



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **322934**

(13) **B1**

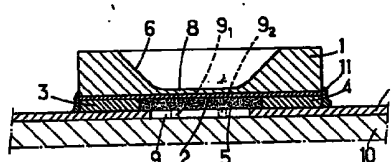
(51) Int Cl.

**F15C 5/00 (2006.01)**

**Patentstyret**

|      |                       |                                                                                                                                                       |      |                           |                                                    |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 19992481                                                                                                                                              | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 1997.11.20<br>PCT/FR97/02101                       |
| (22) | Inng.dag              | 1999.05.21                                                                                                                                            | (85) | Videreføringsdag          | 1999.05.21                                         |
| (24) | Løpedag               | 1997.11.20                                                                                                                                            | (30) | Prioritet                 | 1996.11.21, FR, 9614230<br>1997.05.29, FR, 9706613 |
| (41) | Alm.tilgj             | 1999.05.21                                                                                                                                            |      |                           |                                                    |
| (45) | Meddelt               | 2006.12.18                                                                                                                                            |      |                           |                                                    |
| (73) | Innehaver             | Laboratoires d'Hygiène et de Diététique (L.H.D.) , 38, avenue Hoche, F-75008 Paris, FR                                                                |      |                           |                                                    |
| (72) | Oppfinner             | Daniel Esteve, Ramonville, FR<br>Eric Teillaud, Talant, FR<br>Claude Mikler, Dijon, FR<br>Carole Rossi, Ramonville, FR<br>Philippe Millot, Orgeux, FR |      |                           |                                                    |
| (74) | Fullmektig            | Onsagers AS , Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, NO                                                                                             |      |                           |                                                    |
| (54) | Benevnelse            | <b>Miniatyrventil for å fylle beholderen i et apparat for transdermal administrering av et legemiddel</b>                                             |      |                           |                                                    |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP 513879, US 3184097, US 5186001, WO 9421314                                                                                                         |      |                           |                                                    |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                       |      |                           |                                                    |

Oppfinnelsen vedrører en miniatyrventil for å fylle beholderen i et apparat for transdermal administrering av et legemiddel omfattende a) et substrat (1), b) en brennbar ladning (5) anordnet på substratet motsatt liggende gjennomstrømningsboringen som skal åpnes gjennom det, c) en elektrisk motstand (2) plassert i kontakt med den brennbare ladning (5) slik at mating av denne motstanden (2) med en forhåndsbestemt elektrisk energi sikrer forbrenning av ladningen (5) og åpning av gjennomstrømningsåpningen (8) ved lokalt brudd av nevnte substrat (1) under trykket til ladningens (5) forbrenningsgasser. Oppfinnelsen kan anvendes for å fylle en legemiddelbeholder i et apparat for transdermal administrering av et legemiddelet fasilitert av iontoforese.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører en miniatyrventil, en anordning for å fylle en beholder omfattende en ventil av denne typen og en fremgangsmåte for fremstilling av nevnte ventil. Den foreliggende oppfinnelse vedrører også et apparat for transdermal administrering av legemidler omfattende en anordning av denne typen for å fylle en beholder med en oppløsning av et aktivt prinsipp som skal administreres.

For transdermal administrering av et legemiddel blir en beholder omfattende et aktivt prinsipp vanligvis anbragt på pasientens hud, idet denne beholderen vanligvis omfatter et lag av et hydrofilt produkt slik som en hydrogel fraktet av en egnet bærer. Når administreringen av legemidlet blir fasilitert ved iontoforese, er det aktive prinsipp i ionisk oppløsning. Den ioniske oppløsning er lagret i en pose eller pute som tømmes inn i beholderen umiddelbart før administreringen. Denne prosedyren er nødvendig fordi oppløsningen mister stabiliteten i hydrogelen som danner beholderen og kan derfor ikke lastes i den sistnevnte fra begynnelsen.

Det oppstår da et problem ved å tømme posen med det aktive prinsipp i ionisk oppløsning inn i beholderen. Flere mekaniske midler har vært utformet for dette, f.eks. midler av sprøytetype hvor aktivisering av et stempel driver ut den ioniske oppløsning fra sprøyten for å injisere den i beholderen. Fleksible poser har også vært utformet som åpnes ved å punktere eller å rive dem og som tømmes i beholderen ved å utøve trykk på posen.

Det er således åpenbart at uansett midlene som anvendes for å tømme posen med den ioniske oppløsning inn i beholderen, er det nødvendig med menneskelig inngripen, noe som er upraktisk og ikke egnet for automatisk injisering umiddelbart før behandlingsstart. I tillegg, er de mekaniske midler som det er henvist til ovenfor preget av mangler når det gjelder tetning og de vil ikke alltid sikre fullstendig tømming av posen inn i beholderen.

Ved transdermal administrering av et legemiddel fasilitert av iontoforese anvendes vanligvis utstyr i form av et armbånd som brukes av pasienten, idet armbåndet bærer alle enhetene som er nødvendige for administreringen, for å sikre pasientens autonomi. Armbåndet bærer derfor, i tillegg til beholderen som anbringes på pasientens hud, elektroder, elektroniske styringsmidler for elektrodene og en effektforsyning i form av et elektrisk batteri for disse midler, som nødvendigvis holder en begrenset mengde elektrisk energi. Det vil være ønskelig at tømmingen av den ioniske oppløsning i ovennevnte beholder, også kjent som hydrering av beholderen, styres av elektroniske midler som er innlemmet i armbåndet for å automatisere denne tømming før enn behandlingen, uten at denne tilleggsfunksjon for midlene opptar mer elektrisk energi enn hva batteriet kan forsyne.

Fra publikasjonen EP 0513879 er det kjent en anordning for transdermal administrering av legemidler. Fra US 3184097 er det kjent en høyhastighetsventil med eksploderende membran. En annen anordning for administrering av legemidler

er kjent fra publikasjonen WO 9421314. Publikasjonen US 5186001 viser en mikroanordning i form av en mikroaktuator eller mikropumpe med høy repetisjonshastighet.

5 En hensikt ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en miniatyrventil tilpasset for automatisk å sikre nevnte hydrering av beholderen, under styring av nevnte elektroniske midler, for minimalt forbruk av elektrisk energi, som ikke bringer i fare driften av det bærbare utstyr anvendt for transdermal administrering fasilitert av iontoforese.

10 En annen hensikt ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ventil av denne typen som eliminerer problemene ved tetning og ved ufullstendig tømning av posen som noen ganger rammer de kjente mekaniske midler for å hydrere beholderen.

15 En annen hensikt ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ventil av denne typen som kan fremstilles industrielt med svært lavt eller null forkastningsantall.

20 Disse hensikter ved oppfinnelsen, og andre som vil komme frem ved å lese den følgende beskrivelse, oppnås ved hjelp av en miniatyrventil omfattende a) et substrat, b) en ladning av et brennbart materiale anordnet på substratet, som vender mot en gjennomstrømningsåpning som skal åpnes gjennom det sistnevnte, c) en elektrisk motstand i kontakt med den brennbare ladning slik at mating av denne motstanden med en forhåndsbestemt mengde elektrisk energi forbrenning av ladningen og åpning av gjennomstrømningsåpningen ved lokalisert brudd av nevnte substrat på grunn av trykket til ladningens forbrenningsgasser.

