



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 157 T2** 2005.12.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 969 820 B1**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/48**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 157.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/04637**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 911 539.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/042317**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.12.2005**

(30) Unionspriorität:
35607 P 24.03.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
Alza Corp., Palo Alto, Calif., US

(72) Erfinder:
**GUMUCIO, C., Juan, Santa Clara, US; DIONNE, E.,
Keith, Cambridge, US; BROWN, E., James, Los
Gatos, US**

(74) Vertreter:
**Schaumburg, Thoenes, Thurn, Landskron, 81679
München**

(54) Bezeichnung: **IMPLANTIERBARE VERABREICHUNGSVORRICHTUNG MIT EINER SELBSTJUSTIERENDEN
AUSGANGSÖFFNUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen eine implantierbare Verabreichungsvorrichtung und insbesondere eine Austrittsöffnung, wie z. B. eine Schlitzöffnung, für eine implantierbare osmotische Verabreichungsvorrichtung, wobei die Schlitzöffnung eine veränderliche Größe hat.

2. Beschreibung des Standes des Technik

[0002] Eine gesteuerte Verabreichung von nützlichen Wirkstoffen, wie z. B. Arzneimitteln, in den medizinischen und tiermedizinischen Bereichen ist bisher durch eine Vielzahl von Verfahren erreicht worden. Ein Ansatz zur Verabreichung eines nützlichen Wirkstoffes betrifft die Verwendung von implantierbaren Diffusionssystemen. Beispielsweise werden subdermale Implantate zur Empfängnisverhütung von Philip D. Darney in Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 1991, 3:470-476 beschrieben. Norplant® erfordert das Einsetzen von sechs mit Levonorgestrel gefüllten Silastic-Kapseln unter die Haut. Dadurch wird ein Empfängnischutz für bis zu fünf Jahre erreicht. Die Implantate arbeiten mittels einfacher Diffusion, d.h. der aktive Wirkstoff diffundiert durch das polymere Material mit einer Rate, die von den Eigenschaften der Formulierung des aktiven Wirkstoffes und dem polymeren Material gesteuert wird.

[0003] Ein weiteres Verfahren zur gesteuerten, längeren Verabreichung eines nützlichen Wirkstoffes besteht in der Verwendung eines implantierbaren osmotischen Verabreichungssystems. Osmotische Verabreichungssysteme sind bei der Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum äußerst zuverlässig. Der von einer osmotischen Pumpe erzeugte osmotische Druck erzeugt auch eine Verabreichungsrate des nützlichen Wirkstoffes in den Körper, die verglichen mit anderen Arten von Verabreichungssystemen relativ konstant ist.

[0004] Im allgemeinen funktionieren osmotische Verabreichungssysteme dadurch, daß sie Fluid aus der äußeren Umgebung aufsaugen und entsprechende Mengen des nützlichen Wirkstoffes freisetzen. Osmotische Verabreichungssysteme, die häufig als "osmotische Pumpen" bezeichnet werden, umfassen im allgemeinen eine Art von Kapsel mit Wänden, die selektiv Wasser ins Innere der Kapsel durchlassen, wo ein wasseranziehender Wirkstoff vorhanden ist. Die Absorption von Wasser durch den wasseranziehenden Wirkstoff in dem Kapselspeicher erzeugt in der Kapsel einen osmotischen Druck, der verursacht, daß der nützliche Wirkstoff aus der Kapsel abgegeben wird. Der wasseranziehende Wirkstoff kann der an den Patienten zu verabreichende nützliche Wirkstoff sein, in den meisten Fällen wird jedoch ein getrennter Wirkstoff eigens aufgrund seiner Fähigkeit, Wasser in die Kapsel zu ziehen, eingesetzt.

[0005] Wird ein getrennter osmotischer Wirkstoff verwendet, so kann dieser innerhalb der Kapsel durch ein bewegliches Teilungselement bzw. einen beweglichen Kolben von dem nützlichen Wirkstoff getrennt werden. Die Struktur der Kapsel ist derart, daß sie sich nicht ausdehnt, wenn der osmotische Wirkstoff Wasser zieht. Wenn sich der osmotische Wirkstoff ausdehnt, verursacht er, daß sich das bewegliche Teilungselement bzw. der Kolben bewegt, was wiederum dazu führt, daß der nützliche Wirkstoff durch eine Öffnung mit gleicher volumetrischer Rate abgegeben wird, mit der Wasser durch Osmose in den osmotischen Wirkstoff eintritt.

[0006] Die Öffnung steuert die Wechselwirkung zwischen dem nützlichen Wirkstoff und der äußeren Fluidumgebung. Die Öffnung hat die wichtige Funktion der Isolierung des nützlichen Wirkstoffes von der äußeren Fluidumgebung, da jegliche Verunreinigung des nützlichen Wirkstoffes durch äußere Fluide den Nutzen des nützlichen Wirkstoffes ungünstig beeinflussen kann. Beispielsweise kann das Hineinfließen von Materialien der äußeren Fluidumgebung aufgrund von Diffusion oder Osmose das Innere der Kapsel verunreinigen und dadurch die Wirkstoff-Formulierung destabilisieren, verdünnen oder anderweitig verändern. Eine weitere wichtige Funktion der Öffnung ist es, den Diffusionsfluß des nützlichen Wirkstoffes durch die Öffnung hindurch in die äußere Fluidumgebung zu steuern bzw. zu begrenzen.

[0007] In bekannten Verabreichungsvorrichtungen wurde diese Funktionen üblicherweise von Fluß-Moderatoren übernommen. Ein Fluß-Moderator kann aus einem rohrförmigen Durchgang mit einer bestimmten Querschnittsfläche und einer bestimmten Länge bestehen. Die Querschnittsfläche und die Länge des Fluß-Moderators werden so gewählt, daß die durchschnittliche lineare Geschwindigkeit des austretenden nützlichen Wirkstoffes höher ist als die des linearen Einwärtsflusses von Materialien in der äußeren Umgebung aufgrund von

Diffusion oder Osmose, wodurch eine Rückdiffusion sowie ihre schädlichen Auswirkungen einer Verunreinigung des Inneren der osmotischen Pumpe geschwächt oder gemäßigt werden.

[0008] Darüber hinaus können die Abmessungen des Fluß-Moderators so gewählt werden, daß der Diffusionsfluß des nützlichen Wirkstoffes aus der Öffnung im Vergleich zum konvektiven Fluß klein ist. Die [Fig. 1](#) ist ein Diagramm, das das Verhältnis zwischen den Öffnungsabmessungen und der Arzneimitteldiffusion als Prozentsatz der gepumpten oder konvektiven Verabreichung für einen Satz von Pumpraten und Arzneimitteldiffusivität zeigt. Beispielsweise zeigt die [Fig. 1](#), daß der Diffusionsfluß des nützlichen Wirkstoffes auf unter 10% des konvektiven Flusses gehalten werden kann, wenn eine Öffnung mit einem Durchmesser von 5 mils und einer Länge von wenigstens 0,6 cm bzw. eine Öffnung mit einem Durchmesser von 10 mils und einer Länge von wenigstens 2,4 cm verwendet wird.

[0009] Bei den Fluß-Moderatoren besteht aber das Problem, daß der Durchtritt mit Teilchen verstopft bzw. blockiert werden kann, die in dem nützlichen Wirkstoff oder in einem Fluid aus der äußeren Umgebung suspendiert sind. Eine solche Verstopfung kann verringert oder eliminiert werden, indem der Durchmesser des Durchtrittes auf beispielsweise 130 Mikronen (5 mils) oder mehr erhöht wird. Wie dies in [Fig. 1](#) gezeigt ist, führt diese Erhöhung jedoch zu einer höheren Diffusionsrate des nützlichen Wirkstoffes aus der osmotischen Pumpe. Eine entsprechende Erhöhung tritt auch bei der Rückdiffusion des äußeren Fluids in die osmotische Pumpe auf, was den nützlichen Wirkstoff verunreinigen und die gewünschte Verabreichungsrate des nützlichen Wirkstoffes ungünstig beeinflussen kann. Häufig geben auch Toleranzen bei der Herstellung einen Öffnungsdurchmesser von größer als etwa 5 mils vor.

[0010] Systeme mit einem langen geradlinigen Fluß-Moderator sind für Implantationsanwendungen ebenfalls ungeeignet, da sie die Größe des Implantats beträchtlich erhöhen und dadurch das Implantieren des Systems erschwert wird.

[0011] Derzeitige Fluß-Moderatoren verursachen auch ein Trennen der nützlichen Wirkstoffe, die Suspensionen von bioaktiven Macromolekülen (Proteinen, Genen, etc.) enthalten. Wenn solche Suspensionen eine Verengung in derzeitigen Fluß-Moderatoren passieren, trennt sich die Suspension, und die Verabreichungskonzentration der bioaktiven Makromoleküle schwankt.

[0012] Die US-A-5 318 558 beschreibt eine osmotisch angetriebene Verabreichungsvorrichtung mit einer dehnbaren Öffnung für eine pulsierende Verabreichung.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verabreichungsvorrichtung vorgesehen, die umfaßt: eine Kapsel mit einer Öffnung, wobei die Kapsel einen nützlichen Wirkstoff und einen osmotischen Wirkstoff enthält, wobei mindestens ein Abschnitt der Kapsel gegenüber einem Fluid aus einer äußeren Umgebung durchlässig ist, um dem Fluid zu gestatten, durch Osmose in die Kapsel zu fließen, um in der Kapsel einen osmotischen Druck zu erzeugen, Mittel zum Ausüben des osmotischen Druckes auf den nützlichen Wirkstoff, und einen flexiblen Stopfen, der zumindest teilweise in der genannten Öffnung der Kapsel angeordnet ist, wobei mindestens ein Abschnitt dieses in der Öffnung angeordneten flexiblen Stopfens durch das Ausüben einer Druckkraft in einem Kompressionszustand ist, wobei dieser flexible Stopfen in sich mindestens eine Schlitzöffnung hat, die mit der Kapsel in Fluidverbindung steht, wobei die Schlitzöffnung verschlossen wird, wenn ein Druck des nützlichen Wirkstoffes kleiner als ein vorgegebener Druck ist, wobei diese Schlitzöffnung einen Abschnitt hat, der der genannten Druckkraft nicht ausgesetzt ist.

[0014] Wenn ein Fluß vorhanden ist, drückt der nützliche Wirkstoff durch den Schlitz und öffnet einen Kanal für die Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes. Da die Schlitzöffnung bei nicht vorhandenem Fluß verschlossen bleibt, wird eine Rückdiffusion von äußeren Fluiden eliminiert, wenn der Schlitz verschlossen ist, wodurch eine Verunreinigung des nützlichen Wirkstoffes durch äußere Fluide verhindert wird. Eine Diffusion des nützlichen Wirkstoffes aus der Kapsel heraus wird ebenso verhindert.

[0015] Darüber hinaus ermöglicht die Schlitzöffnung, daß sich eine Fließbahn um ein Hindernis in der Schlitzöffnung herum öffnet. Für den Fall, daß sich ein suspendiertes Teilchen in der Schlitzöffnung festsetzt, wird um das Hindernis herum eine neue Fließbahn geschaffen, wodurch ein Verstopfen verhindert wird. Die Schlitzöffnung ist ferner sehr kompakt und paßt leicht in die Verabreichungsvorrichtung, was von Vorteil ist, wenn die Verabreichungsvorrichtung subkutan implantiert wird.

[0016] Diese Kombination widmet sich auf einzigartige Weise den komplexen Problemen, die die hoch-osmolaren Arzneimittelverabreichungssysteme mit äußerst langsamen Fluß aufweisen.

[0017] Diese Probleme umfassen die Arzneimitteldiffusion aus der Öffnung, die Rückdiffusion von Flüssigkeit aus der Anwendungsumgebung in die Öffnung und das Verstopfen der Öffnung, insbesondere, wenn die Öffnung klein genug ist, um eine Arzneimitteldiffusion und eine Rückdiffusion auszuschließen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHUNGEN

[0018] Die vorstehenden und weitere Aufgaben, Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden beim Studium der folgenden detaillierten Beschreibung in Verbindung mit den Zeichnungen deutlicher. In den Figuren zeigen:

[0019] [Fig. 1](#) ein Diagramm der Arzneimitteldiffusion in Abhängigkeit von dem Durchmesser und der Länge der Öffnung einer Verabreichungsvorrichtung,

[0020] [Fig. 2](#) eine Verabreichungsvorrichtung mit einer Schlitzöffnung gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung,

[0021] [Fig. 3](#) eine Verabreichungsvorrichtung mit einer Schlitzöffnung und einem Katheter gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung,

[0022] [Fig. 4](#) ein Diagramm, das die Freisetzungsraten der Verabreichungsvorrichtungen der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) in Abhängigkeit von der Zeit zeigt,

[0023] [Fig. 5](#) eine Verabreichungsvorrichtung mit einer Schlitzöffnung und einer konischen Aussparung gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung,

[0024] [Fig. 6](#) ein Diagramm, das die Freisetzungsraten der Verabreichungsvorrichtung der [Fig. 5](#) in Abhängigkeit von der Zeit zeigt,

[0025] [Fig. 7](#) eine Verabreichungsvorrichtung mit einer Schlitzöffnung und einem starren inneren zylindrischen Element gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung,

[0026] [Fig. 8](#) eine Verabreichungsvorrichtung mit einer Vielzahl von Schlitzöffnungen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, und

[0027] [Fig. 9](#) ein Diagramm, das einen Vergleich zwischen den Freisetzungsraten zweier osmotischer Verabreichungsvorrichtungen mit einer Öffnung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung und den Freisetzungsraten zweier osmotischer Verabreichungsvorrichtungen mit einem spiralförmigen Fluß-Modulator zeigt.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

Definitionen

[0028] Der Ausdruck "nützlicher Wirkstoff" umfaßt jede physiologische oder pharmakologische aktive Substanz bzw. Substanzen, optional in Kombination mit pharmazeutisch zulässigen Trägern und optional zusätzlichen Bestandteilen, wie z. B. Antioxidantien, Stabilisatoren, Permeationsverbesserern, etc.

[0029] Der Ausdruck "undurchlässig" bezieht sich auf ein Material, das so ausreichend undurchlässig gegenüber Umgebungsfluiden sowie gegenüber in der Abgabevorrichtung enthaltenen Bestandteilen ist, daß die Migration solcher Substanzen in die bzw. aus der Vorrichtung durch das undurchlässige Material so niedrig ist, daß sie im wesentlichen keinen nachteiligen Einfluß auf die Funktion der Vorrichtung hat.

