

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權

美國 2000年02月04日 60/180,395 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

1. 發明範圍

本發明係關於滲透驅動流體分散器和用於滲透驅動分散器之塗料組合物之改良和變更。

2. 相關技藝說明

滲透驅動分散器描述於普通擁有美國專利第3,760,984號和第4,320,758號，其全部內容均併於本文，以供參考。於此等專利和本發明描述之小型滲透泵為滲透驅動分散器，適用作為對動物和人類給藥之治療系統。泵之基本元件為，容納填充藥物之內部撓性袋；封包該袋之滲透有效溶質組合物(如無機鹽)之中間層；使水滲透以及封包滲透有效溶質組合物和經封包袋二者之外部定型薄膜；及與袋內輸通之填料/卸料口。

在操作中，該袋經由填料/卸料口以藥物填充，並置於水性環境，如體腔或體組織。滲透有效溶質自環境吸收水分，通過薄膜進入內部撓性袋和薄膜間之空間。由於袋為撓性、薄膜為剛性，所吸收水分增大薄膜和袋間之空間，對袋發揮向內擠壓壓力，由之通過填料/卸料口將藥物置換出袋。

上述泵的一個缺點為，在內袋和外部薄膜間之密封區域傾向於出現裂紋。該傾向表明，在用溶劑-聚合物混合物形成外部隔膜時，聚合物相對不溶。

然而，使用此等溶劑因為其安全性和廢物處理關係非常理想。在內袋開口端間之接合區域內之外隔膜形成裂縫導

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

致泵效能降低或完全喪失，這可由減小流速或流速不定或沒有流量得到證明。本發明提出減小或消除該缺點。

發明概述

一方面，本發明包括改良小型滲透泵。本發明之泵分散器包括，(i)適合包含欲分散流體之內部撓性容器，該內袋具有一開口端，(ii)至少部分包封該袋之滲透有效溶質組合物之中間層，(iii)包封該滲透有效溶質組合物之層之外部定型薄膜，該隔膜至少部分透水，(iv)自袋內至分散器外部延伸之通口，流體可通過該通口進入該袋及自該袋分散，和(v)用於與內袋開口端密封結合之蓋。其改良之處包括將內袋開口端修改為具有弓形邊緣。

另一方面，本發明包括改良塗料組合物，自該塗料組合物可形成外部定型薄膜。該塗料組合物可為聚合物與丙酮或以丙酮為基礎之溶劑混合物之混合物。此等塗料組合物不僅用於本文所述之滲透驅動裝置，而且用於項在專利和技術文獻中描述之其它滲透驅動藥物輸送系統。

因此，本發明在其它方面包括一種塗料組合物，該塗料組合物包括(i)選自由乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、聚甲基丙烯酸甲酯、其混合物及前述化合物與乙基纖維素之混合物組成之群之聚合物，(ii)選自由丙酮、丙酮和水之混合物以及丙酮和具1-8個碳原子低碳烷醇之混合物組成之群之溶劑，及視情形選用之一種或多種選自由增塑劑和流通增強劑組成之群之添加劑之混合物。該低碳烷醇可為直鏈或分枝鏈，其代表性示例為醇，如甲醇、乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

醇、異丙醇及類似醇。丙醇在溶劑中之濃度一般為至少80體積%，溶劑中之聚合物濃度係於1-15%(重量/體積)之間。本發明之塗料組合物一般用於形成顯示1-60立方厘米·密耳/厘米²·小時(cc·mil/cm²·hr)透水速率之半透膜。

在閱讀本發明之以下詳述及有關附圖後，將更完全理解本發明之此等及其它目的。

繪圖簡述

圖1為本發明滲透泵分散器一個具體實施例之正視、拆開截面圖；

圖2為圖1泵分散器之放大截面圖；

圖3為圖1分散器內袋之放大截面圖；

圖4為先前技藝內袋之放大截面圖；

圖5為圖1分散器之流量調節器之放大、上平面圖；

圖6為本發明分散器另一個具體實施例之正視、拆開部分截面圖；

圖7為圖6分散器之放大截面圖；及

圖8為一條形圖表，其顯示自本發明泵(帶點條形區域)和先前技藝泵(具劃線之條形區域)之流體釋放速率，以微升/小時表示。

發明詳述

圖1和圖2圖示滲透驅動分散器，總體指定為10。分散器10之基本元件為外部定型半透膜12、滲透有效溶質之中間層13、內部撓性容器14、插塞15及流量調節器(總

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(4)

體指定為16)。

容器14可作為袋形成，用於容納流體組合物，如活性劑組合物17(最佳示於圖2，以流體形式)。在本文中，"活性劑"指能夠被分散產生預定有益及有用結果之化合物或化合物之混合物。示例性活性劑列述於普通擁有美國專利第4,320,758號第2欄(Col.)第24-37行，其內容併於本文，以供參考。"袋"指具閉合端和開口端之任何適用容器，如下詳述。