25 Som det vil fremgå nedenfor, ved å plassere flere slike ventiler mellom en pose med en aktiv prinsippopløsning og en beholder som skal lades med oppløsningen tilveiebringes midler for automatisk starting av beholderens hydrering umiddelbart føre enn behandling uten menneskelig inngripen, simpelthen ved å styre den elektroniske åpning av disse ventilene.

30 Ifølge andre trekk ved den foreliggende oppfinnelse er motstanden en trådmotstand og ladningen forløper over og lenger ut enn motstanden, slik at varmen som genereres av motstanden når den mates med en forhåndsbestemt mengde elektrisk energi konsentreres i starten i den del av ladningen som ligger rundt motstanden. Nevnte forhåndsbestemte elektriske energi er mindre enn 10 Joules. Et forbruk av energi i denne størrelsen vil ikke nødvendigvis tappe batterieffektforsyningen til det bærbare apparat for transdermal påføring av et legemiddel fasilitert av iontoforese  
35 for ladning og er derfor kompatibel med andre energikrav for batteriet.

Ifølge et annet trekk ved den foreliggende oppfinnelse, er ladningen og motstanden anordnet på samme side av et tynt område i substratet, idet tykkelsen og overflatearealet til dette er valgt slik at gasstrykket forårsaket av ladningens

forbrenning forårsaker fragmentering av dette området og dets åpning for gjennomstrømming av nevnte gasser og muligens av andre fluider.

Oppfinnelsen tilveiebringer derfor en anordning for fylling av en beholder med et fluid inneholdt i en pose anordnet i umiddelbar nærhet av beholderen, omfattende

5 minst én miniatyrventil ifølge oppfinnelsen anordnet slik at den blokkerer fluidforbindelsen mellom posen og beholderen og midler for selektivt å beordre energisering av den elektriske motstand i ventilen og derved å forårsake åpningen av nevnte forbindelse for fluidet inneholdt i posen gjennom

10 gjennomstrømningsåpningen åpnet i ventilens substrat ved forbrenning av ladningen som fraktes av denne.

Ifølge et annet trekk ved denne anordningen, omfatter den videre i det minste en fleksibel omhylling innenfor posen, idet denne omhyllingen omfatter en miniatyrventil ifølge den foreliggende oppfinnelse, og styringsmidler som selektivt

15 starter forbrenning av ladningen fraktet av ventilen for å blåse opp omhyllingen ved hjelp av forbrenningsgassene for på denne måten å fasilitere tømning av posen gjennom ventilen eller ventilene anordnet i fluidforbindelse mellom posen og beholderen.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av ventilen ifølge oppfinnelsen, omfattende:

20 a) dekking av en hovedsakelig plan flate i et halvledende materialsubstrat dekkes med et etsestoppelag som er bestandig ovenfor en oppløsning for å etse nevnte materiale;

b) dekking av nevnte etsestoppelag med minst ett elektrisk isolerende lag hvis etsestoppelaget ikke er elektrisk isolerende;

25 c) tilveiebringelse av en elektrisk motstand på nevnte elektrisk isolerende lag;

d) etsing av substratet fra flaten i substratet motsatt liggende flaten som bærer motstanden og opptil til etsestopplaget, og

e) anbringelse av en brennbar anbringes på den elektriske motstand.

30 Andre trekk og fordeler ved den foreliggende oppfinnelse vil komme frem ved å lese den følgende beskrivelse og betrakte de vedlagte tegninger, hvor:

fig. 1 er et skjematisk perspektivriiss av en miniatyrventil ifølge den foreliggende oppfinnelse,

35 fig. 2 og 3 er skjematiske snittriss av ventilen fra fig. 1 anvendt for å forklare hvordan denne virker,

fig. 4 og 5 viser en spesiell utførelse av miniatyrventilen ifølge oppfinnelsen innenfor en oppblåsbar omhylling,

fig. 6 og 7 er skjematiske tegninger av strukturen og driften av en anordning for å fylle en beholder med en oppløsning av et aktivt prinsipp for transdermal

anbringelse av dette aktive prinsippet, idet denne anordning omfatter miniatyrventiler ifølge oppfinnelsen,

fig. 8A-8E viser de suksessive trinn i en fremgangsmåte for fremstilling av miniatyrventilene ifølge oppfinnelsen,

- 5     fig. 9A-9E viser de suksessive trinn av en variant av fremgangsmåten vist i fig. 8A-8E.

Fig. 1 i de vedlagte tegninger viser en miniatyrventil ifølge oppfinnelsen som har parallelepipedform i dette ikke-begrensende, illustrerende eksempelet. Den omfatter et substrat 1 som bærer en elektrisk motstand 2 hvor en ende er koblet til metallkontakter 3 og 4, idet motstanden 2 er dekket med et sjikt med en ladning 5 av et brennbart materiale mellom kontaktene 3 og 4, som vises her i transparens for å gjøre figuren klarere.

Når det brenner, må materialet danne forbrenningsgasser som er nødvendige for ventilen å virke, som forklart nedenfor. Bare i dette ikke-begrensende, illustrerende eksempel, kan et pyroteknisk materiale av nitrocellulose eller propergol type kan velges for dette formål eksempelvis. Vellykkede resultater er oppnådd med GB nitrocellulose, og nærmere GBPA nitrocellulose og også med propergol basert på glycidyl polysyre solgt av det franske firma Société National des Poudres et Explosifs (S.N.P.E.). Nitrocelluloser og propergol kan tennes med minimal termisk energi, og dette gjør dem spesielt egnet for den foreliggende oppfinnelse, som det vil fremkomme nedenfor.

Substratet 1 i ventilen i fig. 1 kan være fremstilt fra et enkelt ledermateriale slik som silisium som vanligvis anvendes for fremstilling av integrerte kretser. Ventilen ifølge oppfinnelsen kan med disse metoder fremstilles slik, som vil forklares i forbindelse med fig. 8A-8E, at den kan miniatyriseres i stor grad til skalaen av en elektronisk mikrobrikke, f.eks., slik at den kan integreres i kompakt utstyr slik som autonome apparater for transdermal administrering av legemiddel fasilitert av iontoforese, beskrevet nedenfor i forbindelse med fig. 6 og 7.

Fig. 1 viser også at substratet 1 i ventilen har et krater 6 i form av en avkortet kjegle som er forsenket i flaten 1' som er parallell med og motsatt liggende flaten 1'' som bærer motstanden 2, idet bunnen til dette krateret består av et tynt område 8 i substratet 1 som støter opp til motstanden. Som det vil komme frem nedenfor, må tykkelsen til dette tynne området 8 være tilstrekkelig lite for at dette området brekker på grunn av trykket til gassen generert ved forbrenning av ladningen 5, som startes av varmen utviklet i motstanden 2 anordnet på samme side av det tynne området som ladningen 5.

