og innføres i væskeform inn i leveringskammeret 5.

Ustabile midler kan tilføres i stabil form, f.eks. som et lyofilisert pulver, som
30 blandes med den passende injeksjons-oppløsningen før innføring i leveringskammeret 5. Blanding av middelet med injeksjonsoppløsningen kan forenkles ved å tilføre middelet og injeksjonsoppløsningen i en to-hulromssprøyte, f.eks. en TURM-sprøyte. Ett hulrom av to-hulromssprøyten holder middelet som skal leveres, og det andre hulrommet holder injeksjonsoppløsningen. Innholdet av de to hulrommene er
35 adskilt fra å kontakt hverandre inntil plungeren til hulromssprøyten presses sammen. Under sammenpresning av plungeren, blandes innholdet i hulrommene. Den re-

sulterende blandingen tvinges så inn i leveringskammeret til den osmotiske pumpen, og fyller og aktiverer den. Alternativt kan den osmotiske pumpen tilføres en stabil form av middelet som på forhånd er lastet inn i leveringskammeret. Brukeren tvinger injeksjons-oppløsningen inn i leveringskammeret, f.eks. med en sprøyte som passer med munnstykket 3, og derved blandes samtidig middelet med dets injeksjonsoppløsning og fylles opp (lades opp) og aktiverer den osmotiske pumpen.

Forskjellige komponenter av den osmotiske pumpen som beskrevet ovenfor, kan erstattes med andre komponenter som har lignende funksjoner, men forskjellig konstruksjon. For eksempel kan leveringsstempelen 6 erstattes med en annen trykkreagerende mekanisme, slik som en fleksibel impermeabel membran eller hinne. Enhver annen mekanisme, som er impermeabel for salter og fluider som benyttes, og som a) kan overføre en økning i volumet av leveringskammeret 5 til bevegelse eller trykk som direkte eller indirekte utløser en strøm av osmotisk fluid inn i det osmotiske saltkammeret 7 og b) kan overføre en økning i volumet av det osmotiske saltkammeret 7 til en økning i volumet av leveringskammeret 5, kan benyttes. Endestempelen 14 kan også erstattes med en annen trykkreagerende mekanisme, slik som en fleksibel impermeabel membran eller hinne. Fleksible membraner som er impermeable for salter, fluider, og midler som benyttes i den osmotiske pumpen, kan fremstilles fra et bredt spekter av materiale som er kjent for de som er faglært på området, f.eks. fra lateks gummi, polyisopren, butyl-gummi, nitrit-gummi, eller kopolymerer av styren/-butadien. Hvis den osmotiske pumpen skal lagres for lengre tidsperioder, kan membranen dekket med et tynt lag av aluminiumsfolie for å hindre nedbrytning fra andre komponenter eller innhold av innretningen.

Fluidbarrieren 10 er ikke begrenset til bristbare hinner eller membraner, men kan være enhver mekanisme som a) hindrer strømmen av osmotisk fluid inn i det osmotiske saltkammeret 7 før en økning i volumet til leveringskammeret 5, og som b) reagerer på et trykk eller en bevegelse som skapes direkte eller indirekte av en økning av volumet i leveringskammeret 5 ved at osmotisk fluid tillates å strømme inn i det osmotiske saltkammeret 7, og således utløses aktiveringen. Fig. 4-6 viser en alternativ fluid-barriere. I denne utgaven har det semipermeable stempelet 9, veken 8, fluidbarrieren 10 og stempelstoppere 11 blitt fjernet. Huset 2 har blitt formet på nytt for å inkludere en fluidpassasje 21, og et semipermeabelt stempel 23 har blitt inkludert som har stempelstoppere 22. Det semipermeable stempelet 23 har en impermeabel flate 26 med et nedhengende ringformet skjørt 27. I skjørtet 27 er det en spalte 34 over hvilken en semipermeabel membran 36 strekker seg.

Før en økning av volumet i leveringskammeret 5, plasseres det semiperme-

able stempelet 23 som vist i fig. 4, for på den måten å hindre strømmen av osmotisk fluid fra det osmotiske fluidkammeret 12 inn i det osmotiske saltkammer 7. Etter en økning i volumet av leveringskammeret 5, forflyttes det semi-permeable stempel 23 og kommer til hvile mot stopperne 22 i en posisjon som tillater osmotisk fluid å strøme fra det osmotiske fluidkammeret 12 gjennom fluidpassasjen 26 og den semi-permeable membran 36 inn i det osmotiske saltkammeret 7, og derved aktiveres pumpen.