作為流體適用容器，袋14應大體上不透治療組合物，且與治療組合物相容。"相容"指袋不受組合物腐蝕、溶解或其它有害影響。同時，當組合物為藥物或類似物時，該組合物不應有意義被袋污染，如自成袋材料提取浸出物。袋14可用能夠形成薄片之彈性體組合物製造。袋組合物之彈性體性能和袋厚度應使在對袋外部施力時，袋易於向內塌陷。此等彈性體組合物揭示於普通擁有美國專利第3,760,984號第5欄40行至第7欄37行，及普通擁有加拿大專利第949,513號第10頁28行至第11頁7行，其揭示內均以參考方式併於本文。

袋14係經伸長，一般為圓筒形，且在其端18閉合及相反端19開口。本發明之重要特徵為，在袋之開口端19之邊緣20為弓形，最佳見於圖3內袋之拆開視圖。邊緣20之曲率可選擇性變化，只要邊緣不形成銳點，而圖4所示先前技藝袋之邊緣21具有90°角。弓形邊緣有意義減少外部薄膜12內出現裂紋或裂縫。因此，在本發明之較佳具體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

實施例中，內袋之邊緣20為 90° 以外之角度，在一較佳具體實施例中，其具有小於 90° 之角度。就曲率半徑而言，在本發明之較佳具體實施例中，邊緣20具有大於0.01英寸(0.254毫米)之曲率半徑，具大於0.02英寸(0.508毫米)之曲率半徑更佳。邊緣之曲率半徑上限不太關鍵，如上所示，因為重要特徵為邊緣具有曲率和高度彎曲邊緣，因而，高曲率半徑亦助於減少裂縫出現。該裝置可在有關邊緣之曲率半徑在0.08英寸(2.03毫米)至0.09英寸(2.29毫米)時製造。因而在一個具體實施例中涵蓋具0.01-0.09英寸(0.254-2.29毫米)曲率半徑邊緣之裝置，曲率半徑更佳在0.01至0.08英寸(0.254-2.03毫米)之間，0.01-0.07英寸(0.254-1.78毫米)更佳。

現在回到圖1和圖2，袋14部分由滲透有效溶質組合物之層13包封，使得接近開口端19之袋14外部之區域22不被層13覆蓋。層13之用途為，越過薄膜12將水吸入袋14外部和薄膜12內表面間之空間，即由層13佔據之空間。可用於形成層13之滲透有效溶質組合物揭示於美國專利第3,760,984號第7欄38行至8欄2行和加拿大專利第949,513號第18頁22-27行和美國專利第4,320,758號第3欄2行至38行，其揭示內容均以參考方式併於本文。

溶質層13依次由外薄膜12封包。薄膜12亦覆蓋區域22，與之形成流體密封封閉。薄膜12可至少部分使水透過。較佳全部薄膜12可使水透過。薄膜12不能使滲透有效溶質組合物透過。薄膜12亦形狀固定，即，在層13吸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明(6)

水使其內表面和袋14外部間之空間產生水靜壓時，具有足夠剛性，大體不變形。薄膜12之厚度和組合物影響溶質層13通過其吸水之速率。能夠用於生成此等之薄膜和組合物揭示於美國專利第3,760,984號第4欄53行至第5欄39行和加拿大專利第949,513號第9頁24行至第10頁27行，其揭示內容項以參考方式併於本文。但較佳薄膜為用乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、和聚丙烯酸甲酯經單獨或彼此混合且沈積出以丙酮為基礎之溶劑系統生成之薄膜，且視情形使用乙基纖維素、其生成在後詳述。此等較佳薄膜不僅用於本文所述之滲透驅動泵，而且普遍用於利用半透膜之為先前技藝上所知之滲透系統。

應瞭解，若需要，外部薄膜12可包含給予該薄膜撓性之增塑劑。增塑劑為熟諳此藝者所熟悉，其包括(例如)檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯和普拉體(polaxamers)[商標名PLURONIC，新澤西州，蒙特奧利，BASF公司產品(BASF Corp., Mt. Olive, NJ)]。給予薄膜撓性和伸長性能、使薄膜產生較低至無脆性及提供抗撕裂強久度之其它材料包括(鄰)苯二甲酸酯增塑劑，如鄰苯二甲酸二苄酯、鄰苯二甲酸二己酯、鄰苯二甲酸丁·辛酯、6至11個碳原子直鏈之鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸二異壬酯、鄰苯二甲酸二異癸酯及類似物。增塑劑包括非(鄰)苯二甲酸酯類、如甘油三乙酸酯、壬二酸二辛酯、環氧化樹脂酸酯(tallate)、1,2,4-苯三酸三異辛酯、1,2,4-苯三酸三異壬酯、蔗糖乙酸異丁酸酯、環氧化大豆油及類似物。加入時，增塑劑在薄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(7)

