



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 26 479 T2** 2005.09.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 998 273 B1**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/52**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 26 479.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/14813**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 935 754.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/004768**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.02.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.09.2005**

(30) Unionspriorität:
53690 P 25.07.1997 US

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

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

(72) Erfinder:
**PETERSON, L., Lewis, Woodside, US;
MARUYAMA, H., Frederick, San Jose, US;
DEHNAD, Houdin, El Granada, US; HOM, Lawton,
San Francisco, US; LY, s., Kevin, San Jose, US;
DAVIS, R., Craig, Newark, US; PEERY, R., John,
Stanford, US**

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

(54) Bezeichnung: **AUSFLUSSREGULIERUNGSAPPARAT FÜR EIN OSMOTISCHES VERABREICHUNGSSYSTEM**

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 osmotische Verabreichungssysteme zur Verabreichung nützlicher Wirkstoffe und insbesondere eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Die gesteuerte Verabreichung nützlicher Wirkstoffe, wie z. B. Arzneimittel, im Bereich der Human- und der Tiermedizin erfolgt durch eine Vielzahl von Verfahren. Ein Verfahren der gesteuerten Dauerverabreichung nützlicher Wirkstoffe besteht in der Verwendung osmotischer Verabreichungssysteme. Diese Vorrichtungen können implantiert werden, um nützliche Wirkstoffe auf gesteuerte Weise über eine zuvor festgelegte Zeitdauer bzw. Verabreichungsperiode freizusetzen. Im allgemeinen funktionieren osmotische Verabreichungssysteme durch Aufsaugen von Fluid aus der äußeren Umgebung und durch Freisetzen entsprechender Mengen des nützlichen Wirkstoffes (vgl. beispielsweise US 5728396).

[0003] Osmotische Verabreichungssysteme, die für gewöhnlich als "osmotische Pumpen" bezeichnet werden, umfassen im allgemeinen eine Art von Kapsel oder Umhüllung mit einer Wand, die Flüssigkeit selektiv ins Innere der Umhüllung eintreten lässt, wobei die Umhüllung einen Flüssigkeit anziehenden osmotischen Wirkstoff enthält. Die Absorption von Flüssigkeit durch den osmotischen Wirkstoff in der Umhüllung erzeugt einen osmotischen Druck in der Umhüllung, der wiederum bewirkt, dass der nützliche Wirkstoff aus der Umhüllung abgegeben wird. Der osmotische Wirkstoff kann der an den Patienten abzugebende nützliche Wirkstoff und/oder eine diesen enthaltende Formulierung sein. In vielen Fällen wird jedoch ein gesonderter osmotischer Wirkstoff eigens für seine Fähigkeit, Wasser in die Umhüllung zu ziehen, verwendet.

[0004] Wenn ein gesonderter osmotischer Wirkstoff verwendet wird, kann der osmotische Wirkstoff in der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems von dem nützlichen Wirkstoff durch ein Unterteilungselement oder einen beweglichen Kolben abgetrennt sein. Die Struktur des osmotischen Verabreichungssystems verhindert, dass sich die Umhüllung ausdehnt, wenn der osmotische Wirkstoff Wasser aufnimmt und aufquillt. Wenn sich der osmotische Wirkstoff ausdehnt, bewirkt er, dass der nützliche Wirkstoff durch eine Öffnung oder einen Verabreichungsschlitz in der Umhüllung mit im allgemeinen der gleichen Rate abgegeben wird, wie eine Flüssigkeit, die üblicherweise Wasser ist, durch Osmose in den osmotischen Wirkstoff eintritt. Osmotische Verabreichungssysteme können dafür ausgelegt sein, einen nützlichen Wirkstoff mit einer gesteuerten konstanten Rate, einer sich verändernden Rate oder pulsierend abzugeben. Das Dokument US 5456679 sieht ein Beispiel für eine Verabreichungsvorrichtung vor, die durch ein Band aus elastischem Material, das über der Öffnung angeordnet ist, eine pulsierende Verabreichung erreicht.

[0005] Bei einigen bekannten osmotischen Verabreichungssystemen ist der osmotische Wirkstoff üblicherweise als osmotische Tablette geformt und wird in der Umhüllung angeordnet. Dann wird ein halbdurchlässiger Membranstopfen üblicherweise in der Öffnung der Umhüllung angeordnet, durch die die Tablette eingesetzt wurde. Der halbdurchlässige Membranstopfen dient als die Wand, die selektiv Flüssigkeit in das Innere der Umhüllung eintreten lässt. Bekannte halbdurchlässige Membranstopfen sind üblicherweise zylindrische Elemente mit Rippen und funktionieren auf die gleiche Weise wie ein Korken. Diese halbdurchlässigen Membranstopfen dichten das Innere der Umhüllung von der äußeren Anwendungsumgebung ab und gestatten nur bestimmten flüssigen Molekülen aus der Anwendungsumgebung durch den halbdurchlässigen Membranstopfen hindurch in das Innere der Umhüllung einzudringen. Die Rate, mit der die Flüssigkeit den halbdurchlässigen Membranstopfen durchdringt, steuert die Rate, mit der sich der osmotische Wirkstoff ausdehnt und eine gewünschte Konzentration an nützlichem Wirkstoff durch die Verabreichungsöffnung aus dem Verabreichungssystem austreibt. Osmotische Verabreichungssysteme können die Verabreichungsrate des nützlichen Wirkstoffes durch Verändern des Permeabilitätskoeffizienten des halbdurchlässigen Membranstopfens steuern.

[0006] Bei bekannten osmotischen Verabreichungssystemen verlässt der nützliche Wirkstoff die Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems durch einen Verabreichungsschlitz. Solche Verabreichungsschlitze sind üblicherweise in einem stopfenartigen Element ausgebildet, das in eine Öffnung in der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems eingesetzt wird. Die Öffnung der Umhüllung, in die der Verabreichungstopfen eingesetzt wird, ist üblicherweise dem Ende der Umhüllung entgegengesetzt, das den halbdurchlässigen Membranstopfen aufnimmt. So wird beim Zusammensetzen dieser osmotischen Verabreichungssysteme

zuerst das Unterteilungselement in die Umhüllung eingesetzt. Dann werden der osmotische Wirkstoff bzw. die osmotischen Wirkstoffe in die Umhüllung eingesetzt, und der halbdurchlässige Membranstopfen wird in die Öffnung eingesetzt, durch die das Unterteilungselement und die osmotischen Wirkstoffe eingesetzt wurden. Anschließend wird für den Fall, dass die Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems zwei einander entgegengesetzte Öffnungen hat, das System um 180° gedreht, und der nützliche Wirkstoff wird in die Umhüllung durch die Öffnung eingeführt, durch die der Verabreichungsstopfen eingesetzt werden soll. Nachdem die gewünschte Menge an nützlichem Wirkstoff in die Umhüllung eingeführt wurde, wird daraufhin der Verabreichungsstopfen mit dem Verabreichungsschlitz in die Öffnung eingesetzt, durch die der nützliche Wirkstoff eingeführt wurde. Der Verabreichungsstopfen dichtet die Umhüllung wirksam gegenüber der äußeren Umgebung ab, mit Ausnahme des Verabreichungsschlitzes.

[0007] Wenn das osmotische Verabreichungssystem mit dem Verabreichungsstopfen in der Anwendungsumgebung platziert ist, wird aufgrund von Osmose Flüssigkeit durch den halbdurchlässigen Membranstopfen gesaugt, und dies bewirkt, dass sich der osmotische Wirkstoff ausdehnt und der nützliche Wirkstoff durch den Verabreichungsschlitz in dem Verabreichungsstopfen fließt. Auf diese Weise tritt der nützliche Wirkstoff aus der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems durch den Verabreichungsschlitz aus und wird an die Anwendungsumgebung abgegeben.

[0008] Ein Problem im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen osmotischen Verabreichungssystem besteht darin, dass über dem nützlichen Wirkstoff häufig Luft oder Gas eingeschlossen wird, wenn der Verabreichungsstopfen in die Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems eingesetzt wird. Wenn der osmotische Wirkstoff anfängt, Flüssigkeit durch den Membranstopfen aufzusaugen, dehnt sich der osmotische Wirkstoff aus und treibt das Unterteilungselement an, wobei der zu verabreichende nützliche Wirkstoff durch den Verabreichungsschlitz gedrückt wird. Aufgrund von in der Kammer oder direkt in der Formulierung des nützlichen Wirkstoffes vorhandenen Lufteinschlüssen muss der osmotische Druck die Lufteinschlüsse komprimieren, ehe der nicht komprimierbare nützliche Wirkstoff durch den Verabreichungskanal im Verabreichungsstopfen verabreicht werden wird. Dies ist problematisch, weil die Anlaufphase bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes um die Zeitdauer verzögert wird, während der die Lufteinschlüsse komprimiert werden. Die "Anlaufzeit" bis zur Verabreichung bezieht sich im allgemeinen auf die Zeit ab dem Einsetzen in die Anwendungsumgebung bis zur tatsächlichen Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes mit einer Rate, die nicht unter ungefähr 70% der geplanten Fließgleichgewichtsrates liegt. Die Anlaufphase kann bis hin zu mehreren Tagen oder Wochen verzögert werden, je nach Größe der Lufteinschlüsse und der Durchflussrate des Systems. Ein verzögerter Anlauf der Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes ist ein großes Problem bei osmotischen Verabreichungssystemen. Darüber hinaus kann Luft aus dem osmotischen Verabreichungssystem ausgestoßen werden und zu ernsthaften gesundheitlichen Risiken für beispielsweise Menschen führen, bei denen osmotische Verabreichungssysteme implantiert wurden, je nachdem, wo das System implantiert ist.

[0009] Wenn das osmotische Verabreichungssystem einen Verabreichungsstopfen mit einem sehr kleinen Verabreichungspfad oder -kanal enthält, kann die eingeschlossene Luft den Fluss des nützlichen Wirkstoffes aus dem Verabreichungskanal vollkommen verhindern und/oder verursachen, dass der nützliche Wirkstoff in sporadischen Stößen abgegeben wird.

[0010] Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen Verabreichungssystem besteht darin, dass überschüssiger nützlicher Wirkstoff üblicherweise aus der Umhüllung ausgestoßen wird, wenn der Verabreichungsstopfen in die Umhüllung, die den nützlichen Wirkstoff enthält, eingesetzt wird. Überschüssiger nützlicher Wirkstoff ist erforderlich, um sicherzustellen, dass so viel Luft wie möglich aus der Verabreichungsumhüllung entweicht. Dieser ausgestoßene nützliche Wirkstoff muss von der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems entfernt werden und macht es schwierig, die in dem osmotischen Verabreichungssystem vorhandene Menge an nützlichem Wirkstoff und die Menge an nützlichem Wirkstoff, der schließlich verabreicht wird, genau zu bestimmen. Dieses Problem eines verschwendeten Wirkstoffes ist sogar noch drastischer, da die meisten nützlichen Wirkstoffe äußerst kostspielig sind und der überschüssige Wirkstoff nicht zur erneuten Verwendung wiedergewonnen werden kann. In einigen Fällen können bis zu vierzig Mikroliter nützlicher Wirkstoff während des Einsetzens ausgestoßen werden.

[0011] Der Verabreichungskanal bzw. die Verabreichungsöffnung in dem Verabreichungsstopfen, der in die oben beschriebenen osmotischen Verabreichungssysteme eingesetzt wurde, ist der Ort der Wechselwirkung zwischen dem nützlichen Wirkstoff und der äußeren Anwendungsumgebung. Eine Bedingung bestimmter Verabreichungspfade bekannter Verabreichungsstopfen ist, dass sie in Bezug auf die Länge und/oder die innere Querschnittsfläche klein genug sein müssen, dass die durchschnittliche Geschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems höher ist als der nach innen gerichtete Fluss der

Flüssigkeit aus der Anwendungsumgebung in das Verabreichungssystem. Diese Verabreichungskanäle bzw. -öffnungen in dem Verabreichungsstopfen erfüllen somit die wichtige Funktion, den nützlichen Wirkstoff von Flüssigkeiten und Partikeln in der äußeren Anwendungsumgebung zu isolieren, da sich jegliche Verunreinigung des nützlichen Wirkstoffes durch solche äußeren Substanzen nachteilig auf den Nutzen des nützlichen Wirkstoffes auswirken kann. Beispielsweise kann der nach innen gerichtete Fluss von Materialien aus der Anwendungsumgebung aufgrund von Diffusion durch die Verabreichungsöffnung das Innere der Kapsel verunreinigen und die Formulierung des nützlichen Wirkstoffes destabilisieren, verdünnen oder anderweitig verändern. Es ist insbesondere problematisch, die Diffusion von Flüssigkeiten aus der Anwendungsumgebung durch die Verabreichungsöffnung bekannter osmotischer Verabreichungssysteme derart zu verhindern, dass der Nutzen des Wirkstoffes nicht beeinträchtigt wird, während man gleichzeitig die gewünschte Verabreichungsrate des nützlichen Wirkstoffes aus dem osmotischen Verabreichungssystem erzielt.

[0012] Ein noch weiteres Problem im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen osmotischen Verabreichungssystem besteht darin, dass nach dem Einsetzen des Verabreichungsstopfens in die Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems das Ende des Systems mit dem darin eingesetzten Verabreichungsstopfen mit einer Kappe versehen werden muss. Dieses Abdecken mit einer Kappe ist erforderlich, um zu verhindern, dass der nützliche Wirkstoff durch den Verabreichungskanal bzw. die Verabreichungsöffnung in dem Verabreichungsstopfen während des Zeitraumes vor dem Einsetzen des osmotischen Verabreichungssystems in seine Anwendungsumgebung verdampft. Während des Implantationsvorgangs muss somit vor der Implantation der Einheit die Kappe entfernt werden, wodurch der Implantationsvorgang und das Zusammensetzen des osmotischen Verabreichungssystems weiter erschwert werden.

[0013] Das Dokument WO 94/09743 beschreibt eine Kapsel für die Verabreichung eines pharmazeutisch aktiven Materials, umfassend einen in Wasser quellbaren Einsteckstopfen, wobei der Stopfen mit einem Halsabschnitt eines Hohlkörpers in Eingriff gebracht wird. Der Stopfen quillt bei Kontakt mit einem wässrigen Medium an und löst sich vom Körper, wodurch das aktive Material freigesetzt wird. Um das Einsetzen des Stopfens zu erleichtern, ist der Halsabschnitt des Körpers mit einem oder mehreren Entlüftungskanälen versehen, die sich teilweise entlang des Halses erstrecken, wenn das aktive Material fließfähig ist.

[0014] Aufgrund der oben angeführten Probleme im Zusammenhang mit derzeit erhältlichen osmotischen Verabreichungssystemen ist es kostspielig und insbesondere schwierig, nützliche Wirkstoffe mit gesteuerten Verabreichungsraten aus osmotischen Verabreichungssystemen zu verabreichen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Ein Hauptziel der vorliegenden Erfindung ist, eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, die die Leistung osmotischer Verabreichungssysteme verbessert.

[0016] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, die die Anlaufzeit vor der Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes aus einem osmotischen Verabreichungssystem verkürzt.

[0017] Ein noch weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, die das Zusammensetzen der osmotischen Verabreichungssysteme vereinfacht.

[0018] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, die die Rückdiffusion von Substanzen aus der äußeren Umgebung in das osmotische Verabreichungssystem reduziert.

[0019] Ein noch weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, das verglichen mit herkömmlichen osmotischen Verabreichungssystemen eine verkürzte Anlaufzeit hat.

[0020] Ein weiteres Ziel der Erfindung ist, ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, das nach dem Zusammensetzen keine Kappe auf dem osmotischen Verabreichungssystem erfordert, um ein Verdampfen des nützlichen Wirkstoffes aus dem System zu verhindern.

[0021] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, ein Verfahren zum Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems vorzusehen, das die Menge an verschwendetem nützlichem Wirkstoff verringert.

gert.

[0022] Ein noch weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, ein Verfahren zum Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems vorzusehen, das die Möglichkeit eines Gas- oder Lufteinschlusses in demselben reduziert.

[0023] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, ein Verfahren zum Zuführen eines nützlichen Wirkstoffes in ein osmotisches Verabreichungssystem vorzusehen, das gestattet, dass Luft oder Gas aus der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems entweicht, während der nützliche Wirkstoff der Umhüllung zugeführt wird.

[0024] Die vorliegende Erfindung ist auf die Nachteile bekannter osmotischen Verabreichungssysteme gerichtet, indem Ausführungsbeispiele für eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem, wie in Anspruch 1 beansprucht, ein diese Flussregulierungsvorrichtung enthaltendes osmotisches Verabreichungssystem, wie in Anspruch 13, 14 beansprucht, und ein Verfahren zum Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems, wie im Anspruch 28 beansprucht, vorgesehen werden. Wie hier verwendet, werden "Regulierungsvorrichtung" und "Moderator" austauschbar verwendet. Der Flussregulierungskörper bzw. die Flussregulierungsvorrichtung für das osmotische Verabreichungssystem reduzieren das Auftreten von Lufteinschlüssen in dem nützlichen Wirkstoff oder zwischen dem nützlichen Wirkstoff und der Flussregulierungsvorrichtung, sie verringern die Menge an nützlichem Wirkstoff, der beim Zusammensetzen des Verabreichungssystems verschwendet wird, und gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel einer Flussregulierungsvorrichtung vermindern sie die Rückdiffusion von Substanzen aus der äußeren Anwendungsumgebung.

[0025] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein osmotisches Verabreichungssystem einen halbdurchlässigen Abschnitt und eine Umhüllung mit einer Öffnung und einem Inneren zur Aufnahme eines flüssigen, quellbaren osmotischen Wirkstoffes und eines nützlichen Wirkstoffes. Der flüssige, quellbare osmotische Wirkstoff saugt Flüssigkeit aus der Umgebung durch den halbdurchlässigen Abschnitt auf, um die Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes aus der Umhüllung zu bewirken. Ebenfalls enthalten ist ein Flussregulierungskörper für ein osmotisches Verabreichungssystem, der zumindest teilweise in der Öffnung der Umhüllung positioniert ist. Der Körper hat zwei einander entgegengesetzte Enden sowie Mittel zur Entlüftung des osmotischen Verabreichungssystems, wenn der nützliche Wirkstoff in das osmotische Verabreichungssystem eingesetzt wird. Ein Verabreichungsweg bzw. -pfad ist getrennt von den Entlüftungsmitteln ausgebildet, um den nützlichen Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem abzugeben. Der Verabreichungsweg ist wenigstens in der Umhüllung oder in dem Körper ausgebildet.