De osmotiske pumpene som er beskrevet med referanse til fig. 1-6 i tegningene, er lastaktiverte. Dette trekket er ikke avgjørende, noe som i det følgende vil bli beskrevet med referanse til fig. 7 i tegningene. Utgaven som her er vist er lik den som er beskrevet med referanse til fig. 1-3 i tegningene, men middelet som skal injiseres er på forhånd lastet inn i leveringskammeret 5. Endestempelet 14 er festet til en plunger 16. Før bruk kan den fylte innretningen lagres ved en temperatur som bevarer stabiliteten og aktiviteten av middelet.

Pumpen aktiveres ved å anvende trykk på plungeren 16, som forårsaker at endestempelet 14 beveger seg mot fluid-barrieren 10, bryter den og tillater osmotisk fluid å passere fra det osmotiske fluidkammeret 12 gjennom den semipermeable membran 96 og inn i det osmotiske saltkammeret 7. Fremre stoppere 17 er anordnet for å stanse vandringsen av det semipermeable stempel 9 og hindre for tidlig utslipp av innholdene av leveringskammeret 5. Ettersom osmotisk fluid går inn i det osmotiske saltkammer 7, og øker volumet av dette, forskyves leveringsstempelet 6 mot munningen 3, og tømmer ut innholdende av leveringskammeret 5. Ekspansjon av det osmotiske saltkammeret 7 øver trykk på semipermeabelt stempel 9, men dens vandring mot stopperne 11 hindres av stopperne 11 eller, valgfritt, av et låsesystem ved de fremre stoppere 17 som fanger og immobiliserer det semipermeable stempelet 9.

Endestempelet 14 kan inaktivere, f.eks. bryte fluid-barrieren 10 indirekte, ved å øve press på osmotisk fluid i det osmotiske fluidkammeret 12. En bruddinnretning (ikke vist) kan plasseres mellom fluidbarrieren 10 og det semi-permeable stempelet 9, for å hjelpe til med å bryte fluidbarrieren 10, og formen av bruddinnretningen er slik at den hindrer ødeleggelse av den semipermeable membran 96. Fluidbarrieren 10 kan valgfritt brytes ved direkte kontakt, f.eks. et fremspring (ikke vist) fra endestempelet 14 kan gjennomhulle fluidbarrieren 10 når endestempelet 14 beveges mot fluid-barrieren 10. Dette fremspringet hindrer fortrinnsvis ikke vandringsen av endestempelet 14 under operasjon av pumpen. I den siste utgaven, vil stempelstoppere (ikke vist) være fremskaffet for å begrense vandringsen av endestempelet 14 for å

hindre ødeleggelse av den semipermeable membranen 96. For å hindre plungeren 16 og endestempelet 14 fra å trekkes ut av huset 2 mens pumpen er i bruk, er lengden av plungeren 16 valgt for å minimalisere dens fremspring utover huset 2. Alternativt, eller i tillegg, kan en styring (ikke vist) være festet til enden av huset 2 fjernt fra munningen 3 for å hindre uønsket bevegelse av plungeren 16.

I en alternativ utgave, kan det semipermeable stempelet 9 erstattes med en semipermeabel membran (ikke vist) som er ubevegelig festet til innsideveggen av huset 2, og eliminere behovet for stopperne 11 og 17.

I en annen alternativ utgave, kan det semipermeable stempelet 9, veken 8, fluidbarrieren 10 og stempelstopperne 11 være erstattet av fluidpassasje 21, stempelstopper 22 og semipermeabelt stempel 23 som beskrevet med referanse til fig. 2-6 i tegningene, men fortrinnsvis modifisert slik at det semipermeable stempel 23 forskyves mot munningen 3 under aktivering.

De osmotiske pumpene ifølge oppfinnelsen kan være utstyrt med et avtagbart lagringskammer, som vist i fig. 8 i tegningene. Den venstre side av fig. 8 viser en osmotisk pumpe som beskrevet i fig. 3. Denne er forbundet ved en kopligng 25 til en lagringskammerenhet 28. Lagringskammerenheten 28 inkluderer et lagringskammer 29, en stempel- og plunger-sammenstilling 30, stoppere 31 og om ønsket, en skillevegg 32. Under bruk er den osmotiske pumpen koplet ved hjelp av en kopligng 25 til lagringskammerenheten 28. Plungeren 30 presses sammen, og bryter skilleveggen 32, og tvinger innholdet av lagringskammeret 29 gjennom kopligng 25 og inn i leveringskammeret 5 til den osmotiske pumpen, og derved lastes og aktiveres den osmotiske pumpen. Stopperne 31 begrenser stempelets og plungersammenstillingens 30 mulighet til å vandre i den gale retningen. Denne utgaven er spesielt nyttig når middelet som skal administreres blandes med et annet middel like før levering. For eksempel kan utgaven som vist i fig. 8 forsynes med en tørr eller på annen måte stabil form av middelet i leveringskammeret 5 og et annet middel, f.eks. et løsningsmiddel eller injeksjonsoppløsning, i lagringskammeret 29. Plungeren 30 trykkes sammen og tvinger innholdet av lagringskammeret 29 inn i leveringskammeret 5 og derved blandes innholdet av lagringskammeret 29 med innholdet av leveringskammeret 5, og laster (fyller) og aktiverer den osmotiske pumpen. Lagringskammerenheten 28 fjernes før bruk. Lagringskammerenheten 28 kan fremstilles av en plastsprøyte, og kopligng 25 kan fremstilles fra et vidt spekter av tilgjengelige Luer-type koplignger.

