



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 165378

(51) Int. Cl.⁸ A 61 M 37/00

(83)

(21) Patentsøknad nr. **864586**

(22) Inngivelsesdag 18.11.86

(24) Løpedag 18.11.86

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **INDUSTRIKONTAKT ING. O.
ELLINGSEN & CO,**
Kleiva 20,
6900 Florø, NO.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 25.05.87

(44) Utlegningsdag 29.10.90

(72) Oppfinner **OLAV ELLINGSEN, Florø, NO.**

(74) Fullmektig **Gunnar O. Reistad,**
Bryns Patentkontor AS, Oslo.

(30) Prioritet begjært 22.11.85, NO, nr 854668.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **MEDIKAMENTAVGIVENDE INNRETNING FOR
IMPLANTERING I MENNESKEKROPPEN.**

(57) **Sammendrag** Kunstig kjertel for implantasjon i menneske-
kroppen omfattende et medikamentreservoar
beregnet til fra en injeksjonssprøyte å fylles
med en medikamentoppløsning, hvor reservoaret
via en passasje står i forbindelse med et hus
hvis vegg helt eller delvis utgjøres av en
semipermeabel membran som ved osmose bevirker
trykkendringer til utslipp av et medikament.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører en medikamentavgivende innretning for implantering i menneskekroppen, innbefattende et medikamentreservoir, beregnet til fra en injeksjonssprøyte og fylles med en medikamentoppløsning for medikamentdosering i avhengighet av behovet. En slik medikamentavgivende innretning kan benevnes som en kunstig kjertel, for implantering i menneskekroppen på mennesker med en eller annen sykdom som kan behandles/holdes i sjakk med kontinuerlig tilførsel av medikamenter. Eksempel på slik sykdom er sukkersyke hvor injisering av insulin til faste tider er nødvendig for regulering av sykdommen, som anses som uhelbredelig.

Denne sykdom, diabetes mellitus, resulteres idag i det vesentlige med tilførsel av insulin i kroppen med sprøyter. Dette gjør at en pasient med nevnte sykdom, kan holde sykdommen i sjakk, men fordi dagens totale insulinbehov injiseres flere ganger, medfører dette vesentlige ulemper. Pasienten må holde en streng diett som må inntas med jevne mellomrom utover dagen, vanligvis hver tredje time for å holde blodsukkeret innenfor akseptabelt nivå. Da kroppens forbruk av blodsukker påvirkes av flere faktorer, kan det inntre at blodsukkeret blir for lavt, med såkalt "føling" tilstede. Blir følingen for sterk eller langvarig, kan det oppstå hjerneskode. Stiger blodsukkeret for høyt, gjeninntre de samme symptomene som ved uhelbredet sukkersyke, og som kan bli fatale om de får utvikle seg videre. Desuten representerer de såkalte "senvirkningene" av sukkersyke et alvorlig problem. Disse omfatter mellom annet fare for blindhet, problemer med blodårene etc. En pasient med sukkersyke er ellers langt mer utsatt for infeksjonssykdommer enn friske mennesker.

For å forsøke å avhjelpe disse forhold, utføres det omfattende forskning omkring såvel denne som andre medikamentavhengige sykdommer. Det er i den anledning utviklet såkalte "insulinpumper" som en pasient kan feste til kroppen og som via en kanyle blir tilført insulin jevnt utover hele

165378

dagen. Foran et måltid kan insulinmengden økes ved aktive-
ring av pumpen. Det er likeledes konstruert en implanterbar
pumpe som virker etter samme prinsipp, men hvor fyllingen
skjer med en sprøyte, ca. 1 gang pr. uke gjennom huden og en
5 på pumpen anbragt membran. Aktivering av pumpen foran et
måltid kan skje med en ultralydsender. Pumpene har ført til
en vesentlig forbedring av insulintilførselen til pasientene
og bedring av den almene helsetilstanden til de som bruker
disse pumpene.

10 Pumpene er imidlertid ikke noe annet enn en stor sprøyte som
inneholder insulin for flere dagers forbruk. De reguleres
ikke etter det momentane blodsukkeret som er den bestemmende
faktor for insulinbehovet. Videre har de store praktiske
15 ulemper. Pumper som er utvendig festet til kroppen er for
aktive personer svært utsatt for slag, bortrivning o.l., og
krever nitidig stell og skifte av kanylene. Den omtalte
implanterbare pumpe har ikke denne ulempe, men har ingen
regulerende funksjon i forhold til blodsukkeret. Den virker
20 ellers på samme måte som førstnevnte. Når driften foregår
med batteri som energikilde, er det nødvendig med operative
inngrep når batteriet må skiftes.

