

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 943280 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943280**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 9/22

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **08.01.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.07.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.07.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **08.01.1993 PCT/US1993/000110**
Internationell ansökan - International
application

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

10.01.1992 US 819417

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Alza Corporation, 950 Plage Mill Road, P.O. Box 10950 Palo Alto, Cal. 94303-0802, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Wong, Patrick S-L, 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

Osmoosiin perustuva laite ja lääkkeen annon viivytetty aktivointi sen avulla

Osmotisk apparat med fördröjd aktivering av läkemedels distribution

Osmoosiin perustuva laite ja lääkkeen annon viivytetty akti-
vointi sen avulla - Osmotisk apparat med fördröjd aktivering
av läkemedels distribution

5

Esillä oleva keksintö koskee aktiivisen aineen viivytettyä
antoa. Tarkemmin sanottuna se koskee laitteita, jotka akti-
voidaan osmoosin avulla ja joista alkuviiveen jälkeen aktii-
viset aineet vapautetaan biologiseen käyttöympäristöön.

10

Sellaiset osmoosiin perustuvat laitteet, joiden avulla anne-
taan terapeutisesti aktiivisia vaikuttavia aineita, ovat
tekniikan tason mukaan hyvin tunnettuja. Nämä laitteet käyt-
tävät laajenemiskeinoja, joiden avulla aine annetaan käyt-
töympäristöön jakson aikana, joka on tuntien, päivien tai
kuukausien mittainen. Laajenemiskeinot absorboivat nestettä,
laajenevat ja toimivat, siten että hyvää tekevän aineen for-
mulaatio syrjäytyy laitteen sisäosasta tavalla, joka on sää-
deltä ja tavallisesti vakio. Osmoosiin perustuvia laajenemis-
keinoja käytetään säädeltävään, tavallisesti suhteellisen
hitaaseen aineen antoon, joka tapahtuu jonkin ajanjakson
aikana. Koska nämä keinot aktivoituvat, niin pian kun ne
asetetaan nestemäiseen ympäristöön, niitä ei yleensä käytetä
vaikuttavan aineen alkuvapautumisen viivyttämiseen. Siellä
missä on käytetty osmoosiin perustuvaa tekniikka, jotta saa-
daan aikaan alkuviivytyks, viivytyksen jälkeen kaikki vaikut-
tava aine tai koko annosmuoto (kaikki annosmuodot), joka
sisältää (jotka sisältävät) vaikuttavaa ainetta, vapautuu
(vapautuvat) nopeasti tai se (ne) viedään sisälle käyttöym-
päristöön yhdellä kertaa. Tämä ei ole aina sopiva anto-
menetelmä, kuten esimerkiksi silloin, kun vaikuttava aine
halutaan antaa vakionopeudella pidennetyn ajanjakson kulues-
sa.

35

Vaikuttavan aineen alkuvapautumisen viivytyks on aiemmin saatu
aikaan enimmäkseen siten, että aine tai aineen sisältävä for-

mulaatio on päällystetty sellaisella päällysteellä, joka voi liueta tai joka biologisesti syöpyy käyttöympäristössä, mikä sitten tekee aineen saatavaksi. Viivytetty alkuvapautuminen on aikaansaatu myös dispergoimalla vaikuttava aine matrii-
 5 siin, joka voi liueta tai syöpyä. Sellaiset järjestelmät ovat kuitenkin usein epäluotettavia, ja vapautumista ei voi säädellä erittäin tarkasti, mikä johtuu syöpymisen ja liukenemisen vaihtelusta ja suhteellisen epäsäännöllisestä luonteesta.

10 Aiempi tekniikan taso EP-A-0384642:ssa julkistaa kaksiosaisen kapselin, jonka yksi osa sisältää tulpan, aktiivista ainetta sekä turpoavaa materiaalia, ja toinen osa toimii korkkina. Tulppa avaa kapselin, siten että se siirtyy pakottaakseen
 15 korkin kapselistä. US-A-4 976 966:ssa julkistetaan laite, joka on putken muotoinen ja käsittää ulkokuoren, sydänkerroksen, puoliläpäisevän membraanin, välissä olevan osmoottisen kerroksen ja taipuisan pussin. Putken sulkee kiinteä, puoliläpäisevä tulppa, jonka läpäisee aukko. US-A-4 643 731:ssä
 20 julkistetaan laite, joka käsittää puoliläpäisevän seinän, joka ympäröi onteloa, joka sisältää lääkkeen. Laitteen peittää korkki, joka sulkee lääkettä sisältävän tilan ja joka hydrolysoituu tai liukenee, jotta lääke saadaan välittömästi käyttöön.

25 Sen tähden jää jäljelle tarve saada parannettuja menetelmiä ja järjestelmiä, jotta saadaan aikaan viivytetty aktivointi ja täten aktiivisen aineen viivytetty alkuvapauttaminen käyttöympäristöön, mikä on luotettavaa ja mitä voidaan ohjelmoida
 30 aineen antamiseksi tietyn tauon jälkeen lisätyllä tarkkuudella.

Esillä oleva keksintö kohdistuu nestettä itseensä imevään, vapauttavaan laitteeseen, jonka avulla aktiivisen aineen anto
 35 käyttöympäristöön on ensin viivytettyä ja sen jälkeen seuraa vaikuttavan aineen jatkuva anto ympäristöön pidennetyn ajan kuluessa. Keksinnön mukainen antolaite muodostetaan ensim-

mäisestä kotelosta ja toisesta kotelosta, jonka pää on avoin, ja kotelot järjestetään siten, että ne voivat liukua tois-
 tensa sisään, joka laite säilyttää eheytensä nestemäisessä
 5 ympäristössä; aktiivisen aineen antokammioista, joka on ensim-
 mäisen kotelon sisällä, jotta aktiivista vaikuttavaa ainetta
 annetaan ympäristöön jatkuvasti, pidennetyn ajanjakson ku-
 luessa, joka antokammio sisältää ainakin yhtä aktiivista
 vaikuttavan aineen formulaatiota, jossa on ainakin yhtä ak-
 10 tiivista vaikuttavaa ainetta, ulospääsykeinot, jotta aikaan-
 saadaan yhteys aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation ja
 käyttöympäristön välillä, ensimmäiset laajenemiskeinot aktii-
 visen aineen formulaation antamiseksi ulopääsyteiden kautta
 ympäristöön sekä keinot, jotka sallivat, että neste siirtyy
 15 ensimmäisiin laajenemisvälineisiin ("nesteiden läpikulkukei-
 not"); ja laajenemiskammioista, joka on toisen kotelon sisäl-
 lä, laitteen ensimmäisen ja toisen kotelon erottamiseksi
 toisistaan, sen jälkeen kun laite asetetaan käyttöympäris-
 töön, jotta saadaan aikaan alkuviive, ja laajenemiskammio
 20 sisältää tällöin toiset laajenemiskeinot sekä työntölevyn.

Keksintö kohdistuu myös menetelmään, jonka avulla viivytetään
 aktiivisen aineen alkuantoa käyttöympäristöön, menetelmä
 käsittää vapauttamislaitteen asettamisen käyttöympäristöön,
 25 se sallii nesteen imeytymisen vapauttamislaitteen toisen
 kotelon ainakin osan läpi, jotta aiheutetaan toisten laa-
 jenemiskeinojen laajeneminen ja kohdistetaan paine liukuvalla
 tavalla yhdistettyihin ensimmäiseen ja toiseen koteloon nii-
 den työtämiseksi erilleen, niin että laitteen kaksi koteloa
 30 eroavat toisistaan, jotta ensimmäisen kotelon nesteenläpäisy-
 keinot ovat alttiina ympäristölle ja sallivat täten nesteen
 imeytyä nesteenkulkukeinojen kautta, jotta aiheutetaan ensim-
 mäisten laajenemiskeinojen laajeneminen, jotta aktiivinen
 vaikuttavan aineen formulaatio työnnetään antolaitteesta,
 35 jolloin aktiivinen vaikuttava aine annetaan käyttöympäris-
 töön.

Kuvioiden selitykset

5 Piirroksia ei ole laadittu oikeaan mittakaavaan, mutta ne esitetään keksinnön mukaisen jakelulaitteen erilaisten sovellutusmuotojen valaisemiseksi. Vastaavat numerot viittaavat vastaaviin rakenteisiin.

10 Kuvio 1 esittää esillä olevan keksinnön antolaitteen yhden sovellutusmuodon poikkileikkausta, silloin kun laite on suljetussa tai toimintakuntoon saatetussa muodossa, ennen kuin se asetetaan käyttöympäristöön.

15 Kuvio 2 esittää kuvion 1 laitetta toiminnassa, sen jälkeen kun se on asetettu käyttöympäristöön, ja kuvio 2 esittää toiset laajenemiskeinot, jotka ovat laajentuneet, sekä laitteen ensimmäisen ja toisen kotelon, jotka ovat erotetut, jotta sallitaan ensimmäisten laajenemiskeinojen aktivoituminen aktiivisen aineformulaation luovutuksen alkamiseksi ympäristöön.

25 Kuvio 3 esittää kuvan 1 mukaisen laitteen ensimmäistä koteloa toiminnassa kohti käyttökelpoisuutensa päättymistä, samalla kun ensimmäiset laajenemisvälineet ovat laajenneet ja suuri osa aktiivisesta aineformulaatiosta on annettu ympäristöön.

30 Kuvio 4 on esillä olevan keksinnön antolaitteen erään toisen sovellutusmuodon poikkileikkaus, silloin kun laite on suljetussa tai toimintakuntoon saatetussa muodossa.

35 Kuvio 5 on esillä olevan keksinnön mukaisen antolaitteen erään toisen sovellutusmuodon poikkileikkauskuva, silloin kun laite on suljetussa tai toimintakuntoon saatetussa muodossa.