Fig. 9a og 9b viser en annen utgave av en osmotisk pumpe, en som er spesielt nyttig når et første middel skal blandes med et annet middel like før levering. Fig.

9a viser pumpen før aktivering og fig. 9b viser pumpen etter aktivering. Pumpen aktiveres ved å presse sammen plungeren 16.

Pumpen i fig. 9a og 9b er vesentlig en kombinasjon av pumpen vist i fig. 7 og en tokammer-sprøyte, f.eks. en TURM-sprøyte. Imidlertid har leveringskammeret 5
5 blitt erstattet med henholdsvis første og andre lagringskammere 51 og 52, adskilt med et kammer-separasjonsstempel 53. En fluidpassasje 54 er formet i huset 2. I den inaktiverede tilstanden vist i fig. 9a, er fluidpassasjen mellom munningen 3 og stempelet 53, slik at det ikke er noen kommunikasjon mellom kammerne 51 og 52. Det første lagringskammeret 51 inneholder et første middel som skal leveres, f.eks.
10 en injeksjonsoppløsning, mens det andre lagringskammeret inneholder et annet middel som skal leveres, f.eks. et lyofilisert pulver eller flytende middel, de første og andre midler er antatt å blandes før levering og leveres samtidig.

Som tidligere indikert, aktiveres pumpen ved å presse sammen plungeren 16, som bryter fluidbarrieren 10 og forskyver det osmotiske fluidet i det osmotiske fluid-
15 kammer 12, det semipermeable stempelet 9, det osmotiske saltet i det osmotiske saltkammeret 7, leveringsstempelet 6, det første middelet som skal leveres og kammer-separasjonsstempelet 53, alle mot munningen 3. Ettersom denne forskyvningen fortsetter, passerer kammer-separasjonsstempelet 3 over fluidpassasjen 54 og det første middelet som skal leveres strømmer fra det første lagringskammeret 51
20 gjennom fluidpassasjen 54 og inn i det andre lagringskammeret 52, hvor det blandes med det andre middelet som skal leveres. Trykket på plungeren 6 opprettholdes og tvinger vesentlig hele det første middelet som skal leveres inn i det andre lagringskammeret 52 og reduserer volumet i det første lagringskammer 51 til vesentlig null. Trykket på plungeren 16 opprettholdes inntil det semipermeable stempelet opptar
25 stoppere 55, vist i fig. 9b. Ved opptak hindrer stopperne 55 vandringsen av det semipermeable stempelet 9 i begge retninger. I denne posisjonen er pumpen aktivert. De første og andre midler som skal leveres er begge anbragt i det andre lagringskammer 52, som virker som leveringskammer 5, med leveringsstempelet 6 og kammerseparasjonsstempelet 53 virkende sammen som leveringsstempelet. Osmotisk
30 fluid strømmer gjennom det semipermeable stempel 9 og inn i det osmotiske saltkammer 7, tvinger leveringsstempelet 6, 53 mot munningen 3 og slipper ut innholdene av leveringskammere 52, 5.

Fig. 10a og 10b viser en ytterligere utgave av en osmotisk pumpe. Denne utgaven kan fremstilles av en sprøyte med to hulrom, f.eks. en TURM-sprøyte. Fig.
35 10a viser pumpen før aktivering og fig. 10b viser pumpen etter aktivering. Pumpen inkluderer et hus 2 laget av en TURM-sprøyte, en munning 3, et leveringskammer 5,

en fleksibel permeabel membran 58, et osmotisk saltkammer 7 innen hvilket er et osmotisk salt, en semipermeabel membran 59 (fortrinnsvis stiv), en fluidpassasje 62, et separasjonsstempel 63, et osmotisk fluidkammer 2, et osmotisk fluidlagringskammer 13, et endestempel 14, en plunger 16, og en låseinnretning 18 for plungeren 16. Før aktivering er det osmotiske fluidkammeret 12 tomt og fortrinnsvis under vaku-
5 vaku-um. Aktivering omfatter fjerning av låseinnretningen 18 som tillater at vaku-umet i det osmotiske fluidkammeret 12 trekker separasjonsstempelet 63 og endestempelet 14 mot munningen 3. Når separasjonsstempelet 63 når fluidpassasjen 62, strømmer osmotisk fluid fra det osmotiske fluid-lagringskammeret 13 inn i det
10 osmotiske fluidkammeret 12 og til kontakt med den semipermeable membran 39. Ettersom osmotisk fluid strømmer gjennom den semipermeable membran 59 og inn i det osmotiske saltkammer 7, minsker volumet av leveringskammeret 5, og innholdet av leveringskammeret 5 slippes ut.