Fig. 2 og 3 viser ventilen eller «brikken» fra fig. 1 montert på en trykket krets 7 som er tilpasset for å overføre en elektrisk strøm gjennom motstanden 2, mellom

kontaktterminalene 3 og 4 som er sveiset til ledningsspor i denne kretsen, på tilsvarende måte som konvensjonelle elektroniske komponenter som monteres på slike kretser. Ved beliggenheten til det tynne området 8 i substratet, foreligger et hull 9 gjennom kretsen 7, idet dette hullet er lukket av et lag 10 av et produkt som, for anvendelse i transdermal administrering av et legemiddel som nevnt ovenfor, kan være en hydrogel som skal lades med en oppløsning av et aktivt prinsipp omfattet i en pose som er i forbindelse med krateret 6 i substratet. Således er ladningen 5 av brennbart materiale anordnet mellom dette laget 10 og det tynne område i substratet. En tetning 11 omgir substratet 1 for å feste substratet til kretsen 7 og for å tette rommet som omfatter ladningen 5.

Det skal bemerkes at motstanden 2 (fig. 1) er langstrakt eller trådformet og ligger derfor i umiddelbar nærhet av bare en del av ladningen som dekker den.

Ved hjelp av den trykte krets 7, kan overføringen av en elektrisk strøm til motstanden 2 startes automatisk, under styring av en mikroprosessor, f.eks., også anvendt vanligvis for å styre utførelse av et legemiddeladministreringsprogram.

Strømmen som strømmer gjennom motstanden genererer varme, ifølge den såkalte Joule-effekt, som, på grunn av den lave termiske konduktivitet til nitrocellulosen som danner ladningen 5, forblir konsentrert i ladningen rundt motstanden. Dette forårsaker en sterkt lokalisert oppvarming av nitrocellulosen, som tenner den. Det vil derfor bemerkes at tenningen av en del av nitrocellulosen bare krever en liten mengde elektrisk energi, noe som er fordelaktig når denne energien fremskaffes fra et batteri som forsyner effekt til hele det bærbare apparat for transdermal administrering av legemiddel fasilitert av iontoforese. Dette reduserer energitapping fra batteriet som er nødvendig for å tenne nitrocellulosen sterkt, og dette produktet er velegnet for den ønskede anvendelse av oppfinnelsen siden det kan tennes lokalt med lave temperaturer med umiddelbar forplantning av forbrenningen i hele ladningens volum.

Mengden av nitrocellulosen som brennes kan justeres slik at når forbrenningen av nitrocellulosen har generert en vesentlig mengde gass innenfor et lite volum (tilsvarende hulrommet 9) når trykket i hullet en verdi som er tilstrekkelig for å brette og forskyve det tynne området 8 i substratet nærliggende hullet 9 (se fig. 3). Dette tynne området 8 erstattes da av en gjennomstrømningsåpning 8' som tillater at de dannede gasser flyter ut, som vist skjematisk med pilen med stiplet linje. Den tillater også at en væske som er i forbindelse med krateret 6 passerer gjennom gjennomstrømnings-åpningen 8' og hullet 9 som vist ved pilen med hel linje, for å impregnere laget 10 av hydrogel som f.eks. danner beholderen for det transdermale legemiddeladministreringsapparat.

Det store hull 9 som er boret gjennom kretsen 7 kan erstattes av et antall mindre, usentrerte hull 9<sub>1</sub>, 9<sub>2</sub>, etc. vist i stiplede linjer på fig. 2 med samlet areal mindre enn

arealet til hullet 9. Man kan således overvinne lagets 10 mulige skjørhet for å inneholde gassen som dannes av forbrenningen til ladningen 5.

En miniatyrventil ifølge oppfinnelsen har vært fremstilt på et 3 mm x 3 mm substrat som bærer en ladning på omtrent  $8 \cdot 10^{-4}$  g av nitrocellulose som under forbrenning danner 8 ml gass med et trykk som er tilstrekkelig for å ødelegge et tynt område 8 på omtrent 3-5 mm i tykkelse etter at 1 W med elektrisk effekt passerer gjennom motstanden i et sekund.

Det er således åpenbart at oppfinnelsen oppnår de angitte hensikter, nemlig å tilveiebringe en miniatyrventil, i form av en elektronisk brikke, som kan utløses automatisk ved hjelp av et lav-effektelektrisk signal, kompatibelt med det som er tilgjengelig fra en batterieffektforsyning i et bærbart elektronisk apparat, slik som et apparat for transdermal administrering av legemiddel fasilitert av iontoforese.

Fig. 4 og 5 viser en spesiell montering av ventilen ifølge oppfinnelsen, som tjener som gassgenerator, som kan anvendes for å presse et fluid ut av en pose, idet denne utførelsen kan anvendes spesielt i beholderfyllings-anordningen vist i fig. 6 og 7 av de vedlagte tegninger, som det vil komme frem nedenfor.

Fig. 4 viser ventilen fra fig. 2 og 3 på samme måte montert på en trykket krets 7. Denne gang er imidlertid ikke ladningen 5 anordnet vendende mot et hull i kretsen, og ladningen 5 er derfor sperret inne mellom det tynne område 8 i substratet og den nærliggende flate av kretsen 7, til hvilken ventilen er festet ved hjelp av vilkårlige egnede midler: sveising, liming, osv. En oppblåsbar omhylling 12, f.eks. et fleksibelt sjikt av plastmateriale, som er sveiset til kretsen 7 i ventilens periferi omslutter den sistnevnte i det tette rom innenfor denne omhyllingen.

På samme måte som ved ventilen i fig. 2 og 3 forårsaker en strøm som flyter i motstanden 2 lokalisert oppvarming og tenning av ladningen 5 ved den såkalte Joule effekt, og det genereres en mengde gass med et trykk som er beregnet for å blåse opp omhyllingen, som vist i fig. 5. Det skal legges merke til at fraværet av tetningene 11 i ventilen i fig. 2 og 3 fører til at gassene generert ved forbrenningen er i stand til å komme ut av ventilen på alle sider. Hensikten nå er å blåse opp den tette omhylling 21, og fordelene med dette vil komme frem av den følgende beskrivelse av anordningen vist i fig. 6 og 7, utformet for selektiv, automatisk fylling av en beholder 10 med en væske som omfattes i en pose 14 nærliggende beholderen.

I dette illustrerende og ikke-begrensende eksempel, er anordningen fra fig. 6 og 7 en del av et apparat for transdermal administrering av et legemiddel fasilitert av iontoforese. Som allerede nevnt i beskrivelsens innledning, omfatter apparater av denne typen vanligvis et sett av elektroder og i det minste en beholder slik som beholderen 10 utformet for å påføres på pasientens hud. En elektrode (ikke vist) er koblet til beholderen 10 og samvirker med en annen elektrode (ikke vist) for å

5 presse ioner av et aktivt prinsipp som ligger i beholderen 10 til å strømme ned et elektrisk felt etablert mellom elektrodene, med det resultat at disse ioner passerer gjennom pasientens hud. Apparatet er bærbart og omfatter elektroniske midler for å styre feltet som etableres mellom elektrodene og en batteristrømforsyning for disse midler og elektrodene. Alt dette er kjent for fagmannen på området og krever ikke en mer detaljert beskrivelse.

