(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 891430 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 891430

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 9/22
A61K 9/28
A61K 9/52
A61M 31/00
A61D 7/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.03.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.03.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.09.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.03.1988 US 173209

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **ALZA Corporation,** 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Eckenhoff, James B.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Magruder, Judy A.,** Mountain View, CA 94043, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Cortese, Richard,** Los Gatos, CA 95030, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Wright, Jeremy C.,** Los Altos, CA 94024, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • **Peery, John R.,** Palo Alto, CA 94306, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Välikappale nesteherkän lääkkeen suojaamiseksi ja annostelemiseksi
Medel för att skydda och dosera ett vätskekänsligt läkemedel

Laite nesteelle herkän lääkeaineen suojelemiseen ja annosteluun

Tämä keksintö liittyy uuteen ja ainutlaatuiseen annostelulaitteeseen. Yksityiskohtaisemmin keksintö liittyy annostelulaitteeseen, joka käsittää nesteen kululle permeabiilin seinämän, joka ympäröi sisäistä onteloa. Ontelo 1 sisältää biologisesti käytettävissä olevaa ja biologisesti yhteensopivaa hyödyllistä lääkeainekoostumusta, ja laitteiston 2 lääkeaineen suojelemiseksi biologisilta nesteiltä, ja laitteiston 3 lääkeaineen annostelemiseksi ontelosta. Seinämän läpi kulkeva kulkutie yhdistää laitteen ulkopuolen onteloon lääkeainekoostumuksen syöttämiseksi annostelulaitteesta.

Laitteet hyödyllisen aineen, kuten lääkkeen, syöttämiseen käytössä olevaan nesteympäristöön ovat alalla tunnettuja. Esimerkiksi US patentissa 3 845 770, myönnetty Theeuwesille ja Higuchille, ja US patentissa 3 916 899, myönnetty samoille hakijoille, on käsitelty osmoottista laitetta, joka käsittää hyödyllistä ainetta sisältävän osaston, jota ympäröi semipermeabiili seinämä. Seinämä on permeabiili ulkoiselle nesteelle ja siinä on kulkutie seinämän läpi hyödyllisen aineen syöttämiseksi laitteesta. Nämä laitteet vapauttavat hyödyllisen aineen nesteen imeytyessä seinämän läpi osastoon nopeudella, joka määräytyy seinämän permeabiliteetin ja seinämän poikki olevan osmoottisen paineen gradientin perusteella, ja lopputuloksena on laitteen kulkutien läpi syötetyn hyödyllisen aineen vesiliuos. Nämä laitteet ovat erityisen tehokkaita syöttämään hyodyllistä ainetta, joka on liukeneva vesiliuokseen, jolla on osmoottisen paineen gradientti nestettä kohti seinämän poikki. Laitteet ovat myös tehokkaita syöttämään hyödyllistä ainetta sekoitettuna osmoottisesti tehokkaaseen liukenevaan aineeseen, joka on nesteeseen liukeneva, ja jolla on osmoottisen paineen gradientti seinämän poikki vesiliuosta vasten.

Merkittävä parannus osmoottisiin laitteisiin farmaseut-

tisessa annosteluteknikassa esitettiin Theeuwesin keksinnössä US patenteissa 4 111 202, 4 111 203 ja 4 203 439. Näissä patenteissa laitteen annostelukinetiikkaa parannettiin annostelemalla osittain vesiliuokseen liukenevaa hyödyllistä ainetta. Kinetiikkaa parannettiin valmistamalla laite, jossa on hyödyllisen aineen osasto ja osmoottinen osasto erotettuna kalvolla. Laitteet annostelevat hyödyllisen aineen nesteen imeytyessä seinämän läpi osmoottisen aineen osastoon muodostaen liuoksen, joka siirtää kalvoa ja toimii aikaanpanevana voimana. Tämä aikaanpaneva voima työntää hyödyllisen aineen laitteesta kulkutien kautta.

Osmoottisissa jakelulaitteissa tehtiin uraauurtavaa kehitystä Cortesen ja Theeuwesin US patentissa 4 327 725 ja Wongin, Barclayn, Detersin ja Theeuwesin US patentissa 4 612 008. Näissä patenteissa esitetyt osmoottiset laitteet käsittävät osastoa ympäröivän semipermeabiilin seinämän. Osasto sisältää hyödyllisen aineen koostumuksen ja laajenevan hydrogeelin. Käytössä neste imeytyy osastoon, missä se joutuu kosketuksiin hyödyllisen aineen koostumuksen kanssa muodostaen näin annosteltavan koostumuksen, joka joutuu kosketuksiin hydrogeelin kanssa saaden sen laajenemaan ja työntämään annosteltavan koostumuksen laitteesta.

Yllä esitetyissä patenteissa kuvatut annostelulaitteet toimivat onnistuneesti niiden käyttötarkoituksessa ja ne annostelevat useita vaikeasti annosteltavia hyödyllisiä aineita niiden suunniteltuun vaikutukseen. Nyt on havaittu, että niiden käyttö on rajoitettua, koska hyödylliset aineet, jotka ovat herkkiä biologisille vesiliuoksille tai muille annostelulaitteen ulkopuolisille nesteille, voivat vahingoittua nesteen imeytyessä osastoon, jossa neste joutuu kosketuksiin hyödyllisen aineen kanssa laitteen käytön yhteydessä. Esimerkkejä tälläisistä herkistä aineista ovat muunmuassa proteiinit ja peptiidit.

Annosteluun perehtyneet arvostavat sitä, että annostelulaite on varustettu niin, että sillä voi annostella vesiliuoksille herkkiä hyödyllisiä aineita halutulla nopeudella.

tällainen laite olisi arvokas ja edustaisi kehitystä annostelutekniikassa. Samoin olisi suuresti arvostettua annostelutekniikkaan perehtyneiden keskuudessa, jos annostelulaite olisi varustettu laitteistolla, joka suojaisi vedelle herkkää hyödyllistä ainetta, ja jollainen laite omaisi termodynaamisen kyvyn annostella suojattua hyödyllistä ainetta halutulla nopeudella. tälläiselle laitteelle olisi käytännön sovellutuksia ihmis- ja eläinlääketieteen alueilla.

Vastaavasti tämän keksinnön ensisijaisena tarkoituksena on tarjota annostelulaite hyödyllisen aineen annosteluun ja annostelulaite, joka ylittää aikaisempaan tekniikkaan liittyvät rajoitukset.

Toinen tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka voidaan valmistaa standardi valmistustekniikalla eri kokoisina, muotoisina ja näköisinä, jotka edustavat edelleen parannusta ja kehitystä annostelutekniikassa.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, jolla voidaan annostella paikan päällä hyödyllistä ainetta kuten lääkettä, jota on vaikea annostella, ja jota nyt voidaan laitteella annostella terapeuttisesti tehokkaita määriä.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka käsittää tavan suojata hyödyllistä ainetta, kuten lääkettä, vesimäisiltä nesteiltä.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka käsittää tavan suojata vedelle herkkää hyödyllistä ainetta vesiliuoksilta, ja tavan annostella hyödyllistä ainetta käyttöympäristöön, mikä voi olla vesimäistä.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka käsittää tavan varastoida ja suojata bioaktiivista hyödyllistä ainetta, joka on formuloitu biologisesti yhteensopivaksi koostumukseksi sen oloaikana annostelulait-

teessa.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka käsittää tavan suojata hyödyllisen aineen formulointia käyttöympäristössä olevalta nesteeltä, ja tavan annostella hyödyllisen aineen formulointi laitteesta.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka käsittää tavan hyödyllisen aineen suurelle lataukselle ollen melkein vapaa inaktivaatiosta laitteessa ollessaan, ja tavan annostella hyödyllistä ainetta halutulla nopeudella ja jatkuvasti hyödyllisen aineen vastaanottoajan yli.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka valmistetaan osmoottisena terapeuttisena laitteena, joka voi hoitaa täydellisen farmaseuttisen hoitotavan annostelun käsittäen hyödyllisen aineen annostelun halutulla nopeudella ja jatkuvana tietyn ajanjakson, jonka käyttö vaatii väliintuloa vain hoidon alussa ja mahdollisesti sen lopettamisessa.

Vielä eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka on valmistettu osmoottisena laitteena, joka on kykenevä annostelemaan hyödyllistä lääkettä laajalla annostelunopeuden alueella, joka on ennalta määritetyn lääkkeen vapautumisajan ja biologisen vastaanottoajan mukainen.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota osmoottinen laite, joka on hyödyllinen annosteltaessa lääkettä, jota on vaikea annostella ja voidaan annostella alistetulla laitteella merkittävillä terapeuttisilla nopeuksilla ajan yli.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota laite, jolla voidaan annostella lääkettä eläimeen, kuten karjaan, sikoihin ja possuihin, ajan yli.

Vielä eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota osmoottinen laite, joka käsittää osaston, jossa on lääkettä suojattuna käyttöympäristön nesteeltä, ja laajeneva syöttöosa, joka toimii pienentäen lääkkeen varaamaa tilavuutta annostellen täten lääkkeen laitteesta halutulla nopeudella ajan yli.

Vielä eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota osmoottinen laite, jolla on osasto sisältäen nesteelle herkkää lääkettä suojattuna käyttöympäristön nesteeltä, ja hydrogeelistä tehty laajeneva syöttöosa, ja hydrogeeli voi jatkuvasti kasvattaa tilavuuttaan ja saada aikaan voiman, joka vastaavasti pienentää lääkkeen varaamaa tilavuutta lääkkeen annostelemiseksi laitteesta.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka annostelee yksikköannoksen määrän lääkettä lämminveriseen eläimeen, kuten märehtijään, sikaan ja possuihin, ja mikä annostelulaite voidaan tehdä muodoltaan, kooltaan ja sovellutukseltaan istukkaaksi, joka voidaan istuttaa eläimen lihaskudokseen.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota lääkkeen annostelulaite, joka on istutettavissa, on kooltaan ja muodoltaan sopiva sallien helpon asennuksen putkipistimen onteloon ja samanlaisiin istutus- tai injektioinstrumentteihin, joiden mitat ovat rajoitetut, ja eivät näin tuota merkittävää tuskaa ja epämukavuutta vastaanottavalle eläimelle.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka on muotoiltu päistään kartiomaiseksi tai pyöreäksi vähentämään tarvittavaa voimaa laitteen työntämiseksi istukkaan vastaanottavaan paikkaan vähentäen näin kudosta kohtaavaa vahinkoa ja annostelulaitetta kohtaavaa vahinkoa ja parantaen istutusprosessia.

Eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota annostelulaite, joka käsittää kartiomaiset tai pyöreät päät, jotta tuloksena on paremmin suunniteltu laite kestämään pumppauksen aikana laitteen sisällä kohoavat sisäiset paineet, muotoilun

ollessa arvokas laitteen annostellessa korkeaviskositeettisia koostumuksia, jotka muodostavat korkeampia paineita pumppauksen aikana annetuilla virtausnopeuksilla ja poistuvat määräkokoa olevista tunneleista.

Muut tarkoitukset, ominaisuudet ja edut keksinnöstä selviävät paremmin annostelutekniikkaan perehtyneille seuraavista yksityiskohtaisista erittelyistä, jotka ovat yhteydessä liittyviin patenttivaatimuksiin.

Piirrustuskuvat, jotka eivät ole piirretty mittakaavaan, mutta ovat esitetty kuvaamaan keksinnön eri toteutustapoja. Piirrustuskuvat ovat seuraavat:

Kuvio 1a on keksinnön tarjoama annostelulaite hyödyllisen aineen annostelemiseksi käyttöympäristön nesteeseen;

Kuvio 1b on keksinnön tarjoama annostelulaite hyödyllisen aineen formuloinnin annostelemiseksi, annostelulaitteen ollessa samanlainen kuvion 1a annostelulaitteen kanssa paitsi annostelulaitteen pohja on muotoiltu kupolimaiseksi;

Kuvio 2a on kuvion 1a mukaisen annostelulaitteen leikkauskuva kuvaten yhtä keksinnön rakennetta;

Kuvio 2b on kuvion 2a mukaisen annostelulaitteen leikkauskuva paitsi, että pää on muotoiltu puolipallon muotoiseksi;

Kuvio 3 on kuvion 1a mukaisen annostelulaitteen leikkauskuva, joka kuvaa erästä keksinnön rakennetta;

Kuvio 4 on leikkauskuva annostelulaitteesta kuvaten laitetta, jonka ulkokuori on yhteydessä keskelle sijoitetun seinämän kanssa;

Kuvio 5 on kuvion 4 mukaisen annostelulaitteen leikkauskuva kuvaten keksinnön rakennetta, missä laite käsittää ensimmäisen ja toisen koostumuksen väliin sijoitetun nesteen kululle ei-permeabiilin kerroksen;

Kuvio 6 on graafinen esitys vapautumismalleista keksinnön tarjoamalle sarjalle annostelulaitteita.

Kuvioissa ja erittelyssä ovat samat osat tunnistettavissa samoiksi osiksi. Aikaisemmin erittelyssä ja kuvioiden selityksessä esiintyneet termit, aivan kuten niiden rakenteet, selitetään paremmin muualla selvityksessä.

Tarkastelemme nyt yksityiskohtaisesti piirrustuksia, jotka ovat esimerkkejä keksinnön tarjoamista erilaisista annostelulaitteista, ja joita esimerkkejä ei saa tulkita rajoittaviksi. Yksi esimerkki annostelulaitteesta on nähtävissä kuviossa 1a ja kuviossa 1b merkittynä numerolla 10. Kuviossa 1a annostelulaite 10 käsittää seinämästä 12 muodostetun rungon 11, mikä seinämä 12 ympäröi ja määrittelee sisäisen ontelon, jota ei ole nähtävissä kuviossa 1a. Terapeuttinen annostelulaite 10 käsittää ainakin yhden kulkutien 13, merkittynä osittaisena reikänä, hyödyllisen aineen formulaation annostelemiseksi annostelulaitteesta 10. Kuviossa 1b annostelulaite 10 käsittää rungon 11 käsittäen seinämän 12, mikä seinämä ympäröi ja muodostaa sisäisen ontelon, jota ei ole nähtävissä kuviossa 1b. Annostelulaite 10 käsittää ainakin yhden kulkutien 13 hyödyllisen aineen formulaation annostelemiseksi annostelulaitteesta 10. Kuviossa 1b annostelulaite 10 käsittää puolipallon muotoisen pään 8 ja samanlaisen etupään 9 auttamaan annostelulaitteen 10 asettamisessa isäntäeläimeen. Rakenteessa, jota ei ole nähtävissä, laite 10 voidaan valmistaa pannulla, jolla on tasaiset päät 8 ja 9.

Kuviot 2a ja 2b esittävät leikkauskuvaa kuvion 1a annostelulaitteesta 10 ja kuvion 1b laitteesta 10 läpi 2-2:n. Kuvion 2a terapeuttinen annostelulaite 10 käsittää rungon 11, seinämän 12, etupään 9, takapään 8 ja kulkutien 13. Seinämä 12 ympäröi ja määrittelee sisäisen ontelon 14, määritelty myös sisäiseksi osastoksi 14. Nykyään suositeltavassa rakenteessa seinämä 12 on muodostettu ainakin osittain semipermeabiilista seinämästä, joka muodostaa koostumuksen,

joka on permeabiili nesteelle ja melkein ei-permeabiili hyödylliselle aineelle ja muille annostelulaitteen 10 sisältämille aineosasille. Vaihtoehtoisesti seinämä 12 käsittää lisäseinämän, joka muodostuu koostumuksista kuten polymeerisista tavoista lisätä tai vähentää seinämän 12 permeabiliteettia nesteelle, ja plastillisaattoristä, joka antaa seinämälle 12 joustavuutta ja työstettävyyttä. Seinämä 12 on myrkytön ja se säilyttää fysikaalisen ja kemiallisen eheytensä, toisin sanoen seinämä 12 ei kulu annostelujakson aikana.

Ontelo 14 sisältää ensimmäisen koostumuksen, joka käsittää hyödyllisen aineen 15 pisteillä merkittynä, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän biologisesti yhteensopivan kantajan 16 aaltoviivoilla merkittynä. Ontelo 14 sisältää edelleen toisen koostumuksen, joka käsittää laajenevan ajo-osan 17 pystysuorilla viivoilla merkittynä, ja haluttaessa osmoottisen aineen 18 pisteillä merkittynä homogeenisesti tai heterogeenisesti keinoon 17 sekoitettuna. Kuvatussa rakenteessa ensimmäinen koostumus käsittää hyödyllisen aineen 15 ja farmaseuttisesti hyväksyttävän biologisesti yhteensopivan kantajan 16, ja toinen koostumus käsittää laajenevan ajo-osan 17, jotka ovat kerrostuneesti kosketuksissa jokaisen koostumuksen kosketuspinnan välityksellä. Sekä ensimmäinen koostumus että toinen koostumus yleensä ovat siten muotoiltuja, että ne alunperin vastaavat ontelon 14 sisäistä muotoa.

Ontelo 14 sisältää myös tavan 19 olennaisesti suojata hyödyllistä ainetta 15, joka on herkkä ulkopuolella sijaitsevalle käyttöympäristön nesteelle. Tapa 19 käsittää aineen, joka on olennaisesti ei-permeabiili nesteelle ja se estää seinämän 12 läpi tulevan nesteen pääsyn onteloon 14 alueella, joka on suojattu tavalla 19. Kuvatussa rakenteessa tapa 19 on kosketuksissa seinämän 12 sisäpinnan kanssa. Tapa 19 on suunniteltu ja sovellettu eräässä rakenteessa hihaksi tai sisäiseksi vuoreksi ja se on kosketuksissa ja peittää sisäpinnan, joka alunperin on ensimmäisen koostumuksen vastaama. Eräässä toisessa rakenteessa tapa 19 on

pinnoite, joka käsittää vesimäisille ja biologisille nesteille olennaisesti ei-permeabiilin koostumuksen. Seinämän 12 sisäpinnalle pinnoitteena levitettävä tapa 19 peittää hyödyllisen aineen koostumuksen varaaman sisäpinnan.

Annostelulaite 10 käsittää ainakin yhden kulkutien tai enemmän kuin yhden kulkutien, sisäisen osaston 14 liittämiseksi laitteen 10 ulkokuoreen kulkutie 13 jatkuu seinämän 12 ja tavan 19 läpi hyödyllisen aineen koostumuksen 15 annostelemiseksi sisäisestä ontelosta 14.

Kuvio 2b esittää annostelulaitetta 10 pitkittäin halkaistuna. Kuvion 2b laite 10 käsittää rungon 11, seinämän 12, ontelon 14, kulkutien 13, etupään 9 ja takapään 8. Etupää 9 ja takapää 8 voivat olla kaksoispuolipalloja, kaksoiskartioita tai vastaavasti muotoiltuja päitä. Vaihtoehtoisesti etupää 9 ja takapää 8 voivat olla tasaisia. Laite 10 voi käsittää myös sekalaisia päitä, kuten puolipallomaisen etupään 9 ja tasaisen takapään 8. Kuvion 2b laite 10 käsittää myös ensimmäisen koostumuksen 15, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan 16, laajenevan ajotavan 17, haluttaessa osmoottisen aineen 18 ja nesteeltä suojaavan tavan 19.

Kuvio 3 on leikkauskuva annostelulaitteesta 10 esittäen erään keksinnön tarjoaman rakenteen. Kuviossa 3 annostelulaite 10 käsittää rungon 11 käsittäen seinämän 12, joka ympäröi osaston 14. Osasto 14 käsittää ensimmäisen koostumuksen ja toisen koostumuksen. Ensimmäinen koostumus käsittää hyödyllisen aineen 15 ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan 16, ja toinen koostumus käsittää ajotavan 17 ja haluttaessa osmoottisesti tehokkaan liukenevan aineen 18. Osasto 14 sisältää myös tavan 19, joka ympäröi ensimmäistä koostumusta, mikä tapa 19 estää ulkopuolisen nesteen pääsyn ensimmäiseen koostumukseen. Tapa 19 on valittu ryhmästä, joka sisältää nesteelle ei-permeabiilin vuorauksen ja nesteelle ei-permeabiilin pinnoitteen. Ainakin yksi kulkutie 13 yhdistää laitteen 10 ulkopuolen ensimmäiseen koostumukseen hyödyllisen aineen 15 annostelemiseksi biologiseen vastaanottopaikkaan. Kuviossa 3 nähtävä annoste-

lulaite 10 käsittää lisäksi kerroksen 20, joka on asetettu ensimmäisen koostumuksen ja toisen koostumuksen väliin. Kerros 20 käsittää koostumuksen, joka on olennaisesti ei-permeabiili nesteelle, ja joka toimii estäen toisessa koostumuksessa olevan nesteen pääsyn ensimmäiseen koostumukseen. Kerros 20 toimii myös varmistaen toisen koostumuksen synnyttämien laajenevien ajovoimien kohdistumisen suoraan ensimmäistä koostumusta kohti. Käytännössä toisen koostumuksen laajentuessa se työntyy vasten kerrosta 20, joka liukuu pitkin tapaa 19 kohti kulkutietä 13 maksimoiden hyödyllisen aineen 15 annostelun läpi kulkutien 13 biologiseen käyttöympäristöön, kuten maatalouskarjaan.