Esillä oleva keksintö saa aikaan laitteen, joka on käyttökelpoinen.

poinen aktiivisen aineformulaation aluksi viivytettyä antoa varten nestemäiseen käyttöympäristöön, siten että käynnistämisen tai aktivoinnin alkuviivejakso on ennalta määritetyn ajan mittainen. Kun kerran aineformulaation anto antolaitteesta alkaa, se jatkuu ennalta määrätyn, pidennetyn ajanjakson ajan. "Pidennetyllä ajanjaksolla" esillä olevassa yhteydessä tarkoitetaan pidennettyä aikaväliä, kuten esimerkiksi useita tunteja aina 24 tuntiin saakka.

Keksinnön antolaitteella on käyttöä esimerkiksi ihmisillä ja eläimillä. Käyttöympäristö on nestemäinen, ja se voi käsittää mahalaukun, suolistoalueen tai ruumiin ontelon, kuten esimerkiksi vatsakalvon tai emättimen. Yksi ainoa antolaitte tai useita antolaitteita voidaan hoito-ohjelman aikana antaa kohteelle.

Kuvio 1 kuvaa esillä olevan keksinnön mukaisen antolaitteen tällä hetkellä edullista sovellutusmuotoa. Laite esitetään suljetussa tai käyttövalmiissa muodossa ennen sen sijoittamista käyttöympäristöön. Antolaitte 1 käsittää ensimmäisen kotelon 12 ja toisen kotelon 14. Nämä kotelot ovat järjestäytyneet siten, että ne voivat liukua toistensa sisään. Ensimmäinen kotelo 12 ympäröi ja määrittää aktiivisen vaikuttavan aineen antokammion 16, ja se sisältää ensimmäiset laajenemiskeinot 20 sekä aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation 22, joita edullisessa sovellutusmuodossa erottaa liikkuva, läpäisemätön välikerros 24, jotta vaikuttavan aineen formulaation 22 ja ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 erilliset identtisyysdet säilytetään. Ensimmäinen kotelo 12 käsittää myös ulospääsykeinot tai käytävän 28, joka saa aikaan yhteyden käyttöympäristön ja aktiivisen aineen antokammion 16 sen osan välillä, joka sisältää aktiivisen aineen formulaatiota 22. Ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 vieressä, vastakkaisella puolella kuin aineformulaatio 22, on nesteenkulkuväylät 26, joiden avulla tehdään mahdolliseksi nesteen pääsy käyttöympäristöstä laajenemiskeinoin 20.

Toinen kotelo 14 sulkee sisäänsä laajenemiskammion 18, ja se sisältää toisen laajenemiskammion 30 sekä liikkuvan, läpäise-
mättömän työntökerroksen tai työntölevyn 32, jolloin työntö-
5 levy 32 on toisten laajenemiskeinojen 30 sekä ensimmäisen
kammion 12 sen pään välissä, joka sisältää nesteensiirtymis-
keinot 26.

Ensimmäisen kammion 12 ja toisen kammion 14 koot ovat lähellä
10 toisiaan, ja niiden pinnat hankaavat toisiaan vastaan. Synty-
nyt kitka on riittävä, jotta kaksi kammiota pidetään yhdessä
ennen toisten laajenemiskeinojen 30 aktivointia, mutta se ei
ole niin suuri, että se estäisi kahta koteloa liukumasta
erilleen, kun laajenemisen käyttövoima pannaan liikkeelle.

15 Ensimmäinen kotelo 12 ja toinen kotelo 14 voivat mennä sisäk-
kään suljettuun ja jatkuvan seinämän ulkoapäin ympäröimään
asentoon. Ensimmäisen kotelon 12 pää on sovitettu, siten että
se sopii toisen kotelon 14 sisälle. Ensimmäisen kotelon 12
pään alaosan reuna muodostaa korokkeen tai kapean, kohoavan
20 kaistan 34. Tämä kohoava kaista 34 on sovellettu ottamaan
vastaan toisten laajenemiskeinojen käyttövoiman työntölevyn
32 kautta, jotta kaksi kammiota saadaan eroamaan.

Käytettäessä asetetaan antolaite 1 nestemäiseen käyttöympä-
25 ristöön ja toiset laajenemiskeinot 30 alkavat imeä itseensä
ja absorboida nestettä ympäristöstä toisen kotelon 14 läpi.
Toiset laajenemiskeinot 30 laajenevat, panevat liikkeelle
käyttövoiman työntölevyn 32 kautta ensimmäisen kotelon päätä
tai kapeaa, kohoavaa kaistaa 34 vastaan, siten että ensimmäi-
30 nen kotelo 12 liukuu erilleen toisesta kotelosta 14. Ajankoh-
tana t_2 ensimmäinen kotelo 12 ja toinen kotelo 14 eroavat
toisistaan, kun toiset laajenemiskeinot 30 toimivat työntö-
levyn 32 kautta ensimmäisen kotelon kapeata, nousevaa reunaa
vasten. Tällä tavalla nesteenläpäisykeinot 26 ovat sitten
35 alttiina nestemäiselle ympäristölle ja ensimmäiset laajene-
miskeinot 20 alkavat imeä nestettä nesteenläpäisykeinojen 26
kautta. Kun ensimmäiset nesteenläpäisykeinot 20 imevät it-

seensä nestettä, ne laajenevat ja työntyvät välikerrosta 24 vastaan ja keinojen 20 laajenemisen käyttövoima siirretään välikerroksen 24 kautta aktiivista aineformulaatiota 22 vastaan. Aineformulaatiota 22 aletaan sitten välittömästi työntää säädellysti ja jatkuvasti aktiivisen aineen antokammioista 16 ulosjohtavan käytävän 28 kautta käyttöympäristöön. Laajenemiskeinot 20 jatkuvasti laajenevat ja luovuttavat aktiivista ainetta pidennetyn ajanjakson t_b ajan.

Kuvio 2 esittää kuvion 1 antolaitetta 1 toiminnassa ajanhetkellä t_a , sen jälkeen kun laitteen kaksi koteloa ovat erotetut toisistaan, siten että laite on asetettu käyttöympäristöön. Ensimmäinen kotelo 12 on erotettu toisesta kotelosta 14 toisten laajenemiskeinojen 30 laajenemisen käyttövoiman avulla, jotka laajenemiskeinot 30 ovat kooltaan laajenneet, kun ne ovat imeneet nestettä ympäristöstä. Nesteeläpäisykeinot 26 on nyt asetettu alttiiksi ympäristölle, niin että laite 1 aktivoituu, jotta se alkaa luovuttaa aktiivista ainetta.

Kuvio 3 esittää ensimmäistä kammiota 12 ja kuvion 1 antolaitteen 1 aktiivisen aineen antokammiota 16 toiminnassa kohti ajan t_b pidennetyn jakson loppua, sen jälkeen kun suurin osa aktiivisesta aineesta on annettu ympäristöön. Ensimmäiset laajentumiskeinot 20 ovat laajentuneet kooltaan sen seurauksena, että ne ovat imeneet itseensä nestettä nesteeläpikulkukeinojen 26 kautta, jotta aktiivinen aineformulaatio 22 työnnetään ulosjohtavan käytävän 28 läpi.

Kuvio 4 valaisee keksinnön laitteen toista sovellutusmuotoa. Kuten tässä kuviossa esitetään, antolaitte 2 on samanlainen kuin kuvioden 1 ja 2 antolaitte 1 ja siinä on ensimmäinen kotelo 12, jossa on kapea, kohoava kaista 34, toinen kammiota 14, jossa on aktiivisen aineen antokammio 16, jota ensimmäinen kotelo 12 ympäröi ja määrittää, laajenemiskammio 18, jota toinen kotelo 14 määrittää, ensimmäiset laajenemiskeinot 20,

toiset laajenemiskeinot 30, työtölevy 32 sekä ulospääsykeinot 28. Antolaitteessa 2 aktiivinen aineformulaatio on monina aktiivisen aineen antomuotoina, kuten kerroksina tai tabletteina 36, 38, 40 ja 42. Vaikka kuvataan neljää annosmuotoa, lukumäärä ei ole kriittinen, ja keksintöön sisältyy mikä tahansa annosmuotojen lukumäärä. Valinnaisesti voidaan estemateriaalikerrokset (ei esitetty) sijoittaa aineen annosmuotojen väliin vuorottaisessa järjestyksessä, jotta saadaan aikaan sykäyksittäinen anto pidennetyn ajanjakson kuluessa. Ulospääsykeinot eli ulosjohtava käytävä 28 voidaan valinnaisesti sulkea syöpyvällä materiaalilla 44, kuten esimerkiksi mikrokiteisellä vahalla tai gelatiinilla, jotta aktiivinen aineformulaatio suojataan, ennen kuin se asetetaan käyttöympäristöön, tai valinnaisesti kysymyksessä voi olla pidättävä rakenne, kuten esimerkiksi siivilä tai seula, joka pidättää annosmuotoja laitteessa, kunnes ne annetaan ympäristöön. Valinnaisesti välikerros (ei esitetty), kuten esimerkiksi kuvioiden 1, 2 ja 3 laitteen 1 välikerros 24, voidaan sisällyttää laitteeseen 2 laajenemiskeinojen 24 ja annostabletin 42 väliin.

Koska ensimmäiset laajenemiskeinot 20 toimivat imemällä ulkopuolista nestettä, ensimmäisen kotelon 12 seinä on mieluummin läpäisemätöntä materiaalia ainakin siinä kotelon osassa, joka on kosketuksissa ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 kanssa, niin että ensimmäiset laajenemiskeinot eivät aktivoidu liian aikaisin ennen ennalta määrättyä aikaa t_a , jolloin laitteen kaksi koteloa erovat toisistaan. Kun aktiivinen aine tai aktiivinen annosmuoto on herkkä nesteelle, joka on peräisin ulkopuolelta, käyttöympäristöstä, on edullista, että ensimmäinen kotelo 12 on oleellisesti kokonaisuudessaan läpäisemätön ulkopuolisen nesteen pääsylle, niin että se toimii keinoina aineen tai annosmuodon oleelliseksi suojaamiseksi samoin kuin ensimmäisinä laajenemiskeinoina.