膜中之用量為約0.01重量%至20重量%。

外薄膜亦包含流通量調節劑。流通量調節劑為一種助於調節流體透過性或通過薄膜流通量之添加化合物。流通量調節劑可為流通量增強劑或減低劑。可預選該劑，以增加或減小液體流通量。使流體(如水)透過明顯增加之調節劑通常實質為親水性、而使流體(如水)透過明顯減少者實質為疏水性。薄膜中加入時，調節劑在薄膜中之量一般自約0.01重量%至20重量%或更高。在一個具體實施例中，增加流通量之流通量調節劑包括多元醇、聚亞烷基二醇、聚亞烷基二醇、亞烷基二醇之聚酯及類似物。典型流通量增強劑包括，聚乙二醇300, 400, 600, 1500, 4000, 6000及類似物；低分子量二醇，如聚丙二醇、聚丁二醇和聚戊二醇；聚烷二醇，如聚(1,3-丙二醇)、聚(1,4-丁二醇)、聚(1,6-己二醇)及類似物；脂系二醇，如1,3-丁二醇、1,4-五亞甲基二醇、1,4-六亞甲基二醇及類似物；烷三醇，如甘油、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇、1,3,6-己三醇及類似物；酯，如乙二醇二丙酸酯；乙二醇丁酸酯、丁二醇二丙酸醇、甘油乙酸酯及類似物。代表性流通量減小劑包括用烷基或烷氧基或烷基和烷氧基二者取代之(鄰)苯二甲酸酯，如鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲氧基乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯和鄰苯二甲酸二(2-乙基己酯)、鄰苯二甲酸芳酯(如三苯基鄰苯二甲酸酯)和鄰苯二甲酸丁·苄酯；不溶鹽，如硫酸鈣、硫酸鋇、磷酸鈣和類似物。不溶性氧化物，如氧化鈦；粉末、顆粒和類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

似形態之聚合物，如聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯和聚砜；酯，如用長鏈烷基酯化之檸檬酸酯；惰性和大體不透水之填料；與以纖維素為基礎之成壁材料相容之樹脂及類似物。

插塞15填入袋14之開口袋19。插塞15一般為圓柱形，且與區域22長度接近。插塞15外部和與之接觸之袋14之部分內表面形成流體密封封閉。插塞15具有完全通過其延伸之軸向、中央穿孔23。穿孔23對袋14內部提供通路，用於以組合物劑17填充袋14。穿孔23亦適於接收流量調節器16。插塞15可用製造撓性袋14之相同材料製造；但插塞15之大小應使其大體不可彎曲。

流量調節器16提供自袋14內部至分散器10外部之通道，組合物17由該通道自分散器10排出。流量調節器包括導管(剛性圓筒形管24)和頭或帽25。管24和頭25可分別用適合塑料或金屬製造。管24之外徑接近等於穿孔23之直徑，使管24可通過穿孔23插入袋14，令管24在穿孔23內緊貼，以用插塞15形成基本流體密封封閉。管24之長度應使其伸入袋14，達到袋14內部長度(即，自端18內側至插塞15內端之距離)至少約50%。管24較佳大體全部伸入袋內(85%至95%)，而非該長度全部。管24內徑與管24長度相關，使得組合物17不通過管24發生大體擴散流。事實上，管24為對組合物17流動提供阻力由之減少或消除組合物17自分散器11出口大量損失之毛細管。雖然未在圖中顯示，但管24可自頭25外部向外伸出，以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

為導管或其它分散裝置提供連接位置。頭25較佳為半球形，並具有近似於分散器10外徑之直徑。頭25亦具有接收管24之直徑穿孔26。如圖2所示，頭25之平坦側與插塞15頂部和袋14頂部邊緣相對安置。因此，頭25之球形表面提供與袋-溶質層-薄膜裝備外表面對直之光滑平鈍表面，該平鈍和對直在將該分散器用作對動物和人類給藥之埋植體時非常理想。

現在參考圖5，頭25在橫切穿孔26之球形表面具有3個徑向等間隔溝槽27。管24外端自頭25之球形表面輕輕插入(圖2)，因而溝槽27充當流動通道，使組合物17自管24外端流出。

圖6和圖7顯示本發明另一個具體實施例之滲透分散器。圖6和圖7之分散器總體指定為30，接近於同於於圖1和圖2之分散器10，且具同樣數字者元件相似。分散器30與分散器10之不同之處在於內袋14、流量調節器16和插塞15之設計，現在加以描述。