Kuvio 4 on leikkauskuva annostelulaitteesta 10 esittäen erään keksinnön tarjoaman rakenteen. Kuviossa 4 annostelulaite 10 käsittää rungon 11, mikä runko 11 käsittää seinämän 12, joka ympäröi osastoa 14, joka sisältää ensimmäisen koostumuksen ja toisen koostumuksen. Ensimmäinen koostumus käsittää hyödyllisen aineen 15 ja farmaseuttisesti biologisesti hyväksyttävissä olevan, ei myrkyllisen kantajan 16 hyödylliselle aineelle 15. Toinen koostumus käsittää hydrofiilisen ajotavan 17 ja haluttaessa osmoottisesti tehokkaan yhdisteen 18, joka tunnetaan myös osmagenttina. Osasto 14 sisältää myös tavan 19, joka on muodostettu aineesta, joka on hyvin vähän permeabiili tai ei ollenkaan nesteelle, ja mikä tapa 19 ympäröi ensimmäistä koostumusta. Kulkutie 13 yhdistää laitteen 10 ulkopuolen osastoon 14 hyödyllisen aineen 15 annostelemiseksi biologiseen käyttöympäristöön. Kuviossa 4 nähtävä annostelulaite 10 käsittää lisäksi uloimman pinnoitteen 21, joka on kosketuksissa seinämän 12 ulkopinnan kanssa. Pinnoite 21 käsittää ainakin osittain semipermeabiilin koostumuksen, joka on permeabiili nesteelle ja toimii lisätapana säätelemään nesteen pääsyä seinämän 12 läpi. Pinnoite 21 lisää myös vahvuutta annostelulaitteeseen 10, jotta se säilyttäisi rakenteellisen eheytensä lääkkeen annostelujakson aikana.

Kuvio 5 on leikkauskuva annostelulaitteesta 10 esittäen erään keksinnön tarjoaman rakenteen. Kuviossa 5 annostelu-

laite 10 käsittää yhdistelmän kuvioissa 3 ja 4 kuvatuista rakenteellista ratkaisuista. Kuvion 5 mukainen annostelulaite 10 käsittää rungon 11, keskiseinämän 12, kulkutien 13, osaston 14, hyödyllisen aineen 15, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan 16, ajotavan 17, haluttaessa osmagentin 18, sisäisen nesteille ei-permeabiilin tavan 19, nesteelle ja lääkkeelle ei-permeabiilin kerroksen 20 ja ulkopinnoitteen 21.

Kuvioiden 1-5 annostelulaitteet voidaan valmistaa annostelemaan lukuisia hyödyllisiä aineita, lääkkeet mukaanlukien, halutulla nopeudella nykyään suosittuun biologiseen käyttöympäristöön, kuten lämminveriseen eläimeen ihminen mukaanlukien. Annostelulaite mahdollistaa myös hyödyllisen aineen korkean latausasteen, ja sen annostelemisen terapeuttisesti tehokkaina määrinä yli ajan. Kuviot 1-5 kuvaavat erilaisia keksinnön mukaisesti valmistettavia annostelulaitteita. Eräässä nykyään suositussa valmistusmenetelmässä laite tehdään sylinterin muotoiseksi ja päät puolipallon muotoisiksi. Eräässä toisessa suositussa valmistusmenetelmässä laite 10 tehdään päiltään kartiomaiseksi istutuksen helpottamiseksi ihonalaisessa tilassa. On myös ymmärrettävä, että näitä laitteita tule pitää rajoittavina, koska annostelulaitteet voivat olla moninaisia muodoltaan, kooltaan ja tyyliltään, jotka ovat sovelletut hyödyllisten aineiden annosteluun käyttöympäristöön. Esimerkiksi annostelulaitteisiin kuuluu peräpuikot,keinotekoiset rauhaset, poskipastillit, selkäydin kanavaan asetettavat, istukkaat, kohtuun asetettavat, lihakseen asetettavat, suullisesti otettavat, pötsiin asetettavat, kielen alle asetettavat, ihonalaiset, emätinpuikot ja vastaavat. Laitteita voidaan käyttää sairaaloissa, hoitokodeissa, avohoidossa, veteraanihoitolaitoksissa, sairasvastaanotoilla, maatiloilla, eläintarhoissa ja muissa käyttöympäristöissä.

Tämän keksinnön käytäntöä mukaellen on nyt havaittu, että annostelulaite 10 voidaan valmistaa seinämällä 12, joka ympäröi osastoa 14, joka käsittää ensimmäisen koostumuksen ja toisen koostumuksen. Seinämä 12 käsittää aineita, jotka

eivät vahingoita hyödyllistä ainetta, osmagenttia, osmopolymeeriä, isäntää ja vastaavia. Seinämä 12 käsittää semipermeabiilin koostumuksen, joka säätelee nestevirtaa. Eräässä toisessa rakenteessa seinämä 12 käsittää ainakin osittain semipermeabiilin koostumuksen, joka säätelee nestevirtausta, loppuosan ollessa olennaisesti ei-permeabiili nesteelle. Eräs toinen seinämän 12 rakenne käsittää semipermeabiilin aineen ja kavan avustaa seinämän 12 nestevirran säätelyssä. Valinnaisessa rakenteessa seinämä 12 käsittää plastisaattorin parantamaan seinämän 12 valmistusominaisuuksia. Semipermeabiili aine on permeabiili ulkoisille nesteille kuten vedelle ja biologisille nesteille, ja se on olennaisesti ei-permeabiili hyödyllisille aineille, osmagenteille, osmopolymeereille ja vastaaville. Seinämän 12 valmistuksessa käytettyjä tyypillisiä aineita ovat, eräässä nyt suositussa rakenteessa joku aine ryhmästä, johon kuuluu selluloosaesterit, selluloosaeetterit ja selluloosaesterieetterit. Näillä selluloosapolymeereillä on substituutioaste, D.S., anhydridiglukoosiyksikössä suurempi kuin nolla, mutta pienempi tai yhtäsuuri kuin kolme. Substituutioasteella tarkoitetaan keskimääräistä hydroksyyliryhmien lukua, jotka ovat alunperin anhydridiglukoosiyksikössä, joka käsittää substituutioryhmään vaihdetun selluloosapolymeerin. Näitä edustavia aineisiin kuuluu, mutta ei rajoittavasti, aine valittuna ryhmästä, joka käsittää selluloosa-asylaatin, selluloosadiasylaatin, selluloosatriasylaatin, selluloosa-asetaatin, selluloosadiasetaatin, selluloosatriasetaatin, mono-, di- ja triselluloosa-alkanylaatit, mono-, di- ja triselluloosaaroilaatit ja vastaavat. Esimerkillisiä selluloosapolymeerejä ovat selluloosa-asetaatit, joiden D.S. on pienempi kuin yksi ja asetyylipitoisuus pienempi kuin 21 %; selluloosaasetaatit, joiden asetyylipitoisuus on 32%-39,8%; selluloosa-asetaatit, joiden D.S. on 1-2 ja asetyylipitoisuus 21%-35%; selluloosa-asetaatit, joiden D.S. on 2-3 ja asetyylipitoisuus 35%-44.8%; ja vastaavat. Tarkemmin määriteltyihin selluloosapolymeereihin kuuluu selluloosapropionaatti, jolla on D.S. 1.8 ja propionyylipitoisuus 39.2%-45% ja hydroksyylipitoisuus 2,8%-5,4%; selluloosa-asetaattibutyraatti, jolla on D.S. 1.8, asetyylipitoisuus 13%-15% ja

butyryylipitoisuus 34%-39%; selluloosa-asetaattibutyraatti, jolla on asetyylipitoisuus 2%-29%, butyryylipitoisuus 17%-53% ja hydroksyylipitoisuus 0,5%-4,7%; selluloosa-asetaatti-butyraatti, jolla on D.S. 1,8, asetyylipitoisuus 4% keski-määräisestä painosta ja butyryylipitoisuus 51%; selluloosatriasylaatit, joilla on D.S. 2,9-3 kuten selluloosatrivaleraatilla, selluloosatrilauraatilla, selluloosatripalmitaatilla, selluloosatrisukkinaatilla ja selluloosatrioktanoaatilla; selluloosadiasylaatit, joilla on D.S. 2,2-2,6 kuten selluloosadisukkinaatilla, selluloosadipalmitaatilla, selluloosadioktanoaatilla ja selluloosadipentaatilla; selluloosan koesterit kuten selluloosa-asetaattibutyraatti ja selluloosa-asetaattipropionaatti ja vastaavat. Nyt suosittu määrä semipermeabiilia ainetta seinämässä 12 on noin 40%-90%.

Seinämän 12 nestevirran säätelyn parantamiseen käytettyjä aineita edustavat aineet, joihin kuuluu nestevirtaa pienentävät aineet ja nestevirtaa suurentavat aineet. Seinämään 12 lisätyt aineet, jotka pienentävät nestevirtaa, käsittävät aineen ryhmästä, johon kuuluu polyakrylaatti; poltmetakrylaatti; polysulfoni; polyakryyliesteri; polyakrylonitriili; polykarbonaatti; polyakrylamidi; polystyreeni; polyamidi; polykaprolaktaami; polyheksametyleeniadipamidi; polyheksametyleenisebacamidi; polyepoksidi; polyformaldehydi ja vastaavat. Aineisiin, jotka lisäävät seinämän permeabiliteettia ulkoisille nesteille kuuluu polyvinyylialkoholi; poly(1,4-anhydri-beta-D-mannuroonihappo); polyesteri derivaatat polyhydrialkoholien kondensaateista ja polyfunktionaaliset hapot, joissa funktionaalisuus viittaa sellaisiin reaktiivisiin ryhmiin kuten hydroksyyli, karboksyyli ja vastaaviin; polysakkariidit; hydroksialkyyliselluloosat, joiden molekyylipaino on 9000-35000; polyalkyleeniglykolit ja vastaavat. Seinämän 12 virran säätelyyn käytettyjen tapojen konsentraatiot ovat noin 5%-50%.