Koska ensimmäiset laajenemiskeinot 20 toimivat, siten että ne imevät itseensä ulkopuolista nestettä, täytyy nesteenläpäisykeinojen 26, jotka sijaitsevat ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 vieressä, antaa nesteen kulkea läpi, jotta laajenemiskeinot aktivoituvat, samalla kun nesteenläpäisykeinot eivät läpäise laajenemiskeinojen aineosia. Tämän voivat panna täytäntöön nesteenläpäisykeinot, jotka käsittävät membraanin tai seulan, jossa on mikrohuokosia, tai jotka ovat koostumusta, joka on puoliläpäisevä, tai nesteenläpäisykeinot, jotka muodostuvat näiden yhdistelmästä. "Puoliläpäisevä" tarkoittaa, että se läpäisee nesteen mutta ei läpäise muita ainesosia, joita sisältyy antolaitteeseen.

Kuvio 5 valaisee sovellutusmuotoa, jossa nesteen siirtymiskeinot käsittävät siivilän, joka on yhdistetty puoliläpäisevään membraaniin. Kuvion 5 laitteella 3 on ensimmäinen kotelo 12, toinen kotelo 14, aktiivisen aineen antokammio 16, laajenemiskammio 18, ensimmäiset laajenemiskeinot 20, aktiivisen aineen formulaatio 22, välikerros 24, toiset laajenemiskeinot 30, työntölevy 32 ja kapea kohoava kaista 34. Laitteessa 3 nesteenläpikulkukeinot käsittävät siivilän 46 yhdessä puoliläpäisevän membraanin 48 kanssa. Tässä sovellutusmuodossa siivilä 46 on valettu tai muuten muodostettu ensimmäisen kotelon 12 jatkuvaksi osaksi. Siivilällä 46 on aukkoja tai huokosia, jotka ovat sen kokoisia, että ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 komponentit voivat kulkea käyttöympäristöön nesteen lisäksi, joka pääsee laajenemiskeinoihin. Täten puoliläpäisevä membraani 48 on asetettu siivilän 46 ja ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 väliin, jotta ensimmäisten laajenemiskeinojen 20 komponentit pidetään laitteen 3 sisällä, samalla kun sallitaan nesteen läpikulku ympäristöstä keinojen 20 läpi siivilän 46 kautta. Laitteen 3 valinnaisessa sovellutusmuodossa ei ole työntölevyä 32, koska kotelon 12 siiviläosan 46 jatkuminen kotelon kanssa tietyissä sovellutusmuodoissa saa aikaan riittävän tuen toisten laajenemiskei-

nojen 30 laajenemisen käyttövoimalle. Ensimmäisen kotelon
pää, joka on vastapäätä siivilää 46 ja puoliläpäisevää mam-
braania 48, suljetaan korkilla 50, jossa on ulospääsykeinot
5 tai käytävä 28, joka läpäisee kotelon, aktiivisen aineen
antokammion 16 sulkemista varten. Korkki 50 voi olla joko
puoliläpäisevä tai läpäisemätön aktiivisen aineen formulaati-
on 22 luonteen mukaan. Vaihtoehtoisesti ulospääsykeinot 28
voivat olla kooltaan suuret, kuten esimerkiksi kuviossa 4
10 esitetään, ja valinnaisesti ne voidaan sulkea syöpyvällä
materiaalilla tai pidättävällä rakenteella, kuten esimerkiksi
siivilällä tai verkolla.

Koska toiset laajenemiskeinot 30 myös toimivat, siten että ne
15 imevät itseensä ulkopuolista nestettä, toisen kotelon 14
seinämä, ainakin siinä osassa, joka on toisten laajenemiskei-
nojen 30 vieressä, täytyy olla puoliläpäisevä.

Koteloiden 12 ja 14 seinämät valinnaisesti sisältävät lisäai-
20 nesosia, kuten esimerkiksi pehmenntä. Läpäisemättömät ja
puoliläpäisevät koostumukset, jotka sopivat käytettäväksi
koteloiden 12 ja 14, sekä sopivat lisäaineet ovat tekniikan
tason mukaan tunnettuja, esimerkkejä niistä julkaistaan US-
patentissa 4 874 388, jonka julkistaminen kokonaisuudessaan
25 esitetään tässä yhteydessä viitteenä.

Esillä olevan keksinnön antolaitte on myrkytön, biologisesti
tehoton, se ei aiheuta allergiaa kehon kudoksille eikä ärsytä
niitä, ja se säilyttää fysikaalisen ja kemiallisen eheydensä;
30 se tarkoittaa, että laite ei syövy eikä hajoa käyttöympäris-
tössä antojakson aikana. Keksinnön piiriin kuuluu, että laite
on liukenematon vain aiotun käyttöjakson aikana, ja sen jäl-
keen se voi liueta pois käyttöympäristössä. Täten esillä ole-
vassa yhteydessä on suunniteltu vapautin, johon ei vaikuta
35 sen ympäristö, liukenemistapa käyttöpaikassa, tai

joka vaihtoehtoisesti vain vähän liukenee aiotun käyttöjakson aikana, siten että kun aktiivinen aine, jota se sisältää, on poistettu, sitten se liukenee tai syöpyy pois.

5

Ensimmäiset ja toiset laajenemiskeinot tai laajenemiskykyiset käyttövoimat 20 ja 30 ovat myrkyttömiä, ne eivät aiheuta allergiaa ja ne ovat biologisesti tehottomia. Laajenemiskeinot 20 ja 30 voivat olla samanlaisia tai ne voivat olla erilaisia. Eräässä tällä hetkellä edullisessa sovellutusmuodossa keinot 20 ja (tai) 30 sisältävät osmopolymeerin. Osmopolymeerit ovat vuorovaikutuksessa veden ja vettä sisältävän, biologisten nesteiden kanssa, ja ne turpoavat tai laajenevat tasapainotilaan. Osmopolymeereillä on kyky turvota nesteessä ja pidättää polymeerirakenteen sisällä merkittävä osa siihen imetystä ja absorboidusta nesteestä. Toisessa edullisessa sovellutusmuodossa laajenemiskeinot 20 ja (tai) 30 sisältävät osmoosiin liittyvän aineen. Nämä osmoottiset aineet ovat myös tunnettuja osmoottisesti tehokkaina kiinteinä aineina ja ne tunnetaan myös osmoottisesti tehokkaina yhdisteinä. Osmoosiin liittyviin aineisiin, joita voidaan käyttää tämän keksinnön tarkoitukseen, sisältyy epäorgaanisia ja orgaanisia yhdisteitä, joilla on osmoottisen paineen gradientti puoliläpäisevän, se on, nestettä läpäisevän seinän poikki. Laajenemiskeinoilla 20 ja (tai) 30 vielä eräässä, edullisessa sovellutusmuodossa on osmoottinen aine, joka on dispergoitu osmopolymeeriin. Laajenemiskeinot voivat sisältää tabletin tai kerroksen tai monia tabletteja tai kerroksia, ja ne voidaan sijoittaa laitteeseen tai ne voidaan puristaa sopivaan seinämälohkoon. Osmoottinen aine tai osmopolymeeri voi olla missä tahansa sopivassa muodossa, kuten esimerkiksi partikkeleina, kiteinä, tabletteina, rakeina yms., kun ne puristetaan tablettikerrokseen ja seinämälohkoon. Osmoottiset aineet ja osmopolymeerit ovat tekniikan tason mukaan tunnettuja ja niitä kuvataan esimerkiksi US-patenteissa, numeroissa 3 865 108, 4 002 173, 4 207 893, 4 327 725 ja 4 612 008.

Välikerros 24 ja työtölevy 32 esillä olevassa edullisessa sovellutusmuodossa sisältävät kumpikin koostumusta, joka on oleellisesti läpäisemätön nesteen kululle, ja ne ovat käytös-
 5 sä sitä varten, että ne rajoittavat laajenemiskeinoissa sijaitsevan nesteen kulkua ensimmäisen ja toisen kotelon muille alueille. Ne toimivat pitääkseen oleellisesti yllä aktiivisen aineformulaation 22 tai nesteen kulkukeinojen 26 ja laajenemiskeinojen kerrosten eheyttä. Tämän lisäksi, mikä on
 10 tärkeätä, työtölevy 32 toimii varmistaakseen sen, että toisten laajenemiskeinojen 30 tuottama laajenemisen käyttövoima kohdistuu suoraan ensimmäistä koteloa 12 vastaan, jotta ensimmäisen ja toisen kotelon erottuminen saadaan aikaan. Täten täytyy työtölevyn 32 olla riittävän vahva, paksu ja jäykkä,
 15 jotta se siirtää käyttövoiman ensimmäistä koteloa 12 kohti.

Sellaisia edustavia, läpäisemättömiä materiaaleja, jotka ovat käyttökelpoisia välikerroksena 24 tai työtölevynä 32, tunnetaan tekniikan tason, kuten esimerkiksi US-patentin nro 4 874
 20 388, mukaan.

Termi "aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio" , kuten sitä tässä yhteydessä käytetään, sisältää annettavan, aktiivisen vaikuttavan aineen liuoksena, kiinteänä aineena, puoli-
 25 kiinteänä aineena tai lämpöherkkänä koostumuksena, yleensä kantaja-aineessa ja yhdessä muiden tehottomien ainesosien kanssa tai ilman niitä. Termi voi lisäksi tarkoittaa annosmuotoja, jotka käsittävät aktiivisen vaikuttavan aineen ja jotka pystyvät pitämään yllä fysikaalisen muotonsa sekä
 30 kemiallisen eheydensä, kun ne sijoitetaan antolaitteeseen. Näihin kuuluu rajoituksetta tabletit, joissa on tiheyttä lisäävä aineosa tai jotka ovat ilman sitä; matriisitabletteja; pallomaisia tai pitkänomaisia tabletteja; kapsелеita; perustavaa laatua olevia osmoottisia pumppuja, kuten esimerkiksi sellaisia, joita kuvataan US-patentissa nro 3 845 770; osmoosiin perustuvia pienoispumppuja, kuten esimerkiksi sel-
 35 laisia,

joita kuvataan US-patenteissa numeroissa 3 995 631, 4 034 756 sekä 4 111 202, ja monikammioisia, osmoosiin perustuvia järjestelmiä, joita nimitetään osmoosiin perustuviksi työntö-
 5 veto- ja työntö-sulatepumpuiksi, kuten esimerkiksi sellaisia, joita kuvataan US-patenteissa numeroissa 4 320 759 ja 4 449 983; kaikki edellä mainitut patentit sisällytetään tähän yhteyteen viitteinä.