[0026] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem einen Flussregulierungskörper, der derart konstruiert und angeordnet ist, dass er zumindest teilweise in einer Öffnung einer Umhüllung eines osmotischen Verabreichungssystems positioniert ist. Der Körper hat zwei einander entgegengesetzte Enden, und ein Entlüftungsloch, das durch den Körper hindurch ausgebildet ist, verbindet die entgegengesetzten Enden miteinander. Ein Verabreichungspfad ist in dem Körper ausgebildet und getrennt von dem Loch angeordnet, um einen nützlichen Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem abzugeben.

[0027] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung enthält eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem einen Flussregulierungskörper, der derart konstruiert und angeordnet ist, dass er zumindest teilweise in einer Öffnung einer Umhüllung eines osmotischen Verabreichungssystems positioniert ist. Der Körper hat zwei einander entgegengesetzte Enden, wobei ein erstes Loch und ein zweites Loch durch den Körper hindurch ausgebildet sind. Das erste Loch und das zweite Loch verbinden jeweils die entgegengesetzten Enden. Der Flussregulierungskörper enthält einen Verabreichungspfad zur Verabreichung eines nützlichen Wirkstoffes aus dem osmotischen Verabreichungssystem. Die Flussregulierungsvorrichtung enthält Mittel zum Abdichten mindestens des ersten Loches oder des zweiten Loches.

[0028] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein osmotisches Verabreichungssystem einen halbdurchlässigen Abschnitt und eine Umhüllung mit einer Öffnung und einem Inneren zur Aufnahme eines flüssigen, quellbaren osmotischen Wirkstoffes und eines nützlichen Wirkstoffes. Der flüssige, quellbare osmotische Wirkstoff saugt Flüssigkeit aus einer Umgebung durch den halbdurchlässigen Abschnitt auf, um die Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes aus der Umhüllung zu bewirken. Das Verabreichungssystem umfasst eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem, die einen Körper hat, der zumindest teilweise in der Öffnung der Umhüllung positioniert ist. Der Körper hat zwei einander

entgegengesetzte Enden, ein erstes Loch, das durch den Körper hindurch ausgebildet ist, und ein zweites Loch, das durch den Körper hindurch ausgebildet ist. Das erste und das zweite Loch verbinden jeweils die einander entgegengesetzten Enden miteinander. Die Flussregulierungsvorrichtung umfasst mindestens eine Kappe, die entweder in dem ersten oder dem zweiten Loch angeordnet ist, und mindestens der Körper oder die Umhüllung enthalten einen Verabreichungspfad zum Verabreichen eines nützlichen Wirkstoffes aus dem osmotischen Wirkstoffverabreichungssystem.

[0029] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem einen Körper, der derart konstruiert und angeordnet ist, dass er zumindest teilweise in einer Öffnung einer Umhüllung eines osmotischen Verabreichungssystems positioniert ist. Der Körper hat zwei entgegengesetzte Enden, und ein durch den Körper hindurch ausgebildetes Loch. Das Loch verbindet die beiden entgegengesetzten Enden miteinander. Der Körper hat einen Verabreichungspfad zur Verabreichung eines nützlichen Wirkstoffes aus dem osmotischen Verabreichungssystem. Ein Stöpsel hat einen Kopf, einen Schaft und eine dem Kopf entgegengesetzt angeordnete Spitze. Der Stöpsel ist zumindest teilweise in dem Loch positioniert, um das Loch abzudichten, und eine Trennwand ist mit dem Stöpsel am Körper befestigt, so dass die Trennwand zwischen dem Körper und dem Kopf des Stöpsels befestigt ist.

[0030] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein osmotisches Verabreichungssystem einen halbdurchlässigen Abschnitt und eine Umhüllung mit einer Öffnung und einem Inneren zur Aufnahme eines flüssigen, quellbaren osmotischen Wirkstoffes und eines nützlichen Wirkstoffes. Der flüssige, quellbare osmotische Wirkstoff saugt Flüssigkeit aus einer Umgebung durch den halbdurchlässigen Abschnitt auf, um die Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes aus der Umhüllung zu bewirken. Ein Flussregulierungskörper für das osmotische Verabreichungssystem ist zumindest teilweise in der Öffnung der Umhüllung positioniert. Der Körper hat zwei einander entgegengesetzte Enden, und ein Loch, das durch den Körper hindurch ausgebildet ist, verbindet die beiden entgegengesetzten Enden miteinander. Ein Verabreichungspfad ist getrennt von dem Loch angeordnet und mindestens in dem Körper oder in der Umhüllung ausgebildet, um den nützlichen Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem zu verabreichen. Ebenfalls enthalten sind Mittel, um im wesentlichen zu verhindern, dass eine außerhalb des osmotischen Verabreichungssystems befindliche Flüssigkeit in das Innere des osmotischen Verabreichungssystems eintritt. Diese Schutzmittel gestatten ein Austreten des nützlichen Wirkstoffes aus dem osmotischen Verabreichungssystem in die Umgebung.

[0031] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht ein Verfahren zum Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems aus folgenden Schritten: Positionieren eines osmotischen Wirkstoffes in einem Inneren der Umhüllung, zumindest teilweises Einsetzen eines Flussregulierungskörpers für ein osmotisches Verabreichungssystem in die Öffnung der Umhüllung, um die Öffnung zumindest teilweise abzudichten, wobei entweder der Flussregulierungskörper oder die Umhüllung einen Verabreichungspfad hat, um einen nützlichen Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem zu verabreichen, und Zuführen eines nützlichen Wirkstoffes in die Umhüllung durch ein Einfüllloch im Flussregulierungskörper.

[0032] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht ein Verfahren zum Zuführen eines nützlichen Wirkstoffes in ein osmotisches Verabreichungssystem aus den Schritten des Einführens des nützlichen Wirkstoffes durch ein Loch in einem Flussregulierungskörper, der in eine Öffnung des osmotischen Verabreichungssystems eingesetzt ist, und des Entlüftens eines Gases aus dem osmotischen Verabreichungssystem durch das Loch, während der nützliche Wirkstoff durch das Loch eingeführt wird.

[0033] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht ein Verfahren zum Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems aus den Schritten des Positionierens eines osmotischen Wirkstoffes im Inneren der Umhüllung, des Einsetzens eines Flussregulierungskörpers für das osmotische Verabreichungssystem zumindest teilweise in der Öffnung der Umhüllung, wobei der Flussregulierungskörper ein Loch und einen getrennt von dem Loch angeordneten Verabreichungspfad hat, des Zuführens eines nützlichen Wirkstoffes in die Umhüllung durch das Loch im Flussregulierungskörper und des Erzeugens eines Vakuums angrenzend an den Flussregulierungskörper, um eine im osmotischen Verabreichungssystem vorhandene Gasmenge zu reduzieren.

[0034] Noch weitere Ziele und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden für einen Fachmann auf diesem Gebiet ohne weiteres aus der folgenden detaillierten Beschreibung offensichtlich, die das bevorzugte Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung aufzeigt und beschreibt. Man wird erkennen, dass die Erfindung in verschiedenen offensichtlichen Aspekten modifiziert werden kann, ohne dass der Schutzzumfang der Erfindung verlassen wird. Demzufolge sind die Zeichnungen und die Beschreibung als rein beispielhaft und nicht als einschränkend anzusehen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0035] Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen näher beschrieben, in denen identische Elemente identische Bezugszeichen haben. In den Figuren zeigen:

[0036] [Fig. 1](#) eine Seitenansicht einer Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

[0037] [Fig. 2](#) eine Draufsicht auf eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

[0038] [Fig. 3](#) eine Seitenschnittansicht durch die Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, entlang der Linie 3–3 der [Fig. 2](#),

[0039] [Fig. 4](#) eine Seitenschnittansicht durch ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

[0040] [Fig. 5](#) eine Draufsicht auf eine Flussregulierungsvorrichtung eines osmotischen Verabreichungssystems gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

[0041] [Fig. 6](#) eine Seitenschnittansicht durch eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, entlang der Linie 6–6 der [Fig. 5](#),

[0042] [Fig. 7](#) eine Seitenschnittansicht durch eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

[0043] [Fig. 8](#) eine Seitenschnittansicht durch eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, und

[0044] [Fig. 9](#) eine Seitenschnittansicht durch eine Flussregulierungsvorrichtung für ein osmotisches Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

BESCHREIBUNG DES BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSBEISPIELS

[0045] Die vorliegende Erfindung betrifft Flussregulierungsvorrichtungen für osmotische Verabreichungssysteme, die den Anlauf und die Leistung osmotischer Verabreichungssysteme, in denen die Flussregulierungsvorrichtung enthalten ist, verbessern. Die [Fig. 1](#), [Fig. 6](#) und [Fig. 8](#) zeigen Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220** für osmotische Verabreichungssysteme gemäß den Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung. Die Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220** für osmotische Verabreichungssysteme werden unter Bezugnahme auf beispielhafte osmotische Verabreichungssysteme **40**, **140**, **240** gemäß Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung beschrieben. Die osmotischen Verabreichungssysteme **40**, **140**, **240** enthalten die jeweiligen Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220**.

[0046] Die Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220** für ein osmotisches Verabreichungssystem enthalten einen Flussregulierungskörper **21**, **121**, **221** mit Entlüftungsmitteln bzw. Löchern **24**, **124**, **224**, die durch die Körper der Flussregulierungsvorrichtungen hindurch ausgebildet sind und die einander entgegengesetzten Enden der Körper miteinander verbinden. Der Flussregulierungskörper **21** enthält ferner ein zweites, zusätzliches Loch bzw. Einfüllloch **22**, das die beiden entgegengesetzten Enden **37**, **38** ebenfalls miteinander verbindet. Die Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220** für ein osmotisches Verabreichungssystem verringern die Wahrscheinlichkeit, dass sich Luft- oder Gaseinschlüsse in den Umhüllungen **42**, **142**, **242** der osmotischen Verabreichungssysteme **40**, **140**, **240** während des Zusammensetzens des Systems bilden, insbesondere während des Zuführens des nützlichen Wirkstoffes **44**, **144**, **244** in die Umhüllung des Systems durch die Löcher **24**, **124**, **224**. Da die Verwendung der Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220** für osmotische Verabreichungssysteme zusammen mit den osmotischen Verabreichungssystemen **40**, **140**, **240** die Wahrscheinlichkeit von Luft- oder Gaseinschlüssen in den Umhüllungen **42**, **142**, **242** verringert, wird die Anlaufzeit bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **44**, **144**, **244** und die Leistung des Systems verbessert. Die Verwendung der Flussregulierungsvorrichtungen **20**, **120**, **220** verringert ferner die Wahrscheinlichkeit, dass nützlicher Wirkstoff **44**, **144**, **244** beim Zusammensetzen der osmotischen Verabreichungssysteme **40**, **140**, **240** ver-

schwendet wird.

[0047] **Fig. 1** zeigt eine Seitenansicht der beispielhaften Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem. Der Körper **21** der Flussregulierungsvorrichtung **20** ist derart konstruiert und angeordnet, dass er zumindest teilweise in der zweiten Öffnung **39** der Umhüllung **42** positioniert werden kann. Der in den **Fig. 1–Fig. 4** gezeigte Flussregulierungskörper **21** hat im allgemeinen eine zylindrische Form und ist dafür ausgelegt, in das zweite Ende **39** der Umhüllung **42** des beispielhaften osmotischen Verabreichungssystems **40** eingesetzt bzw. in demselben positioniert zu werden. Da die Umhüllung **42** und die darin ausgebildete Öffnung **39** zylindrisch sind, ist auch der Flussregulierungskörper **21** zylindrisch, so dass er zumindest teilweise in der zweiten Öffnung der Umhüllung positioniert werden kann. Selbstverständlich kann der Flussregulierungskörper **21** andere Formen und Größen haben, die im allgemeinen denen der zweiten Öffnung **39** in der Umhüllung **42** des osmotischen Verabreichungssystems **40** entsprechen, so dass der Körper **21** der Flussregulierungsvorrichtung **20** derart konstruiert und angeordnet ist, dass er zumindest teilweise in der Öffnung positioniert werden kann. Wenn die zweite Öffnung **39** der Umhüllung **42** beispielsweise quadratisch wäre, wäre die Flussregulierungsvorrichtung ebenfalls quadratisch konfiguriert.

[0048] Der Flussregulierungskörper **21** für ein osmotisches Verabreichungssystem ist aus einem reaktionsträgen und vorzugsweise biokompatiblen Material gebildet. Beispielhafte biokompatible und reaktionsträge Materialien umfassen, obgleich sie nicht darauf beschränkt sind, Metalle, wie z. B. Titan, rostfreier Stahl, Platin und deren Legierungen, sowie Cobalt-Chromlegierungen und dergleichen. Weitere kompatible Materialien schließen Polymere ein, wie z. B. Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polymethylmethacrylat und dergleichen.

[0049] Wie in **Fig. 1** gezeigt, kann der Flussregulierungskörper **21** der Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem einen Verabreichungspfad **32** enthalten. In dem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, das in **Fig. 1** gezeigt ist, ist der Verabreichungspfad **32** spiralförmig. Dieser spiralförmige Verabreichungspfad **32** ermöglicht dem in der Umhüllung **42** des osmotischen Verabreichungssystems **40** vorgesehenen nützlichen Wirkstoff **44**, aus dem Inneren der Umhüllung in die äußere Anwendungsumgebung zu wandern. Der spiralförmige Verabreichungspfad **32** ist zwischen den Gewindegängen **36** ausgebildet, die auf dem länglichen Abschnitt des Flussregulierungskörpers **21** des osmotischen Verabreichungssystems angeordnet sind.

[0050] Sobald der Flussregulierungskörper **21** oberhalb des nützlichen Wirkstoffes **44** in die zweite Öffnung **39** der Umhüllung eingesetzt worden ist, wird die Innenfläche **43** bzw. die Innenwand der Umhüllung an den Gewindegängen **36** anstoßen, derart, dass der einzige Bereich, durch den der nützliche Wirkstoff wandern kann, der zwischen den Gewindegängen ausgebildete Verabreichungspfad **32** ist. Bei dieser Konfiguration beginnt der spiralförmige Verabreichungspfad **32** am Verabreichungseingang **28**, der sich mit dem ersten entgegengesetzten Ende **37** schneidet, und endet an der Verabreichungsöffnung **30**. Sobald der osmotische Wirkstoff **47** innerhalb des Verabreichungssystems einen osmotischen Druck erzeugt hat, wird der nützliche Wirkstoff **44** in der Umhüllung **42** in den Verabreichungseingang **28** hineinwandern, den spiralförmigen Verabreichungspfad **32** entlang fließen und schließlich durch die Verabreichungsöffnung **30** in die Anwendungsumgebung austreten.

[0051] Die Steigung, die Amplitude, die Querschnittsfläche und die Form des spiralförmigen Pfades **32**, der zwischen den aneinander anstoßenden Flächen der Gewindegänge **36** und der Innenfläche **43** der Umhüllung **42** ausgebildet ist, stellen Faktoren dar, die sowohl den Rückdruck in dem osmotischen Verabreichungssystem **40** als auch die Möglichkeit einer Rückdiffusion durch den Verabreichungspfad **32** beeinflussen.

[0052] Im allgemeinen ist die Geometrie des Verabreichungspfades **32** derart, dass sie eine Rückdiffusion von Flüssigkeit aus der Anwendungsumgebung in die Umhüllung **42** verhindert. Es kann jedoch, wie dies weiter unten näher beschrieben wird, eine Flussregulierungsvorrichtung **120** gemäß einem anderen Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung verwendet werden, um den Rückfluss oder die Rückdiffusion mechanisch auf ein Minimum herabzusetzen. Die Geometrie des in **Fig. 1** gezeigten Flussregulierungskörpers **21** für ein osmotisches Verabreichungssystem ist derart, dass die Länge des spiralförmigen Flusspfades **32** und die Geschwindigkeit des Flusses des nützlichen Wirkstoffes **44** durch denselben ausreichen, um eine Rückdiffusion von externen Flüssigkeiten durch den Verabreichungspfad **32** zu verhindern, ohne dass der Rückdruck in der Umhüllung **42** deutlich zunimmt. Nach der Anlaufphase des osmotischen Verabreichungssystems **40** wird somit die Freisetzungsrates des nützlichen Wirkstoffes **44** von der osmotischen Pumprate des Systems gesteuert. Faktoren, die bei der Größenbemessung des Verabreichungspfades **32** beachtet werden sollten, sind in der US-Patentanmeldung Nr. 08/595,761 beschrieben, deren gesamte Offenbarung hiermit durch Bezugnahme in

die vorliegende Beschreibung aufgenommen wird.

[0053] Die Größe des Flussregulierungskörpers **21** ist derart, dass zwischen der Innenfläche **43** der Umhüllung **42** und der Außenfläche der Gewindegänge **36** am Flussregulierungskörper **21** eine Dichtung ausgebildet wird. Die zwischen der Regulierungsvorrichtung **20** und der Umhüllung **42** ausgebildete Dichtung kann vorzugsweise dem maximalen osmotischen Druck standhalten, der in dem osmotischen Verabreichungssystem **40** erzeugt wird, oder sich als betriebssicher erweisen, für den Fall, dass der Druck in dem System, einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet. In dem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, das in den [Fig. 1–Fig. 4](#) gezeigt ist, liegt die Flussregulierungsvorrichtung satt in der zweiten Öffnung **39** der Umhüllung **42** an und bildet eine Dichtung zwischen den Gewindegängen **36** des Körpers **21** und der Innenfläche **43** der Umhüllung aus. Die Dichtung kann jedoch auch mittels anderer aus dem Stand der Technik allgemein bekannter Methoden ausgebildet werden.

[0054] Der Verabreichungspfad **32** für den nützlichen Wirkstoff **44** ist zwischen den Gewindegängen **36** der Regulierungsvorrichtung **20** und der Umhüllung **42** ausgebildet. Die Länge des Verabreichungspfades, die innere Querschnittsfläche und die Fläche des Pfades werden so gewählt, dass die durchschnittliche lineare Geschwindigkeit des nützlichen Wirkstoffes **44** durch den Pfad höher ist als die des linearen, nach innen gerichteten Flusses von Materialien in der Anwendungsumgebung aufgrund von Diffusion oder Osmose, wodurch die Rückdiffusion und ihre schädigenden Wirkungen wie eine Verunreinigung des Inneren des osmotischen Verabreichungssystems **40**, ein Destabilisieren, ein Verdünnen oder eine anderweitige Veränderung der Formulierung des nützlichen Wirkstoffes abgeschwächt oder gemäßigt werden. Die Freisetzungsrates des nützlichen Wirkstoffes **44** kann modifiziert werden, indem man die Geometrie des Verabreichungspfades **32** modifiziert, wie dies nachstehend beschrieben ist.