袋14係經伸長，一般為圓筒形，且在其端18閉合，在相反端19開口。如以上對分散器10所述，在開口端19之邊緣20為光滑彎曲表面。袋14之壁在32處向外增厚，形成臺肩34。如圖7所示，低於臺肩34之袋14之外部部分由袖套13包封，其壁接近和臺肩34同寬。袖套13由外部薄膜12包封。薄膜12亦覆蓋高於臺肩34之部分袋14之外部，及覆蓋弓形邊緣20，以在該區域形成流體密封。

插塞15填入袋14之開口端19。插塞15一般為圓柱形，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

且近似與高於臺肩34之袋14之增厚部分等長。插塞15之外部和與之接觸之袋14之部分內表面形成流體密封。插塞15具有完全通過其延伸之軸向中央穿孔35。穿孔35提供至袋14內部之通道，用於以活性劑組合物17填充袋14。穿孔35亦用於接收流量調節器16、插塞15較佳在內(底)端37具有半球形凹穴36。在端37存在此等凹穴或凹度減小在用組合物17填充袋14時袋14內截留空氣之可能性。所述有關分散器10之插塞一般為圓柱形，其內端以90°角結合袋壁。袋填充期間，流體由於其高表面張力具有一種自然趨向，在接近袋壁頂部開始形成彎曲表面，並連續達到填料/卸料口。該曲度導致在袋壁和插塞之交叉處產生空氣泡。分散器30之插塞具有半球形凹低表面，彎曲到大體與填料期間由藥物溶液表面張力形成之弧配合。如此將由於空氣截留不能被填充之分散器容積自近似15%減小至小於2%至3%。

流量調節器16提供自袋14內部至分散器30外部之通道，組合物17藉該通道自分散器30排出。流量調節器16包括導管(剛性圓筒形管38)和圓頂形頭39。管38和頭39可用適合塑料或金屬製造。頭39具有接受管38之車絲端42之軸向車絲穿孔40。如圖6和圖7所示，端42自頭39之球形表面向外延伸，以提供結合外部導管(未顯示)之部位，在此情況下用分散器30對遠距離位置給予組合物17。管38之外徑近似等同於穿孔35之直徑，使管38可通過穿孔35插入袋14，令管38在穿孔35內緊貼安置，以用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (11)

插塞15形成基本流體密封封閉。頭39具有略小於插塞15外徑之直徑，且如圖7所示，頭39之平坦側與插塞15頂部相對安置。

分散器30亦可包括流量調節帽44，用於在沒有外部導管連接使用分散器30時覆蓋管38之伸出端42。帽44為弦月狀，且具有接收端42之軸向車絲穿孔46。其凹陷下側35之曲度與頭39之上表面凸度相配，使前者緊密配合後者，如圖7所示。帽44之外徑與薄膜12之外徑相同。因而，帽44之半球形外部提供與薄膜12外表面對齊之光滑、平鈍表面。

可如下製造和裝配上述分散器之組件。具弓形上部邊緣之內部撓性袋可用適合聚合物組合物由已知技術注射模塑。然後將該袋置於支撐裝置上(如心軸)，並在適合懸浮介質中製備滲透有效溶質之懸浮液。然後以介入乾燥期反覆將所支撐袋浸入該懸浮液至所需深度，直至形成所需厚度之滲透溶質層。

然後製備薄膜材料之溶液，以介入乾燥期將所支撐經溶質塗覆之袋反覆浸入溶液至恰高於袋14頂部邊緣之深度，直至形成所需厚度之外薄膜。外薄膜可用以纖維素為基礎之聚合物製備，如乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素和三乙酸纖維素。可利用之其它聚合物包括丙烯酸系聚合物，如聚甲基丙烯酸甲酯。該聚合物可單獨使用或作為彼此之混合物使用。亦可將乙基纖維素加至該聚合物或聚合物之混合物，以對薄膜塗層即刻提供較佳聚合性基底。纖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

纖維素聚合物以不同程度溶於各種溶劑。例如，乙酸丁酸纖維素和三乙酸纖維素易溶於二氯甲烷。但由於調節器和安全原因，使用該溶劑不佳。纖維素溶於丙酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二氯甲烷和異丙醇之混合物、丙酮和水之混合物以及甲醇和乙醇與乙酸乙酯之混合物。較佳溶劑為丙酮、丙酮和水以及丙酮和具1-8個碳原子之低碳烷醇。代表性醇包括甲醇、乙醇、異丙醇和類似醇。