10 Esillä olevan keksinnön yhteydessä käyttökelpoiset, farmaseuttisesti aktiiviset kantaja-aineet voivat sisältää usempaa kuin yhtä ainesosaa, kuten esimerkiksi puskuria, viskosi-
 teettiä säätelevää apuainetta, pinta-aktiivista ainetta, värejä, tunkeutumisen tehostinta, proteinaasin inhibiittorei-
 15 ta tai muita formulaation ainesosia ja lisäaineita, jotka ovat tekniikan tason mukaan tunnettuja. Kantaja-aine voi sisältää useampaa kuin yhtä aktiivista ainetta. Aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio voi syöpyä tai hajota, ja se voi olla esimerkiksi vahaformulaation muodossa, kiinteänä
 20 ytimenä tai tablettina. Formulaatio voi liueta välittömästi, kun se saatetaan alttiiksi nesteelle, tai se voi syöpyä hitaasti syöpymistä säätelevien täyteaineiden läsnäollessa tai niiden puuttuessa.

25 Aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio voidaan suunnitella monilla tavoilla, jotta saadaan aikaan spesifinen lääkkeen-
 antoprofiili. Yksi sovellutusmuoto voi käsittää formulaation, joka sisältää biologisesti hyväksyttävän, kiinteän pinta-
 aktiivisen aineen, joka pystyy dispergoitumaan hitaasti ympä-
 30 ristönesteessä. Toisessa sovellutusmuodossa formulaatio voi sisältää nesteeseen liukenematonta vahaa ja pinta-aktiivista ainetta, niin että formulaatio herkästi syöpyy ympäristössä. Vielä eräässä sovellutusmuodossa formulaatio voi olla kupliva
 ja saada aikaan lääkkeen annon hienosti dispergoituneessa muo-
 35 dossa. Tämä voidaan toteuttaa, siten että lisätään emäksistä yhdistettä, joka pystyy kehittämään hiilidioksidia, kun happoa on käyttöympäristössä. Sopivia emäksisiä yhdisteitä jul-

kistetaan US-patentissa nro 4 265 874. Lisäsovellutusmuodossa formulaatio voi sisältää osmoottisen vaikuttavan aineen tai liuotetun aineen, kuten esimerkiksi sellaisen, johon viitataan edellä, kun viitataan laajenemiskeinoihin, niin että kun formulaatio pääsee kosketuksiin ympäristön nesteen kanssa, se liukenee välittömästi. Vielä toisessa sovellutusmuodossa vaikuttavan aineen formulaatio voi sisältää vaikuttavan aineen sekä lämpöherkän koostumuksen. Tällä tavalla formulaatiolla olisi kiinteän aineen kaltaiset ominaisuudet huoneenlämpötilassa, 21 °C:ssa, ja siitä muutaman Celsius-asteen sisällä, ja sillä olisi sulamispiste, joka on lähellä kehonlämpötilaa, 37 °C:tta, ja siitä muutaman asteen sisällä. Termi "lämpöherkkä" esillä olevassa yhteydessä, edullisessa sovellutusmuodossa käytettynä, merkitsee aineen kantaja-aine-koostumuksen sellaista fysikaalis-kemiallista ominaisuutta, että vaikuttavan aineen ja kantajan koostumuksella on kiinteän aineen tai sen kaltaisia ominaisuuksia aina 31 °C:n lämpötiloihin saakka ja että se muuttuu nestemäiseksi, puolikiinteäksi tai viskoosiseksi, kun sitä muuttaa lämpötila, joka on 31 °C:n yläpuolella, tavallisesti alueella 31 - 45 °C. Aktiivisen vaikuttavan aineen kantajina ja täyteaineina sopivia, käyttökelpoisia materiaaleja tunnetaan tutkimuksen tason mukaan, ja niitä julkistetaan esimerkiksi US-patenteissa, numeroissa 4 595 583 ja 4 874 388.

Termejä "aktiivinen aine" ja "lääke" käytetään tässä yhteydessä vaihtovuoroisesti, ja ne tarkoittavat ainetta, lääkettä, yhdistettä, aineen koostumusta tai niiden seosta, joka saa aikaan jonkin terapeuttisen, usein hyvää tekevän vaikutuksen. Näihin termeihin sisältyy torjunta-aineita, rikkakasvihävitteitä, biosidejä, levämyrkkyjä, jyrsijämyrkkyjä, sienä tuhoavia myrkkyjä, hyönteismyrkkyjä, antioksidantteja, kasvien kasvun edistäjiä, kasvien kasvun estäjiä, säilöntä-, säilymisenestoaineita, desinfioivia ja sterilointiaineita, katalyyttejä, kemiallisesti reagoivia aineita, käymis-, ruoka-, ruoan lisä-, ravinto- ja kosmeettisia aineita, lääkkeitä.

tä, vitamiineja, lisääntymisenestoaineita, hedelmällisyyden inhibiittoreita, hedelmällisyyttä edistäviä, mikro-organismeja heikentäviä ja muita aineita, jotka hyödyttävät käyttöympäristöä. Esillä olevassa yhteydessä käytettyinä termit sisältävät minkä tahansa fysiologisesti tai farmakologisesti aktiivisen aineen, joka saa aikaan paikallisen tai systeemisen vaikutuksen tai sellaisia vaikutuksia lämminverisissä eläimissä, mukaan luettuina nisäkkäät ja kädelliset; linnuissa; kotieläimissä tai maatalouseläimissä, kuten esimerkiksi kissoissa, koirissa, lampaassa, vuohissa, nautakarjassa, hevosissa, porsaissa; laboratorioeläimissä, kuten esimerkiksi hiirissä, rotissa ja marsuissa; matelijoissa; eläintarha- ja villieläimissä; yms. Aktiiviseen lääkkeeseen, jota voidaan antaa, kuuluu epäorgaanisia ja orgaanisia yhdisteitä, mukaan luettuina ilman rajoituksia lääkkeet, jotka vaikuttavat perifeerisiin hermoihin, adrenergisiin reseptoreihin, kolinergisiin reseptoreihin, luuston lihaksiin, sydänverisuonistojärjestelmään, pehmeisiin lihaksiin, verenkiertojärjestelmään, synapsikohtiin, neuroefektorin liitoskohtiin, endokriinisiin ja hormonijärjestelmiin, immunologiseen järjestelmään, lisääntymisjärjestelmään, luustosjärjestelmään, autokoidisiin järjestelmiin, ruoansulatuskanava- ja eritysjärjestelmiin, histamiini- ja keskushermostojärjestelmään. Sopivia aineita voidaan valita esimerkiksi proteiinien, entsyymien, hormonien, polynukleotidien, nukleoproteiinien, polysakkaridien, glykoproteiinien, M-lipoproteiinien, polypeptidien, steroidien, uni- ja rauhoituslääkkeiden, psyykkistä energiaa antavien lääkkeiden, psykoosilääkkeiden, kouristuksia ehkäisevien lääkeaineiden, luustolihasia rentouttavien aineiden, parkinsonismilääkkeiden, kipulääkkeiden, tulehdusta ehkäisevien tai lievittävien aineiden, paikallisten anesteettien, lihaskasvatustavien aineiden, mikrobilääkkeiden, malarialääkkeiden, hormoneihin liittyvien vaikuttavien aineiden, hedelmöitystä estävät aineet mukaan luettuina, sympatomimeettien, polypeptidien ja sellaisten proteiinien piiristä, jotka pystyvät tuomaan esiin fysiologisia vaikutuksia, virtsaneritystä li-

säävien, lipidejä säätelevien, antiandrogeenisten, loisten-
vastaisten, kasvaimiin liittyvien, kasvaimien vastaisten,
hypoglykeemisten aineiden, ravinto- ja täydennysaineiden,
5 kasvua täydentävien aineiden, rasvojen, silmään liittyvien
aineiden, suolitulehduslääkkeiden, elektrolyyttien ja diag-
nostisten aineiden piiristä.

Esimerkkejä hyvää tekevistä aineista, joita tämä keksintö voi
10 käyttää, ovat proklooriperatsiiniedisylaatti, ferrosulfaatti,
aminokapronihappo, mekamyylimamiinin hydrokloridi, prokaiini-
amidin hydrokloridi, amfetamiinisulfaatti, metamfetamiinin
hydrokloridi, bentsfetamiinin hydrokloridi, isoproterenoli-
sulfaatti, fenmetratsiinin hydrokloridi, betanekoliinin klo-
15 ridi, metakoliinin kloridi, pilokarbiinin hydrokloridi, atro-
piinisulfaatti, skopolamiinibromidi, isopropamidijodidi,
tridiheksetyylikloridi, fenformiinin hydrokloridi, metyyli-
fenidaatin hydrokloridi, teofylliinikolinaatti, kefaleksiinin
hydrokloridi, difenidoli, meklitsiinin hydrokloridi, prokloo-
20 riperatsiinin maleaatti, fenoksibentsamiini, trietyyliperat-
siinin maleaatti, anisindioni, difenadionierytrityylitetra-
nitraatti, digoksiini, isofluronaatti, aseatsolamidi, metat-
solamidi, bendroflumetiatsidi, klooripropamidi, tolatsamidi,
kloorimadinoniasetaatti, fenaglykodoli, allopurinoli, alu-
25 miiniaspiriini, metotreksaatti, asetyylisulfisoksatsoli,
erytromysiini, hydrokortisoni, hydrokortikosteronin asetaat-
ti, kortisoniasetaatti, deksametasoni ja sen johdannaiset,
kuten esimerkiksi beetametasoni, triamkinoloni, metyyllites-
tosteroni, 17- β -estradioli, etinyyliestradioli, etinyyliest-
30 radiolin 3-metyylietteri, prednisoloni, 17- β -hydroksiproges-
teronin asetaatti, 19-nor-progesteroni, norgestrel, noretin-
droni, noretisteroni, noretiederoni, progesteroni, norgeste-
roni, noretynodrel, aspiriini, indometasiini, naprokseeni,
fenoprofeeni, sulindaakki, indoprofeeni, nitroglyseriini,
35 isosorbididinitraatti, propranololi, timololi, atenololi,
alprenololi, simetidiini, klonidiini, imipramiini, levodopa,
klooripromatsiini, metyylidopa, dihydroksifenyylialaniini,