[0055] Der konvektive Fluss des nützlichen Wirkstoffes **44** aus der Verabreichungsöffnung **30** wird durch die Pumprate des osmotischen Verabreichungssystems **40** und die Konzentration des nützlichen Wirkstoffes in der Umhüllung **42** eingestellt und kann wie folgt dargestellt werden:

$$Q_{ca} = (Q)(C_a) \quad (1)$$

wobei

Q_{ca} der konvektive Transport von nützlichem Wirkstoff **44** in mg/Tag,

Q der gesamte konvektive Transport der Formulierung des nützlichen Wirkstoffes in cm^3/Tag und

C_a die Konzentration an nützlichem Wirkstoff **44** in der Formulierung in der Umhüllung **42** in mg/cm^3 ist.

[0056] Der Diffusionsfluss des Wirkstoffes **44** durch die Verabreichungsöffnung **30** hängt von der Wirkstoffkonzentration, der Querschnittskonfiguration des Verabreichungspfades **32**, dem Wirkstoff-Diffusionskoeffizienten und der Länge des Verabreichungspfades ab und kann wie folgt dargestellt werden:

$$Q_{da} = D\pi r^2 \Delta C_a / L \quad (2)$$

wobei

Q_{da} der Diffusionstransport des Wirkstoffes **44** in mg/Tag,

D der Diffusionskoeffizient durch den Verabreichungspfad **32** in cm^2/Tag ,

r der effektive Innenradius des Verabreichungspfades in cm,

ΔC_a die Differenz zwischen der Konzentration an nützlichem Wirkstoff **44** in der Umhüllung **42** und in der Anwendungsumgebung außerhalb der Verabreichungsöffnung **30** in mg/cm^3 und

L die Länge des Verabreichungspfades in cm ist.

[0057] Im allgemeinen ist die Konzentration des nützlichen Wirkstoffes **44** in der Umhüllung **42** viel höher als die Konzentration des Wirkstoffes in der Anwendungsumgebung, so dass die Differenz, ΔC_a , näherungsweise durch die Konzentration des Wirkstoffes in der Umhüllung, C_a , wiedergegeben werden kann. Somit ergibt sich

$$Q_{da} = D\pi r^2 C_a / L \quad (3)$$

[0058] Im allgemeinen ist es wünschenswert, den Diffusionsfluss an Wirkstoff unter weniger als 10% des konvektiven Flusses zu halten. Dies wird wie folgt dargestellt:

$$Q_{da}/Q_{ca} = D\pi r^2 C_a / Q C_a L = D\pi r^2 / Q L \leq 0,1 \quad (4)$$

[0059] Die Gleichung 4 gibt an, dass der relative Diffusionsfluss mit zunehmender volumetrischer Flussrate und Pfadlänge abnimmt, mit zunehmendem Diffusionskoeffizienten und Kanalradius zunimmt und von der Konzentration des nützlichen Wirkstoffes unabhängig ist.

[0060] Der Wasser-Diffusionsfluss an der Stelle, wo die Öffnung **30** in die Umhüllung **42** mündet, kann näherungsweise angegeben werden mit:

$$Q_{wd}(\text{res}) = C_0 Q_e^{(-QL/D_w A)} \quad (5)$$

wobei

C_0 das Wasser-Konzentrationsprofil in mg/cm^3 ,

Q die Massenflussrate in mg/Tag ,

L die Länge des Verabreichungspfades in cm ,

D_w Wasser-Diffusionskoeffizient durch das Material in dem Verabreichungspfad in cm^2/Tag und

A die Querschnittsfläche im Verabreichungspfad in cm^2 ist.

[0061] Der hydrodynamische Druckabfall über die Verabreichungsöffnung kann wie folgt berechnet werden:

$$\Delta P = 8QL\mu/\pi r^4 \quad (6)$$

[0062] Ein gleichzeitiges Auflösen der Gleichungen (4), (5) und (6) ergibt die in Tabelle 1 gezeigten Werte für eine Reihe von verschiedenen effektiven Durchmessern der Verabreichungsöffnung, wobei

$Q = 0,38 \mu\text{l}/\text{Tag}$

$Ca = 0,4 \text{ mg}/\mu\text{l}$

$L = 5 \text{ cm}$

$D_a = 2,00 \text{ E} - 06 \text{ cm}^2/\text{sec}$

$\mu = 5,00 \text{ E} + 02 \text{ cp}$

$C_{wo} = 0 \text{ mg}/\mu\text{l}$

$D_w = 6,00 \text{ E} + 06 \text{ cm}^2/\text{sec}$

Tabelle 1

Effektiver Öffnungs- durchmesser (mil)	Quer- schnitts- fläche (mm^2)	Arzneimitteldiffusion & Pumpen			Wassereindringung		Druckabfall
		Pumprate Q_{ca} mg/Tag	Diffusion Q_{da} mg/Tag	Diff/Konv Q_{da}/Q_{ca}	Q_{dw} mg/Tag	Q_{dw} mg/Jahr	delta P psi
1	0,00051	0,152	0,0001	0,0005	0	0	1,55800
2	0,00203	0,152	0,0003	0,0018	1,14E-79	4,16E-77	0,09738
3	0,00456	0,152	0,0006	0,0041	4,79E-36	1,75E-33	0,01923
4	0,00811	0,152	0,0011	0,0074	8,89E-21	3,25E-18	0,00609
5	0,01267	0,152	0,0018	0,0115	1,04E-13	3,79E-11	0,00249
6	0,01824	0,152	0,0025	0,0166	7,16E-10	2,61E-07	0,00120
7	0,02483	0,152	0,0034	0,0226	1,48E-07	5,4E-05	0,00065
8	0,03243	0,152	0,0045	0,0295	4,7E-06	0,001715	0,00038
9	0,04105	0,152	0,0057	0,0373	5,04E-05	0,018381	0,00024
10	0,05068	0,152	0,0070	0,0461	0,000275	0,100263	0,00016
11	0,06132	0,152	0,0085	0,0558	0,000964	0,351771	0,00011
12	0,07298	0,152	0,0101	0,0664	0,002504	0,913839	0,00008
13	0,08564	0,152	0,0118	0,0779	0,005263	1,921027	0,00005
14	0,09933	0,152	0,0137	0,0903	0,00949	3,463836	0,00004
15	0,11402	0,152	0,0158	0,1037	0,015269	5,573195	0,00003
16	0,12973	0,152	0,0179	0,1180	0,022535	8,225224	0,00002
17	0,14646	0,152	0,0202	0,1332	0,031114	11,35656	0,00002
18	0,16419	0,152	0,0227	0,1493	0,040772	14,88166	0,00001
19	0,18295	0,152	0,0253	0,1664	0,051253	18,70728	0,00001
20	0,20271	0,152	0,0280	0,1844	0,062309	22,7427	0,00001

[0063] In dem Ausführungsbeispiel der in [Fig. 1](#) gezeigten Flussregulierungsvorrichtung **20** kann der Verabreichungspfad **32** zwischen etwa 0,5 und 20 cm lang sein, vorzugsweise zwischen etwa 1 und 10 cm lang und einen Durchmesser zwischen etwa 0,001 und 0,020 Zoll haben, vorzugsweise zwischen etwa 0,003 und 0,015 Zoll, um einen Fluss zwischen etwa 0,02 und 50 $\mu\text{l}/\text{Tag}$, üblicherweise zwischen 0,2 und 10 $\mu\text{l}/\text{Tag}$ und häufig zwischen 0,2 und 2,0 $\mu\text{l}/\text{Tag}$ zu ermöglichen. Zusätzlich kann ein Katheter oder ein anderes System am Ende der Verabreichungsöffnung **30** der Flussregulierungsvorrichtung angebracht werden, um eine Verabreichung der Formulierung des nützlichen Wirkstoffes an einer von dem implantierbaren osmotischen Verabreichungs-

system entfernten Stelle vorzusehen. Solche Systeme sind aus dem Stand der Technik bekannt und beispielsweise in den US-Patenten Nr. 3,732,865 und 4,340,054 beschrieben, deren Offenbarungen hiermit unter Bezugnahme in die vorliegende Beschreibung aufgenommen werden.

[0064] Obgleich dies bevorzugt wird, muss der Verabreichungspfad **32** nicht in der Außenfläche des Flussregulierungskörpers **21** ausgebildet werden. Der Flussregulierungskörper **21** muss den Verabreichungspfad **32** nicht zwingend enthalten. Beispielsweise kann die Innenfläche **43** der zylindrischen Umhüllung **42** Gewindegänge mit vorgegebener Steigung, vorgegebener Amplitude und vorgegebener Querschnittsfläche haben. Derartige Gewindegänge, die in der Innenfläche **43** der Umhüllung **42** ausgebildet sind, können als Verabreichungspfad **32** für den nützlichen Wirkstoff **44** dienen. In einem solchen Ausführungsbeispiel kann der Flussregulierungskörper **21** eine glatte zylindrische Außenfläche haben, die die zweite Öffnung **39** in der Umhüllung **42** abdichtet, mit Ausnahme des Verabreichungspfades **32**, der in der Innenfläche **43** der Umhüllung ausgebildet ist. In einem solchen Ausführungsbeispiel wird die Flussregulierungsvorrichtung **20** den Fluss weiterhin regulieren, da die Außenfläche die Querschnittsfläche des Verabreichungspfades **32** weiterhin definiert. Alternativ dazu können die Innenfläche **43** der Umhüllung **42** und die äußere zylindrische Fläche des Flussregulierungskörpers **21** jeweils Innengewinde, Außengewinde oder eine beliebige Kombination derselben aufweisen, um einen Verabreichungspfad **32** vorgegebener Größe auszubilden. Ferner muss der Verabreichungspfad **32** kein einzelner spiralförmiger Kanal sein, sondern er kann ein gerader oder kurvenförmiger Kanal sein oder eine Reihe von Kanälen umfassen.

[0065] Wie in [Fig. 3](#) gezeigt, enthält die beispielhafte Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem ein erstes Loch bzw. Entlüftungsloch **24** und ein zweites, zusätzliches Loch bzw. Einfüllloch **22**. Das Entlüftungsloch **24** und das Einfüllloch **22** sind länglich, gerade und verlaufen in Längsrichtung und parallel durch den Körper **21** der Flussregulierungsvorrichtung **20** für das osmotische Verabreichungssystem. Anders ausgedrückt sind die Längsachse des Einfüllloches **22** und die Längsachse des Entlüftungsloches **24** im wesentlichen senkrecht zu mindestens einem der entgegengesetzten Enden **37**, **38** der Flussregulierungsvorrichtung. Da der Flussregulierungskörper **21** vorzugsweise zylindrisch ist, derart, dass er so konstruiert und angeordnet ist, dass er zumindest teilweise in der zweiten Öffnung **39** der zylindrischen Umhüllung **42** positioniert ist, sind das Entlüftungsloch **24** und das Einfüllloch **22** parallel zur Innenfläche **43** und zur zylindrischen Außenfläche der Umhüllung **42**.

[0066] Das Entlüftungsloch **24** und das Einfüllloch **22** verlaufen bzw. erstrecken sich vollständig durch den Körper der Flussregulierungsvorrichtung und verbinden das erste entgegengesetzte Ende **37** mit dem zweiten entgegengesetzten Ende **38** des zylindrischen Flussregulierungskörpers **21**. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, haben das Entlüftungsloch **24** und das Einfüllloch **22** jeweils eine kreisförmige Querschnittsform mit gleichem Durchmesser. Obgleich die Querschnittsform des Entlüftungsloches **24** und des Einfüllloches **22** vorzugsweise kreisförmig ist, können andere Formen für die Löcher in Betracht gezogen werden. Beispielsweise lägen Löcher **22**, **24** mit quadratischer, dreieckiger oder ovaler Querschnittsform alle innerhalb des Schutzzumfanges der vorliegenden Erfindung. Ferner müssen die Längsachsen der Löcher **22**, **24** nicht parallel zur Längsachse des Flussregulierungskörpers **21** verlaufen. Beispielsweise können die Löcher **22**, **24** in einem Winkel zur Längsachse des Regulierungskörpers **21** oder spiralförmig durch den Flussregulierungskörper **21** ausgebildet sein.

[0067] Die Flussregulierungsvorrichtung **20** wird am besten unter Bezugnahme auf das osmotische Verabreichungssystem **40** gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung beschrieben.

[0068] Die [Fig. 4](#) zeigt ein Beispiel für ein osmotisches Verabreichungssystem **40** gemäß der vorliegenden Erfindung. Die in [Fig. 4](#) gezeigte Konfiguration ist ein Beispiel für eine osmotische Verabreichungsvorrichtung und nicht als die vorliegende Erfindung einschränkend anzusehen. Die vorliegende Erfindung kann im allgemeinen bei allen osmotischen Verabreichungsvorrichtungen mit beliebiger Form angewandt werden, sowie bei allen Vorrichtungen, die auf verschiedenste Weise verabreicht werden, wie z. B. durch orale, ruminale und implantierbare Methoden osmotischer Verabreichung.

[0069] Das osmotische Arzneimittelverabreichungssystem **40**, wie es in [Fig. 4](#) gezeigt ist, enthält eine längliche, im wesentlichen zylindrische Umhüllung **42** mit einer zweiten Öffnung **39** zur Aufnahme der Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem und mit einer ersten Öffnung **45**, die entgegengesetzt zur Flussregulierungsöffnung bzw. zweiten Öffnung **39** angeordnet ist, um den halbdurchlässigen Stopfen **48** aufzunehmen. Die Verabreichungsöffnung **30** der Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem dient zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **44** aus dem osmotischen Verabreichungssystem **40**.

[0070] Die längliche und zylindrische Umhüllung **42** ist aus einem Material geformt, das ausreichend steif ist, um sich der Ausdehnung des osmotischen Wirkstoffes **47** zu widersetzen, ohne dabei die Größe oder die Form zu verändern. Die längliche Umhüllung **42** ist vorzugsweise im wesentlichen undurchlässig gegenüber Fluiden in der Anwendungsumgebung sowie gegenüber Bestandteilen, die in dem Verabreichungssystem **40** enthalten sind, so dass die Migration solcher Materialien in das bzw. aus dem System durch das undurchlässige Material so niedrig ist, dass es im wesentlichen keine nachteilige Wirkung auf die Funktion des osmotischen Verabreichungssystems hat.

[0071] Materialien, die für die Umhüllung **42** verwendet werden können, müssen ausreichend fest sein, um zu gewährleisten, dass die Umhüllung nicht ausläuft, reißt, bricht oder sich verformt, weder unter den Beanspruchungen, denen sie während der Implantation ausgesetzt wäre, noch unter den Beanspruchungen aufgrund der während des Betriebs erzeugten Drücke. Die Umhüllung **42** kann aus chemisch reaktionsträgen und biokompatiblen, natürlichen oder synthetischen Materialien ausgebildet werden, die auf diesem Gebiet bekannt sind. Das Umhüllungsmaterial ist vorzugsweise ein nicht bioerodierbares Material, das nach Gebrauch im Patienten verbleibt, wie z. B. Titan. Jedoch kann das Material für die Umhüllung alternativ dazu ein bioerodierbares Material sein, das in der Umgebung bioerodiert, nachdem der nützliche Wirkstoff abgegeben wurde. Im allgemeinen sind die bevorzugten Materialien für die Umhüllung **42** diejenigen, die zur Implantation im Menschen zugelassen sind.

[0072] Im allgemeinen schließen typische Herstellungsmaterialien für die Umhüllung **42** gemäß der vorliegenden Erfindung nichtreaktive Polymere oder biokompatible Metalle oder Legierungen ein. Die Polymere schließen Acrylnitril-Polymere, wie z. B. Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer und dergleichen; halogenierte Polymere, wie z. B. Polytetrafluorethylen, Polychlortrifluorethylen, Copolymer-Tetrafluorethylen und Hexafluorpropylen; Polyimid; Polysulfon; Polycarbonat; Polyethylen; Polypropylen; Polyvinylchlorid-Acrylcopolymer; Polycarbonat-Acrylnitril-Butadien-Styrol; Polystyrol und dergleichen ein. Metallene Materialien, die für die Umhüllung **42** geeignet sind, umfassen rostfreien Stahl, Titan, Platin, Tantalum, Gold und deren Legierungen sowie goldbeschichtete Eisenlegierungen, platinbeschichtete Eisenlegierungen, Cobalt-Chromlegierungen und mit Titanitrid beschichteten rostfreien Stahl.

[0073] Eine Umhüllung **42**, die aus Titan bzw. einer Titanlegierung mit mehr als 60%, häufig mehr als 85% Titan hergestellt ist, wird insbesondere bevorzugt für die meisten Anwendungen mit kritischer Größe, für hohe Ladefähigkeit und für Langzeitanwendungen, sowie für solche Anwendungen, bei denen die Formulierung gegenüber der Körperchemie an der Implantationsstelle empfindlich ist oder bei denen der Körper gegenüber der Formulierung empfindlich ist. Bei bestimmten Ausführungsbeispielen und bei anderen Anwendungen als den spezifisch beschriebenen fluidaufsaugenden Vorrichtungen, bei denen in der Umhüllung **42** instabile Formulierungen nützlicher Wirkstoffe vorhanden sind, insbesondere Protein- und/oder Peptidformulierungen, müssen die metallenen Bestandteile, denen die Formulierung ausgesetzt wird, aus Titan oder dessen Legierungen, wie oben beschrieben, gebildet sein.

[0074] In der Umhüllung **42** befindet sich ein zu verabreichender nützlicher Wirkstoff **44**. Ein solcher Wirkstoff **44** kann wahlweise pharmazeutisch zulässige Träger und/oder zusätzliche Bestandteile, wie z. B. Antioxidantien, Stabilisatoren, Permeationsförderer usw. enthalten.