Det er videre kjent implanterbare medikamentpumper/innret-
25 ninger ifølge US-PS 4 073 292 og 3 923 060. Det førstnevnte
patentsskrift omhandler en implanterbar kunstig bukspytt-
kjertel som regulerer insulintilførselen som en funksjon av
innholdet av sukker i urinen. Registreringen av sukker-
forandringene i urinen skjer fotoelektrisk ved forandringen
30 av lysgjennomgangen i filtrert urin tilsatt Benedict løsning.
Denne utførelse har den ulempe at det må tilføres to væsker
til kroppen, nemlig medikamentet som her er insulin, og en
aktivatorvæske for urinen. Dette er en ulempe for det nevnte
sykdomstilfellet, særlig fordi det må foretas to typer
35 injeksjoner med fare for forveksling mellom de to re-
servoarene, med tilhørende eventuelle fatale konsekvenser.
Dessuten vil filtreringskravet for urinen føre til behov for

utskifting av filteret, noe som i omtalte tilfellet innebærer kirurgiske inngrep. Videre gjelder det at registrering av eventuelt sukkerinnhold i urinen ikke er en tilfredsstillende måte å registrere sukkerinnholdet i blodet på. Dette har sammenheng med at skjer det først utfelling av sukkeret i urinen, så er det allerede alt for høyt i blodet. En slik regulering av sykdommen vil kunne holde blodsukkeret under kontroll, men da på et altfor høyt nivå. Driften av denne kjente innretning skjer forøvrig utelukkende ved hjelp av batteri.

Det sistnevnte patentskrift angir en implanterbar pumpe som i første rekke er ment å benyttes i forbindelse med hjertesykdommer ved at den registrerer forandringer i blodtrykk, elektriske signal i kroppen og kjemiske forandringer i denne. Bortsett fra føleren som registrerer forandringene i blodtrykket, er det ikke angitt hvordan de øvrige parametrene skal registreres, bortsett fra at de kan registreres. Driften av denne innretning foregår også med batteri, forøvrig av en type som er kjent for "pacemakere".

Hensikten med oppfinnelsen er å få frem en medikamentavgivende innretning for implantering i menneskekroppen, hvor man unngår i hver fall en del av de foran skisserte ulemper, og hvor det oppnås stor driftsikkerhet og uavhengighet av spesielle energikilder for drift.

Ifølge oppfinnelsen foreslås det derfor en medikamentavgivende innretning for implantering i menneskekroppen, innbefattende et medikamentreservoar, beregnet til fra en injeksjonssprøyte å fylles med en medikamentoppløsning for medikamentdosering i avhengighet av behovet, kjennetegnet ved at reservoaret via en passasje står i forbindelse med en medikamentavgiver tilknyttet et utløp til kroppen, hvilken medikamentavgiver er tilordnet en membran (kunstig eller naturlig) med et lukket væskevolum mot medikamentavgiveren, hvilken membran registrerer forandringer i den aktuelle

165378

4

kroppsvæskens totale osmolalitet ved osmose (omvendt eller vanlig) gjennom membranet, idet den osmotiske væskefluks som dermed oppstår gjennom membranen påvirker medikamentavgiveren for administrering av medikamentet i samsvar med registrering ut gjennom utløpet.

Ifølge oppfinnelsen kan membranen være en elastisk membran som omgir den som et mykt og absorberende legeme utførte medikamentavgiver, idet det i passasjen er anordnet en tilbakeslagsventil som hindrer tilbakestrømming av medikament til reservoaret.

Membranen kan imidlertid også være formstabil og omslutte medikamentavgiveren som et hus.

En særlig fordelaktig utførelseform av den nye innretning ifølge oppfinnelsen er en hvor den som medikamentavgiveren omgivende hus utførte membran er tilknyttet et kapillarrør som danner den nevnte passasje, idet en fleksibel slange fører fra kapillarrørets ende i huset og til motstående husvegg, og ved at det i den fleksible slange er anordnet en stand med en sentral blindboring som fører ut gjennom husveggen og i sin blindende har forbindelse med en tverrboring som går ut gjennom stangens ytterflate som dekkes av den fleksible slange.