PATENTKRAV

1. Osmotisk pumpe omfattende et leveringskammer (5), et osmotisk saltkammer
5 (7), impermeabel bevegbart trykk-reagerende innretning (6) mellom nevnte leveringskammer (5) og nevnte osmotiske saltkammer (7), og et osmotisk fluidkammer (12), en semipermeabel membran (96) mellom det osmotiske saltkammer (7) og kilden av osmotisk fluid (12), og en fluidbarriere (10) for å isolere nevnte kilde av osmotisk fluid (12) fra nevnte osmotiske saltkammer (7), nevnte fluidbarriere (10) er i
10 stand til å inaktiveres når nevnte osmotiske pumpe skal benyttes,
karakterisert ved at nevnte osmotiske pumpe er anbrakt i et sprøytelegeme og at nevnte osmotiske fluidkammer (12) for å inneholde en kilde av osmotisk fluid er bevegbart og anbrakt mellom to stempler.
- 15 2. Osmotisk pumpe ifølge krav 1,
karakterisert ved at fluidbarrieren (10) omfatter et folieark, og folien brytes når den osmotiske pumpen skal benyttes.
3. Osmotisk pumpe ifølge krav 1 eller 2,
20 karakterisert ved at den semipermeable membran (96) strekker seg over den sentrale passasjen av et ringformet stempel (9).
4. Osmotisk pumpe ifølge krav 1,
karakterisert ved at fluidbarrieren (10) omfatter et stempel (23) som er
25 bevegbart, når den osmotiske pumpen skal brukes, fra en posisjon til hvilken stemplet (23) isolerer kilden av osmotisk fluid fra den semipermeable membran (36) til en posisjon i hvilken stemplet (23) bringer den semipermeable membran (36) i innretning med en omløppassasje (21) hvorved det tilveiebringes fluidkommunikasjon mellom kilde av osmotisk fluid og nevnte semipermeable membran (36).
30
5. Osmotisk pumpe ifølge krav 4,
karakterisert ved at stemplet omfatter en impermeabel flate (26), et ringformet skjørt (27) som henger ned fra flaten og en åpning (34) i skjørtet og i hvilken den semipermeable membranen (36) strekker seg over nevnte åpning (34).
35

6. Osmotisk pumpe ifølge ethvert av de foregående kravene, karakterisert ved at den impermeable bevegbare trykkreagerende innretningen (6) er et stempel .

5 7. Osmotisk pumpe ifølge ethvert av kravene 1-5, karakterisert ved at den impermeable bevegbare trykkreagerende innretningen er en fleksibel membran (58).

10 8. Osmotisk pumpe ifølge ethvert av de foregående kravene, karakterisert ved at den videre omfatter et lagerkammer (28) for lagring av et middel som skal leveres av pumpen eller en del av et slikt middel.

9. Osmotisk pumpe ifølge krav 8, karakterisert ved at lagringskammeret (28) er avtagbart.

15 10. Osmotisk pumpe ifølge krav 8, karakterisert ved at et lagerkammer (51) er anbrakt mellom det osmotiske saltkammer (7) og leveringskammeret (5) og innholdene av lagringskammeret innføres i leveringskammeret når pumpen skal benyttes.

20 11. Osmotisk pumpe ifølge ethvert av de foregående kravene, karakterisert ved at den er aktivert ved lastingen av leveringskammeret (5) med et middel som skal leveres av pumpen eller med en del av et slikt middel.