[0030] Der Begriff "halbdurchlässig" bezieht sich auf ein Material, daß gegenüber äußeren Fluiden durchlässig jedoch gegenüber anderen in der Abgabevorrichtung und der Anwendungsumgebung enthaltenen Bestandteilen im wesentlichen undurchlässig ist.

[0031] Wasserziehende Wirkstoffe, die zum Antrieb des osmotischen Flusses einer osmotischen Verabrei-

chungsVorrichtung verwendet werden, werden hier als "osmotische Wirkstoffe" bezeichnet.

[0032] Die [Fig. 2](#) zeigt ein Beispiel einer osmotischen Verabreichungsvorrichtung **10** gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die osmotische Verabreichungsvorrichtung **10** enthält im allgemeinen eine erste Kammer **20**, einen Kolben **30** und eine zweite Kammer bzw. einen Speicher **40**, die alle in einer länglichen, im wesentlichen zylindrischen Kapsel **15** eingeschlossen sein können. Die längliche Kapsel **15** ist aus einem Material, wie z. B. Titan, gebildet, das ausreichend steif ist, um der Ausdehnung eines osmotischen Wirkstoffes ohne Veränderung der Größe oder der Form zu widerstehen. Die längliche Kapsel **15** ist gegenüber Fluiden und Gasen in der Umgebung und gegenüber in ihr enthaltenen Bestandteilen undurchlässig.

[0033] Die erste Kammer **20** enthält einen osmotischen Wirkstoff **25**, der Wasser zieht und in Tablettenform vorliegen kann. Der osmotische Wirkstoff **25** kann beispielsweise ein nicht-flüchtiges, wasserlösliches osmotisches Agens, ein osmotisches Polymer, das bei Kontakt mit Wasser anschwillt, oder eine Mischung der beiden sein. Die zweite Kammer **40** enthält einen nützlichen Wirkstoff, wie z. B. ein Arzneimittel, das verabreicht werden soll. Die zweite Kammer **40** ist durch einen beweglichen Kolben **30** von der ersten Kammer **20** getrennt. Der bewegliche Kolben **30** ist ein im wesentlichen zylindrisches Element, das so konfiguriert ist, daß es auf dichte Weise in die Kapsel **15** paßt und sich entlang einer Längsachse in der Kapsel verschiebt. Der Kolben **30** ist vorzugsweise aus einem undurchlässigen flexiblen Material gebildet, das mit den Wänden der Kapsel **15** eine Dichtung bildet.

[0034] An ihrem Einlaßende **12** hat die Arzneimittelverabreichungsvorrichtung **10** eine Membran **60**, die wenigstens einen Teil einer Wand der ersten Kammer **20** bildet. Die Membran **60** ist aus einem halbdurchlässigen Material gebildet, das ein Durchtreten von Fluid aus einer äußeren Fluidumgebung in die erste Kammer **20** durch Osmose gestattet, um den osmotischen Wirkstoff zum Schwellen zu bringen. Die Membran **60** kann in Form eines halbdurchlässigen Stopfens vorliegen, der in ein offenes Ende **12** der Kapsel **15** eingesetzt wird, wie dies in [Fig. 2](#) gezeigt ist. Die Membran **60** ist gegenüber Substanzen in der ersten Kammer **20** undurchlässig, so daß diese nicht durch die Membran **60** aus der Kapsel **15** fließen.

[0035] Materialien, aus denen die Membran **60** hergestellt werden kann, sind solche, die halbdurchlässig sind und sich bei Befeuchtung der Form der Kapsel **15** anpassen können und an der starren Oberfläche der Kapsel **15** haften. Die Membran **60** dehnt sich bei Hydratisierung aus, so daß zwischen der Oberfläche der Membran **60** und der Kapsel **15** eine Dichtung gebildet wird. Die Materialien, aus denen die Membran **60** hergestellt wird, variieren je nach gewünschten Pumpraten und Anforderungen an die Konfiguration der Vorrichtung und schließen u.a. weichgemachte Zellulosematerialien, verbesserte Polymethylmethacrylate, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), und elastomere Materialien, wie z. B. Polyurethane und Polyamide, Polyether-Polyamid-Copolymere, thermoplastische Copolyester und dergleichen ein.

[0036] Wenn sich die Verabreichungsvorrichtung **10** im Gebrauch in einer wäßrigen Umgebung befindet, wird mittels Osmose Wasser durch die Membran **60** in die erste Kammer **20** gezogen, die den osmotischen Wirkstoff enthält. Der osmotische Wirkstoff schwillt an und erzeugt in der ersten Kammer **20** einen osmotischen Druck, der über den Kolben **30** auf die zweite Kammer **40** ausgeübt wird. Der Kolben rutscht von der Membran **60** weg und verursacht dadurch, daß der nützliche Wirkstoff in der zweiten Kammer **40** durch mindestens eine Öffnung **50** in der zweiten Kammer abgegeben wird. Die osmotische Pumpe sorgt für eine relative konstante Rate der Wasseraufnahme, die genutzt werden kann, um eine gewünschte Menge des nützlichen Wirkstoffes über die Zeit zuverlässig zu verabreichen.

[0037] Gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung ist die Öffnung **50** in einem Stopfen **52** aus einem elastischen oder halb-elastischen Material, wie z. B. Silikon, Gummi, Santopren, Polyurethan oder einem elastomeren thermoplastischen Polymer, wie z. B. C-FLEX, ausgebildet. Der Stopfen **52** wird in einem Auslaßende **14** der Kapsel **15** gehalten. Die Öffnung **50** enthält einen Schlitz **54**, der durch den elastischen oder halb-elastischen Stopfen **52** hindurch ausgebildet ist und mit einem in dem Stopfen **52** angeordneten Fluß-Moderator **56** in Fluidverbindung stehen kann. Durch den Schlitz **54** und den Fluß-Moderator **56** steht das Innere der zweiten Kammer **40** mit der äußeren Fluidumgebung in Fluidverbindung.

[0038] Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, kann der Stopfen **52** zwei Abschnitte haben. Der erste Abschnitt **57** hat einen Außendurchmesser, der klein genug ist, um zu ermöglichen, daß der Stopfen **52** in das Auslaßende **14** der Kapsel **15** eingesetzt wird. Der Fluß-Moderator **56** ist in dem ersten Abschnitt **57** angeordnet. Der zweite Abschnitt **53** enthält wenigstens einen Teil des Schlitzes **54** und erstreckt sich über das Auslaßende **14** der Kapsel **15** hinaus.

[0039] Die Öffnung **50** funktioniert als Ventil, das sich unter dem Druck des nützlichen Wirkstoffes öffnet. Der Schlitz **54** der Öffnung kann unter leichter Kompression stehen, beispielsweise aus Druckkräften, die eine Abdichtung zwischen der Außenseite des Stopfens **52** und der Innenseite des Speichers **15** erzeugen, so daß der Schlitz **54**, wenn kein Fluß vorhanden ist, ein geschlossenes Ventil bildet, das einen Fluidfluß in jede Richtung verhindert. Alternativ dazu können die verwendeten Materialien und die Abmessungen des Stopfens so gewählt werden, daß der Schlitz dicht ist oder sich verschließt, ohne daß ein äußerer Druck erforderlich wäre. Der Schlitz **54** ist vorzugsweise in dem zweiten Abschnitt **53** des Stopfens **52** ausgebildet, der sich über die Kapsel **15** hinaus erstreckt, so daß die Wände der Kapsel **15** auf den Schlitz **54** keine merkliche Schließkraft ausüben.

[0040] Wenn ein Fluß vorhanden ist, drückt sich der nützliche Wirkstoff durch den Schlitz **54** und eröffnet so einen Kanal für die Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes. Wenn kein Fluß vorhanden ist, bleibt der Schlitz **54** verschlossen. Wenn der Schlitz verschlossen ist, ist eine Rückdiffusion von äußeren Fluiden ausgeschlossen, wodurch eine Verunreinigung des nützlichen Wirkstoffes in der zweiten Kammer **40** durch äußere Fluide vermieden wird. Darüber hinaus wird auch eine Diffusion des nützlichen Wirkstoffes aus der Kapsel **15** heraus verhindert. In osmotischen Verabreichungssystemen mit kontinuierlichem Fluß wird der Schlitz **54** im allgemeinen während der Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes offen bleiben. Jedoch werden pulsierende und bolusartige Verabreichungssysteme im allgemeinen dazu führen, daß der Schlitz **54** in den Zeiträumen ohne Freisetzung verschlossen ist.

[0041] Wenn der osmotische Druck ausreichend hoch ist, um den Schlitz **54** in der Öffnung **50** zu öffnen, sieht der Schlitz **54** einen Fließkanal mit veränderlichen Abmessungen vor. Der Stopfen **52**, in dem der Schlitz **54** vorhanden ist, besteht vorzugsweise aus einem elastischen oder halb-elastischen Material. Der osmotische Druck ist ausreichend hoch, um die Elastizität des Stopfens **52** zu überwinden und den Schlitz **54** aufzudrücken. Da der Stopfen **52** elastisch ist, ist jedoch der ausgebildete Fließkanal vorzugsweise gerade groß genug, um den Durchtritt des nützlichen Wirkstoffes durch denselben hindurch zu gestatten. Der Fließkanal durch den Schlitz **54** kann eine Reihe von Größen annehmen, basierend beispielsweise auf der osmotischen Pumprate und der Viskosität des nützlichen Wirkstoffes.

[0042] Der Schlitz **54** öffnet sich im allgemeinen bis auf den kleinsten Durchmesser bzw. die kleinste Öffnung, die erforderlich ist, um den Fluß des nützlichen Wirkstoffes durch dieselbe hindurch zu gestatten. Diese ist viel kleiner, als dies mit einem starren Kanal aufgrund von Bearbeitungs- und Toleranzbeschränkungen und/oder einer Teilchenverstopfung eines solchen kleinen starren Kanals erzielt werden könnte.

[0043] Für einen Fachmann auf diesem Gebiet wird es offensichtlich sein, daß die Abmessungen und die Zusammensetzung des Stopfens **52** und des Schlitzes **54** so abgestimmt werden können, daß der Schlitz **54** eine Öffnung mit gewünschter Größe ausbildet, wenn er mit einem bestimmten nützlichen Wirkstoff und einer bestimmten osmotischen Pumpe verwendet wird. Beispielsweise kann bei zunehmender Länge des Schlitzes **54** die Größe der von dem Schlitz **54** erzeugten Öffnung zunehmen. Auch wird bei zunehmender Dicke des Stopfens **52** entlang der Längsrichtung der Kapsel **15** der Stopfen widerstandsfähiger gegenüber der Bildung einer Öffnung aus dem Schlitz **54** werden. Auch die Zusammensetzung des Stopfens **52** beeinflusst die Neigung des Schlitzes **54**, eine Öffnung zu bilden. Ein elastischeres Material wird leichter eine Öffnung bilden bzw. eine breitere Öffnung ausbilden als ein steiferes Material. Durch Verändern dieser Eigenschaften des Stopfens **52** und des Schlitzes **54** kann die Öffnung so konfiguriert werden, daß sie sich zu einem bestimmten Grad bei bestimmten Parametern der Verabreichungsvorrichtung öffnet, z. B. der Viskosität des nützlichen Wirkstoffes, der Fließrate der osmotischen Pumpe und dem Druck der osmotischen Pumpe. Durch Verändern der oben aufgeführten Parameter kann eine Öffnung erhalten werden, die sich bei einem bestimmten Innendruck, z. B. bei 206 kPa (30 lbf/in²) "öffnet".

[0044] Die Möglichkeit der Veränderung der Größe der Öffnung **50** bietet den Vorteil, daß die Querschnittsfläche der Öffnung **50** unter den Betriebsbedingungen der Verabreichungsvorrichtung klein gemacht werden kann, wodurch die Diffusion des nützlichen Wirkstoffes aus der Verabreichungsvorrichtung, wie in [Fig. 1](#) gezeigt, und die Rückdiffusion von externen Fluiden in die Verabreichungsvorrichtung verringert werden. Im allgemeinen ist das System so ausgelegt, daß der Schlitz **54** kleinstmöglichst auseinandergedrückt wird, um die Formulierung durch seine Öffnung sichern zu lassen.

[0045] Darüber hinaus kann die Anforderung im Falle von früheren Verabreichungsvorrichtungen an eine Öffnung mit fester Abmessung ausreichender Größe zum Ermöglichen des Durchtritts von Mikroaggregaten wegfallen, da der Schlitz **54** ermöglicht, daß sich eine Fließbahn um ein Hindernis in der Öffnung **50** herum öffnet. Für den Fall, daß sich ein suspendiertes Teilchen in der Öffnung **50** festsetzt, wird eine neue Fließbahn um das

Hindernis herum geschaffen und dadurch ein Verstopfen vermieden. Im Gebrauch kann der aktive Fließkanal deutlich kleiner sein, als er bei einem Kanal mit Öffnung mit vorgegebenem Durchmesser erforderlich wäre, um ein Verstopfen zu vermeiden.

[0046] Ein weiterer Vorteil der in [Fig. 2](#) gezeigten Öffnung 50 ist, daß die Öffnung sehr kompakt ist und leicht in das Innere der Verabreichungsvorrichtung 10 paßt, im Gegensatz zu einem herkömmlichen Fluß-Moderator, der beispielsweise 2 bis 7 cm lang sein kann. Die geringe Größe der Öffnung 50 ist vorteilhaft, wenn die Verabreichungsvorrichtung subkutan implantiert wird.

[0047] Der Fluß-Moderator 56 kann ein Rohr umfassen, das aus einem steifen bzw. halbsteifen Material, wie z. B. Teflon, HDPE, LDPE oder einem Metall hergestellt ist. Der Fluß-Moderator 56 bildet eine halbstarre Öffnung und ermöglicht, daß ein Kompressionsdruck dazu verwendet wird, eine Dichtung zwischen dem Äußeren des Stopfens 52 und dem Inneren des Speichers 15 auszubilden, ohne daß der Schlitz 54 in den geschlossenen Zustand komprimiert wird. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, kann der Schlitz 54 somit in dem nicht komprimierten zweiten Abschnitt 53 des Stopfens 52 angeordnet werden, so daß der Schlitz nicht den Druckkräften ausgesetzt ist, durch die die Abdichtung zwischen dem Stopfen 52 und der Kapsel 15 erzeugt wird. Ebenso kann sich der Schlitz 54 in den ersten Abschnitt 57 erstrecken, derart, daß er diesen Druckkräften ausgesetzt ist.