Med oppfinnelsen utnytter man altså forholdene i pasientens kropp, idet den nevnte membran muliggjør reagering på forholdene i kroppen. Membranen virker således som et registreringsmiddel.

Oppfinnelsen skal belyses nærmere i den etterfølgende beskrivelse om noen praktiske utførelseseksempler, under henvisning til tegningene, hvor

fig. 1 rent skjematisk viser oppbyggingen av en medikamentavgivende innretning ifølge oppfinnelsen,

fig. 2 viser et utsnitt av figur 1,

fig. 3 viser et skjematisk snitt gjennom en utførelse med en
5 ikke kompresibel membran,

fig. 4 viser en utførelse hvor man har en naturlig membran,
som representert av veggen i en kroppshulning, og

10 fig. 5 viser en utførelse hvor medikamentavgiveren er noe
modifisert i forhold til den som er vist i fig. 1.

I fig. 1 er det vist en medikamentavgivende innretning
plassert under den menneskelige hud b. Innledningen
15 innbefatter et reservoar d med en gjennombrytbar flate c som
vender mot huden. Reservoalet d står gjennom en slange g i
forbindelse med en medikamentavgiver f, her i form av et
svamplegema med en åpen cellestruktur. I slangen g er det
anordnet en tilbakeslagsventil h. Videre er det også
20 inkorporert en mekanisk sikkerhetsanordning k som virker slik
at den lukker for en væskestrøm gjennom slangen g ved ethvert
fysisk trykk på reservoalet d. Slangen g er forøvrig
dimensjonert med så liten åpning at selv om sikker-
hetsanordningen k skulle svikte, vil friksjonen i væske-
25 strømmen med en trykkpåvirkning av reservoalet d, bremse
væskestrømmen slik at man ikke får overflod av væske til
svampen f.

Svampen f er dekket med en tynn film i, som ved m er trukket
30 ut i en spiss som representerer en enveisåpning, d.v.s. at
væske kan gå ut gjennom spissen, men ikke inn. Rundt
svamplegemaet f er det videre anordnet en membran e i en slik
avstand fra svampen at det mellom den og membranen dannes et
hulrom som er fylt med kroppsvæske med normal osmolalitet.

35 Osmose gjennom membranen e vil øke trykket i volumet mellom
membranen og svamplegemaet f. Medikament som befinner seg i

165378

6

medikamentavgiveren eller svampen f, vil da presses ut gjennom enveisåpningen m og inn i kroppen.

5 Innretningen, d.v.s. reseroaret d fylles før bruk med en medikamentoppløsning. Dette skjer ved hjelp av den i figur 1 antydende injeksjonssprøyte a.

10 I figur 2 er det vist et utsnitt av reservoaret d. Reservoaret er slik at det utvider seg ved påfylling av medikamentoppløsning og klapper sammen når det tømmes. Sammenklappingen kan benyttes til å gi et mekanisk signal om at reservoaret er tomt.

15 I fig. 3 er det vist en utførelse hvor medikamentavgiveren og membranen er endret i forhold til det som er vist og beskrevet foran i forbindelse med figur 1. Et kapillarrør r, som svarer til slangen g, er tilknyttet en ikke kompresibel membran Q. Fra kapillarrøret går det en fleksibel slange S til membranen Q. En stang T er tilknyttet membranen og er forsynt med en utad åpen blindboring U som i sin blindende har forbindelse med en tverrboring V som går ut gjennom stangens ytterflate som dekkes av den fleksible slange S. Blindboringens munning er betegnet med M. Når det skjer væskevandring fra rommet F som omsluttet av membranen Q, som følge av økning av glukoseinnholdet i kroppsvæsken, vil 25 slangen S bule ut som vist med stiplede linjer og tillate insulinutslipp langs denne og ut gjennom tverrboringen V og videre ut gjennom blindboringen U. Ved glukoseminking skjer det motsatte. Det er i denne utførelsesform ikke nødvendig med en tilbakeslagsventil, og forøvrig kan medikamentavgiveren med slangen S utføres flat, som en skive og slangen S erstattes med en sleideventil som åpner og lukker for medikamentstrømmen. 30

35 I fig. 4 er det vist en utførelse hvor et til en slange g knyttet svampegeme f, omgitt av en tynn film i med enveisåpninger m, er anordnet inne i et kroppshulrom, hvor veggen i

kroppshulrommet, her også betegnet med e, virker som membran. Membranen er altså her naturlig, d.v.s. den dannes av en kroppshulning. I slangen g er det som vist i utsnittet, anordnet en tilbakeslagsventil h.