Polymeerisen aineen muodostavan seinämän läpi kulkeva nestevirta voidaan mitata alalla tunnetuilla tavoilla. Eräs erittäin hyvin soveltuva tapa on valaa tai kuumapuris-

taa aineesta kalvo, jonka paksuus on alueella (25,4 – 1524,0)*10^{-6} m. Kalvoa käytetään puskurina nestelähteen ja alunperin nesteestä tyhjän säiliön välillä. Mittaamalla kalvon, jonka ala ja paksuus tunnetaan, läpi kulkevan nesteen tilavuus virtaus on helposti määritettävissä alalla tunnetuilla standarditekniikoilla, kuten on julkaistu J.Pharm. Sci., Vol.52, ss 1145-49 ja ibid., Vol.53, ss 798-802.
(1964); ibid., Vol.54, ss 1459-64, (1965); ibid., Vol.55, ss 840-43 ja ss 1224-39, (1966); Encyl.Polymer Sci.Tecnol., Vol. 5 ja 9, ss 65-82 ja 794-807, (1968), ja niissä mainituissa kirjallisuusviitteissä: U.S. patenteissa 3 845 480; 3 845 761 ja 3 896 819. Tämän keksinnön tarkoitukseen voidaan käyttää seinämiä, joiden permeabiliteetti nesteelle on 16,4*10^{-21} – 16,4*10^{-14} (m^3/cm^2 hr atm). Alalla tunnetut polymeerit ovat teoksessa Handbook of Common Polymers, J.R. Scott ja W.J. Roff, (1971), CRC Press, Cleveland, Ohio.

Haluttaessa seinämä 12 käsittää myrkyttömän plastisaattorin. Seinämän 12 muodostavia sopivia plastisaattoreita edustavat muunmuassa plastisaattorit, jotka alentavat seinämän 12 tai seinämän 12 elastisten modulien toisen kertaluvun faasisiirtymän lämpötilaa; plastisaattori lisää myös seinämän 12 työstettävyyttä ja sen joustavuutta. Nykyiseen tarkoitukseen käytettäviin plastisaattoreihin kuuluu suoraketjuiset ja haarautuneet plastisaattorit, rengasmaiset plastisaattorit, akryyliplastisaattorit ja heterosykliset plastisaattorit. Edustaviin plastisaattoreihin kuuluu aine valittuna ryhmästä, joka koostuu ftalaatista, fosfaatista, sitraatista, adipaatista, tartraatista, sebakaatista, sukkinaatista, glykolaatista, glyserolaatista, bentsoaatista, myristaatista, sulfonamidista ja halogenoiduista plastisaattoreista. Yleensä seinämä 12 käsittää 1%-35% tai enemmän plastisaattoria, kaikkien aineosien kokonaiskonsentraation ollessa 100%.

Edustaviin plastisaattoreihin kuuluu dialkyyliftalaatti, disykloalkyyliftalaatti, diaryyliftalaatti, dimetyyliftalaatti, dipropyyliftalaatti, di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti,

di-isopropyyliftalaatti, alkyylifosfaatti, aryylifosfaatti, tributyylifosfaatti, trioktyylifosfaatti, trikresyylifosfaatti ja trifenyylifosfaatti; alkyylisitraatti, sitraattiesterit, tributyylisitraatti, trietyylisitraatti ja asetyylitrietyylisitraatti; alkyyliadipaatit, kuten dioktyyliadipaatti, dietyyliadipaatti ja di(2-metoksietyyli)adipaatti; dialkyylitartraatit, kuten dietyylitartraatti ja butyylitartraatti; alkyylisebakaatit, kuten dietyylisebakaatti, dipropyylisebakaatti ja dinonyylisebakaatti; alkyylisukkinaatit, kuten dietyylisukkinaatti ja dimetyylisukkinaatti; alkyyliglykolaatit, alkyyliglyserolaatit, glykoliesterit ja glyseroliesterit, kuten glyserolidiasetaatti, glyserolitriasetaatti, glyserolimonolaktaatti-diasetaatti, metyylifytayylietyyliglykolaatti ja vastaavat.

Sopivia plastisaattoreita voidaan valita sekoitettavaksi seinämän muodostavien aineiden kanssa valitsemalla plastisaattoreita, joilla on hyvä liuotuskyky aineisiin, ovat yhteensopivia aineiden valmistus- ja käyttölämpötila-alueiden kanssa, jotka osoittavat pysyvyyttä vahvana pyrkimyksenä pysyä plastisoidussa seinämässä, mutta varastossa ja biologisessa käyttöympäristössä lisäävät aineen joustavuutta, ja ovat myrkyttömiä eläimille, ihmisille, siivekkäille ja matelijoille. Kuvattuja ominaisuuksia omaavien plastisaattorien valintatapoja on esitetty teoksessa Encyclopedia of Polymer Sciences and Technology, Vol. 10, ss 118-306, (1969), John Wiley & Sons, Inc. Myös yksityiskohtaisia kuvauksia koskien plastisaattorien ominaisuuksien mittaamista, joihin kuuluu liuotin parametrit ja yhteensopivuus, kuten Hildebrandin liukoisuusparametri , Flory-Huggins yhteisvaikutusparametri , ja koheesioenergian tiheys, CED, on esitetty "Plasticization and Plasticizer Processes", Advances in Chemistry Series 48, luku 1, ss 1-26, (1965), julkaisijana American Chemical Society, ja U.S. patentti 4 077 407.

Vuorena tai holkkina valmistettaessa sisäinen tapa 19 käsittää polymeerisen koostumuksen, joka olennaisesti rajoittaa tai kokonaan estää käyttöympäristön ulkoisen

nesteen pääsyn osastoon 14. Vuorauksen 19 muodostaviin käyttökelpoisiin polymeerisiin aineisiin kuuluu olefiinipolymeerit, vinyylipolymeerit, additiopolymeerit, kondensaatiopolymeerit, koaktivaatiopolymeerit, koordinaatiopolymeerit ja kumipolymeerit. Edustaviin polymeereihin kuuluu nestettä rajoittava polyetyleeni, polytetrafluoroetyleeni, polykarbonaatti, polystyreeni, polyamidi, polyformaldehydi, polymelamiiniformaldehydi, polysulfoni, styreenibutadrieeni-kumi, nesteelle ei-permeabiili polyuretaani, polypropyleeni, polyvinyylikloridi ja vastaavat. Samoja aineita voidaan haluttaessa käyttää, kun tapaa 19 levitetään sisäpinnoitteeksi. Pinnoite voidaan levittää käyttäen orgaanisia liuottimia, jotka stripataan tyhjössä pinnoitteesta kuivan pinnoitteen aikaansaamiseksi. Tavan 19, joka on nestepuskuri, valmistuksessa käytetyn polymeerin permeabiliteetti vedelle voidaan määrittää seuraamalla kuvattuja tekniikoita teoksessa Handbook of Common Polymers, J.R. Scott ja W.J. Roff, Section 64,(1971), CRC Press, Cleveland, Ohio.

Seinämän 12 ulkopinnalle laminoitu pinnoite 21 käsittää selektiivisesti semipermeabiilin aineen, joka ei ole liukeneva käyttöympäristössä esiintyvään nesteeseen ja on syöpymätöntä. Nykyään suositellussa muodossaan pinnoite 21 käsittää koostumuksen, joka on erilainen kuin seinämässä 12 käytetty koostumus. Pinnoite 21 käsittää semipermeabiileja polymeereja, jotka ovat alalla tunnettuja osmoosi- ja käänteisosmoosipolymeereinä. Pinnoitteen 21 muodostamiseen käyttökelpoiset semipermeabiilit polymeerit käsittävät aineen, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu selluloosaasylaatti, selluloosadiasylaatti, selluloosatriasylaatti, selluloosa-asetaatti, selluloosadiasetaatti, selluloosatriasetaatti, selluloosa-asetaattietyylikarbamaatti, selluloosa-asetaattibutyraatti, semipermeabiili polyamidi, semipermeabiili polyuretaani, selluloosa-asetaattisukkinaatti, selluloosa-asetaattiklooriasetaatti, selluloosa-asetaattidipalmitaatti, selluloosadikaprytaatti, selluloosa-asetaattivaleraatti, selluloosa-asetaattipropionaatti, selluloosapropionaattisukkinaatti ja vastaavat. Pinnoitteen 21

valmistuksessa käytettäviä semipermeabiileja polymeerejä on jo aikaisemmin tunnettu alalla: U.S. patentti 3 133 133; 3 845 770; 3 916 899; 4 160 020; 4 327 725 ja 4 612 008.

Osastossa 14 oleva ensimmäinen koostumus käsittää hyödyllisen aineen 15 ja nykyään suositellun farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan 16. Eräässä rakenteessa hyödyllinen aine 15 on lääke, joka on käyttökelpoinen terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Keksinnön tarjoamalla annostelulaitteella annosteltava tyypillinen lääke käsittää lääkkeet, jotka toimivat synaptisina ja neuroefektorisina paikkoina, ja keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, autokoidit, anti-inflammatorit, analgeesiset, antipyreettiset, kardiovaskulaariset lääkkeet ja vastaavat. Nykyään suositeltuun rakenteeseen kuuluvat lääkkeet, jotka aikaansaavat terapeuttisen vaikutuksen eläimissä , ihmiset mukaanlukien, kuten peptidit ja proteiinilääkkeet, kasvuhormonit, somatropiini, somatotropiini, gonadotroopiset hormonit, follikkelia stimuloiva hormoni, luteinisoiva hormoni, gonadotropiini, insuliini, kolkisiini, korioonineri gonadotropiini, kosyntropiini, lypressiini, vasopressiini, polypeptidit, kuten tyrotropiinia vapauttava hormooni, tyroidia stimuloiva hormoni, oksitosiini, sekretiini, pankreotsymiini, enkefaliini ja vastaavat. Lääkkeet ja niiden yksikköannostus määrät ovat alalla tunnettuja teoksessa The Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman, Goodman, Rall ja Muray, 7th Ed., (1985), MacMillan Publishing Co., NY; ja teoksessa Pharmaceutical Sciences, Remington, 17th Ed., (1985), Mack Publishing Co., Easton, PA.

Farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja 16 käsittää nesteosan ja geelausosan. Nykyään suositellussa rakenteessa nesteosa käsittää polyolin, kuten diolin, triolin, polyhydrisen alkoholin tai vastaavan. Tarkemmin polyoleihin kuuluu 1,5-pentyleeniglykoli; 1,6-heksyleeniglykoli; 1,7-heptyleeniglykoli; 1,9-nonyleeniglykoli; 1,2-dimetyyli-1,6-heksyleeniglykoli; 1,2,3-propaanitrioli; 1,2,5-pentaanit-

rioli; 1,3,5-pentaanitrioli; 1.2.4-butaanitrioli; dipentaerytioli ja vastaavat. Nestekantajan kanssa homogeenisesti sekoitettu geelausaine käsittää aineen valittuna ryhmästä, johon kuuluu gelatiini, kuten siannahasta valmistettu gelatiini, tragakont-kumi, akaasia-kumi, karaya-kumi, polysukroosi, plyglukoosi, pektiini, natriumalginaatti, polyvinyylialkoholi, hydroksietyyliselluloosa ja vastaavat. Eräässä suositellussa rakenteessa farmaseuttisesti hyväksyttävä kantajakoostumus yleensä käsittää 40%-75% nestettä, 0,1%-20% geelausainetta ja 10%-50% hyödyllistä lääkettä, aineosien yhteissumman ollessa 100%. Eräässä toisessa suositellussa rakenteessa farmaseuttisesti hyväksyttävä kantajakoostumus käsittää 40%-75% nestettä, 0,1%-20% geelausainetta, 15%-50% hyödyllistä lääkettä ja 5%-15% vettä, aineosien yhteissumman ollessa 100%. Eräässä toisessa suositellussa rakenteessa farmaseuttisesti hyväksyttävä kantajakoostumus käsittää 40%-75% nestettä, 20%-40% fysiologisesti hyväksyttävää puskuria/ohennetta ja 10%-50% hyödyllistä lääkettä, aineosien yhteissumman ollessa 100%. Valinnaisessa rakenteessa voidaan ensimmäiseen koostumukseen lisätä lääkettä suojelevaa ainetta tavallisesti 0,1%-5%, aineosien yhteissumman ollessa 100%. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja-aineita on esitetty EPO 0 094 157:ssä ja teoksessa Pharmaceutical Sciences, Remington, 14th Ed., (1970), Mack publishing Co., Easton, PA.

Ajo-osa 17, jota käytetään työntämään ensimmäinen koostumus annostelulaitteesta 10, käsittää paisuntakykyisen hydrofiilisen polymeerin. Hydrofiiliset polymeerit tunnetaan myös osmopolymeereinä. Osmopolymeerit toimivat yhdessä veden ja vesipitoisten biologisten nesteiden kanssa ja turpoavat tai laajenevat tasapainotilaan. Osmopolymeereillä on kyky turvota vedessä ja pidättää merkittävä osa imeytyneestä vedestä polymeerirakenteessa. Osmopolymeerit paisuvat tai laajenevat erittäin paljon, tavallisesti 2-50 kertaiseksi tilavuudeltaan. Osmopolymeerit voivat olla rakenteeltaan joko ei-ristikkäin kytkeytyneitä tai ristikkäin kytkeytyneitä. Nykyään suositellussa rakenteessa paisuntakykyiset, hydrofiiliset polymeerit ovat hieman ristikkäiskytkettyjä

niin, että ristikkäiskytkennät ovat muodostuneet kovalenttisilla tai ionisidoksilla. Osmopolymeerit voivat olla peräisin kasvista, eläimestä tai synteettisiä. Nykyiseen tarkoitukseen sopiviin hydrofiilisiin polymeereihin kuuluu poly(hydroksialkyylimetakrylaatti), jonka molekyylipaino on 30 000-5 000 000; poly(vinyylipyrrolidooni), jonka molekyylipaino on 10 000-360 000; anioniset ja kationiset hydrogeelit; polyelektrolyyttiset kompleksit; poly(vinyylialkoholit), joissa on matala asetaattijäännös, flyoksaali ristikkäiskytkentä, formaldehydi tai glutaarialdehydi, ja jonka polymerisaatioaste on 200-30 000; metyyliselluloosan, ristikkäinkytketyn agaarin ja karboksimetyyliselluloosan seos; veteen liukenematon, vedessä paisuva kopolymeeri, joka on pelkistetty muodostamalla dispersio hienojakoisesta maleiinianhyridin ja styreenin kopolymeeristä, etyleeni, propyleeni, butyleeni tai isobutyleeni ristikkäiskytkettynä noin 0,0001-0,5 moolin polytyydyttämätöntä ristikkäiskytkentä aineen kanssa yhtä kopolymeerin maleiinianhydridi moolia kohti; vedessä paisuvat N-vinyylilaktaamien polymeerit ja vastaavat.

Muihin osmopolymeereihin kuuluu polymeerit, jotka muodostavat hydrogeelejä, kuten Carbopol happamet karboksipolymeerit, joiden molekyylipaino on yleensä 450 000-4 000 000; Carbopol happamien karboksipolymeerien natriumsuola ja muut metallisuolat; Cyanamer polyakryyliamidit; ristikkäinkytketyt vedessä paisuvat indeiinimaleiinianhydridipolymeerit; Goodrite polyakryylihappo, jonka molekyylipaino on 80 000-200 000, mutta ei rajoittavasti, ja natrium ja muut metallisuolat; Polyox polyetyleenioksidipolymeerit, joiden molekyylipaino on 100 000-4 000 000; haarautuneet tärkkelyskopolymeerit; Aqua-Keeps akrylaattipolymeerit; diesteri ristikytketty poluglukaani ja vastaavat. Edustavia polymeerejä, jotka muodostavat hydrogeelejä, on alalla tunnettu: U.S. patentissa 3 865 108, hakijana Hartop; U.S. patentissa 4 002 173, hakijana Manning; U.S. patentissa 4 207 893, hakijana Michaels; ja teoksessa Handbook of Common Polymers, Scott ja Roff, Chemical Rubber, CRC Press, Cleveland, Ohio.

Ajavan osmopolymeerin 17 käsittävä toinen koostumus voi käsittää haluttaessa osmagentin 18. Osmagentit tunnetaan myös osmoottisesti tehokkaina liuotettavina aineina ja osmoottisesti tehokkaina yhdisteinä. Tämän keksinnön tarkoitukseen käytettäviin osmoottisesti tehokkaisiin yhdisteisiin kuuluu epäorgaanisia ja orgaanisia yhdisteitä, joilla on osmoottisen paineen gradientti kohti semipermeabiilia seinämää 12. Osmoottisesti tehokkaat yhdisteet, samoin kuin osmopolymeerit, imevät nestettä laitteeseen tuoden paikanpäälle nestettä osmopolymeerin imettäväksi edesauttamaan sen laajenemista. Osmoottisesti tehokkaita yhdisteitä käytetään sekoittamalla ne osmopolymeerin kanssa homogeenisesti tai heterogeenisesti ja lataamalla ne laitteeseen. Edellä olevaan tarkoitukseen käytettäviin osmoottisesti tehokkaisiin liukeneviin aineisiin kuuluu magnesiumsulfaatti, magnesiumkloridi, natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumsulfaatti, natriumsulfaatti, litiumsulfaatti, kaliumfosfaattihappo, d-mannitoli, urea, inositoli, magnesiumsukkinaatti, tartaarihappo, hiilihydraatit kuten raffinot, sukroosi, glukoosi, alfa-d-laktoosimonohydraatti, mannitoli ja niiden seokset. Osmagentin määrä seoksessa osmopolymeerin kanssa on tavallisesti 1%-40% tai enemmän, toisen koostumuksen kaikkien aineosien yhteissumman ollessa 100%. Osmagentin, tai osmopolymeerin, osmoottinen paine voidaan mitata käyttäen osmomittaria. Nykyisiin mittauksiin käytetty osmomittari tunnetaan nimellä Model 3208, Vapor Pressure Osmometer, valmistajana Hewlett Packard Co., Avondale, PA. Osmagentit ja osmopolymeerit ovat alalla tunnettuja: U.S. patenteista 4 327 725 ja 4 612 008.

Annostelulaite 10 voidaan valmistaa käyttäen standardivalmistusmenetelmiä. Eräässä prosessissa seinämä 12 ja vuoraus 19 ovat itsenäisesti ruiskuvalettu, tai ekstrudioitu, ja sitten koottu muodostaen seinämän 12 sisälle sijoitetun vuorauksen 19. Senjälkeen ladataan ensimmäinen koostumus koottuun valmistuskappaleeseen, ja toinen koostumus lisätään seuraavaksi sinne kerrosmaisesti. Päät voidaan, valinnaisesti, lämpöhitsata tai tulpata, tai liuotin/liuotettava ympioida, ja ainakin yksi kulkutie valetaan paikalleen.

porataan tai esimuodostetaan suljetussa tilassa, avattavaksi käyttöhetkellä seinämän 12 läpi yhdistämään ensimmäinen koostumus annostelulaitteen ulkokuoreen. Ulkopinnoite 21 voidaan levittää valamalla, ruiskuttamalla tai upottamalla laite pinnoitteen muodostavaan koostumukseen. Eräs toinen tapa, jota voidaan käyttää pinnoitteen levittämiseen, on ilmasuspensiomenetelmä. Tämä menetelmä koostuu valmisteen suspendoimisesta ja pyörittelystä ilman ja pinnoitteen muodostavan koostumuksen virtauksessa, kunnes ulkopinnoite on levinnyt seinämän 12 ulkopinnalle. Ilmasuspensiomenetelmää on kuvattu: U.S. patenteissa 2 779 241; 4 327 725; ja J. Am. Pharm. Assoc., Vol.48, ss 451-59, (1979); ibid., Vol.49, ss 83-4, (1960). Muita standardivalmistusmenetelmiä on kuvattu teoksissa: Modern Plastics Encyclopedia, Vol.46, ss 62-70, (1969) ja Pharmaceutical Sciences, Remington, 14th Ed., ss 1626-78, supra.

Esimerkillisiä seinämän ja pinnoitteen valmistukseen sopivia liuottimia ovat muunmuassa epäorgaaniset ja orgaaniset liuottimet, jotka eivät vahingoita seinämän muodostavaa ainetta eikä lopullista laitetta. Laajasti katsottuna liuottimiin kuuluu aineita valittuna ryhmästä, johon kuuluu vesipitoiset liuottimet, alkoholit, ketonit, esterit, eetterit, alifaattiset hiilivedyt, halogenoidut liuottimet, sykloalifaattiset aromaatit, heterosykliset liuottimet ja niiden seokset. Tyypillisiin liuottimiin kuuluu asetoni, diasetonialkoholi, metanoli, etanoli, isopropyylialkoholi, butyylialkoholi, metyyliasetaatti, etyyliasetaatti, isopropyyliasetaatti, n-butyyliasetaatti, metyyli-isobutyyliketoni, metyylipropyyliketoni, n-heksaani, n-heptaani, etyleeniglykolimonoetyylieetteri, etyleeniglykolimonoetyyliasetaatti, metyleenidikloridi, etyleenidikloridi, propyleenidikloridi, hiilitetrakloridi, nitroetyaani, nitropropaani, tetrakloorietaani, etyylieetteri, isopropyylieetteri, sykloheksaani, syklo-oktaani, bentseenitolueeni, nafta, 1,4-dioksaani, tetrahydrofuraani, diglymi, vesi, ja niiden seokset kuten asetoni ja vesi, asetoni ja metanoli, asetoni ja etyylialkoholi, metyleenidikloridi ja metanoli, ja etyleenidikloridi ja metanoli, ja vastaavat.