雖然出於安全原因二氯甲烷不為較佳溶劑，但具有用二氯甲烷以外溶劑製備之以纖維素為基礎之聚合物外部薄膜之裝置易於在所述裝置之尖銳邊緣區域出現裂縫。但根據本發明一個方面我們驚訝發現，當內袋開口端和/或配合密封開口端之帽具有弓形邊緣特徵時可避免此類問題。以此方式，可製備具有用二氯甲烷以外溶劑(如丙酮和以丙酮為基礎之溶劑系統)製備之以纖維素為基礎或丙烯酸系聚合物之外部薄膜之滿意裝置。

然後移出心軸，將可由已知技術注射模塑之插塞膠黏入袋之開口端。如果頭為金屬，則可由已知技術機械加工，如果用合成聚合物製造，可由已知技術注射模塑。毛細管端可由壓入配合、膠黏或已知其它技術固定在穿孔內。

或者，可在將薄膜材料之溶液塗於密封內袋表面及由之包封聚合物組合物之前將插塞膠黏入袋之開口端。塗覆由技藝上已知之方法完成，如盤塗(pan coating)或流化噴塗。

分散器可用流體經由插塞內之穿孔填充。例如，可將裝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

有流體之注射器針通過穿孔插入，將注射器內容物注入袋中。為保證得到預定流體泵輸速率，理想用流體完全填充。將袋填充後，將流量調節器之管通過穿孔插至圖示位置。管充當毛細管作用，並阻止流體自分散器損失，即使經過相當運動或尖端上側朝下。

分散器以下述方式工作。一旦使之置入水性環境，如體腔或體組織、滲透層即通過外薄膜自環境吸收水分，其速率決定於滲透有效溶質之滲透活度、滲透反映系數、組合物、厚度及外薄膜之面積。所吸收水分導致增加外薄膜內表面和內袋外部間之空間體積(該空間初始由滲透層佔據)。由於外薄膜形狀固定，所吸收水對流體袋外部產生水壓，將袋向內擠壓。該擠壓力強制流體通過管流出分散器。填充期間袋內截留之氣泡依分散器態勢傾向相鄰位於插塞內端或袋之內表面。因此，此等氣泡不可能阻塞管入口和中斷或阻礙流體流動通過。

較佳薄膜為以乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素和聚丙烯酸甲酯單獨或彼此之混合物與選用之乙基纖維素沈積出以丙酮為基礎之溶劑系統生成之薄膜。已經發現，用於製備本文所裝置外薄膜之聚合物-溶劑組合物亦用於其它使用半透膜之滲透裝置和系統。例如，代表性滲透裝置和系統描述於美國專利第4,503,030號、第4,519,801號、第4,522,625號、第4,553,973號、第4,576,604號、第4,578,075號、第4,627,850號、第4,777,049號、第4,783,337號、第4,863,744號、第4,940,465號、第4,946,687號、第4,948,592

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

號、第 5,019,396 號、第 5,208,037 號、第 5,232,705 號、第 5,324,280 號和第 5,413,572 號，各專利均併於，以供參考。

乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素和聚甲基丙烯酸甲酯可單獨使用，或作為彼此之混合物使用。亦可將乙基纖維素加至聚合物或聚合物之混合物，以對用聚合物和溶劑之組合物將聚合物沈積於滲透系統生成之薄膜即刻提供較佳聚合基底。較佳溶劑為丙酮、丙酮和水以及丙酮和具 1-8 個碳原子之低級烷醇。代表性醇包括甲醇、乙醇、異丙醇及類似物。可視情況將一種或多種選自由增塑劑和流通增強劑組成之群之添加劑加至該塗料組合物，如本文先前所述。低碳烷醇可為直鏈或支鏈，其代表性示例如甲醇、乙醇、異丙醇及類似者。通常，丙酮在溶劑中之濃度為至少 80 體積%，更經常為約 90%。溶劑中聚合物濃度係介於 1-15% (重量/體積) 之間，可於 1%-10% (重量/體積) 範圍之間變化，通常為 1%-5% (重量/體積)。本發明之塗料組合物一般用於形成顯示 1-60 立方厘米·密耳/厘米²·小時 (通常 3-40 立方厘米·密耳/厘米²·小時) 透水速率 (如 $K_{II} \times 10^{-3}$) 之半透膜塗層，透水速率用氯化鈉由標準方法檢測。該塗層可由習知方法沈積於滲透核心上，如盤塗法。對於本文所述特定裝置，該塗層可佔經滲透有效溶質塗覆之袋重量 10-80 重量%。對於如前述專利所述之更一般滲透系統，塗層一般佔雙層藥物/推進組合物核 1-50 重量%，更經常為 1-30%。對於適合每日一次給藥之一般滲透藥物系統，本發明之塗層組成物用經塗覆外薄膜提供劑量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

形式，其具有0-4小時啓動時間，並可經20或更多小時輸送約90%藥物。對於意欲一日兩次給藥之持續釋放用藥形式，用本發明塗層組合物形成之薄膜允許0-2小時之啓動時間。