[0048] Folglich dient der Fluß-Moderator 56 dazu, die Dichtung zwischen dem Stopfen 52 und der Kapsel 15 zu verbessern. Wie in [Fig. 2](#) dargestellt, kann der Stopfen 52 eine Vielzahl von Dichtungsrippen 62 aufweisen, die jeweils eine Dichtung zwischen dem Stopfen 52 und der Kapsel 15 bilden, um den nützlichen Wirkstoff in der zweiten Kammer 40 wirksam von der äußeren Fluidumgebung zu isolieren. Da der Fluß-Moderator 56 aus einem steifen Material gebildet sein kann, kann er eine radiale, nach außen gerichtete Kraft auf den Stopfen 52 ausüben, der vorzugsweise weniger steif als der Fluß-Moderator 56 ist. Diese nach außen gerichtete, radiale Kraft erhöht den Druck, der von den Dichtungsrippen 62 auf die Innenseite der Kapsel 15 ausgeübt wird, wodurch die Abdichtung zwischen dem Stopfen 52 und der Kapsel 15 verbessert wird. Darüber hinaus erhöht die nach außen gerichtete, radiale Kraft den Widerstand des Stopfens 52 gegenüber einem Hinausdrücken aus der Kapsel 15 durch den von der osmotischen Pumpe erzeugten osmotischen Druck. In weiteren Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung können die nach außen gerichteten, radialen Kräfte auch den Fluß des nützlichen Wirkstoffes regulieren und eine Rückdiffusion von äußeren Fluiden in die Kapsel 15 verhindern.

[0049] Gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird der in [Fig. 2](#) gezeigte Schlitz 54 durch Einfügen einer hypodermischen Nadel oder Klinge durch den ersten und zweiten Abschnitt 57, 53 des Stopfens 52 ausgebildet. Beispielsweise wird eine hypodermische Nadel mit einem vorgegebenen Durchmesser durch den Körper der Öffnung 20 entlang der Mittelachse der Öffnung (parallel zur Längsachse der Kapsel 15) eingefügt. Anschließend wird die Nadel aus der Öffnung 50 entfernt. Nachdem der Schlitz 54 in der Öffnung 50 ausgebildet wurde, wird der Fluß-Moderator 56 in den ersten Abschnitt 57 des Stopfens 52 eingefügt. Je nach Material des Stopfens 52 und den Abmessungen des Schlitzes 54 und des Fluß-Moderators 56 kann es erforderlich sein, eine zylindrische Aussparung in den ersten Abschnitt 57 zu bohren, zu ritzen, zu stanzen oder zu formen, um den Fluß-Moderator aufzunehmen. In jedem Fall wird der Fluß-Moderator 56 vorzugsweise in dem ersten Abschnitt 57 angeordnet und an demselben mittels eines Festsitzes befestigt, obgleich Klebstoffe, Gewinde und andere Mittel verwendet werden können, um den Fluß-Moderator an dem ersten Abschnitt des Stopfens 52 zu befestigen. Ein Ende des Fluß-Moderators 56 kann aus dem ersten Abschnitt 57 herausragen, kann innerhalb des ersten Abschnittes angeordnet oder so in den ersten Abschnitt eingefügt sein, daß es bündig mit dem ersten Abschnitt abschließt.

[0050] Der Schlitz 54 kann auch ausgebildet werden, nachdem der Fluß-Moderator 56 in den ersten Abschnitt 57 des Stopfens 52 eingefügt worden ist. Gemäß diesem Verfahren wird der Fluß-Moderator 56 zunächst in den ersten Abschnitt 57 des Stopfens 52 eingefügt. Daraufhin wird eine Nadel oder eine Vorrichtung zum Ausbilden des Schlitzes 54 vollständig durch den zylindrischen Kanal des rohrförmigen Fluß-Moderators 56 und durch den zweiten Abschnitt 53 des Stopfens 52 eingefügt, um den Schlitz auszubilden.

[0051] Beispielsweise kann eine Öffnung 50, wie sie in [Fig. 2](#) gezeigt ist, dadurch ausgebildet werden, daß man zunächst einen 1,5 mm langen Abschnitt einer hypodermischen 21-Gauge-Nadel (ungefähr 0,8 mm Durchmesser) in den ersten Abschnitt 57 eines Stopfens 52 eines Styrol-Ehtylen-Butadien-Styrol-Blockcopolymer (C-FLEX LS 55A, erhältlich bei CONSOLIDATED POLYMER TECHNOLOGIES) einfügt. Der 1,5 mm lange Abschnitt der hypodermischen 21-Gauge-Nadel entspricht vorzugsweise wenigstens der halben Länge des endgültigen Schlitzes 54, der ausgebildet werden soll. Die nachstehenden Abmessungen des Stopfens 52 und der Kapsel 15 werden bei diesem Beispiel ebenfalls bevorzugt: (1) der C-FLEX Stopfen 52 ist ungefähr 3,85 mm lang (gemessen an einer Achse, die parallel zur Längsachse der Kapsel ist, in die die Öffnung 50

eingefügt werden soll), obgleich nur 3,13 mm des Stopfens in die Kapsel **15** eingesetzt werden, nachdem die Öffnung **50** hergestellt wurde; (2) der Stopfen **52** hat vier gleichmäßig zueinander beabstandete Dichtungsrippen **62**, die jeweils einen Außendurchmesser von ungefähr 3,24 mm und eine Stärke von ungefähr 0,26 mm haben (gemessen an einer Achse, die parallel zur Längsachse der Kapsel ist, in die die Öffnung **50** eingefügt werden soll); (3) der Durchmesser des zylindrischen Körpers des Stopfens **52** an der Basis der Dichtungsrippen **62** beträgt ungefähr 2,98 mm; und (4) der Innendurchmesser der Kapsel **15**, die den Stopfen **52** aufnimmt, beträgt ungefähr 3,00 mm.

[0052] Nachdem der 1,5 mm lange Abschnitt der hypodermischen 21-Gauge-Nadel in den ersten Abschnitt **57** des Stopfens **52** eingefügt wurde, wird eine zweite hypodermische Nadel mit einem Durchmesser, der kleiner als der Abschnitt der hypodermischen 21-Gauge-Nadel ist, in den Abschnitt der hypodermischen 21-Gauge-Nadel sowie vollständig durch den ersten und den zweiten Abschnitt **57**, **53** des Stopfens **52** eingeführt. Dieser Schritt bildet den Schlitz **54** aus und entfernt ferner jegliches Stopfenmaterial in dem Abschnitt der hypodermischen 21-Gauge-Nadel, um den Fluß-Moderator **56** zu bilden. Wenn die zweite hypodermische Nadel so bemessen ist, daß sie knapp durch den 21-Gauge-Fluß-Moderator **56** paßt, wird der resultierende Schlitz **54** ungefähr 0,4 mm weit sein, gemessen senkrecht zur Mittelachse der Öffnung **50**. Eine Öffnung **50** mit den oben genannten Abmessungen soll besonders nützlich für die Verabreichung von Wirkstoff-Formulierungen mit hoher Viskosität sein, wie z. B. 3 % Natriumcarboxymethylcellulose in Wasser.

[0053] Die [Fig. 9](#) zeigt ein Diagramm der Freisetzungsrates eines nützlichen Wirkstoffes über die Zeit und vergleicht zwei osmotische Verabreichungssysteme mit spiralförmigen Fluß-Moderatoren mit zwei osmotischen Verabreichungssystemen bzw. -vorrichtungen **10** mit einer Öffnung **50** gemäß den Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung, wie diese in [Fig. 2](#) gezeigt ist. Die in [Fig. 9](#) getesteten osmotischen Verabreichungsvorrichtungen **10** schlossen die Kapsel **15** und die Öffnung **50** ein, wie vorstehend bemessen und beschrieben, mit dem C-FLEX LS 55A Stopfen **52** mit dem 0,4 mm Schlitz **54** und dem 21-Gauge-Fluß-Moderator **56**.

[0054] Wie in [Fig. 9](#) gezeigt, wurden die beiden osmotischen Verabreichungssysteme mit spiralförmigem Fluß-Moderator und die beiden osmotischen Verabreichungssysteme **10** mit der Öffnung **50** gemäß den Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung getestet. Die entsprechenden Systeme waren konfiguriert, einen nützlichen Wirkstoff, in diesem Fall Wasser mit blauer Farbe, über einen Zeitraum von einem Monat und von einem Jahr zu verabreichen.

[0055] Das osmotische Verabreichungssystem **10** gemäß der vorliegenden Erfindung, das entwickelt wurde, um den nützlichen Wirkstoff über einen Zeitraum von einem Jahr zu verabreichen, setzte ungefähr 0,4 uL/Tag an nützlichem Wirkstoff frei. Im Vergleich dazu setzten die osmotischen Verabreichungssysteme mit dem spiralförmigen Fluß-Moderator, die konfiguriert wurden, den nützlichen Wirkstoff über einen Zeitraum von einem Jahr zu verabreichen, ebenso ungefähr 0,4 uL/Tag des nützlichen Wirkstoffes frei. Die [Fig. 9](#) verdeutlicht somit, daß das osmotische Verabreichungssystem **10** mit der Öffnung **50** und konfiguriert zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes über einen Zeitraum von einem Jahr genauso gut abschnitt wie das osmotische Verabreichungssystem mit dem spiralförmigen Fluß-Moderator.

[0056] Das osmotische Verabreichungssystem **10** gemäß der vorliegenden Erfindung, das entwickelt wurde, um den nützlichen Wirkstoff über einen Zeitraum von einem Monat zu verabreichen, setzte den nützlichen Wirkstoff mit ungefähr 1,3 uL/Tag frei. Im Vergleich dazu setzte auch das osmotische Verabreichungssystem mit dem spiralförmigen Fluß-Moderator, das für die Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes über einen Zeitraum von einem Monat ausgelegt war, ungefähr 1,3 uL/Tag an nützlichem Wirkstoff frei. Die [Fig. 9](#) verdeutlicht somit, daß das osmotische Verabreichungssystem **10** mit der Öffnung **50**, das für die einmonatige Verabreichung des Wirkstoffes ausgelegt war, genauso gut abschnitt wie das osmotische Verabreichungssystem mit dem spiralförmigen Fluß-Moderator. Insgesamt zeigen die in [Fig. 9](#) aufgeführten Ergebnisse, daß die getesteten Öffnungen **50** bei der Verabreichung eines nützlichen Wirkstoffes mit unterschiedlichen Freisetzungsrates genauso wirksam waren wie die spiralförmigen Fluß-Moderatoren.

[0057] Die [Fig. 3](#) zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung, in der ein Katheter **156** in Fluidverbindung zwischen dem Schlitz **154** und der Kapsel **115** vorgesehen ist. Wie in [Fig. 3](#) gezeigt, enthält die Verabreichungsvorrichtung **110** eine Membran **160**, die die Form eines Diffusionsstopfens haben kann, eine erste Kammer **120**, die einen osmotischen Wirkstoff **125** enthält, eine zweite Kammer **140**, die einen nützlichen Wirkstoff enthält, sowie einen beweglichen Kolben **130**, der die erste Kammer **120** von der zweiten Kammer **140** trennt. Die osmotische Pumpe, einschließlich der ersten und der zweiten Kammer, dem Kolben und der Membran, arbeitet wie die Pumpe der [Fig. 2](#).

[0058] Wie in [Fig. 3](#) gezeigt, enthält die Verabreichungsvorrichtung **110** einen Stopfen **142** mit einem darin befestigten Katheter **156**. Der Stopfen **142** paßt in das Auslaßende **114** der Kapsel **115** und kann eine Vielzahl von Rippen **162** enthalten, um den Stopfen **142** zur Kapsel **115** hin abzudichten. Der Stopfen **142** kann einen ersten Abschnitt **147** haben, der zwischen die Wände der Kapsel **115** paßt, und einen zweiten Abschnitt **143**, der sich über das Auslaßende **114** der Kapsel **115** hinaus erstreckt. Der Stopfen **142** kann aus einem elastischen oder einem halb-elastischen Material, wie z. B. Silikon, Gummi, Santopren, Polyurethan, etc., gebildet sein.

[0059] Der Katheter **156** ist in dem Stopfen **142** angeordnet und steht mit dem nützlichen Wirkstoff in der zweiten Kammer **140** in Fluidverbindung. Der Katheter **156** ist vorzugsweise aus einem steifen oder halb-steifen Material, wie z. B. Teflon, HDPE, LDPE oder einem Metall gebildet, so daß er eine radial nach außen gerichtete Kraft auf den Stopfen **142** ausübt, um den Druck der Rippen **162** auf die Innenwand der Kapsel **115** zu erhöhen. Der erhöhte Druck verbessert die Abdichtung zwischen dem Stopfen **142** und der Kapsel **115** und erhöht den Widerstand des Stopfens **142** gegenüber einem Hinausdrücken aus der Kapsel **115** durch den osmotischen Druck, der von der osmotischen Pumpe erzeugt wird.

[0060] Der Katheter **156** steht ferner mit einem Schlitz **154** in Fluidverbindung, der in einem flexiblen Element **152** ausgebildet ist. Das flexible Element **152** besteht vorzugsweise aus einem elastischen oder halb-elastischen Material, wie z. B. Silikon, Gummi, Santopren, Polyurethan, etc. Das flexible Element **152** kann aus zwei Abschnitten bestehen, einem ersten Abschnitt **157**, in dem das erste Ende des Katheters **156** angeordnet ist, und einem zweiten Abschnitt **153**, in dem sich der Schlitz **154** befindet. Der Schlitz **154** funktioniert weitgehend auf die gleiche Weise wie der Schlitz **54** der [Fig. 2](#). Jedoch ist der Schlitz **154** keinen Druckkräften ausgesetzt, die von der Dichtung zwischen dem Stopfen **142** und der Kapsel **115** erzeugt werden.

[0061] Der Schlitz **154** ist so ausgebildet, daß er bei nicht vorhandenem Fluß ein geschlossenes Ventil bildet, das einen Fluidfluß in beide Richtungen verhindert. Wenn ein Fluß vorhanden ist, drückt der nützliche Wirkstoff durch den Schlitz **154** und öffnet einen Kanal zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes. Die Abmessungen und die Zusammensetzung des flexiblen Elements **152** und des Schlitzes **154** können so gewählt werden, daß der Schlitz **154** eine Öffnung mit einer gewünschten Größe bei den Betriebsparametern der Verabreichungsvorrichtung ausbildet, z. B. die Viskosität des nützlichen Wirkstoffes, die Flußrate der osmotischen Pumpe und der Druck der osmotischen Pumpe.