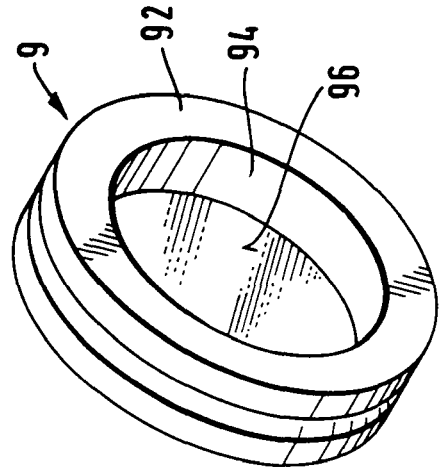
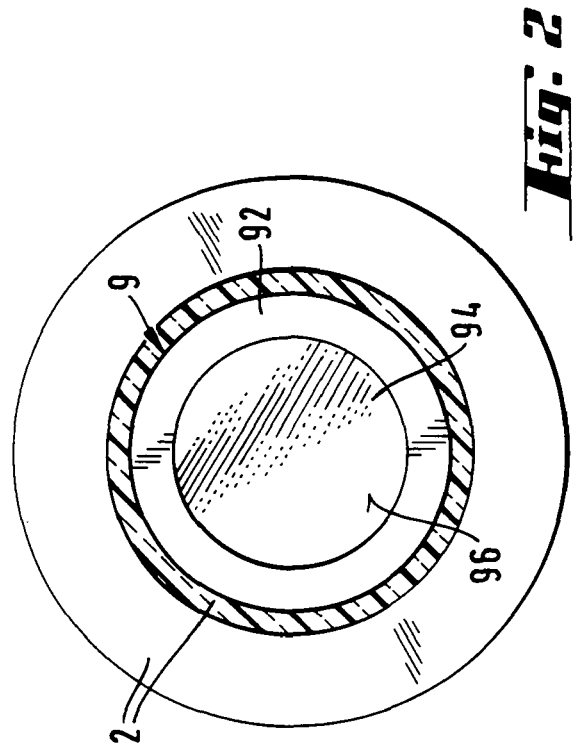
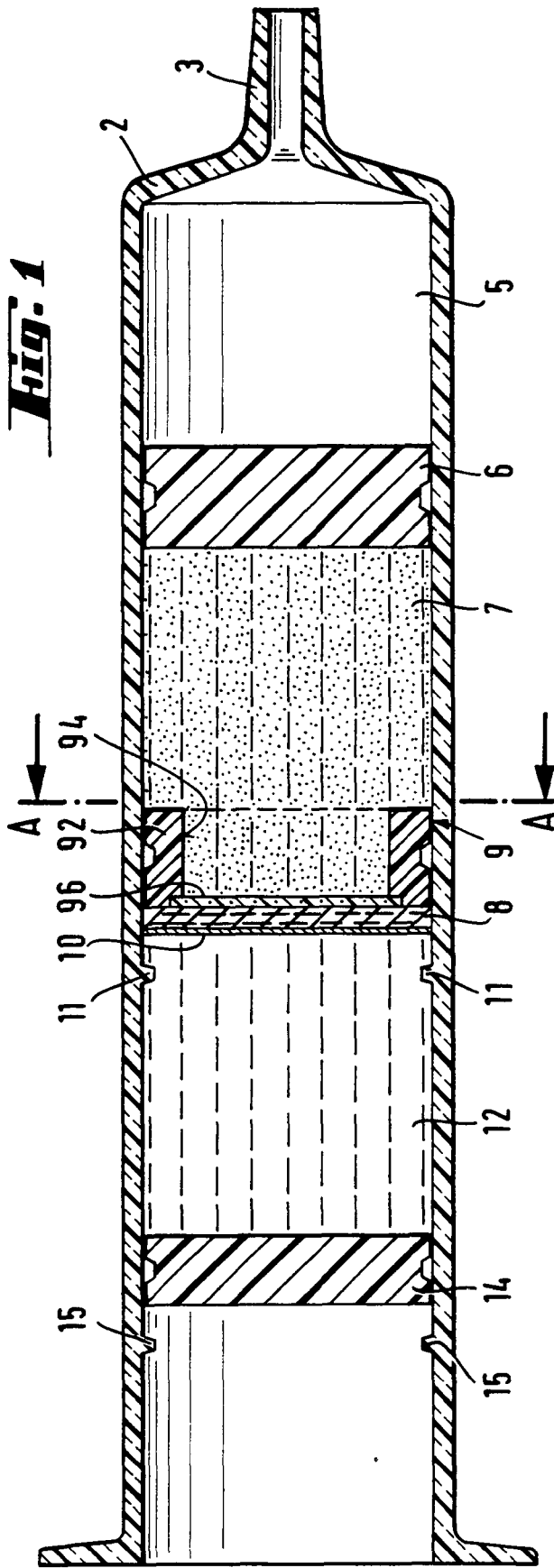
25 12. Osmotisk pumpe ifølge ethvert av kravene 1-10, karakterisert ved at den er aktivert ved bevegelse av en plunger (16).

30 13. Osmotisk pumpe ifølge krav 12, karakterisert ved at plungeren (16) er forbundet til en av de to stemplene mellom hvilke det osmotiske fluidkammeret (12) er anbrakt.

14. Osmotisk pumpe ifølge krav 12 eller 13, karakterisert ved at bevegelsen av plungeren (16) er styrt manuelt.

35 15. Osmotisk pumpe ifølge krav 12 eller 13, karakterisert ved at den videre omfatter låseinnretning (18) for plungeren

og i hvilken plungeren er forspent for å bevege seg ved frigjøring av låseinretningen.