Ilmaus, "poistumistie 13", tästä eteenpäin käytettynä käsittää sopivan keinon ja tavan hyödyllisen lääkkeen mitatulle päästölle annosmuotin 10 osastosta 14. Tapaan 13 kuuluu ainakin yksi kulkutie, aukko tai vastaava, läpi seinämän 12 yhdistämään sen osaston 14 kanssa. Ilmaus, "ainakin yksi kulkutie", käsittää raon, aukon, sisäputken, huokoisen elementin, jonka läpi lääke voi kulkea, ontton kuidun, kapillaariputken, huokoisen päällyksen, huokoisen sisuksen, tai vastaavan. Ilmaus sisältää myös aineen, joka kuluu tai liukenee seinämästä 12 käyttöympäristön nesteeseen aikaansaaden ainakin yhden kulkutien annosmuotissa 10. Ainakin yhden kulkutien, tai useamman kulkutien, muodostamiseen sopivasta aineesta on esimerkkinä kuluva poly(glykoli)-happo tai poly(laktiini)happo aine seinämässä; gelatiinimainen kuitu; poly(vinyylialkoholi); liukenevat aineet kuten nesteellä poistettavat huokosia muodostavat polysakkaridit, suolat, tai oksidit, ja vastaavat. Ilmaukseen kuuluu rakenteellisia ominaisuuksia, jotka keskittävät rasituksen tarkasti yhteen pisteeseen seinämässä 12 niin, että tarvitaan vain pieni voima rikkomaan seinämä 12, jolloin saadaan aikaan kulkutie seinämän 12 läpi, osastosta 14 laitteen ulkopuolelle. Kulkutie tai useampi kulkutie voi muodostua aineen, kuten sorbitolin, liuetessa seinämästä. Kulkutie voi olla muodoltaan millainen tahansa kuten pyöreä, kolmiomainen, neliömäinen, elliptinen ja vastaava, avustaakseen hyödyllisen aineen mitatussa päästössä annostusmuotista 10. Annostusmuotti 10 voidaan rakentaa yhdellä tai useammalla kulkutiellä toisistaan riippumattomissa yhteyksissä tai enemmän kuin yhdessä annostusmuotin pinnassa. Kulkuteistä ja niiden valmistukseen käytetyistä laitteista on tietoa: U.S. patenteissa 3 845 770; 3 916 899; 4 063 064 ja 4 008 864. Liuottamalla muodostettavista kulkuteistä on tietoa: U.S. patenteissa 4 200 098 ja 4 285 987.

Seuraavat esimerkit ovat vain kuvauksia tästä keksinnöstä, eikä niitä saa pitää keksinnön aluetta rajoittavina millään tavoin, koska nämä esimerkit ja muut niiden kaltaisuudet tulevat alan asiantuntijoille selviksi tästä selityksestä.

kuvioista ja liitetyistä patenttivaatimuksista.

Esimerkki 1

Annostelusysteemi, joka on valmistettu lääkkeen annostelulaitteen muotoon, ja käsittää etupään poistumistiellä varustettuna ja suljetun takapään, valmistetaan seuraavasti: ensin valmistetaan vuoraus lämmittämällä LD-polyetyleeni rakeita, jota seuraa kuuman polyetyleenin ekstrudioiminen putkeksi. Polyetyleeni ekstrudioidaan puhtaana, toisin sanoen ilman lisäaineita. Seuraavaksi valmistetaan putken muotoinen nopeutta rajoittava seinämä seinämän muodostavasta koostumuksesta, joka käsittää 28g selluloosa-asetaattibutyraattia, 10g tributyylisitraattia ja 12g polymetyylimetakrylaattia. Nopeutta säätelevä seinämä valmistetaan lisäämällä hitaasti 12g polymetyylimetakrylaattia lämmitettävään sekoittimeen, 170 C, ja sekoitetaan noin 5 minuuttia, jotta polymeerikiteet sulautuvat yhteen. Seuraavaksi lisätään sekoittimeen useita tippoja tributyylisitraattia plastisaattoriksi. Sitten lisätään noin 5g tributyylisitraattia 28g selluloosa-asetaattibutyraattiin, ja nämä kaksi raaka-ainetta sekoitetaan homogeeniseksi seokseksi. Seuraavaksi lisätään loput tributyylisitraatista polymetyylimetakrylaattiin , tributyylisitraattiin sekoittimessa ja lämpötila lasketaan 135 C:een. Seuraavaksi selluloosa-asetaattibutyraatti, tributyylisitraatti seos lisätään sekoittimeen ja lämpötila nostetaan 190 C:een selluloosa-asetaattibutyraatin sulaattamiseksi kauttaaltaan. Sekoittimen lämpötila pidetään tässä lämpötilassa 5 minuuttia, jonka jälkeen se lasketaan 100 C:een ja sekoitusta jatketaan vielä 5 minuuttia. Sekoitin jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja seinämän muodostava koostumus paloitellaan pieniin paloihin.

Seuraavaksi paloiteltu seinämän muodostava koostumus syötetään pyörivään ekstruuderiin, noin 8 rpm, ja pakotetaan läpi ekstruuderin sydäntunnelin. Koostumus sulaa ekstruuderin ja sen muotin lämpötilassa noin 140-150 C:ssa. Saatu nopeutta säätelevä seinämäputki on mitoiltaan noin 0,447 cm ulkohalkaisijaltaan, 0,396 cm sisähalkaisijaltaan,

seinämän paksuuden ollessa noin 0,356 mm.

Ajoaineen koostumus valmistetaan koostumuksesta, joka käsittää 670g natrium Carbomeria, polyakryylihapon natrium-suolaa, 290g natriumkloridia, 40g polyvinyylipyrrolidonia ja 10g magnesiumstearaattia märkägranuloituna denaturoidulla etanolilla 90:10 suhteessa deionosoituun veteen. Noin 700ml granulaatioliuotinta käytetään märkägranulointiin. Seuraavaksi märkägranulointi suodatetaan 10 meshin suotimella ja asetetaan 50 C:een uuniin ja kuivataan yön yli. Kuivauksen jälkeen granulaatio poistetaan uunista ja annetaan hydrautua noin 9,3%:een vesipitoisuuteen. Granulaatio suodatetaan uudelleen 10 meshin suotimella. Granuloinnin jälkeen 10,1g magnesiumstearaattia lisätään ja kaikki raaka-aineet sekoitetaan noin 5 minuutin ajan. Saatu granulaatio on valmis käytettäväksi annostelulaitteessa.

Seuraavaksi LD-polyetyleeni vuoraus ja nopeutta säätelevä putkimainen seinämä leikataan ennalta määrättyihin pituuksiin annostelulaitteen muodostamiseksi. Nopeutta säätelevä putkimainen seinämä leikataan pituuteen 39,0+/-0,1 mm ja suojaava vuoraus pituuteen 21,5+/- mm.

Sitten punnitaan 96g ajoaineen koostumusta ja puristetaan se Carver laboratoriopuristimessa. Koostumus puristetaan 5/32 tuuman pyöreällä muotilla, jonka toinen pää on tasainen ja toinen kovera. Puristettu koostumus työnnetään yhteen nopeutta säätelevän putkimaisen seinämän päähän, ja kupoli peittyy seinämän pääm alle.

Seuraavaksi noin 100g mikrokiteistä vahaa, joka muodostaa rajapinnan ajoaineen koostumuksen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän lääkekoostumuksen välillä, sulatetaan 72 C:ssa paineilmassa sulaan tilaan. Sitten 10 cm^3 tasipipetti täytetään sulalla vahalla ja 1,25 cm:n kerros syötetään ajoaineen koostumuksen rajapinnalle. Vahan annetaan kuivua ja sitten se painellaan, jotta varmistetaan tasainen, sileä pinta vastaanottamaan hyödyllinen lääke farmaseuttisesti hyväksyttävine kantajakoostumuksineen.

Seuraavaksi suojaava vuoraus työnnetään nopeutta säätelevään putkimaiseen seinämään siten, että yksi vuorauksen pää työntyy hieman vahakerrokseen varmistaen vesipitävän liitoksen, ja toinen pää peittyy ulomman, nopeutta säätelevän putkimaisen seinämän päädyllä tiivisti.

Sitten annostelulaitteen pohja, joka käsittää ajoaineen koostumuksen sisältävän alueen, suljetaan laimealla selluloosa-asetaattibutyraatti ja metyleenikloridi lietteellä. Annostelulaitteen pohja upotetaan lietteeseen ja annetaan kuivua yön yli. Tämä prosessi saattaa loppuun semipermeabiilin seinämän jatkuvuuden. Sitten suljetaan annostelulaitteen yläpää tulpalla, esimerkiksi polykarbonaattitulpalla, jonka ulkohalkaisija on yhtäsuuri kuin annostelulaitteen sisähalkaisija. Tulppa hitsataan kiinni liuottimella annostelulaitteeseen upottamalla tulppa metyleenikloridiin ja kokoamalla annostelulaite. Liuottimen annetaan haihtua yön yli.

Seuraavaksi valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja seuraavasti: Ensin siannahka-gelatiinia, jolla on noin 300 bloomia, syötetään läpi ilmasuihku mikropulverisaattorin ja sitten gelatiini syötetään läpi 200 meshin suotimen. Sitten 20,58g glyserolia asetetaan dekantteriin ja 0,42g gelatiinia asetetaan glyserolin päälle. Näitä kahta raaka-ainetta sekoitetaan noin 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Seuraavaksi 1,05g L-histidiinia lisätään seokseen. Sitten seosta lämmitetään 60-70 C:ssa jatkuvasti sekoittaen, jotta saadaan tasainen seos. Lämmitystä ja sekoitusta jatketaan noin 1/2 tuntia. Lopuksi seoksen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja muodostaa geeli.

Sitten 13.3g juuri valmistettua geeliä lisätään 5.7g sian somatotropiinihormooniin ja sekoitetaan spaattelilla. Hormooni lisätään geeliin pieninä lisäyksinä, joka lisäyksen jälkeen sekoittaen saaden hormooniformulaatiota. Hormoniformulaatio injektoidaan tulpan läpi annostelulaitteeseen vahan muodostaman rajapinnan päälle. Tulpan aukko suljetaan

muutamalla tipalla selluloosa-asetaattibutyraattia metyleenikloridissa ja muodostetaan näin nesteen pitävä annostelulaite. Lopuksi porataan kulkutie tulpan läpi muodostaen halkaisijaltaan pienempi aukko kuin aukko, joka oli alunperin tulpassa, jonka läpi täyttö suoritettiin valmistettaessa laitetta hyödyllisen aineen annostelemiseksi eläimeen.