Fig. 5 viser en utførelse hvor en ikke kompresibel semi-permiabel membran e danner en halvkule over et svampegeme f. En tynn film i danner et "lokk" mellom den halvkuleformede membran og svampen. Forøvrig er det rundt svampen f anordnet et hylster med enveisåpninger m, slik at væskestrømmen her bare kan gå i en retning, nemlig ut fra svampen. Forøvrig er innretningen som i figur 1.

Den medikamentavgivende innretning ifølge oppfinnelsen virker på den måten at etter implanteringen vil det rundt membranen danne seg en kroppsvæske som beskyttelse. Rundt svampegemet befinner det seg kroppsvæske og det vil til å begynne med være osmotisk likevekt mellom væsken på utsiden og innsiden av membranen. Sammensetningen av kroppsvæsken på utsiden av membranen vil variere som funksjon av det sykdomsbilde som er tilstede. For sukkersyke vil dette gi seg utslag i at glykoseinnholdet i væsken øker i takt med blodsukkeret. Ved øking av glykosen i kroppsvæsken rundt membranen, oppstår det en osmotisk trykkdifferanse mellom kroppsvæsken utenfor membranen og væsken i mellomrommet mellom svampen og membranen. Trykkøkningen fører til en presspåvirkning av svampen. Insulin som har trukket inn i svampen gjennom slangen g, vil da presses ut i kroppen gjennom enveisåpningen m. Tilbakeslagsventilen h hindrer at insulinet presses tilbake i reservoiret d. Når glykoseinnholdet utenfor membranen minker som følge av at insulinet fører til reduksjon av glykoseinnholdet i kroppsvæsken, vil det motsatte skje, nemlig at sukkermolekylene vandrer ut av mellomrommet slik at det der blir et undertrykk som fører til utvidelse av svampen og ny inntrekking av insulin i denne. Utførelsen i figur 3 virker forsåvidt på samme måte, bare med den forskjell at den baserer seg på en væskevandring ut fra

rommet F, noe som skjer ved økning av glukoseinnholdet i kroppsvæsken. Slangen S vil da bule seg ut og insulin vil da kunne gå ut gjennom boringene v og U og ut igjennom åpningen M. Det er her ikke nødvendig med noen tilbakeslagsventil.

5

I figur 4 vil det i kroppshulningen, innenfor den naturlige membranen e, være en væskeansamling. Trykkendringer vil påvirke den av hinnen i omgitte svamp f. Ved økning av glykosen i kroppen, vil denne først vandre inn i den lukkede væskeansamling. Det vil der da dannes et overtrykk i forhold til trykket i svampen, som vil klemmes sammen. Ved sammenklemmingen presses det insulin (eller andre medikamenter) ut gjennom enveisåpningene m. Når så trykket avtar, vil svampen utvides og suge ny insulin fra reservoaret.

15

Ved utførelsen i figur 5 vil en trykkpåvirkning skje på filmen eller hinnen i, som adskiller membranen e og svampen f. Ved trykkøkning vil insulinet presses ut gjennom enveisåpningene m.

20

Injiseringen av medikamentet skjer ved oppfinnelsen analogt med kroppens egne funksjoner, nemlig ved at den gir et signal til den angjeldende kjertel om å forsyne kroppen med medikament. I det beskrevne tilfellet er kjertelen pancreas og medikamentet insulin. Foruten anvendelse til omtale insulininjeksjoner, kan oppfinnelsen også benyttes til injisering av andre typer flytende medisiner som er avhengige av visse forandringer i sammensetning i blodet, for eksempel kolesterolinnholdet.

30

35

P a t e n t k r a v

1.