teofylliini, kalsiumglukonaatti, ketoprofeeni, ibuprofeeni, kefaleksiini, erytromysiini, haloperidoli, tsomepirakki, ferrolaktaatti, vinkamiini, diatsepaami, fenoksibentsamiini, diltiatseemi, milrinoni, kaptopriili, mandoli, kuanbentsi, hydroklooritiatsidi, ranitidiini, flubiprofeeni, fenbufeeni, fluprofeeni, tolmetiini, alklofenakki, mefenamiinihappo, flufenamiinihappo, difuninaali, nimodipiini, nitrendipiini, nisoldipiini, nikardipiini, fenolidipiini, lidoflatsiini, tiapamiili, gallopamiili, amlodipiini, mioflatsiini, lisinopriili, enalapriili, katopriili, ramipriili, enalapрилаatti, famotidiini, nitsatidiini, sukralfaatti, etintidiini, tetra-
tololi, minoksidiili, klooridiatsepoksidi, diatsepami, amitriptyliini ja imipramiini. Lisäesimerkkejä ovat proteiinit ja peptidit, joihin sisältyvät mutta eivät rajoitu niihin, insuliini, kolkisiini, glukagoni, kilpirauhasta stimuloiva hormoni, lisäkilpirauhasen ja aivolisäkkeen hormonit, kalsitoniini, reniini, prolaktiini, kortikotropiini, tyreotropiini, follikkelia stimuloiva hormoni (follitropiini), istukka-
gonadotropiini; gonadotropiininen vapauttajahormoni (gonadoliberiini), härän somatotropiini, sian somatotropiini, oksitosiini, vasopressiini, prolaktiini, somatostatiini, lypressiini, pankreotsymiini, luteinisoiva hormoni, LHRH, interferonit, interleukiinit, kasvuhormonit, kuten esimerkiksi ihmisen kasvuhormoni, härän ja sian kasvuhormoni, hedelmällisyyden inhibiittorit, kuten esimerkiksi prostaglandiinit, hedelmällisyyden edistäjät, kasvutekijät sekä ihmisen haiman hormonia vapauttava tekijä.

On ymmärrettävää, että useampi kuin yksi aktiivinen vaikuttava aine voidaan sisällyttää aktiiviseen vaikuttavan aineen formulaatioon esillä olevan keksinnön mukaisessa laitteessa ja että termin "vaikuttava aine" tai "lääke" käyttö ei millään muotoa tee mahdottomaksi kahden tai useamman sellaisen vaikuttavan aineen tai lääkkeen käyttöä.

Vaikuttavat aineet voivat olla erilaisissa muodoissa, kuten esimerkiksi varautumattomina molekyyleinä, molekyylikompleksien komponentteina tai ärsyttämättöminä, farmakologisesti hyväksyttävinä suoloina. Voidaan käyttää myös vaikuttavien aineiden yksinkertaisia johdannaisia (kuten esimerkiksi eettereitä, estereitä, amideja jne.), jotka kehon pH:ssa helposti hydrolysoituvat tai joita entsyymit helposti hydrolysoivat.

Aktiivisen vaikuttavan aineen määrän, jota antolaitteessa käytetään, tulee olla sellainen määrä, joka tarvitaan halutun tuloksen saamiseksi antokohdassa. Käytännössä tämä vaihtelee laajalti tietyn vaikuttavan aineen, antokohdan, tilan vakavuuden ja halutun hoitovaikutuksen mukaan. Täten ei ole käytännöllistä määrittää aktiivisen vaikuttavan aineen terapeuttisesti määrälle tiettyä aluetta, joka sisällytetään laitteeseen.

Tässä yhteydessä käytettynä termi "terapeuttisesti tehokas" määrä tai suhde viittaa aktiivisen, vaikuttavan aineen määrään tai suhteeseen, joka tarvitaan, jotta aikaansaadaan haluttu, terapeuttinen, usein hyödyllinen tulos.

Termit "ulospääsykeinot" ja "ulosjohtava käytävä", kun niitä käytetään esillä olevassa yhteydessä, sisältävät keinot ja menetelmät, jotka sopivat aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation mitattuun vapautumiseen esillä olevan keksinnön antolaitteen antokammioista 16, joka sisältää vaikuttavan aineen. Ulospääsykeinot 28 sisältävät ainakin yhden ulos johtavan käytävän, suuttimen tai muun sellaisen keinon, joka johtaa ensimmäisen kammion 12 läpi yhteydenpitoa varten vaikuttavan aineen antokammion 16 kanssa. Ilmaisus "ainakin yksi ulosjohtava käytävä" sisältää aukon, suuttimen, reiän, huokosen, huokoisen osan, jonka läpi vaikuttava aine voi vaeltaa, ontelokuidun, kapillariputken, huokoisen päällyksen, huokoisen väliin pannun osan yms.. Ilmaisus "ainakin yksi

ulosjohtava käytävä" sisältää myös materiaalin, joka puhkeaa, syöpyy tai liukenee ensimmäisen kotelon seinämästä nestemäisessä käyttöympäristössä, niin että antolaitteessa saadaan aikaan ainakin yksi ulosjohtava käytävä. Sellaisia edustavia materiaaleja, jotka soveltuvat ainakin yhden ulosjohtavan käytävän muodostamiseen, kuuluu syöpyvä poly(glykoli)happo- tai poly(maito)happo-osa, joka sijaitsee seinämässä; hyytelömäinen säie, poly(vinyylialkoholi); liuotettavat materiaalit, kuten esimerkiksi nesteen avulla poistettavat, huokosen muodostavat polysakkaridit, suolat tai oksidit; syöpyvät tai ulos pääsevät materiaalit, kuten esimerkiksi luonnonmukaiset tai synteettiset vahat; yms.. Ilmaisus sisältää rakenteellisia ominaispiirteitä, jotka tekevät todellisiksi paineen seinän tietyssä kohdassa, mikä saa aikaan käytävän, joka johtaa seinän läpi vaikuttavan aineen antokammioista 16 laitteen ulkopuolelle. Ulosjohtava käytävä tai monia ulosjohtavia käytäviä voidaan muodostaa, siten että seinämästä liuotetaan materiaalia, kuten esimerkiksi sorbitolia, laktoosia tai niiden kaltaisia vesiliukoisia, kiinteitä aineita. Ulosjohtava käytävä tai monta ulos johtavaa käytävää voidaan muodostaa puhkaismalla paineen avulla, jonka saavat aikaan materiaalin, kuten esimerkiksi vahan laajeneminen. Ulospääsykeinoilla eli ulosjohtavilla käytävillä voi olla mikä tahansa muoto, kuten esimerkiksi pyöreä, kolmikulmainen, neliömäinen, soikea yms., jotta suositaan aktiivisen vaikuttavan aineen mitattua vapautumista antolaitteesta. Antolaitte voidaan suunnitella siten, että siinä on yksi tai useampia ulosjohtavia käytäviä välimatkan päässä toisistaan tai siinä on yksi ainoa annosmuodon pinta. Ulosjohtavia käytäviä tai välineistöä ulosjohtavien käytävien muodostamiseksi julkistetaan US-patenteissa, numeroissa 3 845 770, 3 916 899, 4 063 064 sekä 4 088 864. Sellaisia ulosjohtavia käytäviä, jotka muodostetaan liuottamalla, julkistetaan US-patenteissa, numeroissa 4 200 098 ja 4 285 987.

Koko aikaviivettä, ennen kuin jakelulaitteen kaksi koteloa erotetaan, sekä aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation kokonaisaika voidaan säädellä monin keinoin, jotta saadaan aikaan annon terävä alkaminen erittäin tarkasti tiettyinä ajankohtana. Esimerkiksi nesteen imeytymisen nopeutta kuhunkin laajenemiskeinoista sekä täten keinojen laajenemisen nopeutta voidaan säädellä puoliläpäisevän membraanin sekä mikrohuokoisen siivilän avulla. Laajenemiskeinojen laajenemisen nopeutta voidaan säädellä myös laajenemiskeinojen koostumuksen valinnan avulla. Se etäisyys, joka on ensimmäisen ja toisen kotelon sisäkkäin menevien osien välillä, voi määrätä aikajakson, joka tarvitaan kahden kotelon erottamiseen toisistaan. Tällaisten säätelykeinojen yhdistelmiä voidaan käyttää. Nämä kontrollikeinot ovat tekniikan tason mukaisesti tunnettuja, ja ne voidaan määrittää ilman liiallista kokeilua.

Esillä olevan keksinnön mukainen antolaitte voidaan valmistaa standardi valmistustekniikoin. Esimerkiksi valmistettaessa esillä olevan keksinnön mukaisia laitteita, ensimmäinen kotelo 12 (astia) ja toinen kotelo 14 (korkki) voidaan erikseen valaa tai pursottaa haluttuun muotoon. Mahdollisiin puoliläpäiseviin materiaaleihin, joista toinen kotelo 14 voidaan valmistaa, kuuluvat esimerkiksi Hytrel[®]-polyesterielastomeerit (Du Pont), selluloosaesterit, vesijuoksutteella lisätyt etyleeni-vinyyliaasetatikopolymeerit, puoliläpäisevät membraanit, jotka on valmistettu sekoittamalla jäykkää polymeeriä vesiliukoisten, pienimolekyyllipainoisten yhdisteiden kanssa, sekä muut puoliläpäisevät materiaalit, jotka tunnetaan tekniikan tason mukaan. Sellaisiin läpäisemättömiin materiaaleihin, joista ensimmäinen kotelo 12 voidaan valmistaa, kuuluu esimerkiksi polyetyleni, polystyreeni, etyleeni-vinyyliaasetatikopolymeerejä, Hytrel[®]-polyesterielastomeerejä (Du Pont) ja muita läpäisemättömiä materiaaleja, jotka tunnetaan tekniikan tason mukaan. Vaihtoehtoisesti voidaan kovan gelatiinikapselin kaksi osaa päällystää, toinen lä-

päisemättömällä materiaalilla ja toinen puoliläpäisevällä materiaalilla, kuten esimerkiksi selluloosaesteripohjaisilla polymeeriseoksilla. Esillä olevan edullisen sovellutusmuodon mukaan koottu laite suljettuna on kova gelatiinikapseli, joka on kooltaan ja dimensioiltaan "O" - "OO". Ulospääsykeinot 28 voidaan muodostaa valutapahtuman aikana tai ne voidaan porata, sen jälkeen kun astiaosa on valmistettu.