10 Ventilen ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å tilveiebringe en anordning av denne typen hvor ladningen eller hydreringen av beholderen 10, f.eks. et hydrogellag, med en ionisk oppløsning av et aktivt prinsipp som ligger i en pose 14 nærliggende beholderen 10 startes automatisk av apparatets elektroniske styringsmidler før behandlingen starter.

15 Med denne hensikt er posen 14 og beholderen 10 festet til motsatt liggende sider av et fleksibelt sjikt 15 som er tilpasset for å bære en krets for energisering av ventiler ifølge oppfinnelsen. En første ventil 16 er festet til sjiktet 15, på samme måte som ventilen i fig. 4 og 5, i en sentral beliggenhet, f.eks. innenfor posen 14, og flere andre ventiler 17<sub>1</sub>, 17<sub>2</sub>, ..., 17<sub>i</sub> osv. er montert på samme sjikt omkring ventilen 16, på samme måte som ventilen fra fig. 2 og 3. En fleksibel omhylling 18 er sveiset til sjiktet 15 og til posen 14 på deres felles periferi (se fig. 6 og 7), idet ventilene 17<sub>i</sub> også klemmer omhyllingen 18 mot filmen 15 når de er festet til dette sjiktet.

20 Den sistnevnte bærer ledende spor (ikke vist) koblet til kontaktene 3 og 4 i ventilene 16 og 17<sub>i</sub>, idet flyt av strøm mellom disse kontakter er selektivt styrt av de elektroniske midler som ble henvist til ovenfor.

25 Når disse midlene tenner de brennbare ladninger innenfor ventilene, åpner hver ventil 17<sub>i</sub> en gjennomstrømningsåpning eller fluidforbindelse mellom posen 14 og beholderen 10 ved det sprengte, tynne området i en ventil og et koaksialt hull gjennom boret i sjiktet 15 mens gassene som genereres av forbrenningen til ladningen i ventilen 16 blåser opp omhyllingen 18 (se fig. 7). Den siste opptar da størstedelen av (eller eventuelt hele) det indre volum av posen 14, og driver ut den ioniske oppløsning 19 som ligger i den sistnevnte, idet denne oppløsningen presses da inn i beholderen 10 gjennom ventilene 17<sub>i</sub> og koaksialhullene som er boret i sjiktet 10, idet ventilene 17<sub>i</sub> er åpnet på forhånd av egnede elektriske ordrer utstedt av de elektroniske midler.

35 Således vil disse midler som styrer utførelser av et legemiddel-administreringsprogram etter hydreringen av beholderen også utløse denne hydreringen før behandlingen uten noe menneskelig inngripen slik som anvendelse av en sprøyte, avriving av en konvolutt, osv. som er nødvendige for å sikre hydrering. Dette gjør denne operasjonen mer pålitelig. Utstyret som anvendes er mer effektivt tettet fordi det ikke er nødvendig å gjennomhulle eller å rive en fleksibel omhylling for å forårsake hydrering. Tømming av posen 14 kan justeres ved presis oppblåsning av omhyllingen 18 som lader hydrogelen i beholderen med

40

en definert mengde av den ioniske oppløsning, og sikrer at denne ladningen kan reproduseres fra ett sett elektroder til et annet.

- 5 En fremgangsmåte for fremstilling av miniatyrventilen ifølge oppfinnelsen vil nå beskrives i forbindelse med fig. 8A-8E i de vedlagte tegninger. Oppfinnelsen anvender fortrinnsvis lagdannelse og mikroetsingsteknologier som er kjent for fremstilling av integrerte kretser, og derved tillater at disse ventilene fremstilles med lave kostnader og med høy reproducerbar ytelse.

- 10 En silisiumskive (se fig. 8A) dopes sterkt på én side for å gi den  $p^{++}$ -type konduktivitet til en dybde på omtrent 2  $\mu\text{m}$ . Begge flater i skiven er deretter elektrisk isolert ved hjelp av et 0,5  $\mu\text{m}$  lag av silisiumdioksid ( $\text{SiO}_2$ ) og disse dekkes i sin tur med et 0,5 mm tykt lag av N-dopet polykristallinsk silisium (poly Si). Det polykrystalline lag er anordnet på samme side av silisiumsubstratet som det  $p^{++}$ -dopede lag og er deretter plasmaetset for å begrense trådmotstanden 2 (som ses i tverrsnitt i fig. 8B).

- 15 Motstanden beskyttes deretter ved å oksidere overflaten til det polykrystalline silisium, for å danne et flatelag av  $\text{SiO}_2$  som fusjoneres utenfor motstanden 2 med det underliggende lag av  $\text{SiO}_2$  (se fig. 8C). Gullkontakter 3, 4 dannes ved motstandens 2 ender med en konvensjonell metalliseringsprosess.

- 20 Etter plasmaetsing av en maske i  $\text{SiO}_2$ -laget dannet på den andre flate i skiven og etsing av krateret 6 i det underliggende silisium opptil etse-stoppelaget omfattende  $p^{++}$ -laget, kuttet silisiumskiven langs kuttelinjene 20, 20' for å adskille brikken vist i fig. 8D og 8E, respektivt i planriss og i snitt tatt langs linjen VIII-VIII. Det gjenstår å anbringe en dråpe nitrocellulose på motstanden 2 og mellom kontaktene 3 og 4 eller å lime et stykke nitrocellulosesjikt mellom disse to kontakter, for å  
25 komplettere en miniatyrventil ifølge oppfinnelsen med dens brennbare ladning.

Som et alternativ kan det  $p^{++}$ -dopede laget og  $\text{SiO}_2$ -laget som dekker det (se fig. 8A) startes med et enkelt lag av  $\text{SiO}_2$  med en tykkelse på omtrent 3  $\mu\text{m}$ . Dette tjener da som etsestoppelag og som elektrisk isoleringslag for motstanden 2.

- 30 Det har imidlertid oppstått problemer ved silisiumoksidmembraner. Kompresjonsspenninger på over 0,1 GPa har vært observert i slike membraner. En så høy spenning kan forårsake stor deformasjon av membranen. En deformasjon på 40  $\mu\text{m}$  hos en membran som er 1  $\mu\text{m}$  tykk har vært observert og målt. Deformasjonen i denne skala kan forårsake at membranen brekker. Dette fører til et høyt forkastningsantall i industriell massefremstilling.

- 35 Vi viser til fig. 9A-9E i den vedlagte tegning for å beskrive en variant av fremstillingsmetoden angitt ovenfor i forbindelse med fig. 8A-8E, idet denne varianten tillater industriell fremstilling av miniatyrventilen ifølge oppfinnelsen, med et veldig lavt og til og med null forkastningsantall.