Medikamentavgivende innretning for implantering i menneske-
kroppen, innbefattende et medikamentreservoar (d), beregnet
5 til fra en injeksjonssprøyte (a) å fylles med en medika-
mentoppløsning for medikamentdosering i avhengighet av
behovet, k a r a k t e r i s e r t v e d at reservoaret
(d) via en passasje (g) står i forbindelse med en medikament-
avgiver (f;S), tilknyttet et utløp (m;M) til kroppen, hvilken
10 medikamentavgiver er tilordnet en membran (e;Q) (kunstig
eller naturlig) med et lukket væskevolum mot medikament-
avgiveren, hvilken membran registrerer forandringer i den
aktuelle kroppsvæskens totalosmolalitet ved osmose (omvendt
eller vanlig) gjennom membranen, idet den osmotiske væs-
15 kefluks som dermed oppstår gjennom membranen påvirker
medikamentavgiveren for administrering av medikamentet i
samsvar med registreringen ut gjennom utløpet.

2.

20 Medikamentavgivende innretning ifølge krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at membranen er en elastisk membran
(e) som omgir den som et mykt og absorberende legeme utførte
medikamentavgiver (f), idet det i passasjen (g) er anordnet
en tilbakeslagsventil (h) som hindrer tilbakestrømming av
25 medikament til reservoaret (d).

3.

Medikamentavgivende innretning ifølge krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at membranen (Q) er formstabil og
30 omslutter medikamentavgiveren (S) som et hus.

4.

Medikamentavgivende innretning ifølge krav 3, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den som et medikamentavgiveren
35 (S) omgivende hus utførte membran (Q) er tilknyttet et
kapillarrør (R) som danner den nevnte passasje, idet en
fleksibel slange (S) fører fra kapillarrørets ende i huset og

165378

10

til motstående husvegg, og ved at det i den fleksible slange
(S) er anordnet en stang (T) med en sentral blindboring (U)
som fører ut gjennom husveggen og i sin blindende har
forbindelse med en tverrboring (V) som går ut gjennom
5 stangens ytterflate som dekkes av den fleksible slange (S).

10

15

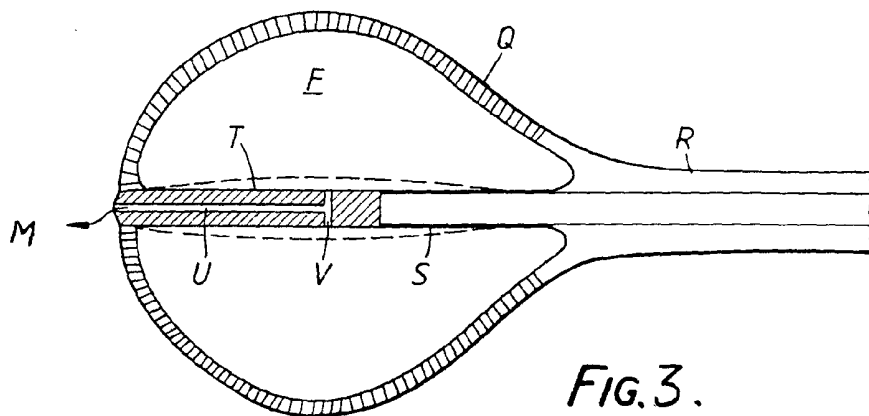
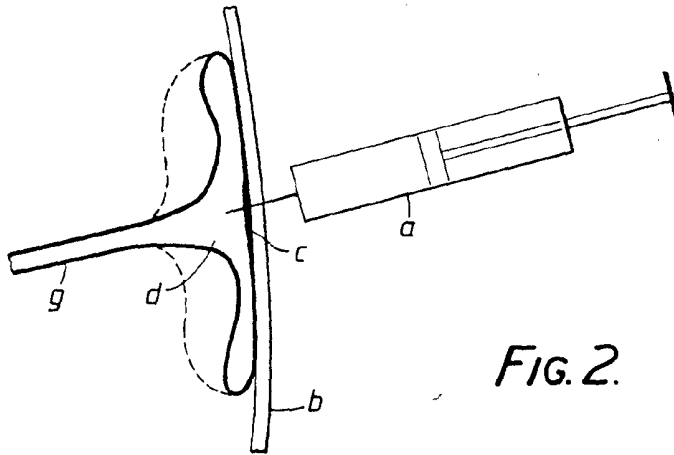
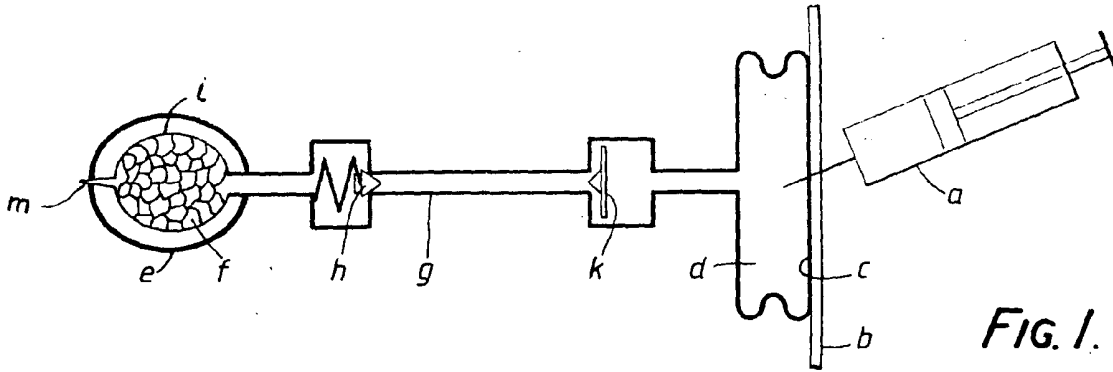
20