[0062] Da das flexible Element **152** elastisch ist, ist der ausgebildete Fließkanal vorzugsweise gerade groß genug, um den Durchtritt des nützlichen Wirkstoffes zu gestatten. Die Veränderlichkeit der Größe der Öffnung hat den Vorteil, daß die Querschnittsfläche der Öffnung klein ist (z. B. deutlich kleiner als ein Fluß-Moderator mit vorgegebenem Durchmesser), was die Diffusion des nützlichen Wirkstoffes aus der Verabreichungsvorrichtung reduziert, wie dies in [Fig. 1](#) gezeigt ist, und was die Diffusion von externen Fluiden in die Verabreichungsvorrichtung reduziert. Der Schlitz **154** ermöglicht ferner, daß sich eine Fließbahn um ein Hindernis in dem Schlitz **154** herum öffnet.

[0063] Der Katheter **156** kann solche Abmessungen haben, daß er, falls erwünscht, wie ein Fluß-Moderator wirkt, um die Diffusion des nützlichen Wirkstoffes aus dem Schlitz **154** und die Rückdiffusion von externen Fluiden in die zweite Kammer **140** weiter zu reduzieren.

[0064] Der Katheter **156** ist auch von Nutzen, wenn die gewünschte Stelle der Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes schwer zugänglich ist. Beispielsweise kann es therapeutisch vorteilhaft sein, den nützlichen Wirkstoff an einer Stelle zu verabreichen, die die Kapsel **115** weder aufnehmen noch tolerieren kann. In einem solchen Fall kann die Kapsel **115** an einer verträglicheren Stelle implantiert werden, während der Katheter **156** den nützlichen Wirkstoff zu dem Schlitz **154** an der Verabreichungsstelle transportiert. Dieses Ausführungsbeispiel kann auch verwendet werden, um die Kapsel für einen behandelnden Arzt zugänglicher zu machen, statt sie an einer Stelle zu implantieren, die einen invasiven Vorgang erfordert. Beispielsweise kann die Kapsel **115** nahe der Oberfläche der Haut implantiert werden, während der Katheter **156** den nützlichen Wirkstoff an eine weiter davon entfernte Stelle verabreicht.

[0065] Die verbesserte Leistung der beispielhaften Verabreichungsvorrichtungen der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) ist in [Fig. 4](#) gezeigt. Die [Fig. 4](#) ist ein Diagramm über die Freisetzungsrates in Mikrolitern pro Tag über die Zeit der Verabreichungsvorrichtungen der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#). Die [Fig. 4](#) zeigt ferner die Freisetzungsrates einer Verabreichungsvorrichtung mit einer rohrförmigen Fluß-Moderator-Öffnung in Form einer Spirale. Die in [Fig. 4](#) verwendeten Daten wurden erhalten, indem man jede Verabreichungsvorrichtung in ein Freisetzungsrates-Bad legte. Die Verabreichungsvorrichtungen wurden mit einer 1%-Lösung von blauer Farbe in deionisiertem Was-

ser gefüllt. Zu festen Zeitpunkten wurde die Konzentration der blauen Farbe in dem Freisetzungsraten-Bad gemessen. Das Experiment wurde fünfmal durchgeführt, und die in [Fig. 4](#) gezeigten Fehlerbalken stellen die Standardabweichung der Messungen dar.

[0066] Das Verfahren und die Materialien, die zum Erhalten der in [Fig. 4](#) gezeigten Daten verwendet wurden, sind wie folgt:

Granulation, Tablette, Pressung

WERKZEUG: 0,117" ebene Fläche
 GRANULATION: 80,0% NaCl, 5,0% NaCMC 7H4F, 14,25% Povidon, 0,75% Magnesiumstearat
 TABLETTENGEWICHT: 0,0841 g
 TABLETTENHÖHE: 6,27 mm (0,247 inch)
 KOMPRESSION: 500 lb

Tablette Nr.	Tabletten-Gewicht (g)	Tabletten-Höhe mm (in)
1	0,0955	7,85 (0,309)
2	0,0877	7,21 (0,284)
3	0,0848	6,93 (0,273)
4	0,0914	7,48 (0,294)
5	0,0825	6,73 (0,265)
Durchschnitt	0,0884	9,78 (0,385)

VERFAHREN:

1. Schmieren eines großen geflanschten Kolbens mit dem medizinischen Fluid 100cs CODE 80036 CONTROL 258887
2. Präparieren der Kapsel (Membranende)
3. Einsetzen des großen geflanschten Kolbens in die Hoechst Celanese-Kapsel unter Verwendung des eingesetzten Kolbens
4. Schieben des Kolbens nach oben und nach unten unter Verwendung einer Stange
5. Einsetzen der Osmosemotor-Tablette in die Kapsel durch das Membranende und Drücken der Motortablette nach unten.
6. Einsetzen des Membranstopfens bis zur Hälfte.
7. Zufügen von zwei Tropfen Klebstoff in jede Seite des Membranstopfens.
8. Vollständiges Niederdrücken des Membranstopfens und Abwischen des Klebstoffrestes mit einem Papiertuch.
9. Zufügen des nützlichen Wirkstoffes in die Kapsel nahezu bis obenhin.
10. Einfügen der Öffnung
11. Einfügen der Öffnung bis zur Hälfte und Zufügen von zwei Tropfen Klebstoff in jede Seite des Öffnungstopfens (alle Öffnungen wurden geklebt außer bei den Systemen 26 bis 30).

BESTANDTEILE:

Formulierung #1: 1% blaue Farbe in deionisiertem Wasser
 Membran: Schnell, "K" 100% Hytrel 8171
 Motortablette: 80,0% NaCl, 5,0% NaCMC 7H4F, 14,25% Povidon, 0,75% Magnesiumstearat

Kolben: groß, Santopren, geflanscht
 Öffnung: 1-5 Schraubenspirale
 Öffnung: 11-15 externer Fluß-Moderator (Figur 3)
 Öffnung: 21-25 interner 1 mm Entenschnabel (Figur 2)

[0067] Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, ist die Freisetzungsrates der Verabreichungsvorrichtungen der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) mit den Schlitzöffnungen deutlich konstanter als die Freisetzungsrates der Verabreichungsvorrichtungen mit einem spiralförmigen Fluß-Moderator. Selbstverständlich ist diese Eigenschaft sehr wichtig, wenn die Verabreichungsvorrichtung verwendet wird, um Arzneimittel an Menschen über einen längeren Zeitraum zu verabreichen. Die Schlitzöffnung kann verwendet werden, um das Wirkstoffverabreichungsprofil zu Beginn zu verändern, indem der Druck verändert wird, mit dem sich die Öffnung öffnet und/oder indem der anfängliche Diffusionsausstoß aus dem Fluß-Moderator verringert wird.

[0068] Beim Zusammenbauen der Verabreichungsvorrichtung der vorliegenden Erfindung kann der nützliche Wirkstoff auch der Kapsel zugefügt werden, nachdem die Öffnung in die Kapsel eingefügt wurde. Bei einer solchen Anordnung wird eine Nadel durch die Öffnung und in die Kapsel eingefügt, so daß der nützliche Wirkstoff über die Nadel in die Kapsel abgegeben wird. Dieses Verfahren ist vorteilhaft, da die Schlitzöffnung ermöglicht, daß Luft aus der Kapsel austritt, wenn der nützliche Wirkstoff die Kapsel füllt. Nachdem die Verabreichungsvorrichtung in der Anwendungsumgebung plaziert wurde, muß der osmotische Wirkstoff keine Luftblasen in dem nützlichen Wirkstoff zusammendrücken, die für gewöhnlich den Beginn der Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes verzögern würden.

[0069] Die [Fig. 5](#) zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung, das einen Mechanismus zum Variieren des Druckes enthält, der zum Öffnen der Öffnung erforderlich ist. Wie in [Fig. 5](#) gezeigt, ist die Öffnung **250** am Auslassende **214** einer Kapsel **215** angeordnet. Die Verabreichungsvorrichtung **210** enthält ebenso eine Membran **260**, eine erste Kammer **220**, die einen osmotischen Wirkstoff enthält, eine zweite Kammer **240**, die einen nützlichen Wirkstoff enthält, und einen beweglichen Kolben **230**, der die erste Kammer **220** von der zweiten Kammer **240** trennt. Die Membran **260**, der osmotische Wirkstoff, der Kolben **230** und die zweite Kammer **240** bilden eine osmotische Pumpe, die so arbeitet, wie dies oben in bezug auf die [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beschrieben wurde.

[0070] Gemäß einem Ausführungsbeispiel umfaßt die Öffnung **250** drei Abschnitte. Ein erster Abschnitt **257** ist zwischen dem Schlitz **254** und der zweiten Kammer **240** angeordnet und steht mit beiden in Fluidverbindung. Ein zweiter Abschnitt **253** enthält den Schlitz **254**. Ein dritter Abschnitt **259** nimmt den ringförmigen Raum zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt und der Innenwand der Kapsel **215** ein.

[0071] Die Schlitz **254** ist in dem zweiten Abschnitt **253** untergebracht. Der zweite Abschnitt ist im allgemein zylindrisch geformt und ist vorzugsweise aus einem elastischen oder einem halb-elastischen Material, wie z. B. Silikon, Gummi, Santopren, Polyurethan, etc. ausgebildet. Die Elastizität des zweiten Abschnittes **253** ermöglicht dem Schlitz **254**, sich unter dem von dem nützlichen Wirkstoff erzeugten Druck zu öffnen.

[0072] Stromaufwärts des Schlitzes **254** und des zweiten Abschnittes **253** befindet sich der erste Abschnitt **257**. Der erste Abschnitt **257** ist ebenfalls im allgemeinen zylindrisch und hat eine innere Aussparung **252**. Der Außenradius des ersten Abschnittes **257** kann größer sein als der Außenradius des zweiten Abschnittes **253**, so daß eine Schulter **251** ausgebildet wird, um den ersten und den zweiten Abschnitt in der Verabreichungsvorrichtung **210** zu befestigen. Der erste und der zweite Abschnitt können als einzelnes Materialstück integral ausgebildet sein.

[0073] Gemäß einem bevorzugten Ausführungsbeispiel hat die innere Aussparung **252** des ersten Abschnittes **257** mindestens eine Wand **258**, die in einem spitzen Winkel zur Fließrichtung **255** des nützlichen Wirkstoffes steht. Vorzugsweise hat die innere Aussparung **252** die Form eines Kegels, so daß ihre gesamte Wand **258** relativ zur Fließrichtung **255** des nützlichen Wirkstoffes in einem spitzen Winkel steht. Wenn der nützliche Wirkstoff in die innere Aussparung **252** gedrückt wird, übt der nützliche Wirkstoff auf die Wand **258** der inneren Aussparung **252** eine Kraft aus, die eine radiale Komponente hat. Die radiale Kraft öffnet den Schlitz **254** in dem zweiten Abschnitt **253** der Öffnung. Da der erste und der zweite Abschnitt aus einem elastischen oder einem halb-elastischen Material gebildet sind, öffnet die Kraft des nützlichen Wirkstoffes den Schlitz **254** gerade so weit, daß der nützliche Wirkstoff mit sehr niedriger Auswärts-Diffusion des nützlichen Wirkstoffes oder Rückdiffusion von externen Fluiden in die zweite Kammer **240** verabreicht wird, falls solche Diffusionen überhaupt auftreten.

[0074] Die Form und die Zusammensetzung des ersten und des zweiten Abschnittes **257** und **253** und des Schlitzes **254** können so angepaßt werden, daß sie nützliche Wirkstoffe unterschiedlicher Viskositäten aufnehmen oder den Druck, der zum Öffnen des Schlitzes **254** erforderlich ist, einstellen. Beispielsweise wird ein nützlicher Wirkstoff mit einer relativ niedrigen Viskosität viel leichter durch eine kleinere Öffnung des Schlitzes **254** fließen als ein nützlicher Wirkstoff mit einer höheren Viskosität. Um diese Diskrepanz auszugleichen, kann der

Winkel zwischen der Wand **258** und der Fließrichtung **255** so auf den viskosen nützlichen Wirkstoff eingestellt werden, daß sich der Schlitz leichter öffnet. Der Winkel zwischen der Wand **258** und der Fließrichtung **255** kann auch eingestellt werden, um den Druck zu variieren, bei dem sich der Schlitz im Falle eines nützlichen Wirkstoffes mit einer gegebenen Viskosität öffnen und schließen wird. Darüber hinaus können die Abmessungen und die Zusammensetzung des zweiten Abschnittes **253** so abgestimmt werden, daß der Schlitz **254** unter den Betriebsparametern der Verabreichungsvorrichtung, z. B. der Viskosität des nützlichen Wirkstoffes, der Durchflußrate der osmotischen Pumpe und dem Druck der osmotischen Pumpe, eine Öffnung mit gewünschter Größe ausbildet.

[0075] Der dritte Abschnitt **259** nimmt den ringförmigen Raum zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt und der Innenwand der Kapsel **215** ein. Der dritte Abschnitt **259** kann Nuten **272** enthalten, die mit entsprechenden Rippen **274** zusammenpassen, die von der Innenwand der Kapsel **215** abgehen. Die Nuten **272** und die Rippen **274** können kreisförmig sein oder sie können die Form von Schraubengewinden haben, derart, daß der dritte Abschnitt **259** in das Auslaßende der Kapsel **215** geschraubt werden kann. Die Rippen und die Nuten sind vorgesehen, um den dritten Abschnitt **259** trotz des von der Pumpe erzeugten osmotischen Druckes in dem Ende der Kapsel **215** zu befestigen.

[0076] Der dritte Abschnitt **259** enthält ferner einen sich nach innen erstreckenden Flansch **276**, der die Schulter **251** berührt, die zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt **257** und **253** ausgebildet ist. Der Flansch **276** steht mit der Schulter **251** in Kontakt, um den ersten und den zweiten Abschnitt in der Kapsel **215** zu halten. Der Flansch **276** kann auch dazu dienen, einen leichten radialen, nach innen gerichteten Druck auf den zweiten Abschnitt **253** auszuüben, so daß der Schlitz **254** bei nicht vorhandenem Fluß verschlossen bleibt.

[0077] Die Öffnung **250** bietet den Vorteil, daß der Fließkanal deutlich kleiner sein kann als er für eine Öffnung mit festem Durchmesser erforderlich wäre, da sich der Fließkanal gerade so weit öffnet, daß er den nützlichen Wirkstoff abgibt. Darüber hinaus wird in dem Fall, daß ein suspendiertes Teilchen in der Öffnung **250** festsetzt, eine neue Fließbahn um das Hindernis herum ausgebildet. Ferner ist die Öffnung **250** sehr kompakt, wie dies in [Fig. 5](#) gezeigt ist.