製備本發明塗層組合物之特別適用聚合物為乙酸丁酸纖維素聚合物，該聚合物具有自約2%-30%之乙醯基含量、約17%-52%丁醯基含量和約1%-5%之羥基含量，其數均分子量自20,000-60,000範圍變化。此等聚合物可自田納西州，京斯浦，依斯曼化學公司(Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee)在品級名稱CAB-171、-321、-381、-500、-531、-551和-553下獲得。乙酸丙酸纖維素自同一公司獲得，其具有0.6%-2.5%之乙醯基含量、42.5-46%之丙醯基含量和1.8-5%之羥基含量以及15,000-75,000之數均分子量，其品級名稱為CAP-482和-504。

該塗層組合物可視情形包括增塑劑和流通調節劑，如前所述。

該塗層組合物可由習知步驟製備。將聚合物與選用之添加劑及所選擇溶劑系統混合，使之溶解成塗料溶液。然後由盤塗法或類似方法將該溶液塗至該滲透系統。使該經塗覆系統乾燥或在強制條件下乾燥，以生成封包該滲透系統或類似裝置之固態半透膜。

以下實例用於進一步例示上述分散器及其製品。該實例未以任何方式限制本發明。除非另外指明，百分數和份數均以重量計。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

實例 1

用彈性體苯乙烯-丁二烯共聚物(在商標 KRATON 2104 下銷售)以 176°C 、 3.5×10^3 千帕注射模塑圓筒形撓性袋(2.50 厘米長，4.01 毫米內徑和 4.62 毫米外徑)。該模系設計成能夠在各袋開口端形成具 0.047 英寸曲率半徑之弓形邊緣之袋。

如下製備各分散器所用之滲透袖套。在豪巴特(Hobart)混合機中經 20 分鐘低速整體混合 64.5 重量% NaCl、20 重量% 聚氧化乙烯(分子量 600,000)、15 重量% 20,000 分子量之聚乙二醇和 0.5 重量% 膠態 SiO_2 (在商標名 CABOSIL 下銷售)。將均勻粉末混合物壓製成能夠重力自流進入阿伯格(Arborg)注射模塑設備之 0.6 厘米片粒。用以 149°C 、 6.5×10^3 千帕注模之片製成滲透袖套(2.21 厘米長，4.87 毫米內徑，5.89 毫米外徑)。

注模製造 KRATON(商標)苯乙烯-丁二烯共聚物之圓柱形插塞。該插塞 0.5 厘米長，4.1 毫米外徑，其較低表面半球形凹至 1.37 毫米深度，且通過該插塞長度具有 0.76 毫米直徑之中央軸向穿孔。

將該圓筒形撓性袋浸入 KRATON(商標)苯乙烯-丁二烯共聚物之 15 重量% 環己烷溶液，並插入滲透性袖套。用該共聚物之 15 重量% 環己烷溶液之膠珠塗覆插塞之弓形表面，將插塞插入各袋之開口端。將 22 號規度針插入通過各插塞之穿孔，將經插塞之袋於 40°C 烘箱放置 2 小時。

由盤塗或沃斯特(Wurster)塗覆器對該分散器塗覆外部

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (17)

半透膜。該薄膜(塗料)為乙酸丁酸纖維素(在 Eastman Kodak 171-15 名義下銷售)之 4.5 重量% 丙酮溶液和 0.5% POLAXAMER 188(商標名 PLURONIC F68)。塗覆塗層達到 0.38 毫米厚度。然後將該分散器於 55°C 經烘箱乾燥約 5-10 天。

如下製備各分散器所用之流量調節器。將 21 號規度針切成 2.36 厘米長度。將各管段沿圓周開 15 個槽溝，且沿管一端等距相隔 0.3 毫米，使開槽距管一端開始 4.3 毫米距離。用苯乙烯丙烯腈共聚物圍繞自開槽端 3 毫米之管開槽部分插入模塑製帽。該帽為半球形 5.6 毫米直徑，具有 0.8 毫米直徑穿孔。半球形頂帽具有 6.5 毫米外徑，4.3 毫米長，底部半球形凹至 1.3 毫米深度，通過頂帽長度具有 0.8 毫米直徑穿孔，且用乙烯-乙酸乙烯酯共聚物注射模製造。將頂帽壓到管之 3 毫米開槽延伸部分。

用藍色染料填充該分散器，體外測定作為時間函數之釋放速率。先前技藝之釋放裝置用相同技術規範製備，但內袋在開口端邊緣形成 90° 角，如圖 4 之先前技藝裝置。兩種分散器之釋放分布圖顯示於圖 8 中，其中本發明之裝置由帶點條形區域代表，而先前技藝比較性裝置由用劃線填充之條形區域代表。可以看到，在內袋邊緣和外部薄膜之區域之密封出現裂紋導致減小先前技藝裝置之釋放速率。本發明之裝置在測試時間保持釋放速率。