10 "Ensimmäinen, kaksikerroksinen osmoosiin liittyvä tulppa", joka koostuu välikerroksesta 24 ja ensimmäisestä osmoosiin liittyvästä kerroksesta eli laajenemiskeinoista 20, valmistetaan muotoon, joka sopii astian 12 sisälle. Kaksi kerrosta puristetaan tabletiksi pyörivällä, kaksikerroksisella tablet-
15 tipuristimella.

"Toinen, kaksikerroksinen osmoosiin liittyvä tulppa", joka koostuu toisesta, osmoosiin liittyvästä kerroksesta eli laajenemiskeinoista 30 sekä läpäisemättömästä työntölevystä 32, valmistetaan muotoon, joka sopii korkin 14 sisälle. Osmoosiin liittyvä tulppa puristetaan kaksikerroksisella, pyörivällä tablettipuristimella.

Laite voidaan koota ensin asettamalla liukoinen siivilä tai
25 kova gelatiinikorkki ulospääsykeinojen 28 päälle astiassa 12. Aktiivinen vaikuttavan aineen formulaatio 22 asetetaan siten astiassa siihen päähän, joka on vastakkainen ulospääsykeinoille ja joka on aluksi avoin; formulaatio voi olla esimerkiksi nesteen, kiinteän aineen, puolikiinteän aineen, jauheen tai muotoillun tabletin tai tablettien muodossa.
30 Ensimmäinen kaksikerroksinen, osmoosiin liittyvä tulppa sijoitetaan vaikuttavan aineen formulaation päälle, siten että tulpan välikerrososa on vaikuttavan aineen muodostaman täytteen vieressä, ja huolehditaan siitä, että mahdollisimman
35 vähän ilmaa on vaikuttavan aineen muodostaman täytteen ja ensimmäisen, kaksikerroksisen, osmoosiin liittyvän tulpan välillä. Nesteen läpikulkukeinot 26 asetetaan sitten astiaan

12 sillä tavalla, että läpikulkukeinojen 26 lopullinen asema on ensimmäisen osmoosiin liittyvän tulpan laajenemiskeino-
 osaa vastaan ja se on myös tasapinnassa astian avoimen pään
 5 kanssa. Nesteen läpikulkukeinot voidaan kiinnittää paikalleen (esimerkiksi liimasidoksella, ultraäänihitsauksella tai me-
 kaanisella asennuksella). Toinen osmoosiin liittyvä tulppa asetetaan korkin 14 sisälle, ja korkkikokoonpano asetetaan täytetyn astian 14 pään päälle, niin että työntölevy 32 on
 10 nesteenläpäisykeinojen 26 vieressä, jotta saadaan laite, jota kuvataan kuviossa 1. Vaihtoehtoisessa kokoamismenetelmässä laite voidaan koota edellä kuvatulla tavalla, mutta aktiivi-
 sen aineen formulaatiota ei lisätä. Kun kokoaminen on päätty-
 nyt, laite suunnataan, siten että korkkiosa on alaspäin, ja
 15 neste tai sula aineformulaatio asetetaan astiaosaan aukon 28 läpi. Täyttämisen jälkeen avoin aukko suljetaan, jos halutaan.

Kun keksinnön laitteella on muoto, joka esitetään kuviossa 4,
 20 se voidaan valmistaa, siten että valetaan tai pursotetaan ensimmäinen kotelo tai astia 12, jossa on kaksi aluksi avointa päätä. Nesteen läpikulkukeinot 26 asetetaan tasalle astiasylinterin yhden pään kanssa ja kiinnitetään sylinterin sisälle (esimerkiksi liimasidoksella, ultraäänihitsauksella tai
 25 mekaanisella asennuksella). Puoliläpäisevä toinen kotelo tai korkki 14, joka sisältää toisen, kaksikerroksisen, osmoosiin liittyvän tabletin (valmistettu edellä kuvatulla tavalla), asetetaan sitten astian sen pään päälle, joka sisältää läpikulkukeinot. Ensimmäinen, kaksikerroksinen, osmoosiin liitty-
 30 vä tulppa (kuten yllä) asetetaan väliin, laajenemiskeinokeros ensin astian 12 toisen tai lääkkeenantopään kautta ja se asetetaan tasalle nesteen läpikulkukeinojen 26 kanssa. Astian jäljelle jäävä osa täytetään sitten aktiivisella vaikuttavalla aineella, joka tyypillisesti on yhden tai useamman table-
 35 tin muodossa. Aktiivisen vaikuttavan aineen muodostamat tabletit voidaan valinnaisesti erottaa ei aktiivista vaikuttavaa ainetta sisältävillä kerroksilla tai tableteilla, jotta saa-

daan aikaan vaikuttavan aineen sysäyksittäinen anto käyttöympäristöön. Sen jälkeen kun kaikki vaikuttavan aineen formulaatio on pantu astiaan, korkki 44, siivilä tai muu peite
5 voidaan asettaa avoimen pään päälle, jos halutaan.

Kun keksinnön laitteella on muoto, joka esitetään kuviossa 5, se voidaan valmistaa valamalla tai pursottamalla ensimmäinen kotelo tai astia 12 sellaisen kupin muotoon, jonka pohjassa
10 on huokosia tai muita aukkoja, jotka on siihen muodostettu nesteen läpikulku varten. Tämä muodostaa nesteen läpikulkukeinojen siiviläosan 46. Puoliläpäisevä membraani 48 asetetaan sitten astian 12 sisälle, niin että se on kupin pohjan tai siiviläosan 46 vieressä. Puoliläpäisevä toinen kotelo eli
15 korkki 14, joka sisältää toisen kaksikerroksisen, osmoosiin liittyvän tabletin (valmistettu, kuten edellä kuvataan), asetetaan sitten astian siiviläosan päälle. Ensimmäinen kaksikerroksinen, osmoosiin liittyvä tulppa (kuten yllä) sijoitetaan väliin, laajenemiskeinojen kerros asetetaan ensin
20 astian 12 avoimen tai lääkkeen antopään läpi, tasapinnassa puoliläpäisevän membraanin 48 kanssa. Astian jäljelle jäävä osa täytetään sitten aktiivisella vaikuttavalla aineella, joka tyypillisesti on yhtenä tai useampana aktiivisen vaikuttavan aineen muodostamana tablettina. Aktiivisen vaikuttavan
25 aineen muodostamia tabletteja voivat valinnaisesti erottaa kerrokset tai tabletit, jotka sisältävät ei aktiivista vaikuttavaa ainetta, jotta saadaan aikaan vaikuttavan aineen sysäyksittäinen anto käyttöympäristöön. Aktiivinen aine voi vaihtoehtoisesti olla nestemäistä, kiinteää, puolikiinteää tai lämpöherkkää materiaalia. Sen jälkeen kun vaikuttavan
30 aineen koko formulaatio on asetettu astiaan, korkki 50 asetetaan avoimen pään päälle. Ulospääsykeinot 28 voidaan muodostaa, kun korkki 50 on valettu tai valmistettu muulla tavalla, tai ulospääsykeinot 28 voidaan muodostaa myöhemmin, esimerkiksi poraamalla. Lääkeformulaation sisällön ja (tai)
35 muodon tai aiotun vapautumisprofiilin perusteella on vaihtoehtoisesti toivottavaa, että laitteella ei ole mitään kork-

5 kia tai sillä on korkki, joka liukenee tai syöpyy, sen jälkeen kun se on asetettu käyttöympäristöön, tai on toivottavaa, että asetetaan siivilä tai muita läpäiseviä, pidättäviä keinoja astian avoimen pään päälle.

10 Seuraavat esimerkit valaisevat esillä olevaa keksintöä. Niitä ei ole laadittu rajoittamaan keksinnön piiriä. Näiden esimerkkien muunnokset ja niiden kanssa samanarvoiset esimerkit ovat ammattimiehelle selviä esillä olevan julkaisun, sen piirrosten sekä patenttivaatimusten valossa.

Esimerkki 1

15 Antolaitte valmistetaan esillä olevan keksinnön mukaan seuraavalla tavalla.

20 Laitteen ensimmäinen osmoosiin liittyvä "moottoriososa" on puristettu, kaksikerroksinen tabletti, joka koostuu 200 mg osmoosiin liittyvää polymeeriformulaatiota (ensimmäiset laajenemiskeinot) sekä 50 mg vahapohjaista välikerrosta.

25 Osmoosiin liittyvällä polymeeriformulaatiolla on koostumus, joka sisältää 59,5 painoprosenttia polyetyleenioksidia (Polyox[®] 303, Union Carbide), 29 painoprosenttia natriumkloridia, 5 painoprosenttia polyakryylihappoa (Carbomer[®] 934P, B.F. Goodrich), 5 painoprosenttia hydroksipropyylimetyyliselluloosaa E-5:ttä (Aqualon) sekä 1 painoprosenttia ferrioksidia. Valmistuksen aikana kukin yllä mainituista komponenteista
30 siivilöidään 40 meshin siivilän läpi ja koon mukaan lajitellut komponentit lisätään sekoitusastiaan sopivissa suhteissa. Kuivia komponentteja sekoitetaan perusteellisesti 10 minuutin ajan; sitten etanolia lisätään hitaasti, samalla kun sekoitetaan, kunnes märkä massa on muodostunut. Sitten märkä massa
35 seulotaan 20 meshin siivilän läpi ja märkien rakeiden annetaan kuivua ilmassa 18 tunnin ajan. Kuivaamisen jälkeen rakeiden annetaan läpäistä 20 meshin siivilä kerran tai useam-

pia kertoja. Rakeisiin lisätään sitten magnesiumstearaattia (0,5 painoprosenttia) ja niitä sekoitetaan perusteellisesti 5 minuutin ajan.