[0075] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verabreichung von nützlichen Wirkstoffen **44** im allgemeinen, die jegliche physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanz einschließen. Der nützliche Wirkstoff **44** in dem osmotischen Verabreichungssystem **40** kann irgendeiner der Wirkstoffe sein, die im allgemeinen an den Körper eines Menschen oder eines Tieres verabreicht werden, wie z. B. Medikamente, Vitamine, Nährstoffe oder dergleichen. Der nützliche Wirkstoff **44** 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 Biozide, Sterilisationsmittel, Nährstoffe, Vitamine, Nahrungsmittelzusätze, Sterilantien, Fertilitätshemmer und Fertilitätsförderer.

[0076] 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 synaptischen 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, Lo-

kalanästhetika, Antibiotika, entzündungshemmenden Corticosteroiden, Augenmedikamenten und synthetischen Analoga dieser Arten.

[0077] Beispiele für Arzneimittel, die durch die erfindungsgemäßen Vorrichtungen verabreicht werden können, umfassen, obgleich sie nicht darauf beschränkt sind, 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, Cephalexin-Hydrochlorid, Diphenidol, Meclizin-Hydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiethylperazinmaleat, Anisindion, Diphenadion-Erythrityl-Tetranitrat, Digoxin, Diisopropylfluorophosphat, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinonacetat, Phenaglycodol, Allopurinol, Aluminium-Aspirin, Methotrexat, Acetylsulfisoxazol, Erythromycin, Hydrocortison, Hydrocortison-Acetat, Cortisonacetat, Dexamethason und dessen 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, Norgestron, Norethynodrel, Aspirin, Indomethacin, Naproxen, Fenoprofen, Sulindac, Indoprofen, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Propranolol, Timolol, Atenolol, Alprenolol, Cimetidin, Clonidin, Imipramin, Levodopa, Chlorpromazin, Methyldopa, Dihydroxyphenylalanin, Theophyllin, Calciumgluconat, Ketoprofen, Ibuprofen, Cephalexin, Erythromycin, Haloperidol, Zomepirac, Ferrolactat, Vincamin, Diazepam, Phenoxybenzamin, Diltiazem, Milrinon, Capropril, Mandol, Quanbenz, Hydrochlorothiazid, Ranitidin, Flurbiprofen, Fenbufen, Fluprofen, Tolmetin, Alclofenac, Mefenamin, Flufenamin, Difuinal, Nimodipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Felodipin, Lidoflazin, Tiapamil, Gallopamil, Amlodipin, Mifloflazin, Lisinolpril, 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, Folitropin, Choriogonadotropin, Gonadoliberin, Rindersomatotropin, Schweinesomatotropin, Oxytocin, Vasopressin, GRF, Prolactin, Somatostatin, Lypressin, Pancreozymin, Luteinisierungshormon, LHRH, LHRH-Agonisten und Antagonisten, Leuprolid, Interferone, Interleukine, Wachstumshormone, wie z. B. menschliche Wachstumshormone, Rinderwachstumshormone und Schweinewachstumshormone, Fertilitätsinhibitoren, wie z. B. Prostaglandine, Fertilitätspromotoren, Wachstumsfaktoren, Blutgerinnungsfaktoren und Human-Pancreashormon-Ausschüttungsfaktoren, analoge Substanzen und Derivate dieser Verbindungen und pharmazeutisch zulässige Salze dieser Verbindungen oder deren Analoga oder Derivate einschließen.

[0078] Der nützliche Wirkstoff **44** kann in der vorliegenden Erfindung in verschiedensten chemischen und physikalischen Formen, wie z. B. in Form von Feststoffen, Flüssigkeiten und halbflüssigen Suspensionen vorliegen. Auf molekularer Ebene können die verschiedenen Formen ungeladene Moleküle, Molekularkomplexe und pharmazeutisch zulässige Salze mit Säurezugaben und Basenzugaben, wie z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfat, Laurylat, Oleat und Salicylat, einschließen. Für Säureverbindungen können Metallsalze, Amine oder organische Kationen verwendet werden. Derivate, wie z. B. Ester, Ether und Amide können ebenso verwendet werden. Ein nützlicher Wirkstoff **44** kann für sich oder mit anderen nützlichen Wirkstoffen vermischt verwendet werden.

[0079] Die Umhüllung **42** nimmt den osmotischen Wirkstoff **47** auf, der in dem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, das in [Fig. 4](#) gezeigt ist, aus zwei osmotischen Tabletten besteht. Die osmotischen Wirkstoffe **47**, insbesondere die in [Fig. 4](#) gezeigten osmotischen Tabletten, treiben den osmotischen Fluss des osmotischen Verabreichungssystems **40** an. Der osmotische Wirkstoff **47** muss jedoch nicht in Tablettenform vorliegen; er kann andere denkbare Formen, Texturen, Dichten und Konsistenzen haben und immer noch im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung liegen. Beispielsweise kann der osmotische Wirkstoff **47** in Pulverform vorliegen. Die osmotische Tablette ist vorzugsweise und anfänglich nicht-fließfähig und fest, beim Einsetzen des osmotischen Verabreichungssystems **40** in die Anwendungsumgebung durchdringt jedoch eine äußere Flüssigkeit den halbdurchlässigen Stopfen **48** und bewirkt, dass die osmotischen Tabletten eine fließfähige Form annehmen.

[0080] Das in [Fig. 4](#) gezeigte Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung besteht aus einem Unterteilungselement **46**, das in der Umhüllung beweglich oder ortsfest sein kann. Der osmotische Wirkstoff **47** in der Umhüllung **42** wird durch das Unterteilungselement **46** von dem nützlichen Wirkstoff **44** getrennt. Das Unterteilungselement **46** kann in Form einer verschiebbaren oder beweglichen Trennwand oder in Form eines ortsfesten und dehnbaren Teilungselements vorliegen. Das Unterteilungselement ist vorzugsweise beweglich und aus einem undurchlässigen elastischen Material gebildet, das ringförmige Vorsprünge hat, die mit der Innen-

fläche **43** der Umhüllung **42** eine Dichtung bilden.

[0081] Das Unterteilungselement **46** ist ein im wesentlichen zylindrisches Element, das so konfiguriert ist, dass es auf abdichtende Weise in die Umhüllung passt, wobei das Unterteilungselement ferner in Längsrichtung der Umhüllung verschiebbar ist. Das Unterteilungselement **46** isoliert den nützlichen Wirkstoff **44** gegen die Flüssigkeiten aus der Umgebung, die durch den halbdurchlässigen Stopfen **48** in die Umhüllung **42** eintreten können, so dass im Gebrauch bei Fließgleichgewicht der nützliche Wirkstoff durch die Verabreichungsöffnung **30** mit einer Rate ausgestoßen wird, die der Rate entspricht, mit der Flüssigkeit aus der Anwendungsumgebung durch den halbdurchlässigen Stopfen in den osmotischen Wirkstoff **47** fließt. Dadurch werden die Flussregulierungsvorrichtung **20** und der nützliche Wirkstoff **44** vor Beschädigung geschützt und ihre Funktionalität wird nicht beeinträchtigt, selbst wenn sich die Umhüllung **42**, die an den osmotischen Wirkstoff angrenzt, verformt.

[0082] Das Unterteilungselement **46** ist vorzugsweise aus einem Material hergestellt, das eine geringere Härte hat als die Umhüllung **42** und sich verformen wird, um sich in das Lumen der Umhüllung einzupassen und so eine fluiddichte Kompressionsdichtung mit der Umhüllung vorzusehen. Die Materialien, aus denen das Unterteilungselement **46** hergestellt werden kann, sind vorzugsweise elastomere Materialien, die undurchlässig sind und, obgleich sie nicht darauf beschränkt sind, Polypropylen, Gummis, wie z. B. EPDM, Silikongummi, Butylgummi und dergleichen, und thermoplastische Elastomere, wie z. B. plastifiziertes Polyvinylchlorid, Polyurethane, Santoprene®, C-flex TPE (Consolidated Polymer Technologies, Inc.) und dergleichen einschließen. Das Unterteilungselement **46** kann von der selbstspannenden oder der druckgespannten Ausführung sein. Weitere Materialien, die sich für das Unterteilungselement **46** eignen, sind elastomere Materialien, einschließlich der oben aufgeführten nicht-reaktionsfähigen Polymere, sowie Elastomere im allgemeinen, wie z. B. Polyurethane und Polyamide, Chlorkautschuk, Styrol-Butadien-Kautschuk und Chloroprenkautschuk.

[0083] Das Unterteilungselement **46** ist jedoch kein zwingender Bestandteil der vorliegenden Erfindung. In einem solchen Ausführungsbeispiel ohne Unterteilungselement können der nützliche Wirkstoff **44** und der osmotische Wirkstoff **47** durch eine Grenzfläche zwischen dem osmotischen Wirkstoff und dem nützlichen Wirkstoff voneinander getrennt werden oder sie können zusammen eine homogene Mischung bilden.

[0084] Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, enthält das osmotische Verabreichungssystem **40** den halbdurchlässigen Membranstopfen **48**, der in die erste Öffnung **45** in der Umhüllung **42** eingesetzt wird. Der halbdurchlässige Membranstopfen **48** gestattet, dass Flüssigkeit aus einer Anwendungsumgebung in die Umhüllung **42** eintritt, um zu bewirken, dass der osmotische Wirkstoff **47** quillt. Das halbdurchlässige Material, das den Stopfen **48** bildet, ist weitgehend undurchlässig gegenüber Materialien in der Umhüllung **42** und anderen Bestandteilen in der Anwendungsumgebung. Materialien, aus denen der halbdurchlässige Membranstopfen **48** hergestellt werden kann, sind auf diesem Gebiet allgemein bekannt. Der halbdurchlässige Membranstopfen **48** besteht aus einem Material geringerer Härte und wird sich der Form der Umhüllung **42** anpassen, um bei Befeuchtung eine flüssigkeitsdichte Dichtung mit dem Inneren der Umhüllung **42** zu bilden. Materialien, aus denen der halbdurchlässige Membranstopfen hergestellt wird, sind solche, die halbdurchlässig sind, sich bei Befeuchtung der Form der Umhüllung **42** anpassen können und an der steifen Innenfläche **43** der Umhüllung haften.

[0085] Die polymeren Materialien, aus denen der halbdurchlässige Stopfen **48** hergestellt werden kann, variieren entsprechend den Pumpraten und den Anforderungen der Systemkonfiguration und schließen, obgleich sie nicht darauf beschränkt sind, plastifizierte Zellulosematerialien, verbesserte Polymethylmethacrylate, wie z. B. Hydroxymethylmethacrylat (HEMA), und elastomere Materialien, wie z. B. Polyurethane und Polyamide, Polyether-Polyamid-Copolymere, thermoplastische Copolyester und dergleichen ein.

[0086] Die osmotischen Tabletten sind osmotische Wirkstoffe **47**, die Flüssigkeit anziehende Wirkstoffe sind, die verwendet werden, den Fluss des nützlichen Wirkstoffes **44** anzutreiben. Der osmotische Wirkstoff **47** kann ein osmotisches Agens (engt.: osmagent), ein osmotisches Polymer (engt.: osmopolymer) oder eine Mischung aus beiden sein. Spezies, die unter die Kategorie osmotisches Agens fallen, d.h. die nicht-flüchtigen Spezies, die in Wasser löslich sind und den osmotischen Gradienten erzeugen, der das osmotische Hineinfließen 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 beliebige Mischungen dieser verschiedenen Spezies.

[0087] Spezies, die in die Kategorie osmotische Polymere fallen, sind hydrophile Polymere, die bei Kontakt

mit Wasser quellen, 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 geringen 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-Vinylacrylam, 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-Pfropfcopolymere und Aqua-Keeps Acrylatpolymer-Polysaccharide.

[0088] Zum Zusammensetzen der osmotischen Verabreichungsvorrichtung **40** gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird zunächst das bewegliche Unterteilungselement **46** in die erste Öffnung **45** der Umhüllung **42** eingesetzt. Der osmotische Wirkstoff **47** wird dann durch dieselbe erste Öffnung **43** positioniert oder platziert, derart, dass er an das bewegliche Unterteilungselement **46** angrenzt. Daraufhin wird der halbdurchlässige Stopfen **48** in dieselbe erste Öffnung **43** eingesetzt, wobei er diese Öffnung wirksam abdichtet. So grenzt der osmotische Wirkstoff **47** an den halbdurchlässigen Stopfen **48** an und steht vorzugsweise in Fluidverbindung mit dem halbdurchlässigen Stopfen **48**, derart, dass Fluide durch den halbdurchlässigen Abschnitt hindurch zum osmotischen Wirkstoff fließen können. Das osmotische Verabreichungssystem **40** wird daraufhin vorzugsweise derart gedreht, dass die zweite Öffnung **39** der Umhüllung **42**, die entgegengesetzt zum halbdurchlässigen Stopfen **48** angeordnet ist, senkrecht nach oben zeigt.

[0089] Bei früheren osmotischen Verabreichungssystemen wird der nützliche Wirkstoff als nächstes abgemessen und derart in eine Öffnung des Systems eingeführt, dass er sich über dem Unterteilungselement befindet. Normalerweise besteht der letzte Schritt des Zusammensetzens dieser Systeme im Einsetzen eines Verabreichungsstopfens in diese Öffnung. Das osmotische Verabreichungssystem **40** gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung enthält jedoch die in [Fig. 4](#) gezeigte Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem. Der nützliche Wirkstoff **44** kann durch das Einfüllloch **22** in dem Flussregulierungskörper **21** dem Inneren der Umhüllung zugeführt werden.

[0090] Beim Zusammensetzen des osmotischen Verabreichungssystems **40** gemäß der vorliegenden Erfindung wird somit zunächst der Flussregulierungskörper **21** zumindest teilweise in die zweite Öffnung **39** der Umhüllung **42** entgegengesetzt zum halbdurchlässigen Stopfen **48** eingesetzt, ehe der nützliche Wirkstoff **44** dem System zugeführt wird. Der Flussregulierungskörper **21** wird vorzugsweise derart in die Umhüllung **42** eingesetzt, dass die Kopffläche **34** an der Umhüllung **42** anstößt. Auf diese Weise steuert die Kopffläche **34** die Tiefe, um die die Flussregulierungsvorrichtung in die zweite Öffnung **41** in der Umhüllung **42** eingesetzt werden kann. Die Kopffläche **34** erstreckt sich vorzugsweise derart senkrecht ab der Längsachse des Flussregulierungskörpers **21**, dass sie sich radial weg von den Gewindegängen **36** erstreckt. Der Verabreichungspfad **32** in dem Ausführungsbeispiel der in [Fig. 1](#) gezeigten Flussregulierungsvorrichtung **20** endet an der Verabreichungsöffnung **30**, die sich an oder nahe der Kopffläche **34** befindet.

[0091] Daraufhin wird eine Pipette, Spritze oder eine andere ähnliche Vorrichtung, vorzugsweise gefüllt mit dem nützlichen Wirkstoff **44**, über oder in dem Einfüllloch **22** angeordnet, und der nützliche Wirkstoff wird mit einer vorgegebenen Rate in das Einfüllloch freigesetzt, wobei der nützliche Wirkstoff durch das Einfüllloch dem Inneren der Umhüllung **42** zugeführt wird. Das Einfüllloch **22** kann so dimensioniert sein, dass es einen Einfüllstutzen einer Spritze satt anliegend aufnimmt, oder es kann auch größer als der Durchmesser des Einfüllstutzens der Spritze sein, so dass das Einfüllloch auch ein Entlüften wie das Entlüftungsloch **24** gestattet. Die vorgegebene Freisetzungsrates des nützlichen Wirkstoffes **44** aus der Pipette ist derart, dass ein Gas, wie z. B. Luft, im nützlichen Wirkstoff oder in der Umhüllung **42** durch das Entlüftungsloch **24** entweichen kann, wenn der hereinkommende nützliche Wirkstoff durch das Einfüllloch **22** zugeführt wird und das Innere der Umhüllung füllt. So ist es offensichtlich, dass das Entlüftungsloch **24** und alle möglichen Konfiguration desselben, wie oben beschrieben, als Mittel zum Entlüften des osmotischen Verabreichungssystems **40** dienen, wenn der nützliche Wirkstoff **44** in das osmotische Verabreichungssystem eingeführt wird. Der nützliche Wirkstoff **44** wird für einen vorgegebenen Zeitraum zugeführt, derart, dass der nützliche Wirkstoff die Umhüllung **42** und zumindest teilweise das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** füllt. Schließlich werden die in [Fig. 3](#) gezeigten Kappen

26 in das Entlüftungsloch **24** und das Einfüllloch **22** eingesetzt, wobei sie die Löcher abdecken bzw. abdichten, derart, dass der in dem Verabreichungssystem **40** vorhandene nützliche Wirkstoff **44** nicht aus der Umhüllung **42** entweichen wird, außer durch die Verabreichungsöffnung **30**.

[0092] Die Kappen **26** bzw. Mittel zum Abdichten der Löcher **22**, **24** gegenüber der Umgebung können aus einem Material gebildet sein, dass ähnlich dem des Flussregulierungskörpers **21** des osmotischen Verabreichungssystems ist, und sollten das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** ausreichend gegenüber der Anwendungsumgebung abdichten, derart, dass externe Flüssigkeiten aus der Anwendungsumgebung im wesentlichen nicht in das osmotische Verabreichungssystem **40** eintreten oder diffundieren, und derart, dass Drücke, die von dem osmotischen Wirkstoff **44** in dem osmotischen Verabreichungssystem **40** erzeugt werden, im wesentlichen nicht bewirken, dass der nützliche Wirkstoff **44** aus dem Einfüllloch **22** oder dem Entlüftungsloch **24** austritt. Die Kappen **26** können in die Löcher **22**, **24** eingepresst oder eingeschraubt werden. Jedoch müssen das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** nicht zwingend durch die Kappen **26** abgedichtet werden. Stopfen, Einsätze, Kunststoffschmelzen, Stäbe und andere Vorrichtungen oder Produkte können ebenfalls verwendet werden, um das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** abzudecken, derart, dass sie ebenso als Mittel zum Abdichten dienen. Ebenso kann eine einzige Kappe dazu verwendet werden, beide Löcher **22**, **24** abzudecken und abzudichten.