Denne fremgangsmåten starter med en generelt flat silikonbrikke som danner substratet 1. Et lag 22<sub>1</sub>, 22<sub>2</sub> av silisiumoksid er dannet på hver av de motsatt liggende flater i brikken (se fig. 9A), f.eks. ved termisk oksidering av silisiumet på 1150°C i en fuktig atmosfære. Tykkelsen til silisiumoksidlaget ligger typisk mellom 0,5 og 1,5 µm.

Som nevnt ovenfor, observeres en kompresjonsspenning i størrelsesorden 0,27 GPa i et silisiumlag av denne typen anbragt på et silisiumsubstrat som er i stand til å deformere og brette laget, hvor det siste er berøvet silisumbæreren, på samme måte som i det tynne området 8 (se fig. 2).

- 10 Ifølge den foreliggende oppfinnelse er effektene av tilstedeværelsen av denne kompresjonsspenningen hovedsakelig eliminert ved å dekke silisiumoksidlaget med et lag av silisiumnitrid hvor det finnes en strekkspenning. Ved å kombinere effektene av disse motsatte spenninger, kan den resterende spenning i det tynne området 8 reduseres til et nivå som ikke kan deformere eller brette dette området
- 15 under fremstillingen av miniatyrventilen, idet dette nivået er typisk mindre enn  $\pm 0,1$  GPa, hvor symbolene + og - er tatt med og tilsvarer strekkspenning og kompresjonsspenning respektivt. Dette resultatet kan oppnås ved å justere på egnet måte tykkelsene til de to lag ved anvendelse av ligningen:

$$\sigma_r = \frac{e_{ox} \cdot \sigma_{ox} + e_{nit} \cdot \sigma_{nit}}{e_{ox} + e_{nit}}$$

- 20 hvor  $\sigma_r$ ,  $\sigma_{ox}$ ,  $\sigma_{nit}$  er respektivt den resterende spenning i det tynne området, kompresjonsspenningen i silisiumoksidlaget og strekkspenningen i silisiumnitridlaget respektivt, og  $e_{ox}$ ,  $e_{nit}$  er tykkelsene til silisiumoksid og silisiumnitrid lagene respektivt.

- 25 De spenninger nevnt ovenfor kan måles fra deformasjonene underkastet en 7,5 x 7,5 cm silisiumskive etter deponering på sistnevnte av et av de anvendte lag.

I trinnet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som vises i fig. 9B, dannes lag 23<sub>1</sub>, 23<sub>2</sub> av silisiumnitrid på silisiumoksidlagene 22<sub>1</sub>, 22<sub>2</sub> respektivt.

Sistnevnte kan være støkiometrisk silisiumnitrid Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> laget kan dannes ved lavt-trykkdampfasedeponering i 750°C fra diklorsilan SiH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og ammoniakk.

- 30 Strekkspenninger i størrelsesorden 1,2 GPa som er i stand til å kompensere kompresjonsspenningene i det nærliggende silisiumoksidlag har vært observert i et lag av denne typen. Imidlertid er det høye stressnivået ansvarlig for middelmådig klebing av Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> laget til silisiumlaget, noe som har en uheldig effekt på forkastningsantall i masseproduksjonen.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse er forkastningsantallet betraktelig forbedret ved å erstatte laget med støkiometrisknitrid med et lag av silisiumnitrid  $\text{SiN}_x$  dopet med silisium, hvor  $x$  er mindre enn 1,33. Strekkspenningen (0,6 GPa) observert i et lag av denne typen er lavere enn den observert i den støkiometriske nitrid, noe som

5 eliminerer ovennevnte limingsproblem og som reduserer forkastningsantallet til et svært lavt nivå, og til og med til null.

Et silisiumnitridlag som er beriket med silisium på denne måten kan dannes ved lavtrykkisdampfase-deponering på omtrent 750°C fra silisiumhydrid  $\text{SiH}_4$  og ammoniakk.

- 10 I en foretrukket utførelse av den foreliggende oppfinnelsen er  $x = 1,2$ .  
Sammensetningen av  $\text{SiN}_{1,2}$  kan utledes fra å måle refraksjonsindeks for laget ved ellipsometri på 830 nm.

- Etter å deponere et silisiumoksidlag og et silisiumnitridlag fortrinnsvis beriket med silisium på hver flate i substratet på denne måten, med tykkelser som er
- 15 forhåndsbestemt ifølge betraktningene angitt ovenfor, fortsetter fremstillingsmetoden ifølge oppfinnelsen med dannelsen, på en flate i substratet, av en trådmotstand 24 (se fig. 9C) ved den konvensjonelle fremgangsmåte å deponere et lag av polykrystallinsk silisium og deretter å etse dette laget for å begrense nevnte motstand. Sistnevnte har et typisk tverrsnitt på  $0,5 \times 100 \mu\text{m}$  og en lengde på
- 20 1,5 mm. Metallkontakter (ikke vist) er dannet på motstandens ender for å tillate at den mates med elektrisk energi, på samme måte som kontaktene 3, 4 i ventilen vist i fig. 1. Motstanden 24 dannet på denne måten er godt isolert av denne bærer, silisiumnitridlaget, som er et dielektrisk materiale.

- Et vindu 25 dannes deretter i lagene 22<sub>2</sub> og 23<sub>2</sub> på den andre side av substratet, ved
- 25 anvendelse av konvensjonell maskering og  $\text{CF}_4$ -gassplasma-etseprosess. Et krater 6 lignende det som vises i fig. 1 etses da gjennom vinduet 25 ved anvendelse av et egnet anisotropisk etsemiddel slik som trimetylammonium hydroksid (se fig. 9D). Etsingen stoppes av silisiumoksidlaget 22<sub>1</sub>. Motstanden 24 bæres da av et to lags tynt område, eller membran, ifølge den foreliggende oppfinnelse (se fig. 9E).

- 30 Miniaturventilen settes da sammen ved å deponere en ladning av et brennbart materiale på motstanden 24 og deretter monteres på en trykket krets, så som ventilen vist på fig. 2. Som et illustrerende og ikke-begrensende eksempel, kan nevnte ladning dannes av en propergol basert på glycidyl polysyre.

- To-lags membranventiler ifølge oppfinnelsen har vært fremstilt med tre forskjellige
- 35 konfigurasjoner, nemlig:

- 1) et 1  $\mu\text{m}$  tykt silisiumoksidlag tilknyttet et 0,22  $\mu\text{m}$  lag av  $\text{Si}_3\text{N}_4$ ;
- 2) et 0,5  $\mu\text{m}$  tykt silisiumoksidlag tilknyttet et 0,22  $\mu\text{m}$  lag av  $\text{SiN}_{1,2}$ ;
- 3) et 1,4  $\mu\text{m}$  tykt silisiumlag tilknyttet et 0,6  $\mu\text{m}$  lag av  $\text{SiN}_{1,2}$ .

Selv om forkastningsantallet med konfigurasjon 1) var vesentlig, hadde det sunket til 5 % og til 0 % med konfigurasjonene 2) og 3) respektivt.