實例 2

用乙酸丙酸纖維素作聚合物重覆前述步驟。該分散器之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

釋放分布令人滿意，且在密封區域沒有裂紋。

實例 3

用等量丙酮-水(90:10)、丙酮-甲醇(90:10)和丙酮-乙醇(90:10)代替實例 1 塗料溶液中之丙酮，而在其它方面重覆實例 1 之步驟。由其製備之裝置令人滿意，且在密封區域不存在裂紋。

雖然本發明用有關特殊具體實施例描述，但熟諳此藝者可明顯在不離開本發明下作出各種變化和修改。所有此等變化和修改均應認作為在由以下申請專利範圍界定之本發明主旨和範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

： 裝 訂 線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：滲透驅動流體分散器及組合物)

本發明係描述小型滲透泵及塗料組合物之改良。該分散泵包括由滲透層包圍之內部流體填充袋和外部半透膜。該內部袋係在袋開口端形成弓形邊緣，以阻止在該邊緣區域外部薄膜中形成裂縫。該塗料組合物包括在以丙酮為基礎之溶劑系統中之乙酸丁酸纖維素和乙酸丙酸纖維素聚合物，且視情形包含乙基纖維素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱："OSMOTICALLY-DRIVEN FLUID DISPENSER AND COMPOSITION")

Improvements in a mini-osmotic pump and coating compositions are described. The dispensing pump includes an inner fluid-filled bag encased by an osmotic layer and outer, semi-permeable membrane. The inner bag is formed with an arcuate edge at the open end of the bag to inhibit formation of fissures in the outer membrane in this edge region. The coating compositions include cellulose acetate butyrate and cellulose acetate propionate polymers in acetone based solvent systems, optionally including ethyl cellulose.

六、申請專利範圍

1. 一種分散器，其包括：
 - (i) 一種具閉合端和相反開口端之撓性容器；
 - (ii) 一種封包至少一部分該容器之滲透-有效溶質組合物；
 - (iii) 一種封包該滲透-有效溶質組合物之定形、半透膜；
 - (iv) 一種具有用於與容器開口端密封結合之表面之帽；
 - (v) 一種自容器內部延伸及通過該帽之通口；該容器具有在與帽密封表面結合處相鄰之開口端形成之弓形、外部邊緣。
2. 根據申請專利範圍第1項之分散器，其中該弓形邊緣具有介於0.01英寸(0.254毫米)和0.09英寸(2.29毫米)間之曲率半徑。
3. 根據申請專利範圍第2項之分散器，其中該弓形邊緣具有介於0.01英寸(0.254毫米)和0.08英寸(2.03毫米)間之曲率半徑。
4. 根據申請專利範圍第2項之分散器，其中該弓形邊緣具有介於0.01英寸(0.254毫米)和0.07英寸(1.78毫米)間之曲率半徑。
5. 根據申請專利範圍第1項之分散器，其中該半透膜包括選自由乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、聚甲基丙烯酸甲酯、其混合物以及任何前述化合物與乙基纖維素之混合物組成之群之聚合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 紮

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第5項之分散器，其中該聚合物係選自由乙酸丁酸纖維素及乙酸丁酸纖維素和乙基纖維素之混合物組成之群。
7. 根據申請專利範圍第5項之分散器，其中該聚合物係選自由乙酸丙酸纖維素及乙酸丙酸纖維素和乙基纖維素之混合物組成之群。
8. 一種塗料組合物，其包括(i)選自由乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、聚甲基丙烯酸甲酯、其混合物及任何前述者與乙基纖維素之混合物組成之群之聚合物，(ii)選自由丙酮、丙酮和水之混合物及丙酮和具1-8個碳原子低級烷醇之混合物組成之群之溶劑，和視情形選用之(iii)一種或多種選自由增塑劑和流通增強劑組成之群之添加劑之混合物。
9. 根據申請專利範圍第8項之組合物，其中該溶劑係選自由丙酮、丙酮和水之混合物、丙酮和甲醇之混合物以及丙酮和乙醇之混合物組成之群。
10. 根據申請專利範圍第9項之組合物，其中該丙酮在溶劑中之濃度為至少80體積%。
11. 根據申請專利範圍第10項之組合物，其中該丙酮在溶劑中之濃度為至少90體積%。
12. 根據申請專利範圍第8項之組合物，其中該溶劑中之聚合物濃度係於1-15%(重量/體積)之間。
13. 根據申請專利範圍第12項之組合物，其中該溶劑中之聚合物濃度係於2-8%(重量/體積)之間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 封