2 / 5

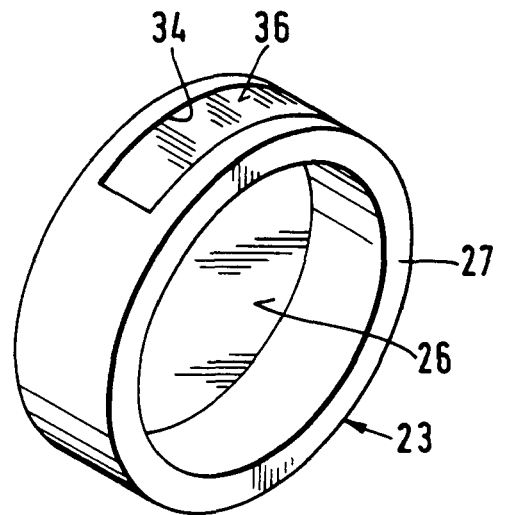
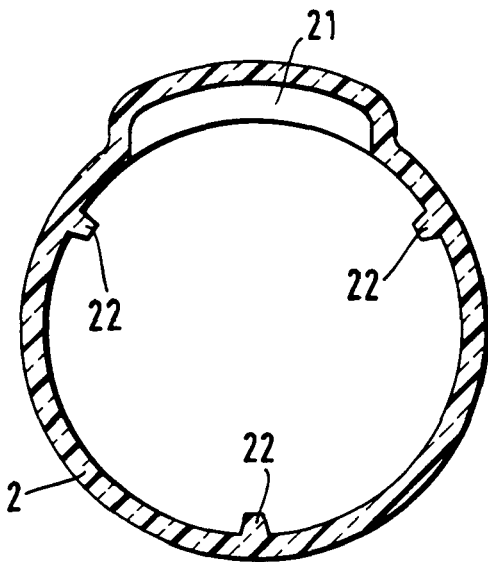
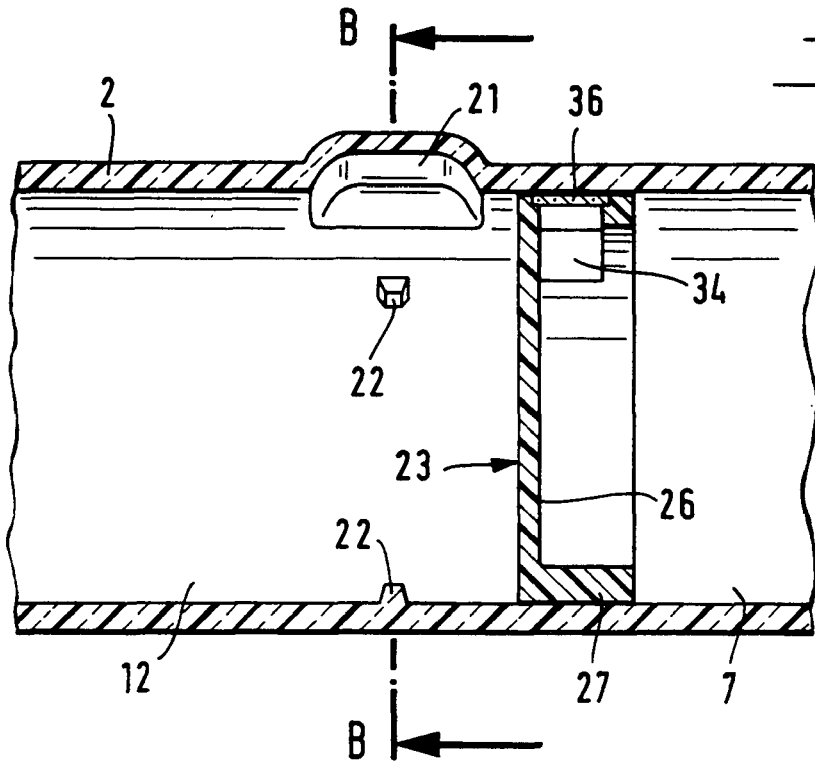