- 5 Det antas derfor at ved å tilknytte et silisiumoksidlag og et lag av  $\text{SiN}_{1,2}$  oppnås hovedhensikten ved den foreliggende oppfinnelse, nemlig tilveiebringelse av miniatyrventiler som omfatter en miniatyrmotstand fraktet av en veldig tynn (f.eks. 0,7-2  $\mu\text{m}$  tykk) membran som kan fremstilles med veldig lavt eller til og med null forkastningsantall.

- 10 Videre har målinger vist at motstandens termiske karakteristikk når den monteres slik er svært gode, idet motstanden er i stand til å øke temperaturen til den brennbare ladning fremstilt av den ovennevnte propergol til 300°C med en elektrisk effekt som er mindre enn 1 W påført under 200 ms, som stemmer med en annen hensikt ved den foreliggende oppfinnelse.

- 15 Selvfølgelig er ikke oppfinnelsen begrenset til den beskrevne og viste utførelse, som bare er vist som et eksempel. Således kan andre halvledende materialer anvendes for ventilens substrat istedenfor silisium, f.eks. germanium. Brennbare materialer andre enn nitrocellulose f.eks. andre pyrotekniske materialer, kan anvendes for den brennbare ladning. Fremstillingsteknikker andre enn de som anvendes i fremstillingen av integrerte kretser kan også anvendes for å tilveiebringe ventilen ifølge oppfinnelsen.

- 20 På samme måte strekker oppfinnelsen seg til anvendelser andre enn å lade en beholder med en ionisk oppløsning av et legemiddel for transdermal påføring fasilitert av iontoforese. Således finner oppfinnelsen også anvendelse i lading av en beholder anvendt for vanlig passiv transdermal administrering. Mer generelt, strekker den seg til en hvilken som helst anvendelse hvor en fluidforbindelse må  
25 tilveiebringes uten mekanisk tilgang til ventilen som starter denne forbindelsen, f.eks. i subkutane, vaskulære eller muskulære legemiddeladministreringsimplantater.

## PATENTKRAV

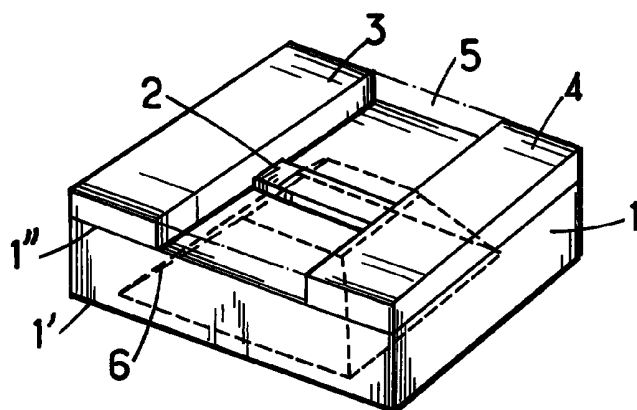
1. Miniatyrventil,  
karakterisert ved at den omfatter a) et substrat (1), b) en ladning (5) av  
et brennbart materiale anordnet på substratet, som vender mot en  
5 gjennomstrømningsåpning som skal åpnes gjennom den sistnevnte, c) en elektrisk  
motstand (2) i kontakt med den brennbare ladning slik at mating av denne  
motstanden med en forhåndsbestemt elektrisk energi sikrer forbrenning av  
ladningen (5) og åpning av gjennomstrømningsåpningen (8') ved lokalisert brudd av  
nevnte substrat (1) på grunn av trykket til ladningens (5) forbrenningsgasser.
- 10 2. Miniatyrventil ifølge krav 1,  
karakterisert ved at motstanden (2) er en trådmotstand og at ladningen  
(5) forløper over og lenger ut enn motstanden (2) slik at varmen generert ved  
motstanden matet med nevnte forhåndsbestemte elektriske energi er først  
konsentrert i den del av ladningen (2) som ligger rundt motstanden (2).
- 15 3. Miniatyrventil ifølge krav 2,  
karakterisert ved at nevnte forhåndsbestemte elektriske energi er mindre  
enn 10 Joules.
4. Miniatyrventil ifølge et av kravene 1-3,  
karakterisert ved at ladningen (5) og motstanden (2) er anordnet på  
20 samme side av et tynt område (8) i substratet (1), idet tykkelsen til dette området er  
slik at trykket til gassene dannet under ladningens (5) forbrenning deler dette  
området (8) og åpner det for gjennomstrømning av nevnte gasser og muligens av  
andre fluider.
5. Miniatyrventil ifølge krav 4,  
25 karakterisert ved at nevnte substrat (1) har to hovedsakelig parallelle  
flater (1', 1''), hvorav en flate (1') er forsynt med et sentralt krater (6) forsenket i  
den og er lukket av den andre flate (1'') med nevnte tynne område (8).
6. Miniatyrventil ifølge krav 5,  
karakterisert ved at metallkontakter (3, 4) er dannet på nevnte andre  
30 flate (1'') for å mate energi til motstanden (2) fra en ekstern kilde av elektrisk  
energi.
7. Miniatyrventil ifølge et av kravene 1-6,  
karakterisert ved at substratet (1) er utformet som en halvledende  
materialbrikke og at nevnte krater (6) og nevnte motstand (2) er tilveiebragt på  
35 denne brikken ved mikroetsing.
8. Ventil ifølge et av de foregående krav,  
karakterisert ved at den brennbare ladning består av nitrocellulose eller  
av et materiale av propergol typen.

9. Ventil ifølge krav 7,  
karakterisert ved at vekten til den brennbare ladning ligger i størrelsesorden  $10^{-3}$  g.
- 5 10. Ventil ifølge krav 4,  
karakterisert ved at nevnte tynne område (8) i nevnte substrat (1) som bærer den elektriske motstand (2) omfatter i det minste et første lag av silisiumoksid og et andre lag av silisiumnitrid på toppen av det første lag.
- 10 11. Ventil ifølge krav 10,  
karakterisert ved at det andre lag omfatter silisiumnitrid beriket med silisium  $\text{SiN}_x$  hvor  $x < 1,33$ .
12. Ventil ifølge krav 11,  
karakterisert ved at  $x$  er omtrent lik 1,2.
- 15 13. Ventil ifølge krav 10,  
karakterisert ved at det første og det andre lag av  $\text{SiO}_2$  og  $\text{Si}_3\text{N}_4$ , har tykkelser på omtrent  $1\text{ }\mu\text{m}$  og  $0,22\text{ }\mu\text{m}$  respektivt.
14. Ventil ifølge krav 12,  
karakterisert ved at det første og det andre lag av  $\text{SiO}_2$  og  $\text{SiN}_{1,2}$ , har tykkelser på omtrent  $0,5\text{ }\mu\text{m}$  og  $0,2\text{ }\mu\text{m}$  respektivt.
- 20 15. Ventil ifølge krav 12,  
karakterisert ved at det første og det andre lag av  $\text{SiO}_2$  og  $\text{SiN}_{1,2}$ , har tykkelser på omtrent  $1,4\text{ }\mu\text{m}$  og  $0,62\text{ }\mu\text{m}$  respektivt.
- 25 16. Anordning for fylling av en beholder (10) med et fluid inneholdt i en pose (14) anordnet i umiddelbar nærhet av beholderen,  
karakterisert ved at den omfatter minst én miniatyrventil (17;) ifølge et av kravene 1-15 anordnet slik at den blokkerer fluidforbindelse mellom posen (14) og beholderen (10) og midler for selektivt å beordre energisering av den elektriske motstand (2) i ventilen for derved å forårsake åpning av nevnte forbindelse for fluidet inneholdt i posen (14) gjennom gjennomstrømningsåpningen åpnet i ventilens substrat (1) ved forbrenning av ladningen (5) som fraktes av denne.
- 30 17. Anordning ifølge krav 16,  
karakterisert ved at den omfatter et flertall miniatyrventiler (17;) anordnet i tilsvarende antall fluidforbindelser mellom posen (14) og beholderen (10) idet åpningen av hver av de sistnevnte startes av nevnte styringsmidler.
- 35 18. Anordning ifølge et av kravene 16 og 17,  
karakterisert ved at den ytterligere omfatter i det minste en fleksibel omhylling (18) innenfor posen (14), idet denne omhyllingen inneslutter en miniatyrventil (16) ifølge et av kravene 1-7, idet nevnte styringsmidler selektivt utløser forbrenningen av den brennbare ladning som fraktes av nevnte ventil (16)