[0093] Das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** sind so bemessen, dass sie die vorgegebene Rate aufnehmen, mit der nützlicher Wirkstoff **44** dem Einfüllloch zugeführt wird. Wenn diese Zuführrate relativ niedrig ist, kann das Einfüllloch **22** einen kleineren Durchmesser und/oder eine längere Länge haben. Wenn die vorgegebene Zuführrate des nützlichen Wirkstoffes **44** in das Einfüllloch **22** relativ hoch ist, muss das Einfüllloch **22** einen größeren Durchmesser und/oder eine kürzere Länge haben, derart, dass der nützliche Wirkstoff, wenn er durch das Einfüllloch zugeführt wird, das Einfüllloch **22** nicht überfüllt. Das Einfüllloch **22** kann ein ausreichendes Volumen haben, um die Rate an nützlichem Wirkstoff **44**, der durch das Einfüllloch zugeführt wird, derart aufzunehmen, dass es zu einem relativ geringen Druckabfall über dem Einfüllloch während der Zuführung des nützlichen Wirkstoffes durch das Einfüllloch kommt.

[0094] Alternativ dazu kann der nützliche Wirkstoff **44** derart in bzw. durch das Einfüllloch **22** gedrückt werden, dass ein deutlicher Druckabfall über das Einfüllloch vorliegt, der ebenfalls Luft schnell durch das Entlüftungsloch **24** aus der Umhüllung **42** drückt.

[0095] Die bevorzugte Größe des Einfüllloches **22** hängt ferner von der Größe des Entlüftungsloches **24** ab. Da die Flussregulierungsvorrichtung eine Dichtung mit der Innenfläche der Umhüllung bildet, sollte das Entlüftungsloch **24** ausreichend groß sein, um die Rate an austretender Luft bzw. austretendem Gas aus dem Inneren der Umhüllung **42** aufzunehmen, die in etwa der Rate entspricht, mit der der nützliche Wirkstoff **44** mit Hilfe einer Pipette in das Einfüllloch **22** eingeführt wird, je nach Gasmenge, die durch das Einfüllloch **22** austreten kann. Da Luft komprimierbar ist, kann das Entlüftungsloch **24** kleiner als das Einfüllloch sein und dennoch die gleiche Rate an austretender Luft aufnehmen, wie nützlicher Wirkstoff **44** eintritt. Sobald die Umhüllung **42** jedoch ausreichend voll mit nützlichem Wirkstoff **44** ist, derart, dass der Wirkstoff anfängt, in das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** hinein anzusteigen, stimmt die Rate, mit der der nützliche Wirkstoff in das Entlüftungsloch hinein ansteigt, vorzugsweise mit der Anstiegsrate im Einfüllloch überein. Somit haben das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** vorzugsweise das gleiche Volumen, das in dem in [Fig. 3](#) gezeigten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung durch Abstimmen der Durchmesser sowie der Längen der zylindrischen Einfüll- und Entlüftungslöcher erreicht wird.

[0096] Wenn jedoch der Flussregulierungskörper **21** aus einem elastischen Material hergestellt ist, dürfen das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** nicht derart übergroß sein, dass die Abdichtfähigkeit der Gewindegänge **36** gegen die Innenfläche **43** beeinträchtigt wird.

[0097] Wie in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) gezeigt, sind das Einfüllloch **22** und das Entlüftungsloch **24** vorzugsweise getrennt von dem Verabreichungspfad **32** ausgebildet, derart, dass die Löcher und der Pfad nicht integral sind. Dies wird bevorzugt, da, obgleich eine gewisse Entlüftung im Verabreichungspfad **32** stattfindet, dieser üblicherweise zu klein ist, um das osmotische Verabreichungssystem **40** ohne die Hilfe eines Vakuums während des Einfüllprozesses des nützlichen Wirkstoffes wirksam zu entlüften.

[0098] Das Zusammensetzen des osmotischen Verabreichungssystems **40** auf die oben beschriebene Weise ist vorteilhaft, da die Menge an verschwendetem nützlichem Wirkstoff **44** reduziert wird. Der nützliche Wirkstoff **44** wird der Umhüllung **42** vorzugsweise durch das Einfüllloch **22** zugeführt, bis das Einfüllloch und das Entlüftungsloch **24** beide im wesentlichen mit nützlichem Wirkstoff gefüllt sind. Daraufhin werden das Einfüllloch **22**

und das Entlüftungsloch **24** mit den Kappen **26** abgedeckt. Wenn die Löcher **22**, **24** mit den Kappen **26** abgedeckt werden, wird eine sehr kleine Menge an überschüssigem nützlichem Wirkstoff **44** aus der Flussregulierungsvorrichtung ausgestoßen. Diese reduzierte Menge an nützlichem Wirkstoff, die beim Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems **40** ausgestoßen wird, verringert die Kosten für das Zusammensetzen im Vergleich zu früheren Methoden zur Zusammensetzung. Da die Menge an ausgestoßenem und verschwendetem nützlichem Wirkstoff reduziert ist, ist es auch leichter, die exakte Menge an nützlichem Wirkstoff **44** zu bestimmen, die in dem osmotischen Verabreichungssystem verbleibt.

[0099] Wenn der nützliche Wirkstoff **44** dem osmotischen Verabreichungssystem **40** zugeführt wird, ermöglicht das Entlüftungsloch **24**, wie dies oben beschrieben wurde, dass in der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems vorhandenes Gas aus dem System entweicht. Wenn das osmotische Verabreichungssystem **40** vollständig zusammengesetzt ist, ist somit die in dem System vorhandene Gasmenge reduziert. Diese Reduzierung an eingeschlossener Luft bzw. Gas in dem System **40** ist vorteilhaft, da dies die Anlaufphase bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **44** aus dem Verabreichungssystem an die Anwendungsumgebung verkürzt.

[0100] Wenn das osmotische Verabreichungssystem **40** schließlich in einer Anwendungsumgebung platziert ist, saugt der osmotische Wirkstoff **47** Fluid durch den halbdurchlässigen Stopfen **48** auf und dehnt sich aus und erzeugt dadurch in der Umhüllung **42** einen osmotischen Druck. Dieser osmotische Druck drückt den nützlichen Wirkstoff **44** durch den Verabreichungspfad **32**. Da die Gas- bzw. Luftmenge in der Umhüllung **42** während des Zusammensetzens des osmotischen Verabreichungssystems **40** reduziert wird, muss der osmotische Wirkstoff **47** nicht erst die Luft in dem nützlichen Wirkstoff oder dem Inneren des Verabreichungssystems komprimieren, ehe er den nützlichen Wirkstoff in den Verabreichungseingang **28** drückt. Folglich wird die Anlaufzeit bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **44** nicht um die Zeitdauer verzögert, die normalerweise erforderlich ist, um die Lufteinschlüsse in dem osmotischen Verabreichungssystem **40** zu komprimieren. Darüber hinaus wird die Wahrscheinlichkeit verringert, dass größere Mengen an Luft oder Gas aus dem System entweichen und zu möglichen Gesundheitsrisiken führen.

[0101] Die [Fig. 5–Fig. 8](#) zeigen Flussregulierungsvorrichtungen **120**, **220** für osmotische Verabreichungssysteme gemäß weiteren Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung. Die Flussregulierungsvorrichtungen **120**, **220** für osmotische Verabreichungssysteme werden unter Bezugnahme auf beispielhafte osmotische Verabreichungssysteme **140**, **240** gemäß weiteren Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung, die in den [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) gezeigt sind, beschrieben. In jedem der osmotischen Verabreichungssysteme **140**, **240** ist die entsprechende Flussregulierungsvorrichtung **120**, **220** enthalten. Merkmale der Flussregulierungsvorrichtungen **120**, **220** und der osmotischen Verabreichungssysteme **140**, **240**, die ähnlich zu Merkmalen der Flussregulierungsvorrichtung **20** und des osmotischen Verabreichungssystems **40** sind, haben entsprechende, um Hundert erhöhte Bezugszeichen. Somit gilt die vorstehende Beschreibung der Vorteile und Funktionen der verschiedenen Bestandteile der Flussregulierungsvorrichtung **20**, des osmotischen Verabreichungssystems **40** und der dazugehörigen Verfahren zum Zusammensetzen auch für die Flussregulierungsvorrichtungen **120**, **220** und die osmotischen Verabreichungssysteme **140**, **240**. Die Flussregulierungsvorrichtungen **120**, **220** und die osmotischen Verabreichungssysteme **140**, **240** enthalten zusätzliche Merkmale und inhärente Funktionen, wie diese nachstehend beschrieben sind.

[0102] Wie in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt, enthält die Flussregulierungsvorrichtung **120** für ein osmotisches Verabreichungssystem einen Flussregulierungskörper **121** mit einem Einfüll- und Entlüftungsloch **124**, das durch den Körper der Flussregulierungsvorrichtung hindurch ausgebildet ist und die einander entgegengesetzten Enden **137**, **138** des Körpers miteinander verbindet. Die Flussregulierungsvorrichtung **120** für ein osmotisches Verabreichungssystem, die ähnlich der Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem ist, verringert die Wahrscheinlichkeit, dass sich Luft- oder Gaseinschlüsse in der Umhüllung **142** des osmotischen Verabreichungssystems **140** während des Zusammensetzens des Systems bilden werden, insbesondere während des Zuführens des nützlichen Wirkstoffes **144** in die Umhüllung des Systems durch das Loch **124** im Flussregulierungskörper **121**. Da die Verwendung der Flussregulierungsvorrichtung **120** für ein osmotisches Verabreichungssystem zusammen mit dem osmotischen Verabreichungssystem **140** die Wahrscheinlichkeit von Luft- bzw. Gaseinschlüssen in der Umhüllung **142** verringert, wird die Anlaufzeit bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **144** und die Leistung des Systems verbessert. Die Verwendung der Flussregulierungsvorrichtung **120** verringert auch die Wahrscheinlichkeit, dass nützlicher Wirkstoff während des Zusammensetzens des osmotischen Verabreichungssystems **140** verschwendet wird, und verringert ferner die Rückdiffusion von Substanzen aus der äußeren Umgebung in das osmotische Verabreichungssystem.

[0103] Die [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) zeigen eine beispielhafte Flussregulierungsvorrichtung **120** für ein osmotisches

Verabreichungssystem gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Wie die in [Fig. 1](#) gezeigte Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem ist der Körper **121** der Flussregulierungsvorrichtung **120** derart konstruiert und angeordnet, dass er zumindest teilweise in der Umhüllung **142** des osmotischen Verabreichungssystems positioniert ist. Die Flussregulierungsvorrichtung **120** des osmotischen Verabreichungssystems kann ebenfalls aus den Materialien hergestellt sein, aus denen die Flussregulierungsvorrichtung **20** für ein osmotisches Verabreichungssystem hergestellt werden kann. Ebenso kann der Verabreichungspfad **132** der Flussregulierungsvorrichtung **120** des osmotischen Verabreichungssystems wie der Verabreichungspfad **32** der Flussregulierungsvorrichtung **20** konfiguriert werden. So ist es offensichtlich, dass die Flussregulierungsvorrichtung **120** der Flussregulierungsvorrichtung **20** in vielen Aspekten ähnlich ist. Jedoch enthält der Flussregulierungskörper **121** der Flussregulierungsvorrichtung **120**, wie sie in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt ist, nur ein Loch **124**, das die entgegengesetzten Enden **137**, **138** des Flussregulierungskörpers **121** miteinander verbindet. Wie nachstehend beschrieben, kann das Loch **124** sowohl als Einfüllloch als auch als Entlüftungsloch dienen.

[0104] Zum Zusammensetzen des osmotischen Verabreichungssystems **140** wird zunächst das bewegliche Unterteilungselement **146** in eine erste Öffnung der Umhüllung **142** eingesetzt. Der osmotische Wirkstoff **147** wird dann durch dieselbe erste Öffnung so positioniert bzw. platziert, dass er an das bewegliche Unterteilungselement **146** angrenzt. Anschließend wird der halbdurchlässige Stopfen **148** in dieselbe erste Öffnung eingesetzt und dichtet diese Öffnung wirksam ab. Das osmotische Verabreichungssystem **140** wird dann bevorzugt derart gedreht, dass die zweite Öffnung der Umhüllung **142**, die dem halbdurchlässigen Stopfen **148** entgegengesetzt ist, vertikal nach oben zeigt.

[0105] Zu diesem Zeitpunkt kann der nützliche Wirkstoff **144** durch das Loch **124** im Flussregulierungskörper **121** dem Inneren der Umhüllung **144** zugeführt werden. Wenn das osmotische Verabreichungssystem **140** gemäß der vorliegenden Erfindung zusammengesetzt wird, kann so der Flussregulierungskörper **121** zumindest teilweise in die zweite, dem halbdurchlässigen Stopfen entgegengesetzte Öffnung der Umhüllung **142** eingesetzt werden, ehe der nützliche Wirkstoff **144** dem System zugeführt wird. Der Flussregulierungskörper **121** wird vorzugsweise derart in die Umhüllung **142** eingesetzt, dass sich die beiden Enden **137**, **138** des Flussregulierungskörpers im Inneren der Umhüllung **142** befinden.

[0106] Daraufhin wird eine Pipette, eine Spritze oder eine ähnlich Füllvorrichtung, die vorzugsweise mit dem gleichen nützlichen Wirkstoff **144** gefüllt ist, über dem Loch **124** angeordnet, und der nützliche Wirkstoff wird mit einer vorgegebenen Rate in das Loch freigesetzt, wobei der nützliche Wirkstoff durch das Loch **124** dem Inneren der Umhüllung **142** zugeführt wird. Die vorgegebene Freisetzungsrates des nützlichen Wirkstoffes **144** aus der Pipette ist derart, dass Luft oder Gas im nützlichen Wirkstoff und in der Umhüllung **142** durch das Loch **124** entweichen können, wenn hereinkommender nützlicher Wirkstoff durch das Loch **124** zugeführt wird und das Innere der Umhüllung **142** füllt. So ist es offensichtlich, dass das Loch **124** und alle möglichen Konfigurationen desselben, wie die, die vorstehend in Bezug auf die Löcher **22**, **24** erörtert wurden, als Mittel zum Entlüften des osmotischen Verabreichungssystems **140** dienen, wenn der nützliche Wirkstoff **144** in das osmotische Verabreichungssystem eingeführt wird. Folglich dient das Loch **124** sowohl als Einfüllloch als auch als Entlüftungsloch. Der nützliche Wirkstoff **144** wird über einen vorgegebenen Zeitraum zugeführt, derart, dass der nützliche Wirkstoff die Umhüllung **142** und das Loch **124** des Flussregulierungskörpers **121** füllt.

[0107] Alternativ dazu kann ein Teil des nützlichen Wirkstoffes **144** zunächst der Umhüllung **142** zugeführt werden, und dann kann der Flussregulierungskörper **121** zumindest teilweise in die zweite Öffnung der Umhüllung eingesetzt werden, derart, dass der Rest des nützlichen Wirkstoffes der Umhüllung durch das Loch **124** zugeführt wird.

[0108] Nachdem der nützliche Wirkstoff der Umhüllung **142** zugeführt wurde, wird der in den [Fig. 5-Fig. 7](#) gezeigte Stöpsel in das Loch **124** eingesetzt. Wie in [Fig. 6](#) gezeigt, ist der Stöpsel **170** ein stiftartiges Element mit einer Spitze **173** und einem Kopf **175**, die einander entgegengesetzt sind. Der Stöpsel **170** hat ferner einen Schaft **171**, der zwischen der Spitze **173** und dem Kopf **175** angeordnet ist. Der Schaft **171** ist derart konfiguriert und bemessen, dass er so in das Loch **124** der Flussregulierungsvorrichtung **120** passt, dass zwischen der Außenfläche **179** des Schaftes **171** und der Innenfläche des Lochs **124** eine Dichtung ausgebildet wird. Der Stöpsel **170** funktioniert also ähnlich zu den Kappen **26**, die in [Fig. 3](#) gezeigt sind. Der Stöpsel **170** kann aus einem Material gebildet sein, dass ähnlich zu dem der Flussregulierungsvorrichtung **120** des osmotischen Verabreichungssystems ist, und sollte das Loch **124** derart ausreichend gegenüber der Anwendungsumgebung abdichten, dass äußere Flüssigkeiten aus der Anwendungsumgebung nicht in das osmotische Verabreichungssystem eintreten, und derart, dass die Drücke, die von dem osmotischen Wirkstoff **147** innerhalb des osmotischen Verabreichungssystems **140** erzeugt werden, nicht dazu führen, dass der nützliche Wirkstoff **144**

aus dem Loch **124** austritt. Der Stöpsel **170** kann in das Loch **124** eingepresst, geschraubt und/oder mit Hilfe eines Klebstoffes fest in demselben angebracht werden. Der Stöpsel **170** muss aber kein stiftförmiges Element sein. Ein Stopfen, ein Korken, ein Zapfen, ein Stift, ein Einsatz, Kunststoffschmelze, ein Stab, ein Rückschlagventil, ein Deckel, ein Aufsatz, eine Kappe oder eine andere Vorrichtung oder ein anderes Produkt bzw. andere Produkte können verwendet werden, um das Loch **124** derart zu stopfen oder zu verschließen, dass das Loch abgedichtet ist. Wie dies nachstehend beschrieben wird, ist der Stöpsel **170** jedoch vorzugsweise wie nachstehend beschrieben geformt, derart, dass er eine Trennwand **160** am Flussregulierungskörper **121** anbringt bzw. befestigt.

[0109] Der Stöpsel **170** kann aus jedem chemisch reaktionsträgen und biokompatiblen, natürlichen oder synthetischen Material, das auf diesem Gebiet bekannt ist, hergestellt sein. Vorzugsweise ist das Material des Stöpsels ein nicht bioerodierbares Material, das nach Gebrauch im Patienten verbleibt, wie z. B. Titan. Das bevorzugte Titan für den Stöpsel **170** ist ähnlich oder gleich dem, aus dem die Umhüllung **142** hergestellt werden kann. Das Material für den Stöpsel **170** kann jedoch alternativ dazu ein bioerodierbares Material sein, das in der Umgebung bioerodiert, nachdem das osmotische Verabreichungssystem den nützlichen Wirkstoff **144** abgegeben hat. Im allgemeinen sind bevorzugte Materialien für den Stöpsel **170** solche, die zur Implantation im Menschen zulässig sind. Ferner kann die Außenfläche **179** des Schaftes **171** mit einem Material beschichtet sein, das die Bildung einer Dichtung zwischen der Außenfläche **179** und der Innenfläche des Loches **124** unterstützen wird, wie z. B. eine Goldbeschichtung.