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvattua valmistusmenetelmää seurataan tässä esimerkissä. Tässä esimerkissä annostelulaite 10 pinnoitetaan semipermeabiililla pinnoitteella. Semipermeabiili pinnoite muodostetaan koostumuksesta, joka käsittää suhteessa 90:10 metyleenikloridi/ metanoli liuotinta ja 3% kiinteää ainetta, joka käsittää 90% selluloosa-asetaattibutyraattia ja 10% tributyylisitraattia. Liuottimet sekoitetaan ja sekoituksen jälkeen lisätään hitaasti selluloosa-asetaattibutyraatti ja tributyylisitraatti plastisaattori. Pinnoitteen muodostava koostumus levitetään ilmalla toimivalla pinnoituslaitteella, pumppausnopeudella 15-20 ml/min ja syöttölämpötilassa 37 C, jotta saadaan pinnoite paksuudeltaan 0,204-0,206 mm. Seuraavaksi pinnoitetut annostelulaitteet kuivataan paineilmalla 37 C:ssa 2-3 päivää, jotta liuottimet haihtuvat. Lopuksi porataan kulkutie tulpan läpi hyödyllisen lääkkeen annostelemiseksi biologiseen vastaanottajaan. Liitteenä oleva kuvio 6 esittää keskimääräisen vapautumisnopeuden milligrammoina per päivä neljälle keksinnön tarjoamalle annostelulaiteelle. Annostelulaitteet tehtiin tavalla 19 hyödyllisen aineen koostumuksen suojelemiseksi tarpeettomalta kosketukselta vesipitoisten nesteiden kanssa. Neljän eri annostelulaitteen vapautumiskäyrät ovat tunnistettavissa plus-, neliö-, kolmio- ja kertomerkistä. Liitteenä oleva kuvio 7 esittää keskimääräistä vapautumisnopeutta milligrammoina per päivä annostelulaitteille, jotka ovat tehty ilman tapaa 19. Vapautumiskäyrät annostelulaitteille ovat tunnistettavissa plus-, neliö-, kolmio- ja kertomerkistä.

Esimerkki 3

Keksinnön mukainen rakenne liittyy tapaan annostella

hyödyllistä lääkettä eläimeen. Tapa käsittää laitteen, joka on muodoltaan, kooltaan ja toteutukseltaan istukas, istuttamisen eläimeen, kuten sen lihakseen. Tapa käsittää askelet: (A) eläimeen asetetaan annostelulaite, joka käsittää: (1) ulkoseinämän käsittäen semipermeabiilin koostumuksen, joka on permeabiili nesteelle ja melkein ei-permeabiili lääkkeelle, seinämän ympäröidessä ja muodostaessa: (2) sisäisen ontelon; (3) vuoraustavan ontelossa, joka on kosketuksissa seinämän kanssa toimien apuna sisäisen nesteen pääsyn säätelyssä osastoon; (4) kerroksen koostumusta, joka käsittää hyödyllisen lääkkeen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan ontelossa kosketuksissa vuoraustavan kanssa: kerros koostumusta käsittää tavan annostella hyödyllinen lääke osastoon; (5) kerroksen käsittäen koostumuksen, joka on melkein ei-permeabiili nesteelle, joka on hyödyllisen lääkkeen käsittävän kerroksen ja ajotavan käsittävän kerroksen välissä; (6) pinnoitteen käsittäen koostumuksen, joka on permeabiili nesteelle, joka on kosketuksissa seinämän ulkopinnan kanssa; ja (7) ainakin yhden aukon laitteessa yhteydessä onteloon; (B) nestettä imetään seinämän ja pinnoitteen läpi aiheuttaen ajotavan laajenemisen, joka työntyy vasten koostumusta käsittäen lääkkeen; ja (C) hyödyllinen lääke annostellaan osastosta laajenevalla tavalla, joka jatkuvasti laajenee halutulla nopeudella aiheuttaen koostumuksen, joka käsittää hyödyllisen aineen, annostelun terapeuttisesti tehokkaana määränä aukon läpi eläimeen yli pitkän ajanjakson.

Tämän keksinnön mukaiset uudet laitteet käyttävät tapoja saavuttaakseen tarkat vapautumisnopeudet käyttöympäristöön, ja samanaikaisesti säilyttäen laitteen kätevyys. Vaikka nykyään suositeltuja rakenteita on kuvattu ja esitetty niiden erityispiirteitä, alan asiantuntijat arvostanevat niitä moninaisia modifikaatioita, muutoksia, lisäyksiä ja yksinkertaistuksia, joita voidaan tehdä esitettyihin ja kuvaeltuihin laitteisiin poikkeamatta keksinnön hengestä.

Patenttivaatimukset

1. Laite hyödyllisen aineen annostelemiseksi eläimeen, **tunnettu** siitä, että laite (10) käsittää:
(a) rungon (11), joka muodostuu ontelon (14) sisäänsä sulkevasta, nestettä läpäisevästä seinämästä (12), jossa seinämässä on ainakin yksi kulkutie (13) hyödyllisen aineen annostelemiseksi;
(b) hyödyllisen aineen (15), mahdollisesti kantajaan (16) sekoitettuna, ontelon (14) siinä osassa, joka on kosketuksissa mainitun ainakin yhden kulkutien (13) kanssa;
(c) olennaisesti nestettä läpäisemättömän vuorauksen tai pinnoitteen (19) seinämän (12) sisäpuolella ontelon (14) siinä osassa, joka sisältää hyödyllisen aineen (15);
(d) laajenevan ajovälineen (17) ontelon (14) siinä osassa, joka ei ole kosketuksissa mainitun ainakin yhden kulkutien (13) kanssa hyödyllisen aineen syrjäyttämiseksi laitteesta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että laite käsittää lisäksi kerroksen (20), joka on oleellisesti nestettä läpäisemätöntä ainetta, ontelon (14) hyödyllistä ainetta sisältävän osan ja laajenevan ajovälineen (17) sisältävän osan välissä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että seinämän (12) ulkopinnalla on lisäksi nestettä läpäisevä pinnoite (21).

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että laite on istukas.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että hyödyllinen aine on lääkeaine.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että hyödyllinen aine on formuloitu diolin, triolin, polyolin tai polyhydrisen alkoholin kanssa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että ajoväline (17) käsittää paisuntakykyisen hydrofiilisen polymeerin.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että laajenevan ajovälineen (17) sisältävä ontelon (14) osa sisältää lisäksi osmoottisen aineen (18).