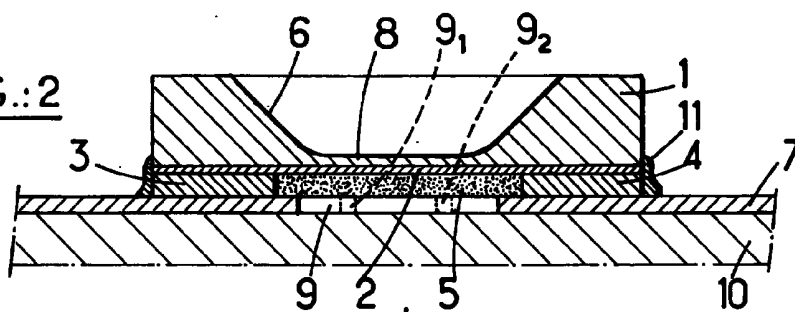
for å blåse opp nevnte omhylling med forbrenningsgasser for å fasilitere tømning av posen (14) gjennom ventilene (17<sub>i</sub>) anordnet i fluidforbindelse mellom posen (14) og beholderen (10).

19. Apparat for transdermal administrering av et legemiddel av den type hvor en aktiv prinsippopløsning er først inneholdt i en pose (14) og deretter før starting av behandlingen overføres til en beholder (10) som er tilpasset for plassering i kontakt med pasientens hud,  
karakterisert ved at nevnte beholder (10) og nevnte pose (14) er deler av en anordning ifølge et av kravene 16-18.
20. Fremgangsmåte for fremstilling av en ventil ifølge et av kravene 1-15, karakterisert ved at den omfatter følgende trinn:  
a) dekking av en hovedsakelig plan flate i et halvledende materialsubstrat (1) med et etsestoppelag som er bestandig ovenfor en oppløsning for å etse nevnte materiale;  
b) dekking av nevnte etsestoppelag med i det minste ett elektrisk isolerende lag hvis etsestoppelaget ikke er elektrisk isolerende;  
c) tilveiebringelse av en elektrisk motstand på nevnte elektrisk isolerende lag;  
d) etsing av substratet (1) fra flaten (1'') på substratet motsatt liggende flaten som bærer motstanden (2) opptil nevnte stoppelag, og  
e) anbringelse av en brennbar ladning (5) på den elektriske motstand (2).
21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, karakterisert ved at silisium anvendes for bæreren, N-dopet polysilisium anvendes for det ledende lag og silisiumdioksid (SiO<sub>2</sub>) anvendes for de elektrisk isolerende lag.
22. Fremgangsmåte ifølge krav 20, karakterisert ved at nevnte stoppelag er et elektrisk isolerende silisiumoksidlag, at nevnte silisiumoksidlag er dekket med et silisiumnitridlag (23<sub>1</sub>) og at nevnte elektrisk motstand (24) dannes på nevnte silisiumnitridlag (23<sub>1</sub>).
23. Fremgangsmåte ifølge krav 21, karakterisert ved at et lag (23<sub>1</sub>) av støkkiometrisk silisiumnitrid Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> dannes ved lavt-trykkdampfasedeposering fra diklorosilan og salmiakk på omtrent 750°C.
24. Fremgangsmåte ifølge krav 22, karakterisert ved at et lag (23<sub>1</sub>) av silisiumnitrid SiN<sub>x</sub> beriket med silisium er dannet ved lavt-trykkdamp fasedeposering fra silisiumhydrid og salmiakk på omtrent 750°C.