5

Välikerroksella on koostumus, jossa on 95 painoprosenttia mikrokiteistä vahaa (MF-2JH Durawax[®], Astor Wax Corp.) sekä 5 painoprosenttia gelatiinia (Type A, 250-300 bloom, Knox gelatin). Valmistuksen aikana kukin komponentti siivilöidään 40 meshin siivilän läpi, ennen kuin se lisätään oikeassa painosuhteessa sekoitusastiaan. Kuivia materiaaleja sekoitetaan sitten perusteellisesti 10 minuutin ajan, jonka jälkeen seokseen lisätään puhdistettua vettä hitaasti, samalla kun sekoittamista jatketaan. Sen jälkeen kun märkä massa on muodostunut, seoksen annetaan kulkea 20 meshin siivilän läpi ja rakeita kuivataan uunissa 40 °C:ssa 24 tunnin ajan. Sen jälkeen kun rakeet ovat kuivuneet, ne siivilöidään uudelleen 20 meshin siivilän läpi.

20 Osmoosiin liittyvä formulaatio (200 mg) moottoria varten sekä vahaformulaatio (50 mg) välikerrosta varten puristetaan yhteen pyörivässä puristimessa sylinterimäiseksi, kaksikerroksiseksi tabletksi, jossa on tabletin sekä osmoosiin liittyvän moottorin puoli että väliseinäpuoli, jotka ovat litteitä. 25 Tabletointi suoritetaan, jotta saadaan aikaan selkeä, erillinen jakopinta kahden kerroksen väliin.

Laitteen toinen osmoosiin liittyvä moottoriosa on puristettu, kaksikerroksinen tabletti, joka koostuu 50 mg:n painoisesta, 30 vahapohjaisesta työntölevystä sekä 150 mg:n painoisesta osmoosiin liittyvästä polymeeriformulaatiosta (toiset laajenemiskeinot). Toisen osmoosiin liittyvän formulaation koostumus on sama kuin edellä esitetyn, ensimmäisen osmoosiin liittyvän formulaation koostumus, tai ne ovat erilaiset, ja 35 työntölevyn koostumus on sama kuin edellä esitetyn välikerroksen koostumus. Osmoosiin liittyvä formulaatio (150 mg) ja työntölevyn vahaformulaatio (50 mg) puristetaan pyörivässä

puristimessa sylinterimäiseksi, kaksikerroksiseksi tabletiksi. Tabletтин osmoosiin liittyvä puoli on kupera pinta, jotta laitteen muoto tehdään yhdenmukaiseksi, samalla kun tabletin työntölevypinta on litteä. Tabletointi suoritettiin, jotta saatiin aikaan selvä, erillinen jakopinta kahden kerroksen välille.

Laitteen astiaosa (ensimmäinen kotelo), jossa on yksi suljettu ja yksi avoin pää, koostuu polyetyleenistä, ja se valmistetaan sijoittamalla polyetylenei pursottimeen, jossa sylinterin lämpötila on 130 °C, ja materiaali pursotetaan muottiin, joka on valmistettu astiaa varten. Polyetyleenin annetaan jäähtyä muotissa, minkä jälkeen valmis astia poistetaan siitä. Ulospääsyaukko porataan astian suljetun pään läpi.

Laitteen korkkiosan (toisen kotelon) valmistamiseksi 70 painoprosenttia selluloosa-asetaattia 320 sekä 30 painoprosenttia polypropyleeniglykolia sekoitetaan perusteellisesti yhteen ja seos lisätään ruuviekstruuderin syöttösuppiloön. Polymeeriseosta kuumennetaan 127 °C:ssa, juuri kun se pursotetaan ekstruuderin kuumennetun sylinterin läpi ja se pursotetaan korkin muottiin. Polymeeriseoksen annetaan jäähtyä muottiin suoritettun injektion jälkeen, minkä jälkeen korkki poistetaan.

Nesteenläpäisykeinot muodostetaan siivilänä, jossa on hienot aukot ja joka koostuu samasta polymeerimateriaalista kuin astiaosa. Kuumentamisen jälkeen polyetylenei valetaan levyn muotoon (ulkoläpimitta on yhtä suuri kuin astian sisäläpimitta sen avoimessa päässä), siten että hienot aukot ulottuvat sen läpi.

Vaihtoehtoisesti nesteen läpikulkukeinot muodostetaan suurihuokoisena tulppana, joka valmistetaan sintraamalla yhteen polymeeripartikkeleita, jotka ovat polyetyleneiä tai polypro-

pyleeniä (markkinoitu Porex^R:ina), joilla on suuri tiheys, jonka tulpan ulkoläpimitta on yhtä suuri kuin astian sisäläpimitta sen avoimessa päässä.

5

Antolaitteen kokoamiseksi ensimmäinen kaksoiskerrostabletti, joka toimii osmoosiin liittyvänä moottorina, asetetaan astiaan, siten että tabletin välikerrososa on astiaan päin. Nesteenläpäisyysiivilä tai tulppa asetetaan sitten astiaan tasapinnassa kaksikerroksisen tabletin kanssa ja myös tasapinnassa astian avoimen pään kanssa. Siivilä tai tulppa kiinnitetään lujasti paikalleen ultraäänihitsauksen avulla. Sitten astia käännetään nurin ja haluttu, aktiivinen vaikuttavan aineen formulaatio asetetaan astiaan suuttimen kautta, joka johtaa ulos, käsin tai automaattisten täyttömekanismien avulla. Ulos johtava suutin suljetaan vahalla, jonka sulamispiste on noin 34 °C, siten että astian se pää, jossa on ulos johtava aukko, kastetaan sulatettuun vahaan ja annetaan sen jäähtyä noin 20 sekunnin ajan, jonka jälkeen vahan ylimäärä pyyhkitään pois. Seuraavaksi valmiiseen korkkiin asetetaan toinen kaksikerroksinen tabletti, joka toimii osmoottisena moottorina, siten että kupera, osmoosiin liittyvä pinta osoittaa korkin suljettua päätä kohti ja korkki sekä työntölevy suuntautuvat korkin aukkoa kohti. Täytetyn astian avoin pää sovitetaan korkin avoimen pään sisäpuolelle ja kaksi osaa puristetaan yhteen, kunnes korkki, toinen osmoosiin liittyvä kaksoiskerrostabletti sekä astia sopivat tiukasti yhteen. Kun antolaitte asetetaan ympäristöön 37 °C:ssa (esimerkiksi ihmisen kehon lämpötilassa), silloin vaha, joka tiivistää ulosjohtavan suuttimen, sulaa pois, mikä tekee mahdolliseksi aktiivisen vaikuttavan aineen annon.

Esimerkki 2

Esillä olevan keksinnön mukaisen antolaitteen toinen sovellutusmuoto valmistetaan seuraavalla tavalla.

Ensimmäinen moottoriosa, joka liittyy osmoosiin, valmistetaan, kuten esimerkissä 1 kuvataan.

5 Toinen osmoottinen moottoriosa valmistetaan suurin piirtein siten, kuin esimerkissä 1 kuvataan, paitsi että toinen osmoottinen osa ei sisällä työntölevyä, mutta se sisältää vain 150 mg osmoosiin liittyvää polymeeriformulaatiota, joka on puristettu yksikerroksiseksi tabletiksi, jolla on kupera sekä
10 litteä pinta.

Laitteen astiaosa (ensimmäinen kotelo), joka koostuu polyetyleenistä, pursotetaan muottiin esimerkin 1 menettelytapojen mukaan. Syntyvällä astialla on avoin ja suljettu pää, suljet-
15 tu pää on litteä ja siinä monia aukkoja, jotka on siihen valettu, jotta muodostuu nesteen läpikulkukeinojen siiviläosa.

Nesteen läpikulkukeinojen puoliläpäisevä membraaniosa muodostetaan puoliläpäisevänä membraanina, ja se koostuu samasta polymeerimateriaalista kuin ensimmäinen korkkiosa, alla. Kuumentamisen jälkeen polymeerimatriisi pursotetaan levynä ja levyn jäähtymisen jälkeen ympyrä tai levy, jolla on sama läpimitta kuin astiaosan sisäläpimitta sen suljetussa päässä,
20 stanssataan irti levystä, jotta saadaan puoliläpäisevä membraanilevy.

Laitteen ensimmäinen korkkiosa (toinen kotelo) valmistetaan sulattamalla ja sekoittamalla yhdessä 60 painoprosenttia
30 etyleenivinyyliasetaatia (jossa on 9 painoprosentin vinyyliasetaatipitoisuus) sekä 40 painoprosenttia polyvinyylipyrrolidonia 110 °C:ssa sekä ruiskuvalamalla tai pursottamalla seos korkkia varten valmistettuun muottiin. Polymeeriseoksen annetaan jäähtyä ruiskutuksen jälkeen, sitten korkki poistetaan muotista.
35

Toinen korkkiosa valmistetaan pursottamalla etyyllivinyyli-asettaattia (9 prosentin vinyyliasetattipitoisuus) tällaista korkkia varten tarkoitettuun muottiin, jotta korkki sopii
 5 astiaosan avoimen pään yli. Sen jälkeen kun toinen korkki on saatu valmiiksi, se poistetaan muotista, ulospääsyaukko porataan korkin läpi.