Fig. 7

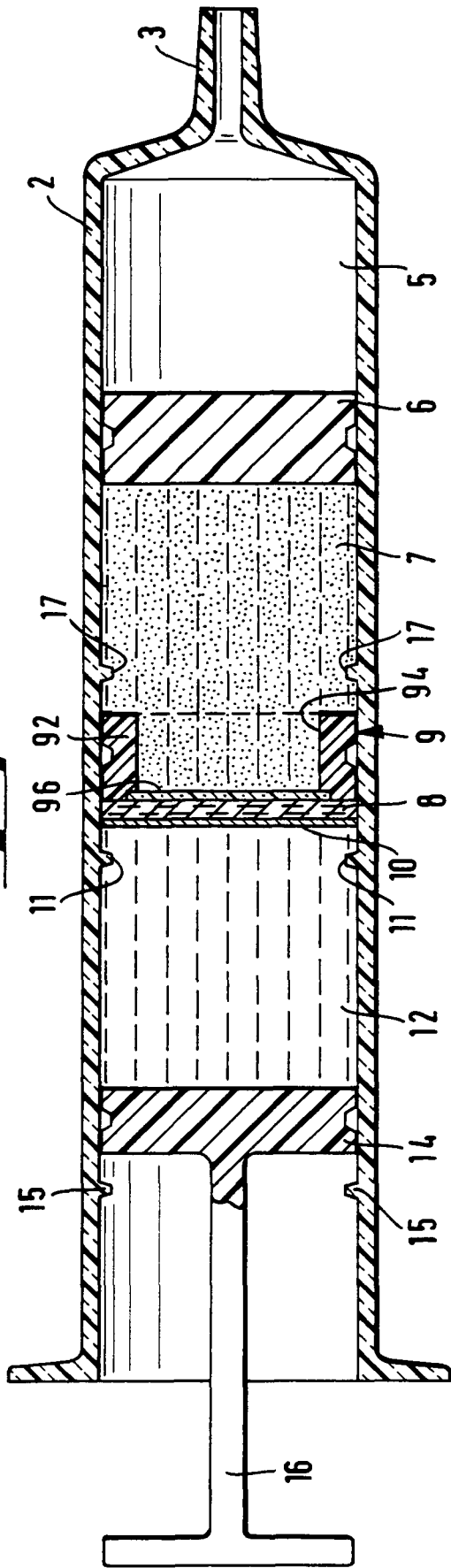


Fig. 8

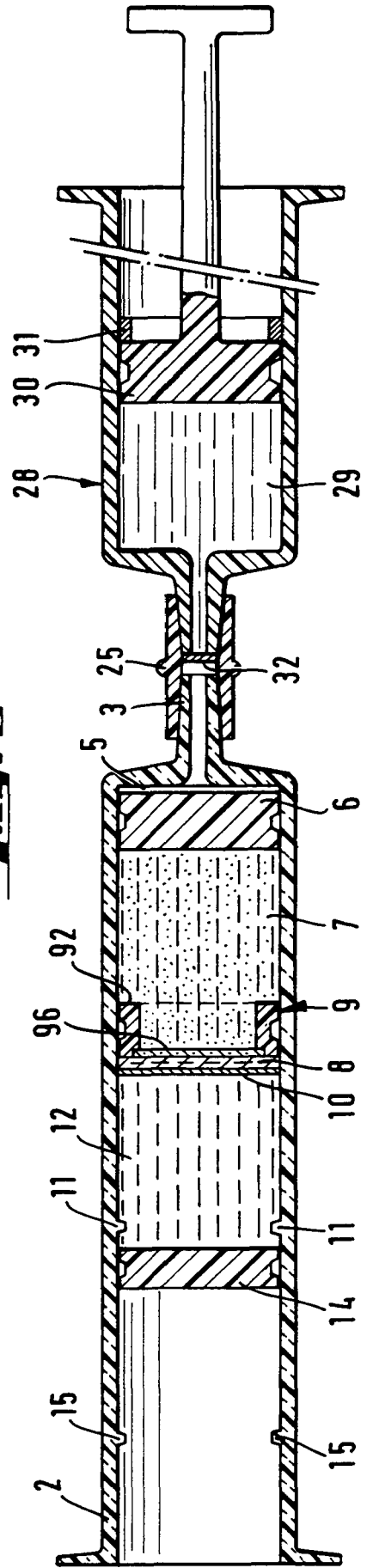


Fig. 9a

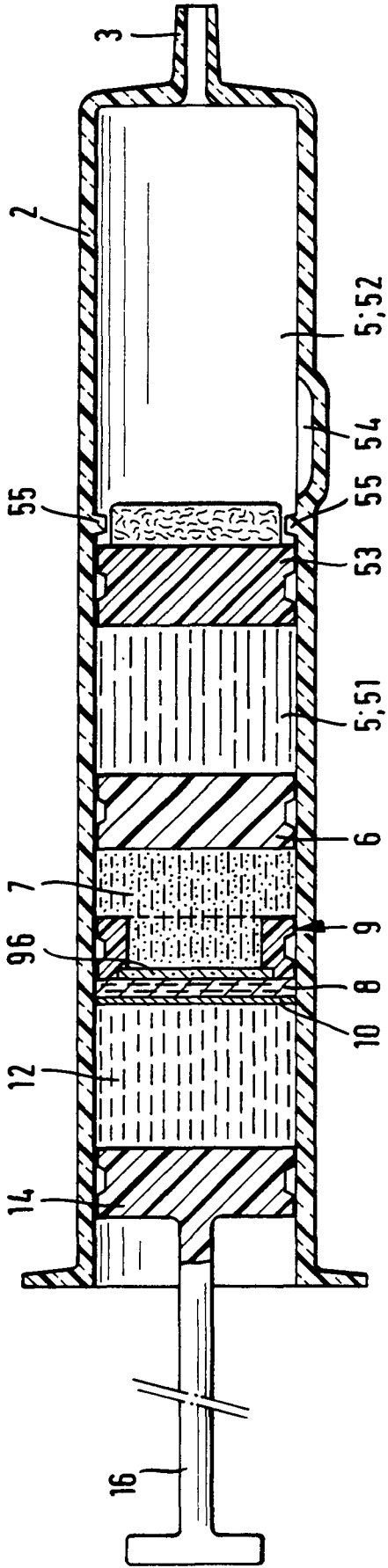