[0078] Die verbesserte Leistung der beispielhaften Verabreichungsvorrichtung der [Fig. 5](#) ist in [Fig. 6](#) gezeigt. Die [Fig. 6](#) ist ein Diagramm, das die Freisetzungsraten in Mikrolitern pro Tag über die Zeit in bezug auf die Verabreichungsvorrichtung der [Fig. 5](#) zeigt. Die [Fig. 6](#) zeigt ferner die Freisetzungsraten einer Verabreichungsvorrichtung mit einer Fluß-Moderator-Öffnung in Form einer Spirale. Die in [Fig. 6](#) verwendeten Daten wurden dadurch erhalten, daß jede Verabreichungsvorrichtung in ein Freisetzungsraten-Bad gelegt wurde. Die Verabreichungsvorrichtungen wurden mit einer 1%-Lösung von blauer Farbe in deionisiertem Wasser gefüllt. Zu festgesetzten Zeitpunkten wurden Messungen der Konzentration der blauen Farbe in dem Freisetzungsraten-Bad gemacht.

[0079] Wie in [Fig. 6](#) gezeigt, ist die Freisetzungsraten der Verabreichungsvorrichtungen der [Fig. 5](#) mit der Schlitzöffnung deutlich konstanter als die Freisetzungsraten der Verabreichungsvorrichtung mit einem spiralförmigen Fluß-Moderator.

[0080] Die [Fig. 7](#) zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Öffnung, die eine innere Aussparung **352** und ein inneres zylindrisches Element **359** enthält. Wie in [Fig. 7](#) gezeigt, befindet sich die Öffnung **350** am Auslaßende **314** der Kapsel **315**. Die Verabreichungsvorrichtung **310** enthält ferner eine Membran **360**, eine erste Kammer **320**, die einen osmotischen Wirkstoff enthält, eine zweite Kammer **340**, die einen nützlichen Wirkstoff enthält, und einen beweglichen Kolben **330**, der die erste Kammer **320** von der zweiten Kammer **340** trennt. Die Membran **360**, der osmotische Wirkstoff, der Kolben **330** und die zweite Kammer **340** bilden eine osmotische Pumpe, die auf eine Weise funktioniert, wie sie oben mit Bezugnahme auf die [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beschrieben wurde.

[0081] Gemäß einem Ausführungsbeispiel besteht die Öffnung **350** aus drei Bestandteilen. Ein erster Abschnitt **357** befindet sich zwischen dem Schlitz **354** und der zweiten Kammer **340** und steht mit beiden in Fluidverbindung. Ein zweiter Abschnitt **353** enthält den Schlitz **354**. Ein dritter Abschnitt **359** befindet sich in dem ringförmigen Raum zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt und der Innenwand der Kapsel **315**.

[0082] Der Schlitz **354** ist in dem zweiten Abschnitt **353** untergebracht. Der zweite Abschnitt ist im allgemeinen zylindrisch geformt und vorzugsweise aus einem elastischen oder halb-elastischen Material, wie z. B. Silikon, Gummi, Santopren, Polyurethan oder einem elastomeren thermoplastischen Polymer, wie z. B. C-FLEX, ausgebildet. Die Elastizität des zweiten Abschnittes **353** ermöglicht, daß sich der Schlitz **354** unter dem Druck

des nützlichen Wirkstoffes öffnet.

[0083] Stromaufwärts des Schlitzes **354** und des zweiten Abschnittes **353** befindet sich der erste Abschnitt **357**. Der erste Abschnitt **357** ist ebenfalls zylindrisch geformt und hat eine innere Aussparung **352**. Der Außenradius des ersten Abschnittes **357** kann größer sein als der Außenradius des zweiten Abschnittes **353**, so daß eine Schulter **351** ausgebildet wird, um den ersten Abschnitt und den zweiten Abschnitt in der Verabreichungsvorrichtung **310** zu befestigen. Der erste und der zweite Abschnitt können integral als einzelnes Materialstück ausgebildet sein.

[0084] Gemäß einem bevorzugten Ausführungsbeispiel hat die innere Aussparung **352** des ersten Abschnittes **357** wenigstens eine Wand **358**, die in einem spitzen Winkel zur Fließrichtung **355** des nützlichen Wirkstoffes steht. Vorzugsweise hat die innere Aussparung **352** die Form eines Kegels, so daß ihre gesamte Wand **358** in bezug auf die Fließrichtung **355** des nützlichen Wirkstoffes in einem spitzen Winkel steht. Wenn der nützliche Wirkstoff in die innere Aussparung **352** gedrückt wird, übt der nützliche Wirkstoff auf die Wand **358** der inneren Aussparung **352** eine Kraft aus, die eine radiale Komponente hat. Die radiale Kraft bewirkt, daß der Schlitz **354** in dem zweiten Abschnitt **353** der Öffnung geöffnet wird. Da der erste und der zweite Abschnitt aus einem elastischen oder einem halb-elastischen Material gebildet sind, öffnet die Kraft des nützlichen Wirkstoffes den Schlitz **354** gerade so weit, daß der nützliche Wirkstoff, falls überhaupt, mit einer geringen Auswärts-Diffusion des nützlichen Wirkstoffes oder einer Rückdiffusion von externen Fluiden in die zweite Kammer **340** verabreicht wird. Die Form der inneren Aussparung **352** (z. B. der Winkel der Wand **358**) kann so angepaßt werden, daß sie nützliche Wirkstoffe unterschiedlicher Viskositäten aufnimmt oder den zum Öffnen des Schlitzes **354** erforderlichen Druck einstellt. Darüber hinaus können die Abmessungen und die Zusammensetzung des zweiten Abschnittes **353** so gewählt werden, daß der Schlitz **354** unter den Betriebsparametern der Verabreichungsvorrichtung, z. B. der Viskosität des nützlichen Wirkstoffes, der Fließrate der osmotischen Pumpe und des Druckes der osmotischen Pumpe, eine Öffnung mit einer gewünschten Größe ausbildet.

[0085] Der dritte Abschnitt **359** befindet sich in dem ringförmigen Raum zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt und der Innenwand der Kapsel **315**. Der dritte Abschnitt **359** ist vorzugsweise aus einem steifen Material, wie z.B. Titan, gebildet. Der dritte Abschnitt kann im allgemeinen die Form eines inneren zylindrischen Elements bzw. "Bechers" mit einem Loch **380** in seinem Boden haben. Der dritte Abschnitt **359** ist vorzugsweise so ausgebildet, daß er einen Außendurchmesser hat, der klein genug ist, daß der dritte Abschnitt **359** in das Auslassende **314** der Kapsel **315** gedrückt werden kann. Der Außendurchmesser des dritten Abschnittes **359** ist vorzugsweise jedoch groß genug, daß der dritte Abschnitt **359** mit Reibung in dem Auslassende **314** der Kapsel **315** gehalten wird, wenn von der osmotischen Pumpe erzeugter Druck vorhanden ist. Sind die Abmessungen richtig bemessen, ist die Reibungskraft zwischen dem dritten Abschnitt **359** und der Kapsel ausreichend, um den dritten Abschnitt **359** dauerhaft in der Kapsel **315** zu halten.

[0086] Der dritte Abschnitt **359** enthält auch einen sich nach innen erstreckenden Flansch **376**, der mit der Schulter **351** in Kontakt steht, die zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt **357** und **353** ausgebildet ist. Der Flansch **376** steht mit der Schulter **351** in Kontakt, um den ersten und den zweiten Abschnitt in der Kapsel **315** zu halten. Der Flansch **376** erstreckt sich vorzugsweise nicht in den gesamten zweiten Abschnitt **353** hinein, so daß zwischen dem zweiten Abschnitt, der den Schlitz **354** enthält, und dem Flansch **376** ein Spalt **390** vorhanden ist. Der Spalt **390** ist vorgesehen, damit der Flansch **376** keinen Druck auf den Schlitz **354** ausübt.

[0087] Die Öffnung **350** bietet die Vorteile, daß der Fließkanal, der sich unter dem von dem nützlichen Wirkstoff ausgeübten Druck öffnet, deutlich kleiner sein kann als er für eine Öffnung mit festem Durchmesser erforderlich wäre, da sich der Fließkanal gerade so weit öffnet, daß er den nützlichen Wirkstoff abgibt. Für den Fall, daß ein suspendiertes Teilchen in der Öffnung **350** festsetzt, wird darüber hinaus um das Hindernis herum eine neue Fließbahn ausgebildet. Der starre dritte Abschnitt **359** ist ferner sehr effektiv darin, die Öffnung **350** entgegen dem osmotischen Druck in der Kapsel zu halten. Die Öffnung ist ferner sehr kompakt, was für die subkutane Implantation von Vorteil ist.

[0088] Die [Fig. 8](#) zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Öffnung **450**, die mehrere Schlitzöffnungen **454** enthält. Wie in [Fig. 8](#) gezeigt, befindet sich die Öffnung **450** am Auslassende der Kapsel **415**. Die Verabreichungsvorrichtung **400** enthält ferner eine Membran **460**, eine erste Kammer **420**, die einen osmotischen Wirkstoff enthält, eine zweite Kammer **440**, die einen nützlichen Wirkstoff enthält, und einen beweglichen Kolben **430**, der die erste Kammer **420** von der zweiten Kammer **440** trennt. Die Membran **460**, der osmotische Wirkstoff, der Kolben **430** und die zweite Kammer **440** bilden eine osmotische Pumpe, die wie oben in Bezug auf die [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beschrieben funktioniert.

[0089] Gemäß einem Ausführungsbeispiel enthält die Öffnung **450** mehrere Schlitzöffnungen, die denen ähnlich sind, die oben in bezug auf die [Fig. 2](#), [Fig. 5](#) und [Fig. 7](#) beschrieben wurden. Wie in [Fig. 8](#) gezeigt, ist ein inneres zylindrisches Element **459** in dem der Membran **460** entgegengesetzten Ende der Kapsel **415** angeordnet. In diesem Ausführungsbeispiel wurde ein flexibles Element **456**, das die Vielzahl an Schlitzöffnungen **454** und inneren Aussparungen **452** enthält, zuvor in dem inneren zylindrischen Element **459** angeordnet. Ähnlich zu dem in [Fig. 5](#) gezeigten Ausführungsbeispiel kann das innere zylindrische Element **459** aus einem Material hergestellt sein, das dazu beiträgt, die Dichtung zwischen der Kapsel **415** und der Öffnung **450** aufrechtzuerhalten. Beispielsweise kann das innere zylindrische Element **459** aus einem weniger elastischen Material ausgebildet sein als das flexible Element **456**, das die Vielzahl von Schlitzöffnungen **454** enthält. In einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, das nicht gezeigt ist, ist das innere zylindrische Element **459** nicht enthalten, und das flexible Element **456** ist dazu geeignet und ausgebildet, eine Dichtung mit der Kapsel **415** herzustellen.

[0090] Wie in [Fig. 8](#) gezeigt, enthält die Öffnung **450** eine Vielzahl von Schlitzöffnungen **454** und inneren Aussparungen **452**, die insbesondere für die Verabreichung von nützlichen Wirkstoffen von Nutzen sind, die Suspensionen von bioaktiven Macromolekülen, wie z. B. Proteinen und Genen, enthalten. Bekannte Verabreichungsöffnungen können dazu führen, daß sich eine solche Suspensionsformulierung trennt, wenn die Formulierung in eine kleine Kammer, wie z. B. eine helikale Öffnung, befördert wird, ehe sie in die Anwendungsumgebung freigesetzt wird. Das Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, das eine Vielzahl von Schlitzöffnungen **454** enthält, ermöglicht, daß sich solche Suspensionsformulierungen relativ uneingeschränkt bewegen und die Höhe der Trennung minimiert wird, bevor sie aus der Verabreichungsvorrichtung **400** austreten. In dieser Hinsicht ermöglicht die Vielzahl von Schlitzöffnungen **454** in Verbindung mit der Vielzahl von inneren Aussparungen **452**, daß eine nahezu konstante Front eines nützlichen Wirkstoffes, wie z. B. Suspensionen, die bioaktive Makromoleküle enthalten, aus der Verabreichungsvorrichtung **400** freigesetzt wird, während sie ebenso die Rückdiffusion von externen Fluiden in die Verabreichungsvorrichtung auf ein Minimum herabsetzen. Das in [Fig. 8](#) gezeigte Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung bietet darüber hinaus die zahlreichen oben in bezug auf die [Fig. 1](#) bis [Fig. 7](#) beschriebenen Vorteile.

[0091] Für den Fall, daß eine oder einige der Schlitzöffnungen **454** mit Macromolekülen oder Partikeln verstopft werden, werden die anderen nicht-verstopften Schlitzöffnungen der Verabreichungsvorrichtung **400** weiterhin den nützlichen Wirkstoff freisetzen. Somit dient die Vielzahl von Schlitzöffnungen **454** und Aussparungen **452** als eine Sicherheit dafür, daß weiterhin nützlicher Wirkstoff verabreicht wird.

[0092] Materialien, die für die Kapsel verwendet werden können, sollten ausreichend stark sein, um sicherzustellen, daß die Kapsel unter den Belastungen, denen sie während der Implantation ausgesetzt wäre, oder unter Belastungen aufgrund der während des Gebrauchs erzeugten Drücke weder auslaufen, reißen, aufbrechen oder sich verformen wird. Die Kapsel kann aus chemisch trägen und biokompatiblen, natürlichen oder synthetischen Materialien hergestellt sein, die auf diesem Gebiet bekannt sind. Das Material der Kapsel ist vorzugsweise ein nicht-bioerodierbares Material, das nach dem Gebrauch im Patienten verbleibt, wie z. B. Titan. Das Material der Kapsel kann alternativ dazu jedoch auch ein bioerodierbares Material sein, das in der Umgebung nach Abgabe des nützlichen Wirkstoffes erodiert. Im allgemeinen sind für die Kapsel bevorzugte Materialien solche, die für menschliche Implantate zulässig sind.

[0093] Im allgemeinen umfassen typische Materialien, die für die Kapsel gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, nicht-reaktive Polymere oder biokompatible Metalle oder Legierungen. Die Polymere umfassen Acrylnitril-Polymere, wie z. B. Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer und dergleichen; halogenierte Polymere, wie z. B. Polytetrafluorethylen, Polychlorotrifluorethylen, Copolymer von Tetrafluorethylen und Hexafluorpropylen; Polyimid; Polysulfon; Polycarbonat; Polyethylen; Polypropylen; Polyvinylchlorid-Acryl-Copolymer; Polycarbonat-Acrylnitril-Butadien-Styrol; Polystyrol und dergleichen. Metallene Materialien, die für die Kapsel von Nutzen sind, umfassen rostfreien Stahl, Titan, Platin, Tantal, Gold und deren Legierungen, sowie goldplatierte Eisenlegierungen, platinplatierte Eisenlegierungen, Cobalt-Chromlegierungen und mit Titanitrid beschichteten rostfreien Stahl.