[0110] Wie dies in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt ist, ist der Schaft **171** des Stöpsels **170** zylindrisch und länglich und derart bemessen, dass er in dem Loch **124** des Flussregulierungskörpers **121** satt anliegt. Entgegen gesetzt zur Spitze **173** und angrenzend zum Kopf **175** befindet sich ein konischer Abschnitt **176** mit einem Durchmesser, der kleiner ist als der des Schaftes **171**. Nach dem Übergang der Außenfläche **179** des Schaftes **171** zu dem kleineren Durchmesser des konischen Abschnittes **176** ist die Außenfläche um einen Winkel von ungefähr 45° ab dem konischen Abschnitt abgewinkelt, um die gebogene Fläche **177** zu bilden und den Kopf **175** des Stöpsels **170** zu definieren. Die gebogene Fläche **177** des Stöpsels **170** endet mit einem Durchmesser, der größer ist als der des Schaftes **171** und des konischen Abschnittes **176**.

[0111] Nachdem der nützliche Wirkstoff **144** durch das Loch **124** in der Flussregulierungsvorrichtung **120** in die Umhüllung **142** eingeführt wurde, wird der Stöpsel **170** in das Loch **124** eingesetzt, um das Loch auf die oben beschriebene Weise abzudichten. Bevor der Stöpsel **170** jedoch in das Loch **124** eingesetzt wird, wird der Stöpsel mit der in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigten Trennwand **160** versehen.

[0112] In dem in den [Fig. 5-Fig. 7](#) gezeigten Ausführungsbeispiel ist die Trennwand **160** ein scheibenförmiges Element mit einer vorgegebenen Dicke und einer glatten Außenfläche **161**. Die Trennwand **160** ist vorzugsweise aus einem elastomeren Material hergestellt, das ähnlich zu oder gleich dem des Flussregulierungskörpers **121** ist. Zwei bevorzugte Materialien für die Trennwand **160** sind Silikon und C-Flex, die von Consolidated Polymer Technologies hergestellt werden.

[0113] Die oben beschriebenen bevorzugten Materialien für die Trennwand **160** sind ausreichend weich und biegsam, so dass die Spitze **173** des Stöpsels **170** die Dicke der Trennwand **160** durchstechen kann und die Trennwand **160** sich durchbiegt, wenn der Schaft **171** durch einen gestochenen Schlitz, Einschnitt oder Riss gedrückt wird, der mit der Spitze **173** erzeugt wurde. Die in [Fig. 6](#) gezeigte Trennwand **160** hat somit vorzugsweise kein vorgeformtes Loch zur Aufnahme des Stöpsels **170**, so dass die Spitze **173** des Stöpsels **170** mit Kraft durch die Trennwand **160** gestochen werden muss, damit die Trennwand über den Schaft **171** des Stöpsels nach oben gleiten kann.

[0114] Nachdem die Trennwand **160** von der Spitze **173** durchstochen wurde, wird die Trennwand **160** entlang dem Schaft **171** verschoben, bis sie den konischen Abschnitt **176** des Stöpsels **170** erreicht. Da der konische Abschnitt **176** des Stöpsels **170** einen kleineren Durchmesser als der Schaft **171** hat, ist er dazu geeignet, die Trennwand **160** derart aufzunehmen, dass sie am Stöpsel **170** angebracht ist und nicht ohne weiteres am Schaft **171** nach unten zur Spitze **173** rutschen wird. Der Stöpsel **170** muss jedoch nicht mit dem konischen Abschnitt **176** versehen sein. Obgleich das Material für die Trennwand **160** ausreichend elastisch ist, um zu gestatten, dass die Trennwand am Schaft **171** entlang rutscht, nachdem sie von der Spitze **173** durchstochen wurde, ist es gleichzeitig ausreichend steif, dass die Trennwand nicht ohne weiteres über den Kopf **175** hinweg rutschen wird, der einen größeren Durchmesser als der Schaft **171** und der konische Abschnitt **176** hat. Das heißt, dass der Kopf **175** so konfiguriert ist, dass er verhindert, dass die Trennwand **160** von dem Kopfende des Stöpsels **170** entfernt wird, wie dies in [Fig. 7](#) gezeigt ist. Der Kopf **175** kann auch andere Konfigurationen haben, wie z. B. der obere Teil eines "T", ein Rückhaltering, eine Mutter, ein Bolzen, ein an dem Schaft **176**

befestigtes Element oder eine andere Vorrichtung, die verhindert, dass die Trennwand **160** von dem Kopfende des Schaftes **171** entfernt wird. Nachdem die Trennwand **160** an dem Schaft **171** angebracht und der Stöpsel **170** in das Loch **124** eingesetzt wurde, wird die Trennwand an dem Flussregulierungskörper **121** zwischen diesem und dem Kopf **175** des Stöpsels befestigt.

[0115] Obgleich die in den [Fig. 5-Fig. 7](#) gezeigte Trennwand **160** aus einem festen und integralen Stück geformt ist, ist diese Konfiguration nicht zwingend. Die Trennwand **160** kann auch eine Öffnung, einen Schlitz, einen Einschnitt oder ein Loch haben, um den Schaft **171** des Stöpsels aufzunehmen. Bei einem solchen Ausführungsbeispiel muss somit die Spitze **173** des Stöpsels **170** nicht scharf oder stiftartig sein, um die Trennwand **160** zu durchstechen. Ebenso kann die Trennwand **160** eine Einkerbung aufweisen, die in der Mitte oder nahe der Mitte der Trennwand **160** vorgesehen ist, um eine vorgegebene Stelle festzulegen, an der die Spitze **173** des Stöpsels **170** die Trennwand durchstechen soll, wenn Kraft auf den Stöpsel ausgeübt wird.

[0116] Die [Fig. 7](#) zeigt die Flussregulierungsvorrichtung **120** positioniert in einer Öffnung des osmotischen Verabreichungssystems **140**. Sobald die Trennwand **160** auf dem konischen Abschnitt **176** des Stöpsels **170** positioniert und der Flussregulierungskörper **121** in die Öffnung der Umhüllung **142** eingepresst worden ist, kann die Oberseite **178** des Kopfes **175** des Stöpsels **170** derart in das Loch **124** gedrückt werden, dass der Stöpsel **170** und die daran angebrachte Trennwand **160** von der Öffnung in der Umhüllung **142** aufgenommen werden. Der Stöpsel **170** wird vorzugsweise so weit in das Loch **124** eingesetzt, bis die Trennwand **160** an eine Fläche der Umhüllung **142** anstößt. Auf diese Weise definieren die Trennwand **161** und die Fläche der Umhüllung **142** eine Einweg-Dichtung bzw. ein Rückschlagventil **141**, das im wesentlichen verhindert, dass Flüssigkeiten, die sich außerhalb des osmotischen Verabreichungssystems befinden, ins Innere der Umhüllung **142** eintreten, aber gleichzeitig gestattet, dass der nützliche Wirkstoff **144** in der Umhüllung **142** aus dem osmotischen Verabreichungssystem **140** austritt. Sobald der Stöpsel **170** in das Loch **124** eingesetzt worden ist, ist es offensichtlich, dass die Flussregulierungsvorrichtung **120** des osmotischen Verabreichungssystems zumindest teilweise im Inneren der Umhüllung **142** positioniert ist.

[0117] Wie in [Fig. 7](#) gezeigt, stößt die Trennwand **160** an der Innenfläche **143** der Umhüllung **142** an, um ein Rückschlagventil **141** zwischen der Außenfläche **161** der Trennwand **160** und der Innenfläche **143** zu bilden. Wenn das osmotische Verabreichungssystem **140** dann schließlich in einer Anwendungsumgebung platziert ist, saugt der osmotische Wirkstoff **147** Fluid durch den halbdurchlässigen Stopfen **148** auf und dehnt sich aus, wobei in der Umhüllung **142** ein osmotischer Druck erzeugt wird. Dieser osmotische Druck drückt den nützlichen Wirkstoff **144** durch den Verabreichungspfad **132** und schließlich durch das Rückschlagventil **141** zwischen der Außenfläche der Trennwand **161** und der Innenfläche **143** der Umhüllung **142**.

[0118] Wie in [Fig. 7](#) gezeigt, sind der Stöpsel **170** und die daran angebrachte Trennwand **160** zumindest teilweise in die Umhüllung **142** des osmotischen Verabreichungssystems **140** eingesetzt. In dem in [Fig. 7](#) gezeigten Ausführungsbeispiel ist die Flussregulierungsvorrichtung **120** vollständig in die Umhüllung **142** eingesetzt, derart, dass sich die Trennwand **160** ebenfalls vollständig in der Umhüllung **142** befindet. Wie oben beschrieben, stößt somit die Trennfläche **161** an der Innenfläche **143** der Umhüllung **142** an, um das Rückschlagventil **141** zu definieren. Da das Rückschlagventil **141** zwischen der Außenfläche **161** der Trennwand **160** und der Innenfläche **143** der Umhüllung **142** ausgebildet ist, ist es notwendig, dass die Trennwand **160** ausreichend groß ist, derart, dass sie an die Innenfläche **143** stoßen wird, wenn die Flussregulierungsvorrichtung **120** in die Öffnung des Verabreichungssystems **140** eingesetzt wird. In dem Ausführungsbeispiel der Flussregulierungsvorrichtung **120**, das in den [Fig. 5-Fig. 7](#) gezeigt ist, hat somit die Trennwand **160** einen größeren Durchmesser als der Flussregulierungskörper **121**, um sicherzustellen, dass die Außenfläche **161** der Trennwand **160** an der Innenfläche **143** der Umhüllung **142** anstoßen wird, wenn die Flussregulierungsvorrichtung **120** in die Umhüllung eingesetzt ist.

[0119] Der Durchmesser, die Dicke und das Material der Trennwand **160** steuern die Stärke des Druckes, der erforderlich ist, um das Rückschlagventil **141** zu "öffnen" und so dem nützlichen Wirkstoff **144** zu ermöglichen, am Rückschlagventil vorbei bzw. durch dasselbe hindurch zu fließen, nachdem er den Verabreichungskanal **132** durchlaufen hat.

[0120] Beispielsweise kann der Durchmesser oder die Dicke der Trennwand **160** derart erhöht werden, dass der zum "Öffnen" des Rückschlagventils **141** erforderliche Druck erhöht wird. Die Größe des Kopfes **175** des Stöpsels **170** kann ebenfalls variiert werden und/oder unterschiedlich geformte Flächen aufweisen, um so den Druck zum "Öffnen" des Rückschlagventils zu steuern. Ferner kann der Verabreichungspfad **132** an einer anderen Stelle in der Flussregulierungsvorrichtung **120** vorgesehen werden. Beispielsweise kann ein Abschnitt des Verabreichungspfades **132** auch von dem Rückschlagventil **141** der Trennwand **160** definiert sein.

[0121] Die [Fig. 8](#) zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines osmotischen Verabreichungssystems **240**, das ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Flussregulierungsvorrichtung **220** enthält. Die Flussregulierungsvorrichtung **220** ist ähnlich zur Flussregulierungsvorrichtung **120**, und die vorstehende Beschreibung der Vorteile und Funktionen der verschiedenen Bestandteile der Flussregulierungsvorrichtung **120** gilt auch für die Flussregulierungsvorrichtung **220**. Merkmale der Flussregulierungsvorrichtung **220**, die ähnlich zu Merkmalen der Flussregulierungsvorrichtung **120** sind, haben somit entsprechende, um Hundert erhöhte Bezugszeichen. Der Stöpsel **270** und die Trennwand **260** sind jedoch anders geformt als der Stöpsel **170** und die Trennwand **160**, die in den [Fig. 5-Fig. 7](#) gezeigt sind. Der Stöpsel **270** und die Trennwand **260** haben größere Abmessungen als der Stöpsel **170** und die Trennwand **160**, so dass ein höherer osmotischer Druck zum "Öffnen" des Rückschlagventils **241** erforderlich ist, damit der nützliche Wirkstoff **144** am Rückschlagventil vorbei bzw. durch dieses hindurch fließt.

[0122] Insbesondere sind der Durchmesser und die Dicke der Trennwand **260** größer als die der Trennwand **160**. Aufgrund dieser größeren Abmessungen stößt die Außenfläche **261** der Trennwand **260** an der Außenfläche der Umhüllung **242** des osmotischen Verabreichungssystems an, um das Rückschlagventil **241** zu bilden. Im Gegensatz zu dem in [Fig. 7](#) gezeigten Rückschlagventil **141** ist das in [Fig. 8](#) gezeigte Rückschlagventil **241** zwischen der Außenfläche der Umhüllung **242** des osmotischen Verabreichungssystems **240** gebildet. In diesem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung befinden sich somit der Kopf **275** des Stöpsels **270** und die Trennwand **260** nicht vollständig im Inneren der Umhüllung **242**, sondern sind nur teilweise in derselben angeordnet, so dass zumindest ein Teil der Außenfläche der Trennwand **260** an der Außenfläche der Umhüllung **242** anstößt. Die Trennwand **260** kann jedoch einen größeren Durchmesser haben, derart, dass der Kopf **275** vollständig in der Umhüllung **242** angeordnet werden kann, und die Außenfläche der Trennwand kann immer noch an eine Außenfläche der Umhüllung anstoßen. In einem alternativen Ausführungsbeispiel, das nicht gezeigt ist, bildet die Trennwand **160**, **260** kein Rückschlagventil. Das heißt, dass die Trennwand **160**, **260** nicht an einer Fläche der Umhüllung **142**, **242** anstoßen muss, sondern zur Abdichtung der Loches **124**, **224** beitragen kann.

[0123] Darüber hinaus ist die Trennwand **160**, **260** nicht zwingend in dem osmotischen Verabreichungssystem **140**, **240** erforderlich. Das heißt, der Stöpsel **170**, **270** kann ohne eine an ihm angebrachte Trennwand **160**, **260** in das zylindrische Loch bzw. den Kanal **124**, **224** eingesetzt werden. Ein osmotisches Verabreichungssystem mit einer solchen Flussregulierungsvorrichtung (ohne Trennwand) würde somit kein Rückschlagventil enthalten, das üblicherweise von der Trennwand gebildet wird. Der Verabreichungspfad einer solchen Flussregulierungsvorrichtung, wie oben beschrieben, kann jedoch so bemessen sein, dass die durchschnittliche, lineare Geschwindigkeit des nützlichen Wirkstoffes durch den Pfad höher ist als der lineare, nach innen gerichtete Fluss von Materialien aus der Anwendungsumgebung aufgrund von Diffusion oder Osmose.

[0124] Unter Bezugnahme auf beide osmotischen Verabreichungssysteme **140**, **240** wird, nachdem das Loch **124**, **224** bis zu einer vorgegebenen Höhe mit dem nützlichen Wirkstoff **144**, **244** gefüllt wurde, der Stöpsel **170**, **270** mit der daran auf die oben beschriebene Weise angebrachten Trennwand **160**, **260** in das Loch **124**, **224** eingesetzt, wobei das Loch **124**, **224** derart abgedeckt bzw. abgedichtet wird, dass der nützliche Wirkstoff **144**, **244**, der sich in dem Verabreichungssystem **140**, **240** befindet, nicht aus der Umhüllung **142**, **242** entweichen wird, außer durch die in dem Flussregulierungskörper **121**, **221** ausgebildete Verabreichungsöffnung.

[0125] Das Loch **124**, **224** kann so bemessen sein, dass es die vorgegebene Rate an nützlichem Wirkstoff **144**, **244**, der in das Loch eingeführt wird, aufnimmt, sowie jegliches Gas, das aus der Umhüllung **142**, **242** durch das Loch entweicht. Alternativ dazu kann der nützliche Wirkstoff der Umhüllung mit einem Einfüllstutzen zugeführt werden, der von dem Loch aufgenommen wird, was erfordert, dass das Loch **124**, **224** größer ist als der Durchmesser des Einfüllstutzens, um austretendes Gas aufzunehmen. Wenn die Verabreichungsrate des nützlichen Wirkstoffes **144**, **244** relativ gering ist, kann das Loch **124**, **224** einen kleineren Durchmesser und/oder eine längere Länge haben. Wenn die vorgegebene Rate der Zuführung von nützlichem Wirkstoff **144**, **244** in das Loch **124**, **224** relativ hoch ist, muss das Loch **124**, **224** einen größeren Durchmesser und/oder eine kürzere Länge haben, so dass der nützliche Wirkstoff **144**, **244** das Loch **124**, **224** nicht überfüllt, wenn er durch das Loch zugeführt wird. Die Höhe, die der nützliche Wirkstoff **144**, **244** im Loch **124**, **224** am Ende des Füllvorganges erreicht, kann so gewählt werden, dass, wenn der Stöpsel **170**, **270** in das Loch eingesetzt wird, aufgrund des Stöpsels **170**, **270**, der einen Teil des Raumes des Einfüllloches **124**, **224** ausfüllt, nur wenig oder kein nützlicher Wirkstoff oben aus dem Loch **124**, **224** ausgestoßen wird.

[0126] Alternativ dazu kann der nützliche Wirkstoff **144**, **244** in und durch das Loch **124**, **224** derart gedrückt werden, dass Gas oder Luft durch den Verabreichungspfad **132**, **232** aus der Umhüllung **142**, **242** ausgestoßen wird.

[0127] Da die Flussregulierungsvorrichtung **120, 220** mit Ausnahme des Verabreichungspfad **132, 232** mit der Innenfläche **143, 243** der Umhüllung **142, 242** eine Dichtung bildet, sollte das Loch **124, 224** ausreichend groß sein, um die Rate an Luft oder Gas, die bzw. das aus der Umhüllung **142, 242** entweicht, aufzunehmen, wobei die Rate in etwa der Rate entspricht, mit der der nützliche Wirkstoff **144, 244** dem Einfüllloch **124, 224** zugeführt wird.

[0128] Das Zusammensetzen des osmotischen Verabreichungssystems **142, 242** auf die oben beschriebene Weise ist vorteilhaft, da die Menge an nützlichem Wirkstoff **144, 244**, der eventuell verschwendet wird, reduziert ist. Wenn der Stöpsel **170, 270** in dem Flussregulierungskörper **121, 221** positioniert ist, wird nur eine sehr geringe Menge an überschüssigem nützlichem Wirkstoff **144, 244** aus der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems **140, 240** ausgestoßen. Diese im Vergleich zu früheren Methoden zur Zusammensetzung reduzierte Menge an nützlichem Wirkstoff **144, 244**, die beim Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems **140, 240** ausgestoßen wird, verringert die Kosten für das Zusammensetzen. Da die Menge an verschwendetem nützlichem Wirkstoff reduziert ist, ist es auch leichter, die genaue Menge an nützlichem Wirkstoff **144, 244** zu bestimmen, die letztendlich in dem osmotischen Verabreichungssystem **140, 240** zur Verabreichung verbleibt.