Fig. 9b

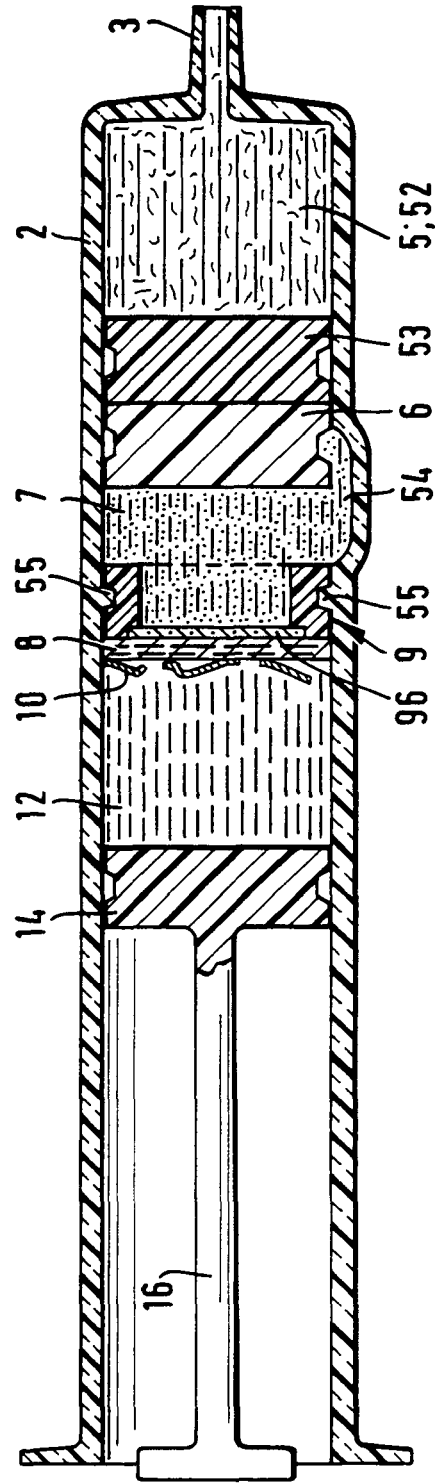


Fig. 10a

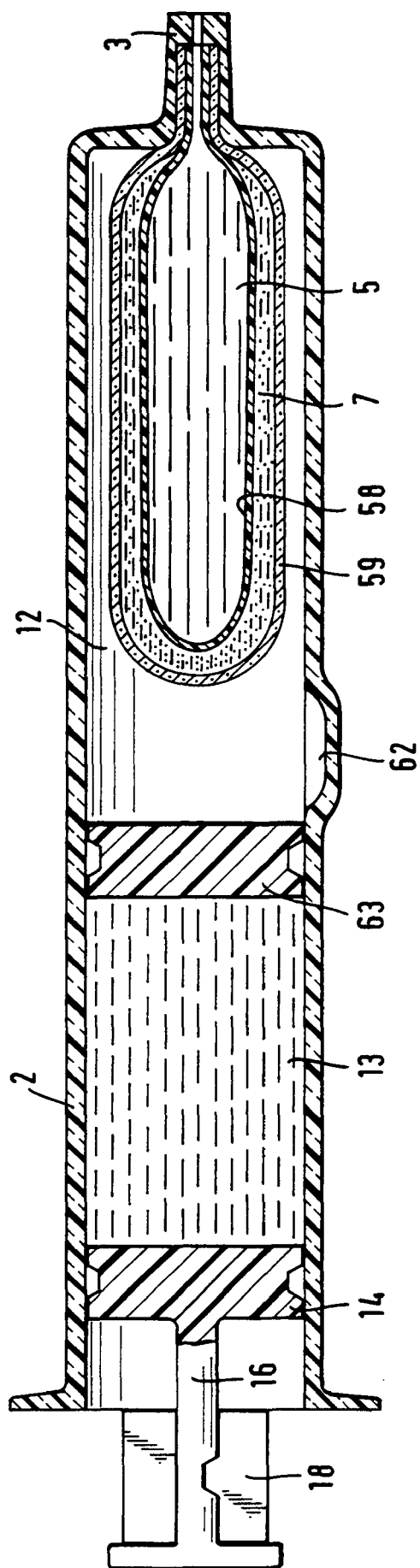


Fig. 10b