FIG.1a

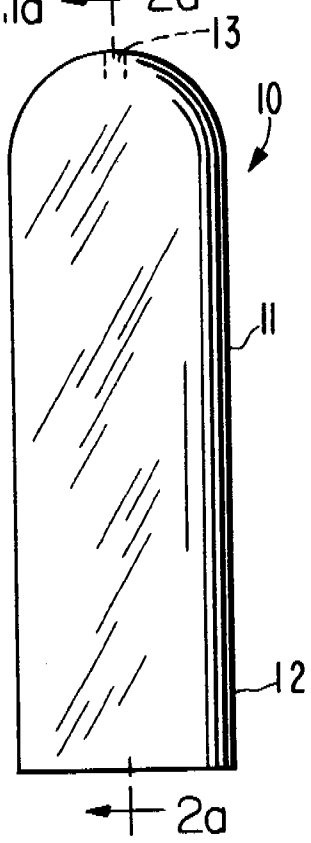


FIG.1b

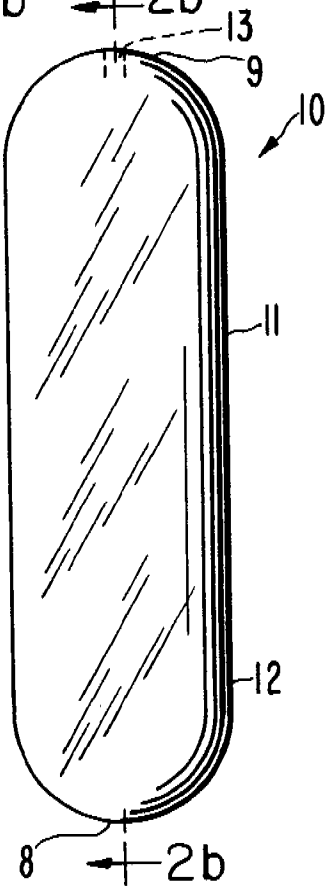


FIG.2a

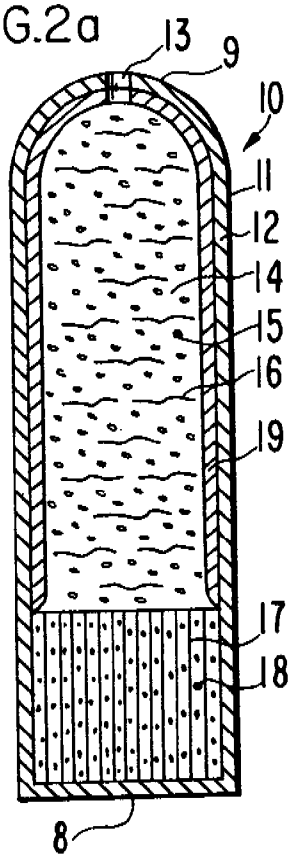


FIG.2b

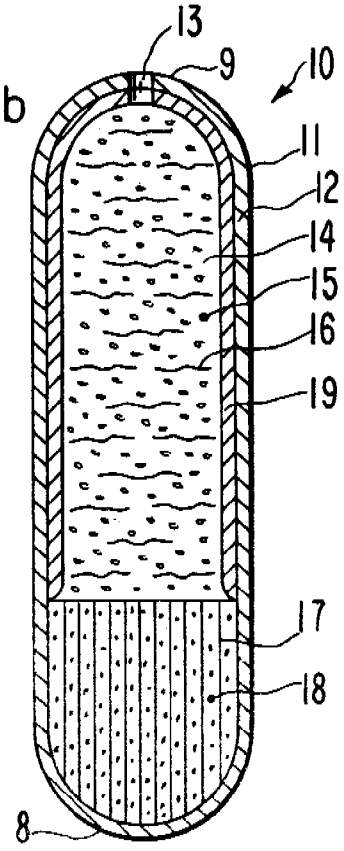


FIG.3

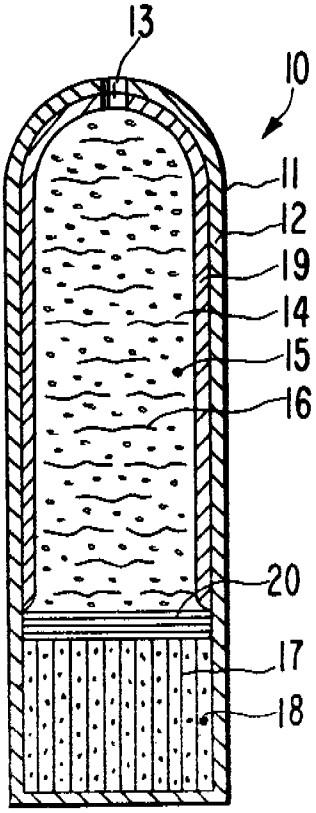


FIG. 4

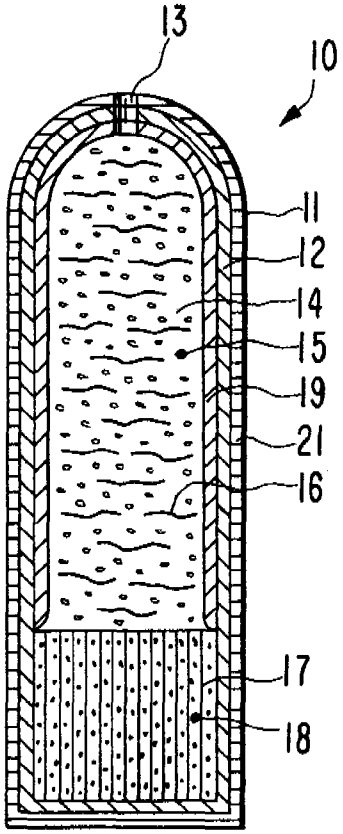


FIG. 5

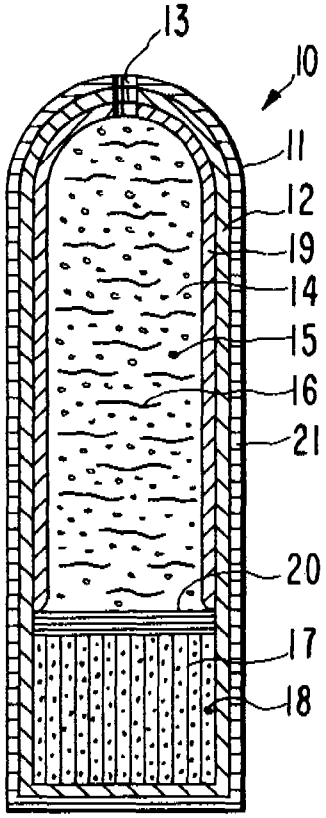


FIG.6

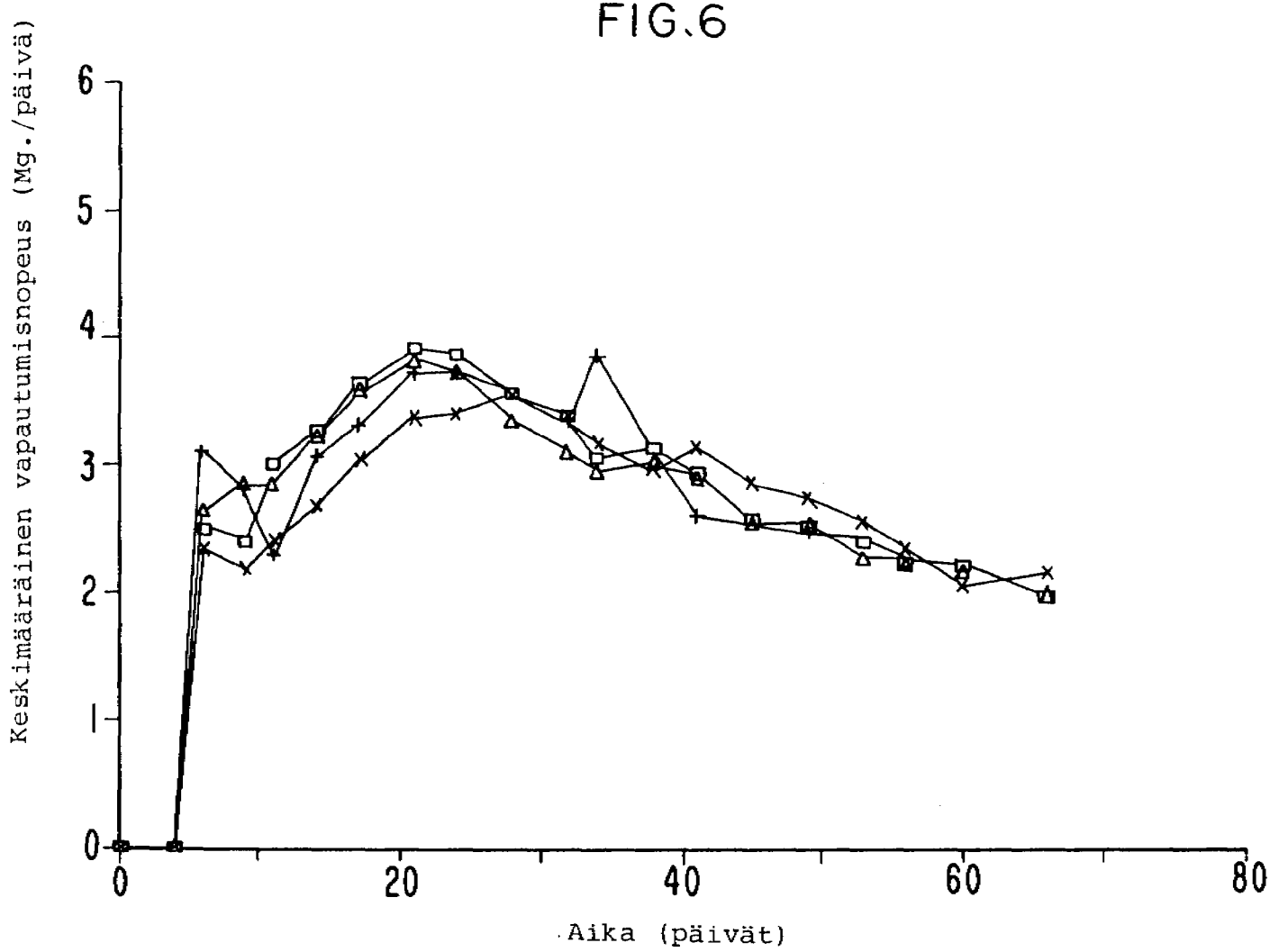
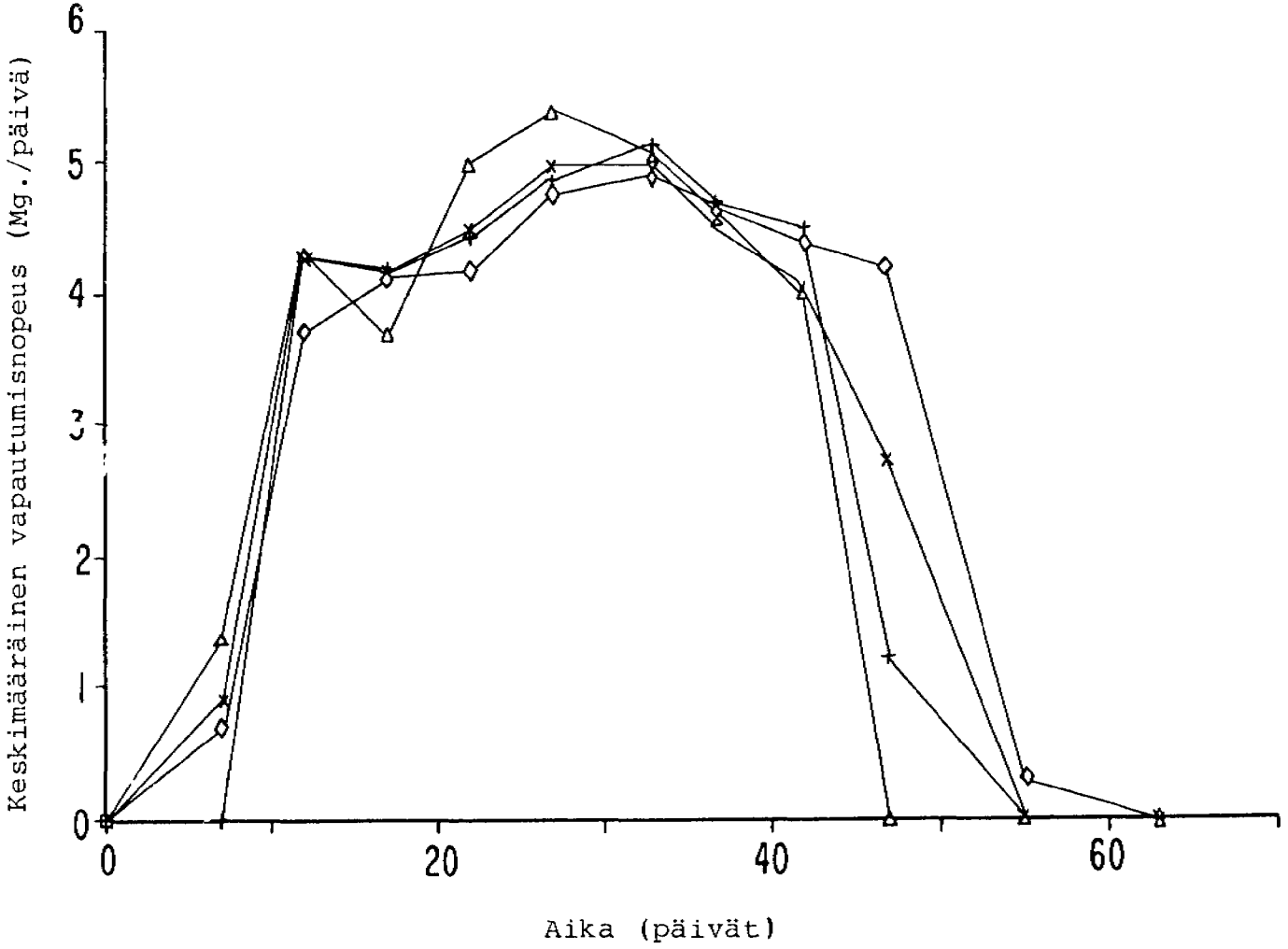

Keskimääräinen vapautumisnopeus (Mg./päivä)
6
5
4
3
2
1
0
0
20
40
60
80
Aika (päivät)

FIG.7


Keskimääräinen vapautumisnopeus (Mg./päivä)
6
5
4
3
2
1
0
0
20
40
60
Aika (päivät)