[0129] Wie oben beschrieben, ermöglicht das Loch **124, 224** beim Zuführen des nützlichen Wirkstoffes **144, 244** in das osmotische Verabreichungssystem **140, 240**, dass in der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems vorhandenes Gas aus dem System entweicht. Wenn das osmotische Verabreichungssystem **140, 240** vollständig zusammengesetzt ist, ist somit die Menge an in dem System vorhandenem Gas reduziert. Diese Reduzierung von eingeschlossener Luft oder eingeschlossenem Gas in dem System ist vorteilhaft, da die Anlaufzeit bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **144, 244** aus dem Verabreichungssystem an die Anwendungsumgebung verkürzt wird.

[0130] Wenn das osmotische Verabreichungssystem **140, 240** schließlich in einer Anwendungsumgebung platziert ist, saugt der osmotische Wirkstoff **147, 247** Fluid durch den halbdurchlässigen Stopfen **148, 248** auf und dehnt sich aus, wobei in der Umhüllung **142, 242** ein osmotischer Druck erzeugt wird. Dieser osmotische Druck drückt den nützlichen Wirkstoff **144, 244** durch den Verabreichungspfad **132, 232**. Da die in der Umhüllung **142** vorhandene Gas- oder Luftmenge während des Zusammensetzens des osmotischen Verabreichungssystems reduziert wird, muss der osmotische Wirkstoff **147, 247** nicht erst die Luft in dem nützlichen Wirkstoff komprimieren, bevor er den nützlichen Wirkstoff in den Verabreichungspfad **132, 232** drückt. Folglich wird die Anlaufzeit bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **144, 244** nicht um die Zeitdauer verzögert, die normalerweise zum Komprimieren der Lufteinschlüsse in dem osmotischen Verabreichungssystem **140, 240** erforderlich ist. Ferner verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass größere Luft- oder Gasmengen aus dem System entweichen und zu möglichen Gesundheitsrisiken führen.

[0131] Das Rückschlagventil **141, 241**, das von der Trennwand **160, 260** und einer Fläche der Umhüllung **142, 242** gebildet wird, ist vorteilhaft, da es die Möglichkeit des nach innen gerichteten Flusses von Materialien aus der Anwendungsumgebung in das osmotische Verabreichungssystem **140, 240** verringert. Das heißt, das Rückschlagventil **141, 241** verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Verunreinigungen ins Innere der Umhüllung **142, 242** eintreten und die Formulierung des nützlichen Wirkstoffes **144, 244** eventuell destabilisieren, verdünnen oder verändern. Das Rückschlagventil **141, 241** ermöglicht, dass die gewünschte Rate an nützlichem Wirkstoff **144, 244** aus dem osmotischen Verabreichungssystem **140, 240** austritt, während es gleichzeitig die Diffusion von Flüssigkeiten aus der Anwendungsumgebung in das System steuert. Dies ist ferner vorteilhaft, da der Verabreichungspfad **132, 232** größer ausgebildet werden kann, derart, dass er schwer zu verabreichende viskose oder mehrphasige Formulierungen des nützlichen Wirkstoffes aufnehmen kann, ohne ein großes Risiko einer Rückdiffusion von Substanzen in das osmotische Verabreichungssystem **140, 240**. So muss der Verabreichungspfad **132, 232** nicht derart bemessen werden, dass die durchschnittliche lineare Geschwindigkeit des nützlichen Wirkstoffes **144, 244** durch den Pfad größer ist als die des linearen, nach innen gerichteten Flusses von Materialien in der Anwendungsumgebung aufgrund von Rückdiffusion, da das Rückschlagventil **141, 241** im wesentlichen verhindert, dass außerhalb des osmotischen Verabreichungssystems befindliche Flüssigkeiten in das osmotische Verabreichungssystem eintreten.

[0132] Ein weiterer Vorteil des osmotischen Verabreichungssystems **140, 240** mit der Flussregulierungsvorrichtung **120, 220** ist, dass das System nicht abgedeckt werden muss, um ein Verdampfen des nützlichen Wirkstoffes **144** aus dem Verabreichungspfad **132, 232** des Systems zu verhindern, da die Trennwand **160** als Kappe oder Dichtung fungiert, um ein solches Verdampfen zu verhindern. Demzufolge ist das osmotische Verabreichungssystem **140, 240** leichter herzustellen als herkömmliche osmotische Verabreichungssysteme, während es im wesentlichen eine Verdampfung des nützlichen Wirkstoffes **144** aus dem System verhindert.

[0133] Die [Fig. 9](#) zeigt, dass das Loch **124** des Flussregulierungskörpers **121** auch in Verbindung mit Mitteln **606** zum Erzeugen eines Vakuums verwendet werden kann, wie z. B. eine Vakuumpumpe, um noch mehr Gas aus dem osmotischen Verabreichungssystem zu entfernen. Wie in [Fig. 9](#) gezeigt, enthält die Vakuumvorrichtung **600** eine erste Öffnung **608** zur Aufnahme eines Zuführrohres **508** einer Zuführvorrichtung **500** zur Zuführung eines nützlichen Wirkstoffes. Die Vakuumvorrichtung **600** enthält ferner eine zweite Öffnung **604** zur Verbindung des Inneren der Vakuumvorrichtung mit den Mitteln **606** zur Vakuumerzeugung.

[0134] Die Vakuumvorrichtung **600** enthält eine dritte Öffnung, die von der Wand der Vakuumvorrichtung gebildet wird und so bemessen und geformt ist, dass sie eine Dichtung mit der Außenfläche der Umhüllung **142** bildet, wenn die Umhüllung von der dritten Öffnung aufgenommen wird.

[0135] Nachdem der Flussregulierungskörper **121** in die Umhüllung **142** eingesetzt wurde, kann die dritte Öffnung der Vakuumvorrichtung **600** satt anliegend über die zweite Öffnung der Umhüllung **142** gepresst werden, so dass sich zumindest ein Teil der Umhüllung in der Vakuumvorrichtung **600** befindet. Daraufhin wird das Zuführrohr **508** in die erste Öffnung **608** eingesetzt, und die Vakuummittel **606** werden an die zweite Öffnung **604** angeschlossen. Vorzugsweise werden die Vakuummittel **606** gestartet, ehe der nützliche Wirkstoff **144** der Umhüllung **142** zugeführt bzw. in diese eingeführt wird. Die gestarteten Vakuummittel **606** erzeugen ein Vakuum angrenzend an den Flussregulierungskörper **121**, wobei sie den Vakuumbereich **601** innerhalb der Vakuumvorrichtung **600** definieren. Beispielsweise kann ein Vakuum von ungefähr 27 Zoll Quecksilbersäule von den Vakuummitteln **606** erzeugt werden. Folglich bevorzugt man, dass die erste Öffnung **608** eine Dichtung mit dem Zuführrohr **508** bildet und dass die Wand **602** eine Dichtung mit der Außenfläche der Umhüllung **142** bildet.

[0136] Da im Vakuumbereich **601**, der an den Flussregulierungskörper **121** angrenzt, ein Vakuum vorhanden ist, wird auch das Innere der Umhüllung **142** des osmotischen Verabreichungssystems über das Loch **124** in dem Flussregulierungskörper **121** entlüftet oder luftleer gepumpt, derart, dass die in dem osmotischen Verabreichungssystem vorhandene Gasmenge wesentlich reduziert wird. Nachdem das Gas auf die oben beschriebene Weise aus dem osmotischen Verabreichungssystem **140** entfernt wurde, wird der nützliche Wirkstoff **144** der Umhüllung **142** vorzugsweise durch das Loch **124** in dem Flussregulierungskörper **121** über das Zuführrohr **508** der Zuführvorrichtung **500** zum Zuführen des nützlichen Wirkstoffes zugeführt. Sobald der nützliche Wirkstoff **144** der Umhüllung **142** zugeführt wurde und zumindest teilweise das Loch **124** füllt, können die Vakuummittel abgeschaltet und die Vakuumvorrichtung **600** von der Umhüllung entfernt werden.

[0137] Daraufhin kann das Zusammensetzen des osmotischen Verabreichungssystems **140** durch Einsetzen des Stöpsels **170** in das Loch **124** abgeschlossen werden.

[0138] Durch Erzeugen eines Vakuums angrenzend an den Flussregulierungskörper **121** vor dem Zuführen des nützlichen Wirkstoffes in die Umhüllung **142** und/oder während des Einführens des nützlichen Wirkstoffes **144** durch das Loch **124** wird die in dem osmotischen Verabreichungssystem vorhandene Gasmenge reduziert. Darüber hinaus werden, selbst dann, wenn eine kleine Menge an Gasblasen irgendwie in der Umhüllung **142** des osmotischen Verabreichungssystems **140** eingeschlossen wurde, diese Gasblasen zusammenfallen, nachdem das Vakuum aufgehoben wurde und das System dem atmosphärischen Druck ausgesetzt wird, derart, dass sich die geplatzten Gasblasen in der Formulierung des nützlichen Wirkstoffes **144** auflösen werden. Nachdem das Zusammensetzen des Verabreichungssystems **140** abgeschlossen und das System schließlich in die Anwendungsumgebung eingesetzt wurde, wird folglich die Anlaufzeit bis zur Verabreichung des nützlichen Wirkstoffes **144** nicht um die Zeitdauer verzögert, die üblicherweise erforderlich ist, um die Gaseinschlüsse in dem osmotischen Verabreichungssystem **140** zu komprimieren.

[0139] Der oben beschriebene Vorgang kann ebenso vorteilhaft während des Zusammensetzens des in [Fig. 4](#) gezeigten osmotischen Verabreichungssystems **40** durchgeführt werden. Ebenso wird man erkennen, dass andere Verfahren und Vorrichtungen verwendet werden können, um im Rahmen des Fachwissens eines Fachmannes auf diesem Gebiet angrenzend an den Flussregulierungskörper **121** ein Vakuum zu erzeugen. Beispielsweise kann das Vakuum dadurch erzeugt werden, dass die Mittel zur Vakuumerzeugung statt an der Umhüllung **142** direkt am Loch **124** des Flussregulierungskörpers **121** angebracht werden.

Patentansprüche

1. Flussregulierungsvorrichtung (**20**, **120**, **220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem, umfassend: einen Flussregulierungskörper für ein osmotisches Verabreichungssystem, der derart konstruiert und angeordnet ist, dass er zumindest teilweise in einer Öffnung einer Umhüllung eines osmotischen Verabreichungssys-

tems (**40, 140, 240**) positioniert ist, wobei der Körper zwei einander entgegengesetzte Enden sowie Entlüftungsmittel (**22, 24, 124, 224**) hat, um das osmotische Verabreichungssystem zu entlüften, wenn ein nützlicher Wirkstoff in das osmotische Verabreichungssystem eingeführt wird, und einen Verabreichungsweg (**32, 132, 232**), der getrennt von den Entlüftungsmitteln angeordnet ist, um den nützlichen Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem abzugeben.

2. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 1, wobei die Entlüftungsmittel aus einem ersten Loch bestehen, das durch den Körper hindurch ausgebildet ist, wobei das erste Loch die entgegengesetzten Enden miteinander verbindet.

3. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 2, ferner mit einem zweiten Loch, das durch den Körper hindurch angeordnet ist und die entgegengesetzten Enden des Körpers miteinander verbindet.

4. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 2 oder Anspruch 3, wobei die Löcher zylindrisch und gerade sind.

5. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 3 oder Anspruch 4, wobei das erste Loch und das zweite Loch im wesentlichen parallel zueinander sind.

6. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach einem der Ansprüche 2–5, ferner umfassend Abdichtmittel, um mindestens entweder das erste Loch oder das zweite Loch abzudichten.

7. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach einem der Ansprüche 2–6, ferner umfassend eine Kappe (**26**), die entweder in dem ersten Loch oder in dem zweiten Loch angeordnet ist, um eines der Löcher abzudichten.

8. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 6, wobei die Abdichtmittel eine erste Kappe (**26**) einschließen, die in dem ersten Loch angeordnet ist, sowie eine zweite Kappe (**26**), die in dem zweiten Loch angeordnet ist.

9. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach einem der Ansprüche 2–6, ferner umfassend einen Stopfen (**170, 270**), der zumindest teilweise in dem ersten Loch positioniert ist, um das Loch abzudichten.

10. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 9, ferner umfassend eine Trennwand, die an dem Flussregulierungskörper befestigt ist, wobei der Stopfen (**170, 270**) einen Schaft (**171**), einen Kopf (**175, 275**) und eine dem Kopf (**175, 275**) entgegengesetzt angeordnete Spitze (**173**) umfasst, und wobei die Trennwand zwischen dem Flussregulierungskörper und dem Kopf des Stopfens befestigt ist.

11. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach Anspruch 10, wobei die Trennwand ein elastomeres Material ist.

12. Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach einem der Ansprüche 2–5, ferner umfassend Mittel zum Abdichten des Inneren des ersten Loches gegenüber der Umgebung.

13. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) umfassend:
eine Umhüllung (**42, 142, 242**) mit einer Öffnung und einem Inneren (**43, 143, 243**) zum Speichern eines flüssigen, quellfähigen osmotischen Wirkstoffes (**47, 147, 247**) und eines nützlichen Wirkstoffes (**44, 144, 244**), wobei die Umhüllung mit einem semipermeablen Abschnitt versehen ist, und wobei der flüssige, quellfähige osmotische Wirkstoff Flüssigkeit aus einer Umgebung durch den semipermeablen Abschnitt aufnimmt und eine Abgaberate des nützlichen Wirkstoffes aus der Umhüllung bewirkt,
eine Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche.

14. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) umfassend:
eine Umhüllung (**42, 142, 242**) mit einer Öffnung und einem Inneren (**43, 143, 243**) zum Speichern eines flüs-

sigen quellfähigen osmotischen Wirkstoffes (**47, 147, 247**) und eines nützlichen Wirkstoffes (**44, 144, 244**), wobei die Umhüllung mit einem semipermeablen Abschnitt versehen ist, und wobei der flüssige, quellfähige osmotische Wirkstoff Flüssigkeit aus einer Umgebung durch den semipermeablen Abschnitt aufnimmt und eine Abgaberate des nützlichen Wirkstoffes aus der Umhüllung bewirkt, eine Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) für ein osmotisches Verabreichungssystem, das einen Flussregulierungskörper hat, der zumindest teilweise in der Öffnung der Umhüllung (**42, 142, 242**) positioniert ist, wobei der Körper zwei einander entgegengesetzte Enden sowie Entlüftungsmittel (**22, 24, 124, 224**) hat, um das osmotische Verabreichungssystem zu entlüften, wenn ein nützlicher Wirkstoff in das osmotische Verabreichungssystem eingeführt wird, einen Verabreichungsweg (**32, 132, 232**), der getrennt von den Entlüftungsmitteln angeordnet und wenigstens in der Flussregulierungsvorrichtung (**20, 120, 220**) oder in der Umhüllung (**42, 142, 242**) ausgebildet ist, um den nützlichen Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem abzugeben.

15. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 13 oder Anspruch 14, ferner umfassend Schutzmittel, um im wesentlichen zu verhindern, dass eine außerhalb des osmotischen Verabreichungssystems befindliche Flüssigkeit in das Innere des osmotischen Verabreichungssystems eintritt, wobei diese Schutzmittel ermöglichen, dass der nützliche Wirkstoff (**44, 144, 244**) aus dem osmotischen Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) in die Umgebung austritt, und eine Trennwand enthalten, die an dem Körper angebracht ist.

16. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 15, wobei die Schutzmittel aus einem Rückschlagventil bestehen, das zwischen einer Oberfläche der Trennwand und einer Oberfläche der Umhüllung ausgebildet ist.

17. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 16, wobei die Oberfläche eine Innenfläche der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems ist.

18. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 16, wobei die Oberfläche der Umhüllung eine Außenfläche der Umhüllung ist.

19. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 16, wobei die Trennwand an dem Flussregulierungskörper befestigt ist, wobei ein Stopfen (**170, 270**) in dem Loch der Flussregulierungsvorrichtung angeordnet ist und das durch den Körper hindurch ausgebildete Loch abdichtet.

20. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach einem der Ansprüche 13–19, wobei der Flussregulierungskörper (**20, 120, 220**) Gewindegänge enthält, wobei zumindest ein Teil der Gewindegänge in eine Innenfläche der Umhüllung des osmotischen Verabreichungssystems eingreift.

21. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 20, wobei der Verabreichungsweg ein Raum ist, der zwischen den Gewindegängen und der Innenfläche der Umhüllung ausgebildet ist, und wobei der flüssige, quellfähige osmotische Wirkstoff Flüssigkeit aus der Umgebung durch den semipermeablen Abschnitt aufnimmt, um die Abgabe des nützlichen Wirkstoffes (**44, 144, 244**) durch den Verabreichungsweg (**32, 132, 232**) zu bewirken.

22. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 20 oder Anspruch 21, wobei der Verabreichungsweg (**32, 132, 232**) aus einem Gewindegang in einer Außenfläche des Körpers gebildet ist.

23. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach einem der Ansprüche 13–22, wobei der Verabreichungsweg (**32, 132, 232**) eine Länge, einen Innenquerschnitt und eine Fläche hat, wobei die Länge, der Innenquerschnitt und die Fläche dazu geeignet sind, eine durchschnittliche lineare Geschwindigkeit des nützlichen Wirkstoffes, der durch den Verabreichungsweg (**32, 132, 232**) abgegeben wird, zu steuern.

24. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach einem der Ansprüche 13–23, wobei die Länge, der Innenquerschnitt und die Fläche des Verabreichungsweges eine derart vorgegebene Größe haben, dass die durchschnittliche lineare Geschwindigkeit des nützlichen Wirkstoffes, der durch den Verabreichungsweg (**32, 132, 232**) abgegeben wird, größer ist als ein linearer nach innen gerichteter Fluss einer Flüssigkeit aus einer Anwendungsumgebung hinein in den Verabreichungsweg.

25. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach einem der Ansprüche 13–24, wobei der semipermeable Abschnitt ein semipermeabler Stöpsel (**48, 148, 248**) ist, der zumindest teilweise in die zweite

Öffnung der Umhüllung eingefügt ist.

26. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach einem der Ansprüche 13–25, ferner umfassend ein Unterteilungselement (**46, 146, 246**), das in der Umhüllung und zwischen dem nützlichen Wirkstoff und dem osmotischen Wirkstoff angeordnet ist.