[0094] Im allgemeinen sind Materialien, die zur Verwendung im Kolben geeignet sind, elastomere Materialien, einschließlich der oben aufgeführten nicht-reaktiven Polymere, sowie Elastomere im allgemeinen, wie z. B. Polyurethane und Polyamide, chlorhaltiger Gummi, Styrol-Butadien-Gummi und Chloropren Gummi.

[0095] Die osmotische Tablette ist ein osmotischer Wirkstoff, der ein fluidanziehender Wirkstoff ist, der verwendet wird, den Fluß des nützlichen Wirkstoffes anzutreiben. Der osmotische Wirkstoff kann ein osmotisches Agens, ein osmotisches Polymer oder eine Mischung aus beiden sein. Spezies, die unter die Kategorie osmo-

tisches Agens fallen, d.h. die nicht-flüchtigen Spezies, die in Wasser löslich sind und den osmotischen Gradienten erzeugen, der den osmotischen Einfluß von Wasser antreibt, variieren stark. Beispiele sind auf diesem Gebiet allgemein bekannt und umfassen Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Kaliumsulfat, Natriumchlorid, Natriumsulfat, Lithiumsulfat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, D-Mannitol, Sorbitol, Inositol, Urea, Magnesiumsuccinat, Tartarsäure, Raffinose und verschiedene Monosaccharide, Oligosaccharide und Polysaccharide, wie z. B. Sucrose, Glucose, Lactose, Fructose und Dextran, sowie Mischungen dieser verschiedenen Arten.

[0096] Spezies, die in die Kategorie osmotische Polymere fallen, sind hydrophile Polymere, die bei Kontakt mit Wasser anschwellen, und auch diese variieren stark. Osmotische Polymere können pflanzlichen oder tierischen oder auch synthetischen Ursprungs sein, und Beispiele für osmotische Polymere sind auf diesem Gebiet allgemein bekannt. Die Beispiele umfassen: Poly(Hydroxy-Alkylmethacrylate) mit einem Molekulargewicht zwischen 30.000 und 5.000.000, Poly(Vinylpyrrolidon) mit einem Molekulargewicht zwischen 10.000 und 360.000, anionische und kationische Hydrogele, Polyelektrolytkomplexe, Poly(vinylalkohol) mit niedrigen Rückständen von Acetat, optional vernetzt mit Glyoxal, Formaldehyd oder Glutaraldehyd und mit einem Polymerisationsgrad von 200 bis 30.000, eine Mischung aus Methylcellulose, vernetztem Agar und Carboxymethylzellulose, eine Mischung aus Hydroxypropylmethylzellulose und Natriumcarboxymethylzellulose, Polymere von N-Vinylactam, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Gele, Polyoxybutylen-Polyethylen-Blockcopolymer-Gele, Johannisbrotgummi, Polyacryl-Gele, Polyester-Gele, Polyurea-Gele, Polyether-Gele, Polyamid-Gele, Polypeptid-Gele, Polyaminosäure-Gele, Polycellulose-Gele, Carbopolsäure-Carboxy-Polymere mit Molekulargewichten zwischen 250.000 und 4.000.000, Cyanamer-Polyacrylamide, vernetzte Inden-Malein-Anhydrid-Polymere, Good-Rite Polyacrylsäuren mit Molekulargewichten zwischen 80.000 und 200.000, Polyox-Polyethylenoxid-Polymere mit Molekulargewichten zwischen 100.000 und 5.000.000, Stärke-Pfropfcopolymer und Aqua-Keeps Acrylatpolymer-Polysaccharide.

[0097] Verabreichungskapseln gemäß der vorliegenden Erfindung zur Verabreichung von nützlichen Wirkstoffen können mittels einer Vielzahl von Verfahren hergestellt werden, von denen vielen auf diesem Gebiet allgemein bekannt sind.

[0098] Bei einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung sind die nützlichen Wirkstoffe, die in der zweiten Kammer enthalten sind, fließfähige Zusammensetzungen, wie z. B. Flüssigkeiten, Suspensionen oder Aufschlammungen, und werden in die Kapsel gefüllt, nachdem der osmotische Wirkstoff und der Kolben eingesetzt wurden. Alternativ dazu können solche fließfähigen Zusammensetzungen mit einer Nadel durch einen Schlitz in dem Stopfen eingespritzt werden, wodurch ein Füllen ohne Luftblasen ermöglicht wird. Noch weitere Alternativen können alle der großen Vielzahl von Verfahren sein, die aus dem Stand der Technik zum Ausbilden von Kapseln zur Verwendung in der pharmazeutischen Industrie bekannt sind.

[0099] Lebewesen, denen Arzneimittel unter Verwendung der erfindungsgemäßen Systeme verabreicht werden können, schließen Menschen und andere Lebewesen ein. Die Erfindung ist von besonderem Interesse für die Anwendung bei Menschen und Haus-, Sport- und Nutztieren, und insbesondere Säugetieren. Für die Verabreichung von nützlichen Wirkstoffen an Tiere können die Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung subkutan oder intraperitoneal oder an jeder beliebigen anderen Stelle in einer biologischen Umgebung implantiert werden, an der wäßrige Körperflüssigkeiten vorhanden sind, um den osmotischen Motor zu aktivieren.

[0100] Die Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung sind auch in Umgebungen außerhalb der physiologischen oder wäßrigen Umgebungen von Nutzen. Beispielsweise können die Vorrichtungen in intravenösen Systemen (beispielsweise angebracht an einer IV-Pumpe bzw. einem Beutel oder an einer IV-Flasche) verwendet werden, um nützliche Wirkstoffe an Lebewesen, insbesondere an Menschen, zu verabreichen. Ebenso können sie u.a. in Blut-Oxygenatoren, zur Nierendialyse und zur Elektrophorese eingesetzt werden. Darüber hinaus können Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung im Bereich der Biotechnologie eingesetzt werden, beispielsweise zum Verabreichen von Nährstoffen und Wachstumsregulatoren an Zellkulturen.

[0101] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verabreichung von nützlichen Wirkstoffen im allgemeinen, die jegliche physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanz umfassen. Der nützliche Wirkstoff kann jeder beliebige Wirkstoff sein, der dafür bekannt ist, an einen Menschen oder an ein Tier verabreicht zu werden, wie z. B. Arzneimittelwirkstoffe, Medikamente, Vitamine, Nährstoffe oder dergleichen. Der nützliche Wirkstoff kann auch ein Wirkstoff sein, der an andere Arten von wäßrigen Umgebungen verabreicht wird, wie z. B. Becken, Tanks, Speicher und dergleichen. Unter den Arten von Wirkstoffen, die auf diese Beschreibung zutreffen, sind Biocide, Sterilisationsmittel, Nährstoffe, Vitamine, Nahrungsmittelzusätze, Sterilantien, Fertilitätshemmer und Fertilitätsförderer.

[0102] Arzneimittelwirkstoffe, die durch die vorliegende Erfindung verabreicht werden können, umfassen Arzneimittel, die auf die peripheren Nerven, die adrenergischen Rezeptoren, die cholinergischen Rezeptoren, die Skelettmuskeln, das kardiovaskuläre System, die glatten unwillkürlichen Muskeln, das Blutkreislaufsystem, die synoptischen Stellen, die Neuroeffektor-Verbindungsstellen, das endokrine System und das Hormonsystem, das immunologische System, das reproduktive System, das Skelettsystem, das autakoide System, das Verdauungs- und Ausscheidungssystem, das Histaminsystem und das Zentralnervensystem wirken. Geeignete Wirkstoffe können beispielsweise ausgewählt werden aus Proteinen, Enzymen, Hormonen, Polynukleotiden, Nukleoproteinen, Polysacchariden, Glycoproteinen, Lipoproteinen, Polypeptiden, Steroiden, Analgesika, Lokalanästhetika, Antibiotika, entzündungshemmenden Corticosteroiden, Augenmedikamenten und synthetischen Analogen dieser Arten.

[0103] Beispiele für Arzneimittel, die durch die erfindungsgemäßen Vorrichtungen verabreicht werden können, umfassen u.a. Prochlorperazin-Edisylat, Ferrosulfat, Aminocapronsäure, Mecamylamin-Hydrochlorid, Procainamid-Hydrochlorid, Amphetamin-Sulfat, Methamphetamin-Hydrochlorid, Benzamphetamin-Hydrochlorid, Isoproterenol-Sulfat, Phenmetrazin-Hydrochlorid, Betanechol-Chlorid, Methacholin-Chlorid, Pilocarpin-Hydrochlorid, Atropin-Sulfat, Scopolaminbromid, Isopropamidiodid, Tridihexethylchlorid, Phenformin-Hydrochlorid, Methylphenidat-Hydrochlorid, Theophyllincholinat, Cephalixin-Hydrochlorid, Diphenidol, Meclizin-Hydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiethylperazinmaleat, Anisindion, Dephenadion-Erythryl-Tetranitrat, Digoxin, Diisopropylfluorophosphat, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinonacetat, Phenaglycodol, Allopurinol, Aluminium-Aspirin, Methotrexat, Acetylsulfisoxazol, Erythromycin, Hydrocortison, Hydrocorticosteron-Acetate, Cortisonacetat, Dexamethason und seine Derivate, wie z. B. Betamethason, Triamcinolon, Methyltestosteron, 17-S-Estradiol, Ethinylestradiol, Ethinylestradiol-3-Methylether, Prednisolon, 17- α -Hydroxyprogesteronacetat, 19-Nor-Progesteron, Norgestrel, Norethindron, Norethisteron, Norethiederon, Progesteron, Norgesteron, Norethynodrel, Aspirin, Indomethacin, Naproxen, Fenopfen, Sulindac, Indoprofen, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Propranolol, Timolol, Atenolol, Alprenolol, Cimetidin, Clonidin, Imipramin, Levodopa, Chlorpromazin, Methyldopa, Dihydroxyphenylalanin, Theophyllin, Calciumgluconat, Ketoprofen, Ibuprofen, Cephalixin, Erythromycin, Haloperidol, Zomepirac, Ferrolactat, Vincamin, Diazepam, Phenoxybenzamin, Diltiazem, Milrinon, Capropril, Mandol, Quanzon, Hydrochlorothiazid, Ranitidin, Flurbiprofen, Fenbufen, Fuprofen, Tolmetin, Alclofenac, Mefenamin, Flufenamin, Difuinal, Nimodipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Felodipin, Lidoflazin, Tiapamil, Gallopamil, Amlodipin, Mioflazin, Lisinopril, Enalapril, Enalaprilat, Captopril, Ramipril, Famotidin, Nizatidin, Sucralfat, Etintidin, Tetratolol, Minoxidil, Chlordiazepoxid, Diazepam, Amitriptylin und Imipramin. Weitere Beispiele sind Proteine und Peptide, die, obgleich sie nicht darauf beschränkt sind, Insulin, Colchicin, Glucagon, Thyrotropin, Parathormone und Hypophysenhormone, Calcitonin, Renin, Prolactin, Corticotrophin, Thyrotropin, Follitropin, Choriongonadotropin, Gonadoliberin, Rindersomatotropin, Schweinesomatotropin, Oxytocin, Vasopressin, GRF, Prolactin, Somatostatatin, Lypressin, Pancreozymin, Luteinisierungshormon, LHRH, LHRH-Agonisten und Antagonisten, Leuprolid, Interferone, Interleukine, Wachstumshormone, wie z. B. menschliche Wachstumshormone, Rinderwachstumshormone und Schweinewachstumshormone, Fertilitätsinhibitoren, wie z. B. die Prostaglandine, Fertilitätspromotoren, Wachstumsfaktoren, Blutgerinnungsfaktoren und Human-Pancreashormon-Ausschüttungsfaktoren, analoge Substanzen und Derivate dieser Verbindungen und pharmazeutisch zulässige Salze dieser Verbindungen oder deren Analoge und Derivate einschließen.

[0104] Der nützliche Wirkstoff kann in der vorliegenden Erfindung in einer großen Vielzahl von chemischen und physikalischen Formen vorliegen, wie z. B. Feststoffe, Flüssigkeiten und Aufschlämmungen. Auf molekularer Ebene können die verschiedenen Formen ungeladene Moleküle, Molukularkomplexe und pharmazeutisch zulässige Salze mit Säurezugaben und Basenzugaben, wie z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Laurylate, Oleate und Salicylate, einschließen. Für Säureverbindungen können Metallsalze, Amine oder organische Kationen verwendet werden. Derivate, wie z. B. Ester, Ether und Amide können ebenso verwendet werden. Ein aktiver Wirkstoff kann für sich oder mit anderen aktiven Wirkstoffen vermischt verwendet werden.

[0105] Gemäß anderen Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung kann die Verabreichungsvorrichtung unterschiedliche Formen annehmen. Beispielsweise kann der Kolben durch ein flexibles Element, wie z. B. eine Membran, eine Trennwand, ein Kissen, ein Flachmaterial, ein Sphäroid oder eine steife Metallegierung, ersetzt und aus einer beliebigen Anzahl von trägen Materialien hergestellt werden. Darüber hinaus kann die osmotische Vorrichtung ohne den Kolben funktionieren, indem zwischen dem osmotischen Wirkstoff/Fluidzusatz und dem nützlichen Wirkstoff einfach eine Trennfläche vorgesehen wird.

Patentansprüche

1. Verabreichungsvorrichtung umfassend:

eine Kapsel mit einer Öffnung, wobei die Kapsel einen nützlichen Wirkstoff und einen osmotischen Wirkstoff enthält,
wobei mindestens ein Abschnitt der Kapsel gegenüber einem Fluid aus einer äußeren Umgebung durchlässig ist, um dem Fluid zu gestatten, durch Osmose in die Kapsel zu fließen, um in der Kapsel einen osmotischen Druck zu erzeugen,
Mittel zum Ausüben des osmotischen Druckes auf den nützlichen Wirkstoff, und
einen flexiblen Stopfen, der zumindest teilweise in der genannten Öffnung der Kapsel angeordnet ist, wobei mindestens ein Abschnitt dieses in der Öffnung angeordneten flexiblen Stopfens durch das Ausüben einer Druckkraft in einem Kompressionszustand ist, wobei dieser flexible Stopfen in sich mindestens eine Schlitzöffnung hat, die mit der Kapsel in Fluidverbindung steht, wobei die Schlitzöffnung verschlossen wird, wenn ein Druck des nützlichen Wirkstoffes kleiner als ein vorgegebener Druck ist, wobei diese Schlitzöffnung einen Abschnitt hat, der der genannten Druckkraft nicht ausgesetzt ist.

2. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Kapsel die genannte Druckkraft auf den genannten Abschnitt des flexiblen Stopfens ausübt, um den Kompressionszustand zu erzeugen.

3. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei der flexible Stopfen einen äußeren Abschnitt enthält, der sich außerhalb der genannten Öffnung erstreckt, wobei dieser äußere Abschnitt wenigstens einen Abschnitt der Schlitzöffnung enthält.

4. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, ferner umfassend ein rohrförmiges Element, das zumindest teilweise in der Kapsel angeordnet ist, wobei dieses rohrförmige Element die Kompressionskraft auf den genannten Abschnitt des flexiblen Stopfens ausübt, um den Kompressionszustand zu erzeugen.

5. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Schlitzöffnung außerhalb der Kapsel angeordnet ist.

6. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Schlitzöffnung innerhalb der Kapsel angeordnet ist.

7. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei der flexible Stopfen eine Öffnung enthält, die ein Rohr aufnimmt, wobei das Rohr den Stopfen radial nach außen drückt, um eine Dichtung zwischen dem Stopfen und der Kapsel zu bilden.

8. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei der gegenüber einem Fluid durchlässige Abschnitt der Kapsel eine Membran enthält.

9. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Abschnitt des flexiblen Stopfens, der zumindest teilweise in der Öffnung angeordnet ist, eine Aussparung enthält, wobei diese Aussparung eine Wand hat, die bezüglich einer Fließrichtung des nützlichen Wirkstoffes in einem spitzen Winkel angeordnet ist, derart, daß der Fluß des nützlichen Wirkstoffes eine nach außen gerichtete radiale Kraft auf das flexible Element ausübt.

10. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 9, wobei die Wand der Aussparung die Form eines Kegels hat, wobei die Schlitzöffnung die Spitze des Kegels schneidet.

11. Verabreichungsvorrichtung nach Anspruch 1, wobei der flexible Stopfen eine Vielzahl von Schlitzöffnungen enthält.

12. Verabreichungsvorrichtung umfassend:
eine Kapsel, die einen nützlichen Wirkstoff und einen osmotischen Wirkstoff enthält,
wobei ein Abschnitt der Kapsel gegenüber einem Fluid aus einer äußeren Umgebung durchlässig ist, um den Fluid zu gestatten, durch Osmose in die Kapsel zu fließen, um in der Kapsel einen osmotischen Druck zu erzeugen,
Mittel zum Ausüben des osmotischen Druckes auf den nützlichen Wirkstoff, und
einen flexiblen Stopfen, der zumindest teilweise in der Kapsel angeordnet ist und in sich wenigstens eine Schlitzöffnung mit einer sich verändernden Querschnittsfläche hat, wobei diese Schlitzöffnung zumindest teilweise außerhalb der Kapsel angeordnet ist.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