Antolaitteen kokoamiseksi puoliläpäisevä membraanilevy asetetaan astiaan sen avoimen pään kautta ja se sijoitetaan
 10 astian suljettua päätä vastaan. Ensimmäinen kaksikerroksinen tabletti, joka toimii osmoosiin liittyvänä moottorina, asetetaan astiaan, siten että tabletin osmoosiin liittyvä kerros on kosketuksissa puoliläpäisevän membraanin kanssa. Haluttu,
 15 aktiivinen vaikuttavan aineen formulaatio asetetaan sitten astiaan käsin tai automaattisten täyttämismekanismien avulla. Sitten astia suljetaan asettamalla toinen korkki, jossa on ulospääsyaukko, astian avoimen pään päälle. Korkki kiinnitetään lujasti paikalleen liimavahvistuksella. Seuraavaksi
 20 asetetaan toinen yksikerroksinen tabletti, joka toimii osmoosiin liittyvänä moottorina, valmiiksi saatuun ensimmäiseen korkkiin, siten että tabletin kupera pinta kohdistuu korkin suljettuun päähän. Astian litteä siiviläpää sovitetaan ensimmäisen korkin avoimen pään sisäpuolelle ja kaksi osaa puristetaan yhteen, kunnes korkki, toinen osmoosiin liittyvä kerros ja astia sopivat tiiviisti yhteen.

Esimerkki 3

Esillä olevan keksinnön antolaitteen lisäsovellutusmuoto
 30 valmistetaan noudattamalla esimerkin 2 menettelytapoja, paitsi että toinen korkkiosa koostuu gelatiinista, joka syöpyy, kun se asetetaan nestemäiseen ympäristöön. Tähän toiseen korkkiin ei porata mitään ulos johtavaa aukkoa. Aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio koostuu monista yksittäisistä
 35 tableteista, jotka asetetaan pitkänomaisesti astiaosan sisälle. Aktiivisen vaikuttavan aineen muodostamia tabletteja

erottavat ei aktiivista vaikuttavaa ainetta sisältävät kerrokset, joilla on sama koostumus kuin välikerroksella.

- 5 Yllä esitetty kuvaus on annettu vain helpottamaan ymmärtämistä. Mitään tarpeettomia rajoituksia ei tulisi tehdä sen perusteella, koska muunnokset ovat alan ammattimiehelle päivänselviä.

Patenttivaatimukset

1. Nestettä itseensä imevä antolaite aktiivisen vaikuttavan aineen vapauttamista varten nestemäiseen käyttöympäristöön ennalta määrätyn, pidennetyn ajanjakson aikana, aluksi viivästytetyn annon käynnistämisen jälkeen, joka laite pitää yllä eheydensä nestemäisessä ympäristössä, t u n n e t t u siitä, että laite käsittää

(a) ensimmäisen kotelon ja toisen kotelon, siten että ensimmäinen ja toinen kotelo menevät toistensa kanssa palautuvasti sisäkkäin ja ensimmäinen kotelo on nestettä läpäisemätön, ja sillä on pää, joka on sovellettu sopimaan toisen kotelon sisälle, ja toinen kotelo on nesteen suhteen puoliläpäisevä;

(b) aktiivisen aineen antokammion, joka on ensimmäisen kotelon sisällä ja käsittää

(i) ainakin yhden aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation, (ii) ensimmäiset, nesteen aktivoimat laajenemiskeinot aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation pakottamiseksi antolaitteesta,

(iii) ulospääsykeinot ja

(iv) nesteen läpikulkukeinot; ja

(c) laajenemiskammion toisen kotelon sisällä, joka laajenemiskammio sisältää

(i) toiset nesteen aktivoimat laajenemiskeinot ensimmäisen ja toisen kotelon erottamiseksi erilleen ja

(ii) työtölevyn, joka on ensimmäisen kotelon sisäkkäin menevän pään vieressä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antolaite, t u n n e t t u siitä, että se edelleen sisältää välikerroksen, joka on aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation ja ensimmäisten laajenemiskeinojen välissä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antolaite, t u n n e t t u siitä, että aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio on

nestemäinen, kiinteä, puolikiinteä, lämpöherkkä koostumus tai se käsittää monia annosmuotoja.

- 5 4. Menetelmä aktiivisen vaikuttavan aineen antamiseksi neste-
mäiseen käyttöympäristöön ennalta määrätyn pidennetyn ajan-
jakson aikana annon aluksi viivästetyn käynnistämisen jäl-
keen, t u n n e t t u siitä, että
- 10 (1) nestettä itseensä imevä antolaite asetetaan nestemäiseen
ympäristöön, joka laite säilyttää eheydensä nestemäisessä
ympäristössä, jossa menetelmässä antolaite sisältää
- 15 (a) ensimmäisen ja toisen kotelon, siten että ensimmäinen ja
toinen kotelo ovat järjestäytyneet niin, että ne menevät
palautuvasti toistensa sisään, ensimmäinen kotelo on nestettä
läpäisemätön ja siinä on pää, joka on sovellettu sopimaan
toisen kotelon sisälle ja toinen kotelo on nesteen suhteen
puoliläpäisevä;
- 20 (b) aktiivisen vaikuttavan aineen antokammion ensimmäisen
kotelon sisällä, jossa kammiossa on
- (i) ainakin yksi aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio,
(ii) ensimmäiset nesteen aktivoimat laajenemiskeinot aktiivi-
sen vaikuttavan aineen formulaation pakottamiseksi antokam-
miosta,
- 25 (iii) ulospääsykeinot ja
(iv) nesteenläpäisykeinot; ja
- (c) laajenemiskammion toisen kotelon sisällä, joka laa-
jenemiskammio sisältää
- 30 (i) toiset nesteen aktivoimat laajenemiskeinot ensimmäisen ja
toisen kotelon erottamiseksi erilleen ja
(ii) työntölevyn ensimmäisen kotelon sisäkkäin menevän pään
vieressä.
- (2) annetaan nesteen imeytyä antolaitteen toisen kotelon
ainakin osan läpi, jotta aiheutetaan toisten laajenemiskeino-
jen laajeneminen, liikkeelle paneva paine ensimmäistä ja
35 toista koteloa kohtaan, jotka on yhdistetty, siten että ne
liukuvat, niin että kaksi koteloa työnnetään erilleen ja

erotetaan, jotta nesteenläpäisykeinot asetetaan alttiiksi ympäristölle; ja

- 5 (3) annetaan nesteen imeytyä nesteenläpäisykeinojen läpi, jotta aiheutetaan ensimmäisten laajenemiskeinojen laajeneminen ja aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation työntyminen antolaitteesta.

- 10 5. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi sisältää välikerroksen, joka on aktiivisen vaikuttavan aineen formulaation ja ensimmäisten laajenemiskeinojen välillä.

- 15 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aktiivisen vaikuttavan aineen formulaatio on kiinteä, puolikiinteä, lämpöherkkä koostumus tai se käsittää monia annosmuotoja.

FIG.1

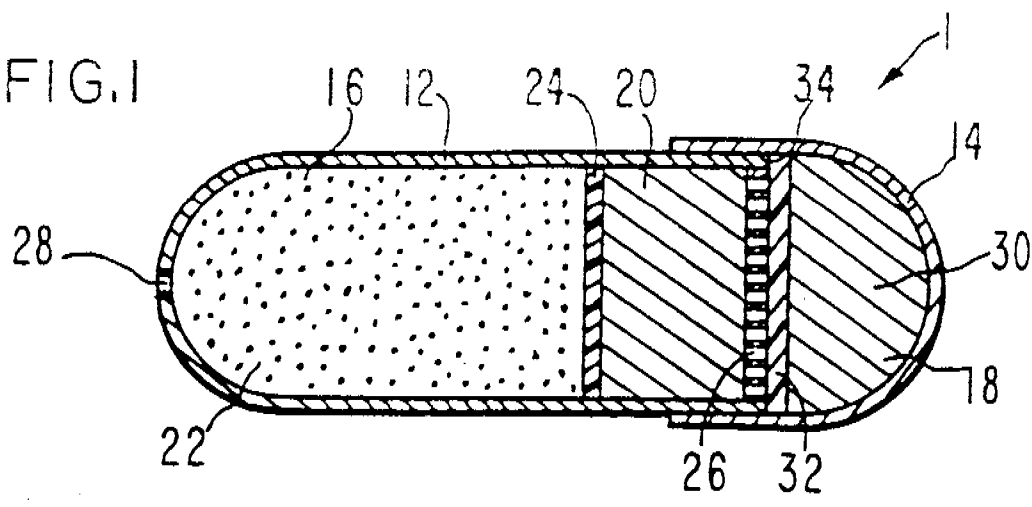


FIG.2

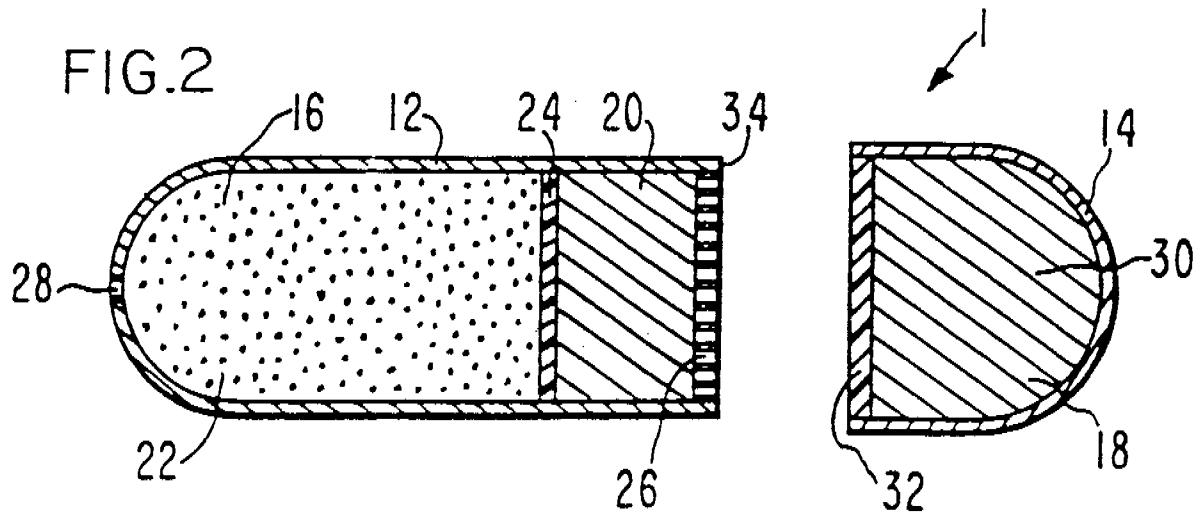


FIG.3