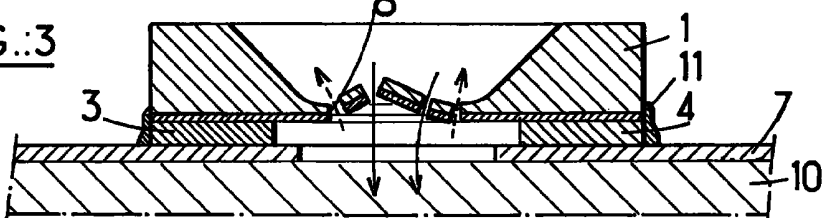
**FIG.:1**



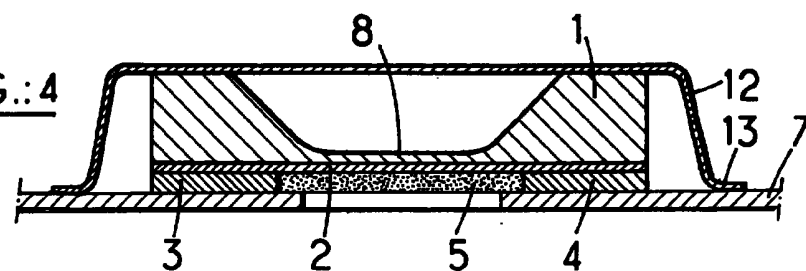
**FIG.: 2**



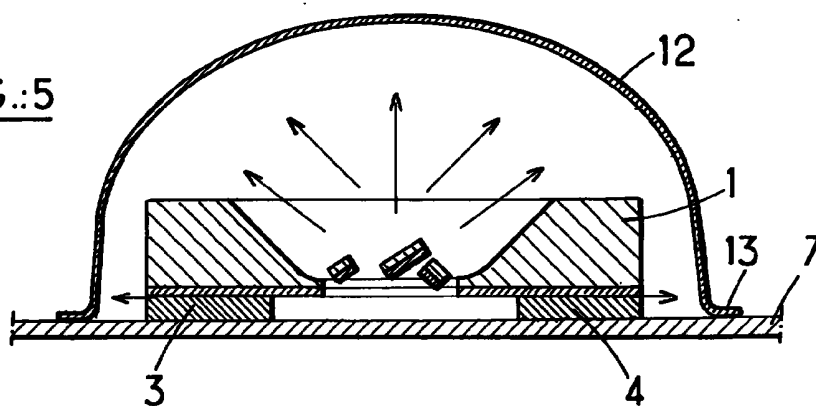
**FIG.:3**



**FIG.: 4**



**FIG.:5**



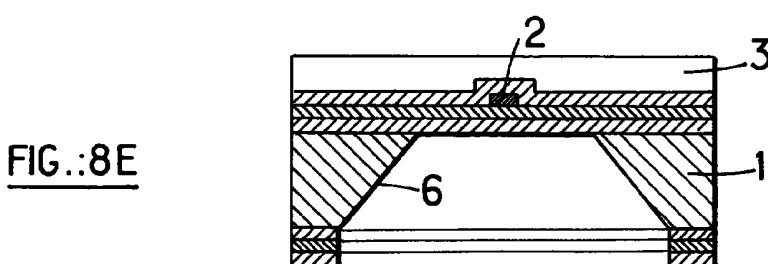
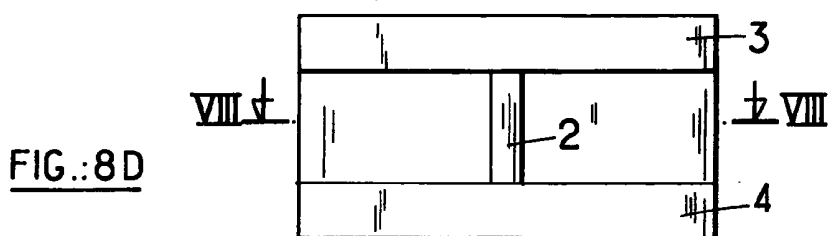
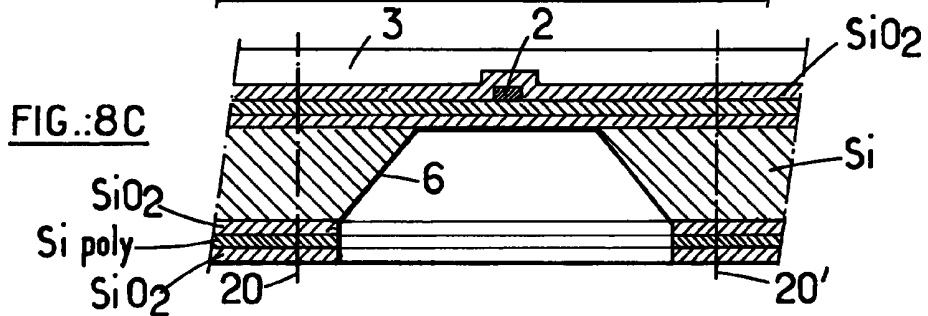
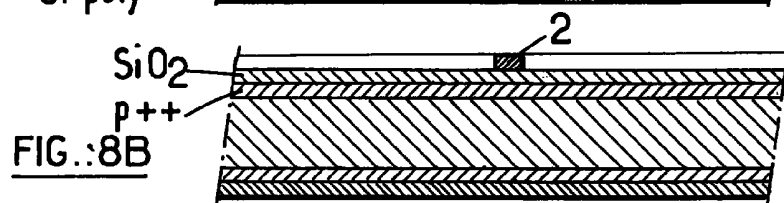
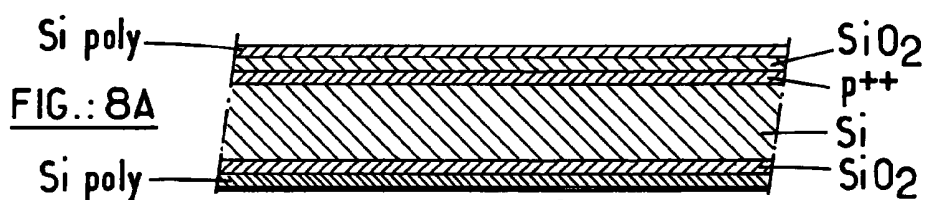
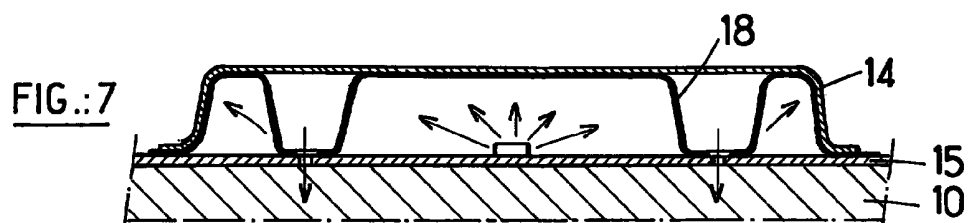
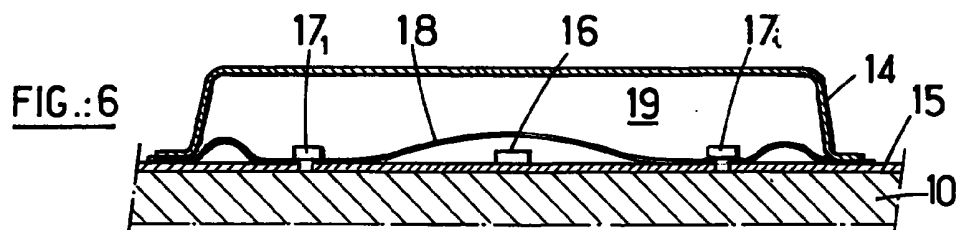


FIG.:9A

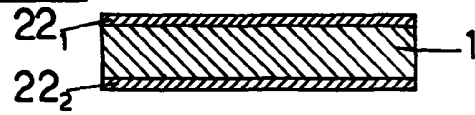


FIG.:9B

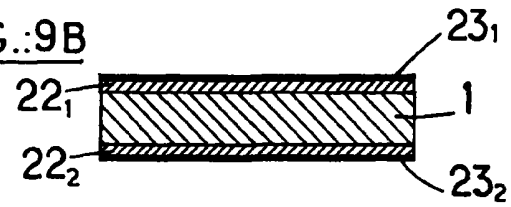


FIG.:9C

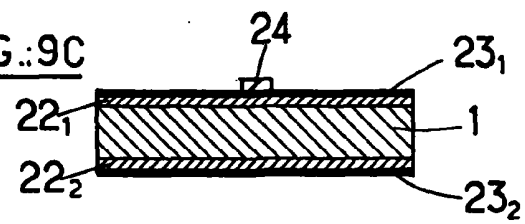


FIG.:9D

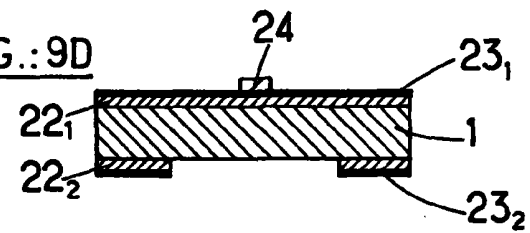


FIG.:9E