25

30

35

165378



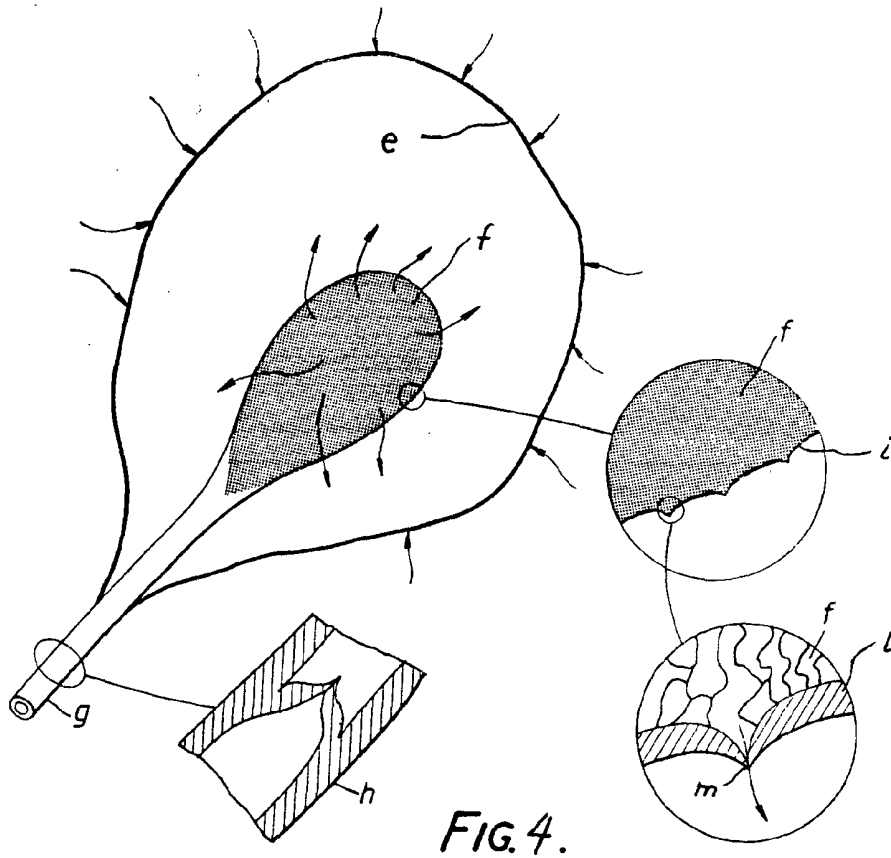


FIG. 4.

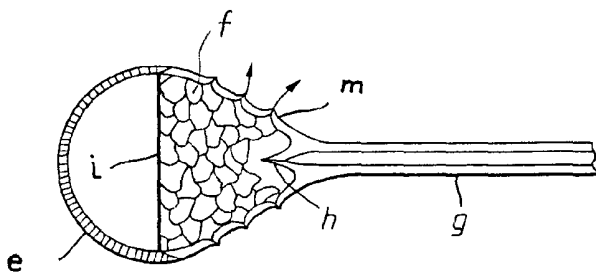


FIG. 5.