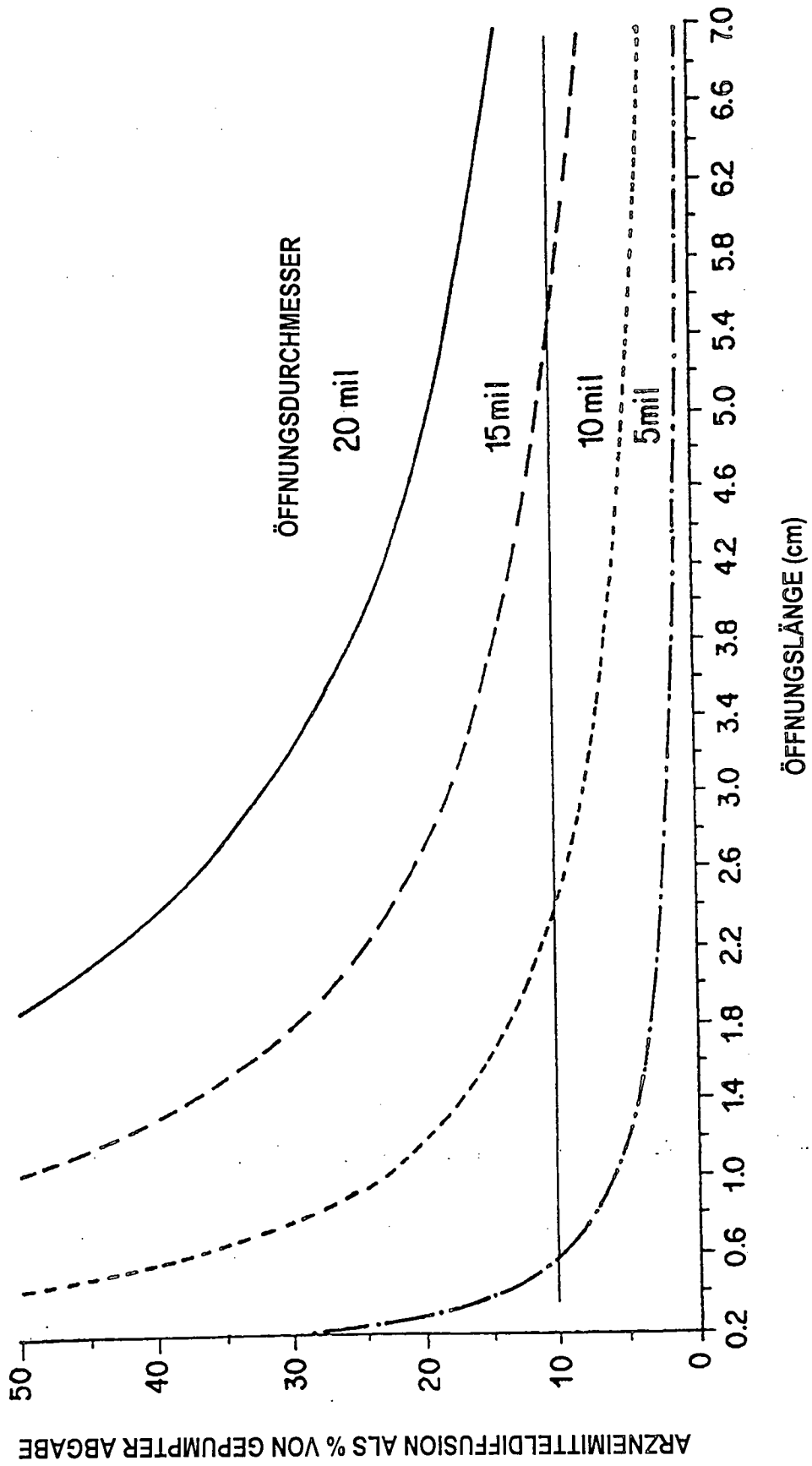


FIG. 1

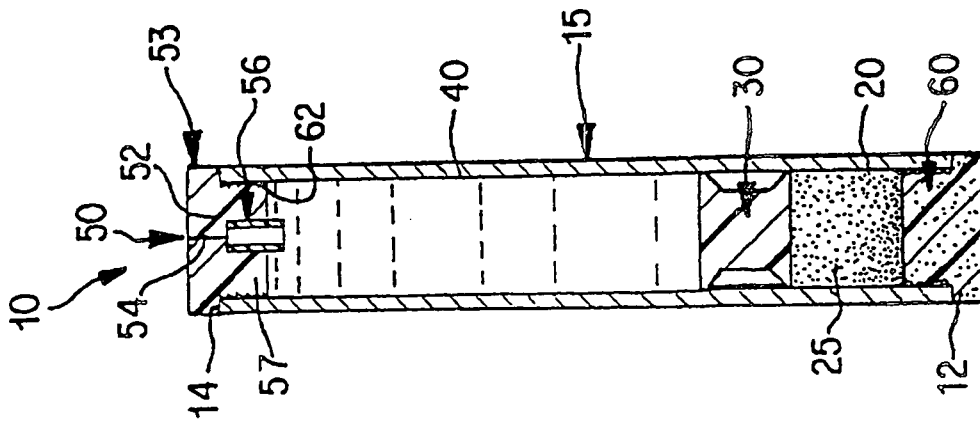


FIG. 2

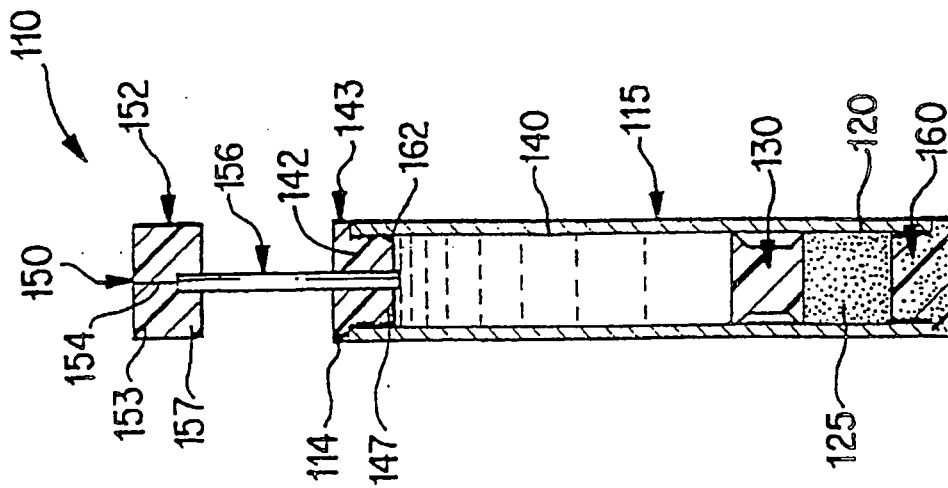


FIG. 3

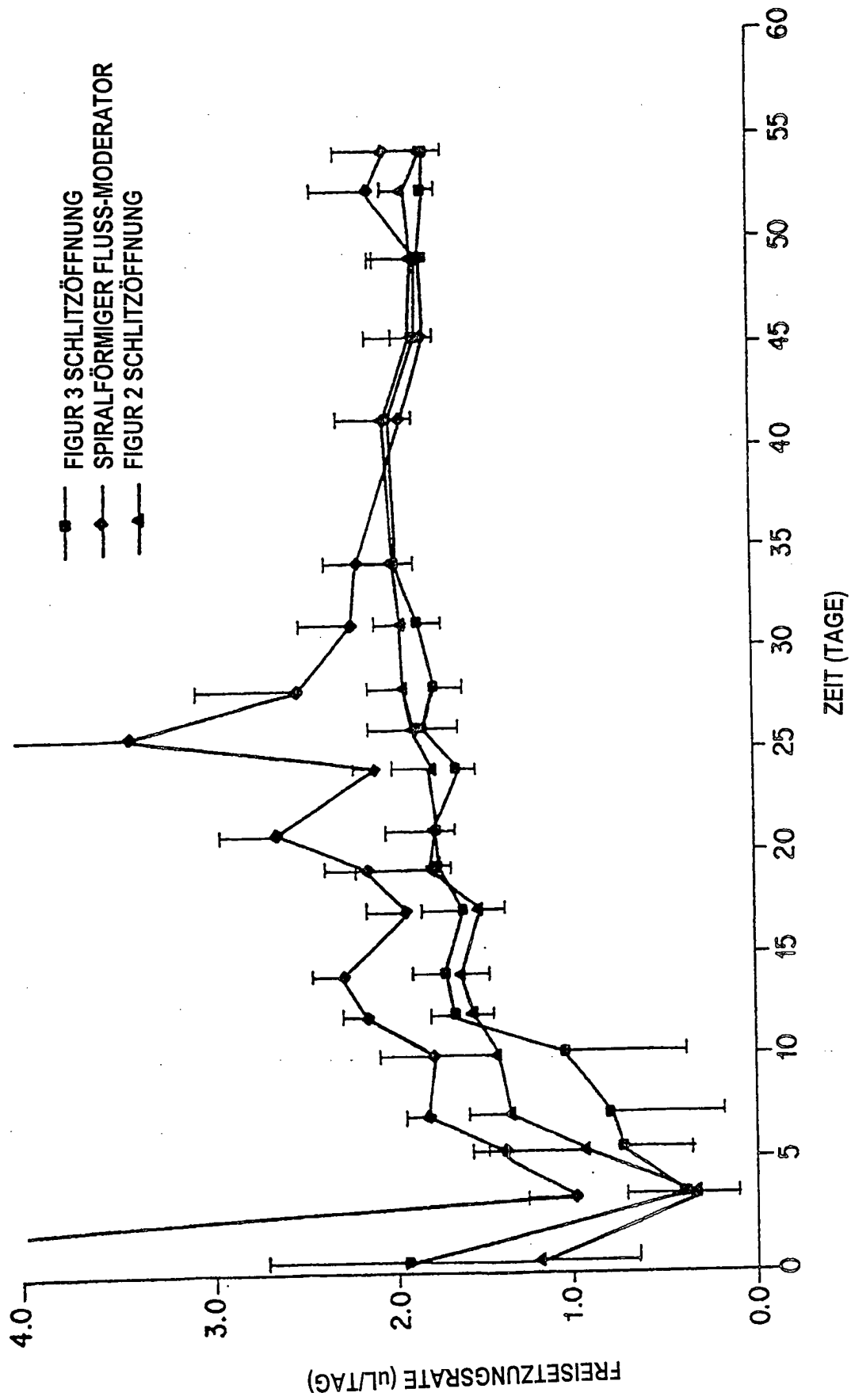


FIG. 4

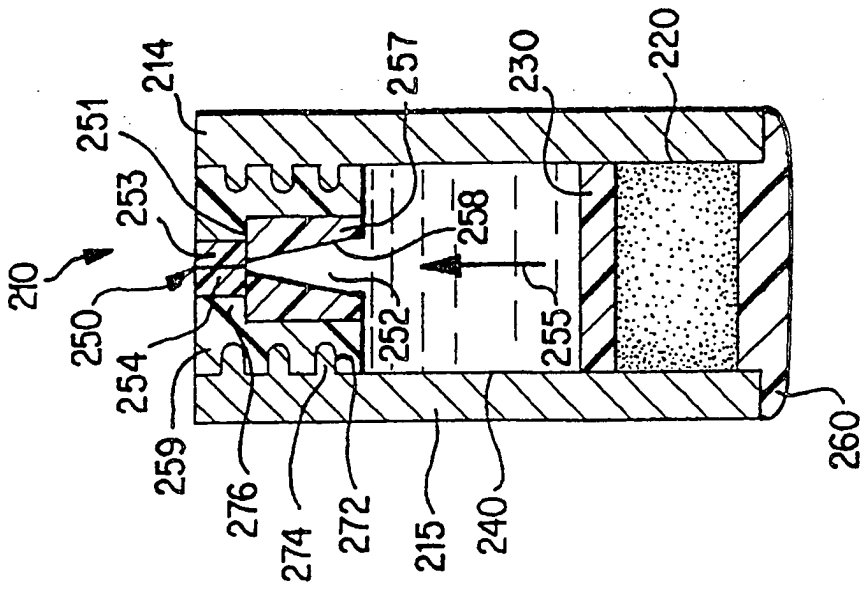


FIG. 5

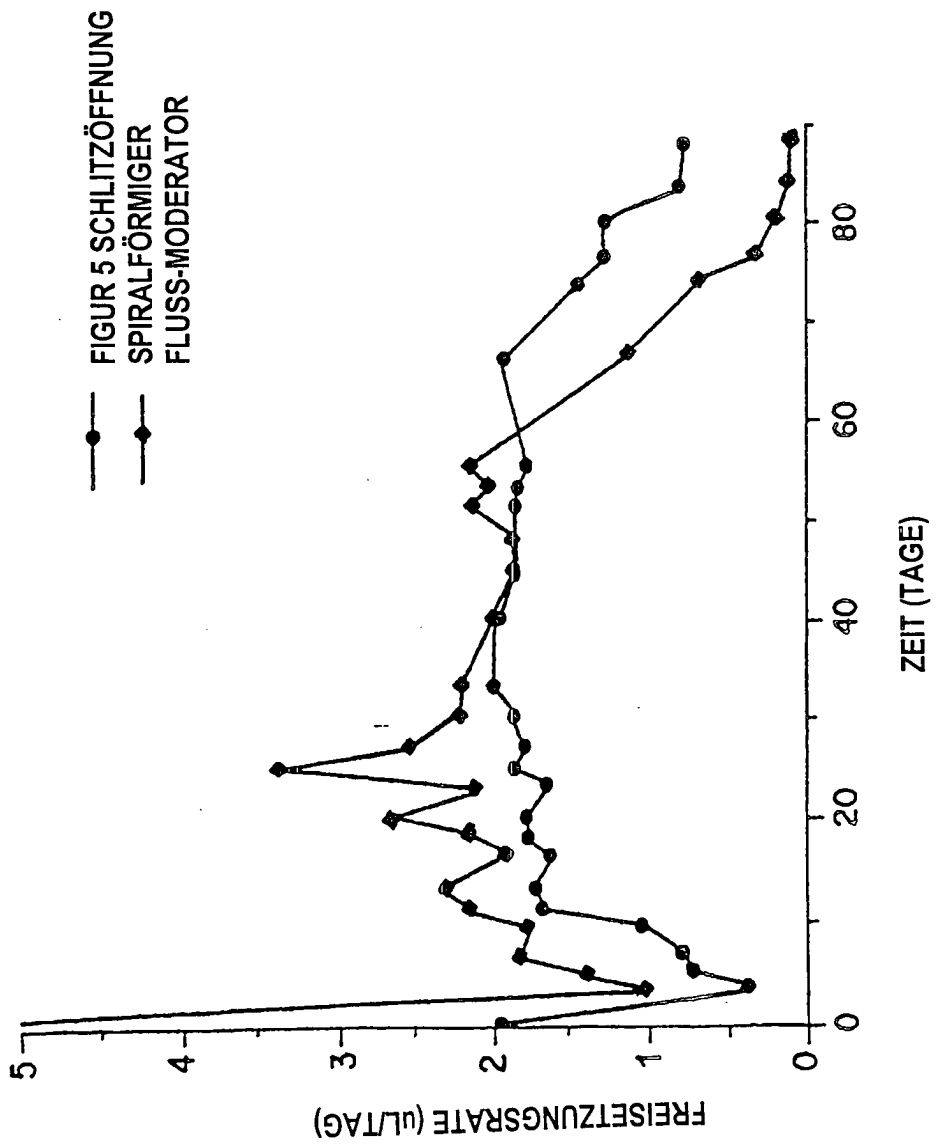


FIG. 6

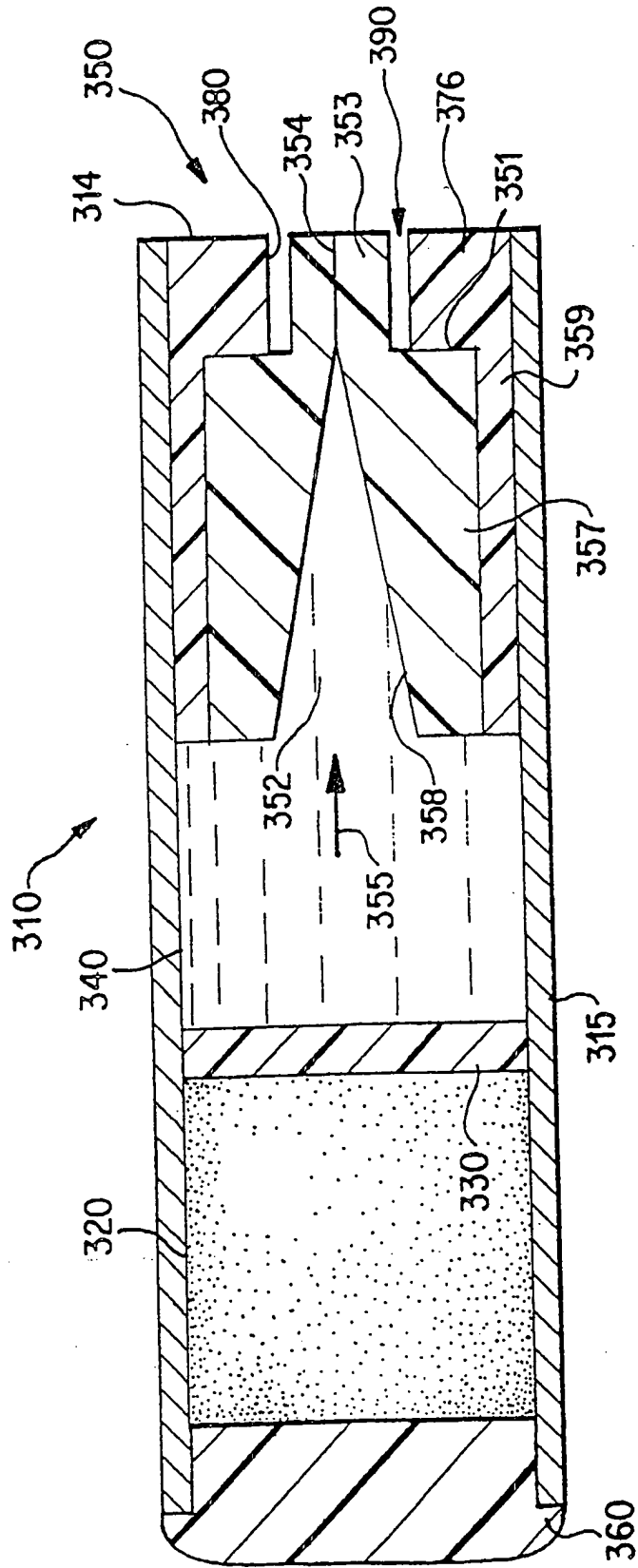


FIG.7

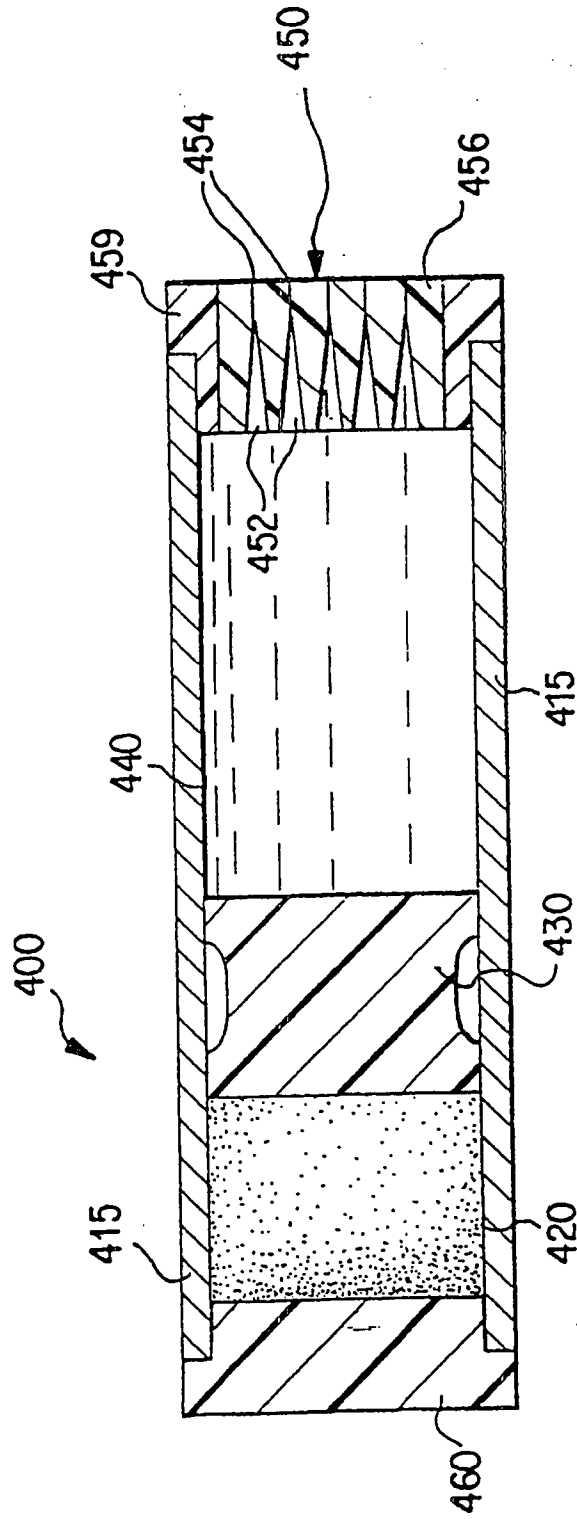


FIG.8

- ◆— FIGUR 2 SCHLITZÖFFNUNG, 1-JAHR-SYSTEM
- ×— SPIRALFÖRMIGER FLUSS-MODERATOR, 1-JAHR-SYSTEM
- FIGUR 2 SCHLITZÖFFNUNG, 1-MONAT-SYSTEM
- ▲— SPIRALFÖRMIGER FLUSS-MODERATOR, 1-MONAT-SYSTEM

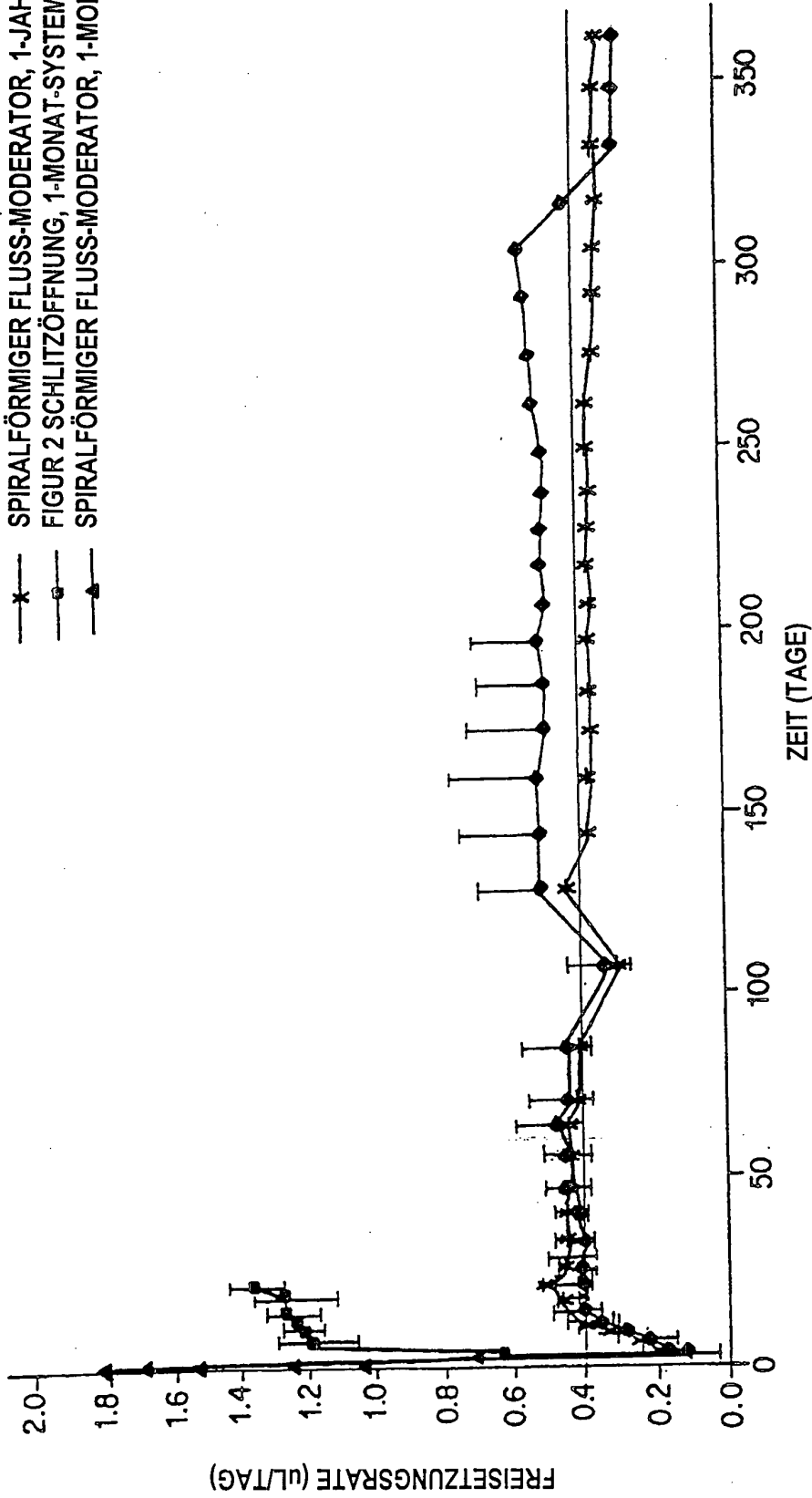


FIG. 9