27. Osmotisches Verabreichungssystem (**40, 140, 240**) nach Anspruch 26, wobei das Unterteilungselement (**46, 146, 246**) ein beweglicher Kolben ist.

28. Verfahren zum Zusammensetzen eines osmotischen Verabreichungssystems (**40, 140, 240**), das eine Umhüllung (**42, 142, 242**) hat, wobei die Umhüllung eine Öffnung hat und das osmotische Verabreichungssystem einen semipermeablen Abschnitt hat, wobei das Verfahren aus den Schritten besteht:

Positionieren eines osmotischen Wirkstoffes (**47, 147, 247**) in einem Inneren der Umhüllung, zumindest teilweises Einsetzen eines Flussregulierungskörpers (**20, 120, 220**) eines osmotischen Verabreichungssystems in der Öffnung der Umhüllung, um die Öffnung zumindest teilweise abzudichten, und Zuführen eines nützlichen Wirkstoffes (**44, 144, 244**) in die Umhüllung durch ein Einfüllloch (**22**) in dem Flussregulierungskörper.

29. Verfahren nach Anspruch 28, ferner umfassend den Schritt des Abdichtens des Einfüllloches (**22**).

30. Verfahren nach Anspruch 28 oder Anspruch 29, ferner umfassend den Schritt des Entlüftens des Inneren der Umhüllung durch ein zusätzliches Loch in dem Flussregulierungskörper, um die Gasmenge in der Umhüllung zu reduzieren.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 28–30, wobei der Schritt des Zuführens des nützlichen Wirkstoffes (**44, 144, 244**) in die Umhüllung durch das Einfüllloch (**22**) entweder mit einer Pipette oder einer Spritze erreicht wird.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 28–31, ferner umfassend den Schritt des Einsetzens eines semipermeablen Stöpsels (**48, 148, 248**) in eine zweite Öffnung der Umhüllung.

33. Verfahren nach Anspruch 30, ferner umfassend den Schritt des Abdichtens des zusätzlichen Loches.

34. Verfahren nach Anspruch 29, wobei das Einfüllloch mit einer Kappe (**26**) abgedichtet wird.

35. Verfahren nach Anspruch 28, ferner umfassend den Schritt des Entlüftens des Inneren der Umhüllung durch das Einfüllloch (**22**) in dem Flussregulierungskörper, während der nützliche Wirkstoff (**44, 144, 244**) der Umhüllung zugeführt wird, um eine Gasmenge innerhalb der Umhüllung zu reduzieren.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 28–35, ferner umfassend den Schritt des Erzeugens eines Vakuums angrenzend an den Flussregulierungskörper, um eine Gasmenge innerhalb des osmotischen Verabreichungssystems (**40, 140, 240**) zu reduzieren.

37. Verfahren nach Anspruch 28, ferner umfassend den Schritt des Abdichtens eines Inneren des Loches gegenüber der Umgebung.

38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei das Loch mit einem Stopfen (**170, 270**) abgedichtet wird.

39. Verfahren nach Anspruch 28, ferner umfassend den Schritt des Anbringens von Schutzmitteln an dem eingesetzten Flussregulierungskörper, um zu verhindern, dass eine außerhalb des osmotischen Verabreichungssystems befindliche Flüssigkeit in das Innere des osmotischen Verabreichungssystems eintritt, wobei die Schutzmittel ermöglichen, dass der nützliche Wirkstoff aus dem osmotischen Verabreichungssystem in eine Umgebung austritt.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

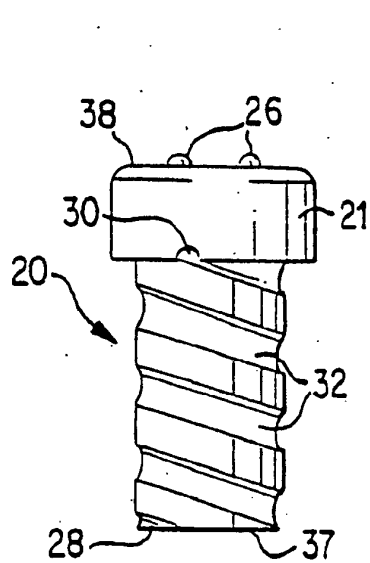


FIG. 1

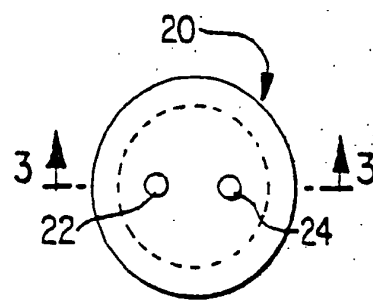


FIG. 2

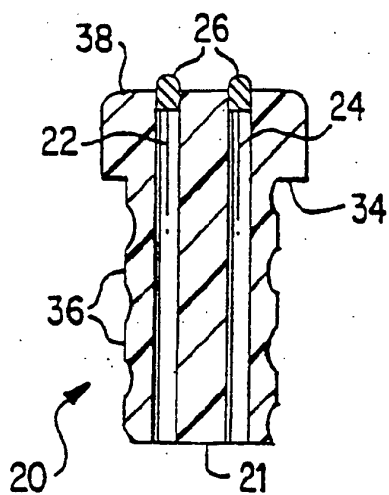


FIG. 3

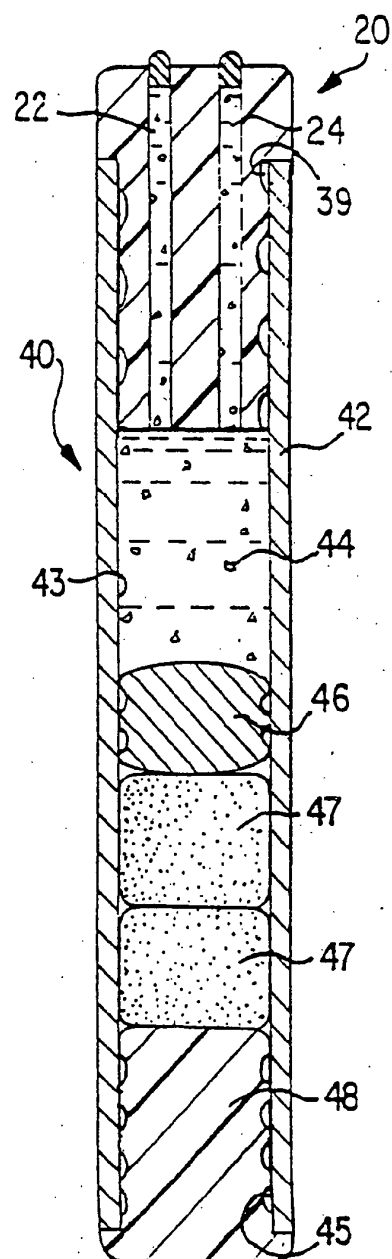


FIG. 4

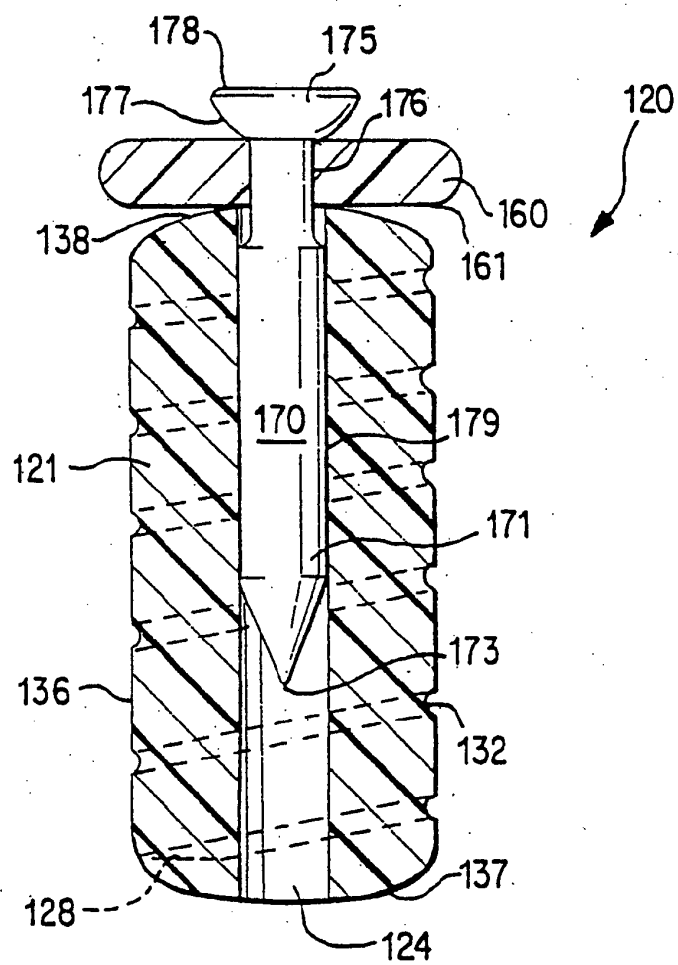


FIG. 6

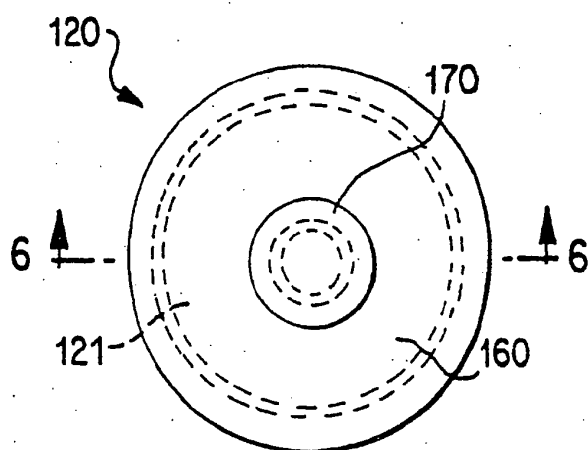


FIG. 5

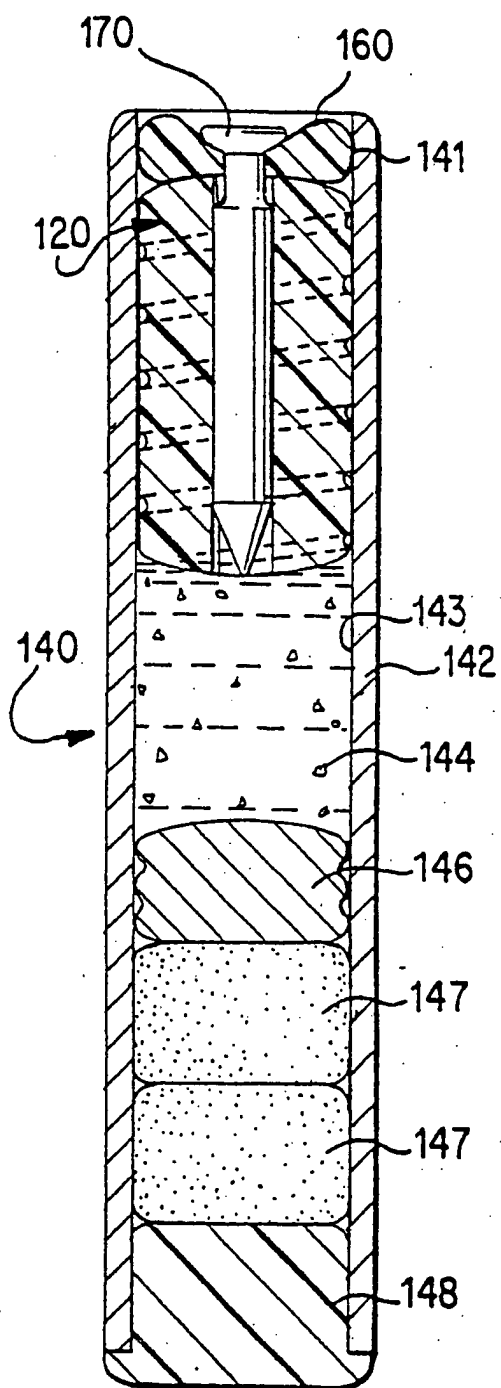


FIG. 7

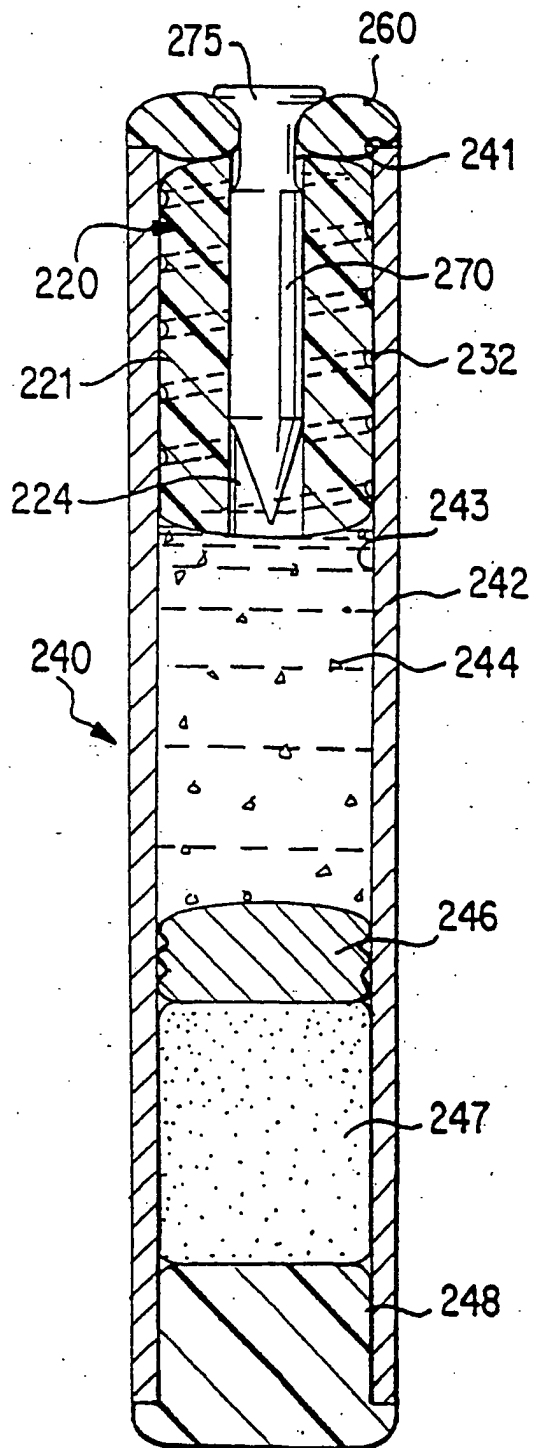


FIG. 8

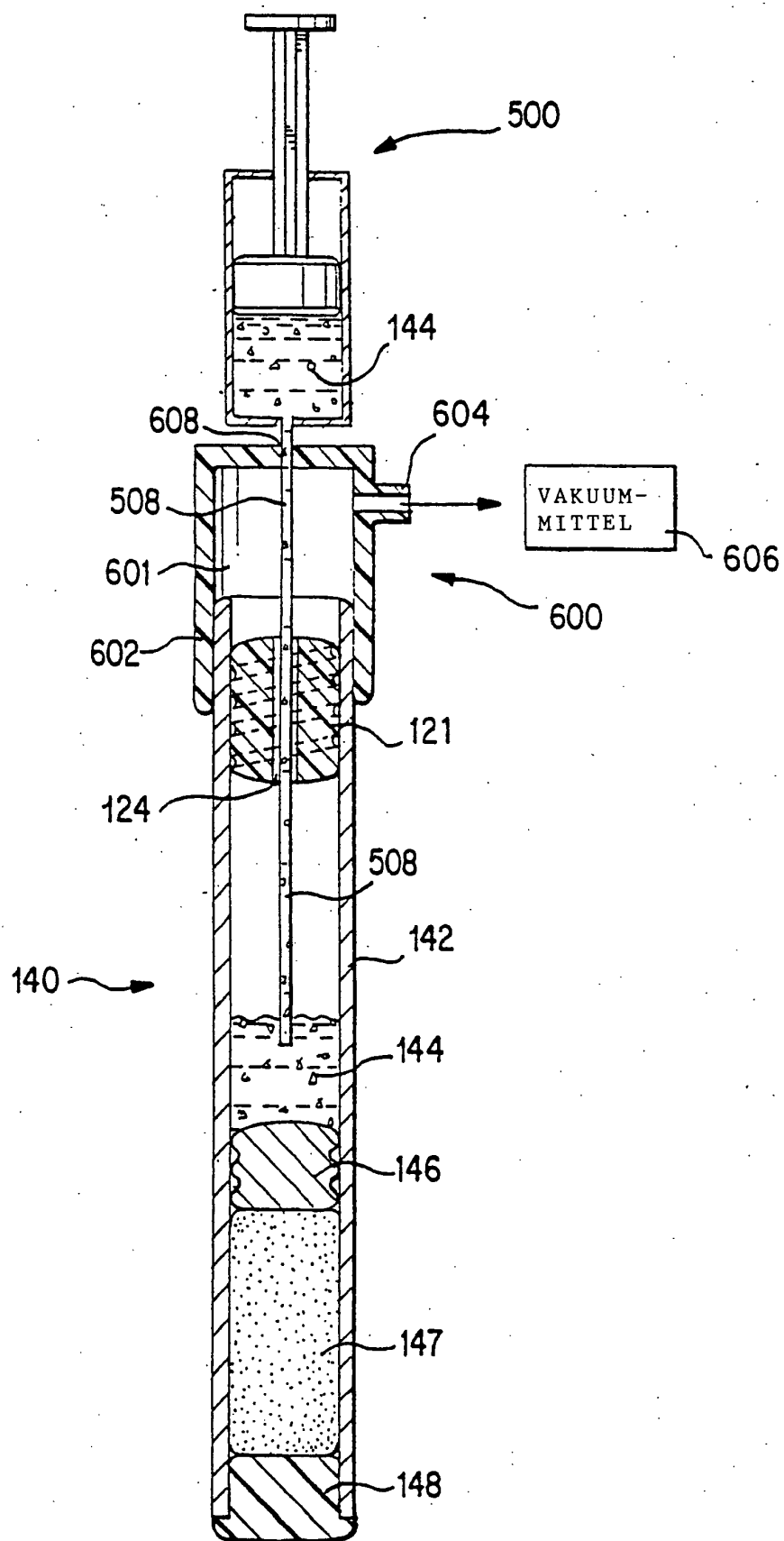


FIG. 9