六、申請專利範圍

14. 根據申請專利範圍第8項之塗料組合物，其用於塗覆一種顯示介於1-60立方厘米·密耳/厘米²·小時透水速率之半透膜。
15. 根據申請專利範圍第9項之塗料組合物，其用於塗覆一種顯示介於3-45立方厘米·密耳/厘米²·小時透水速率之半透膜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

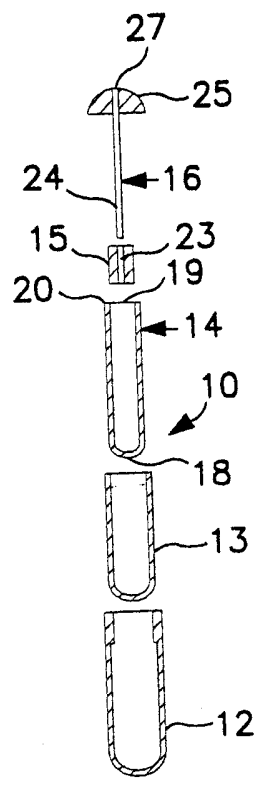


圖 1

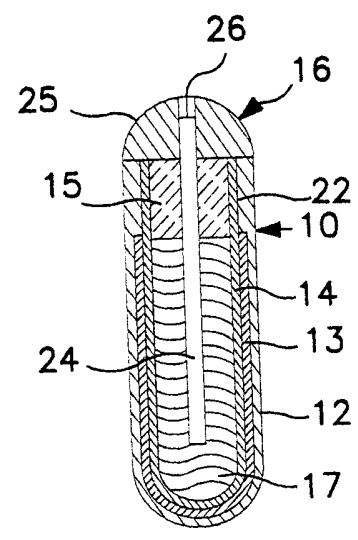


圖 2

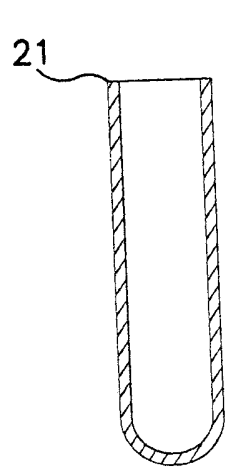


圖 4

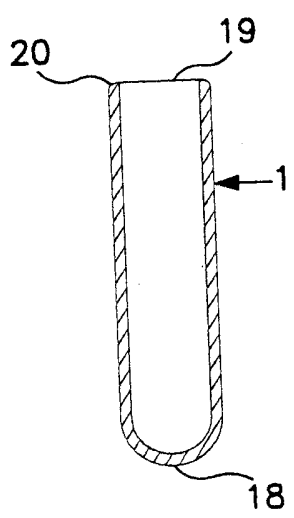


圖 3

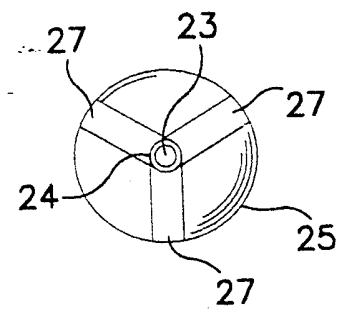


圖 5

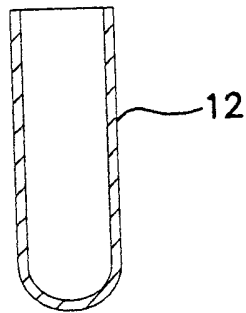
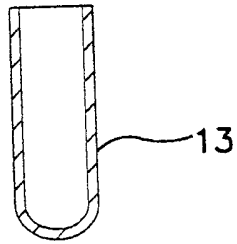
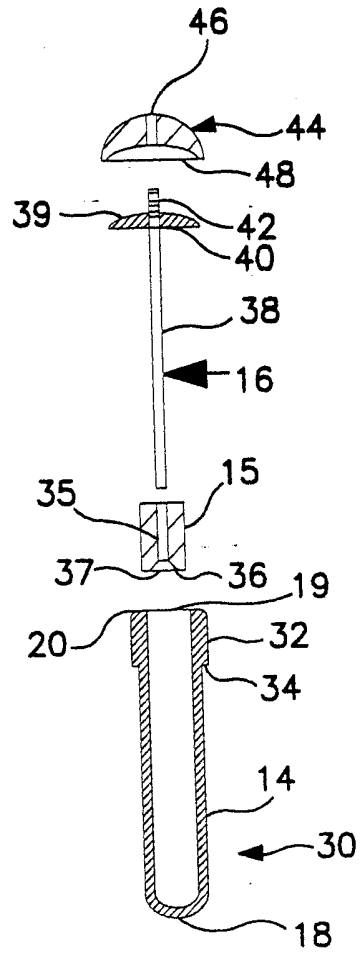


圖 6

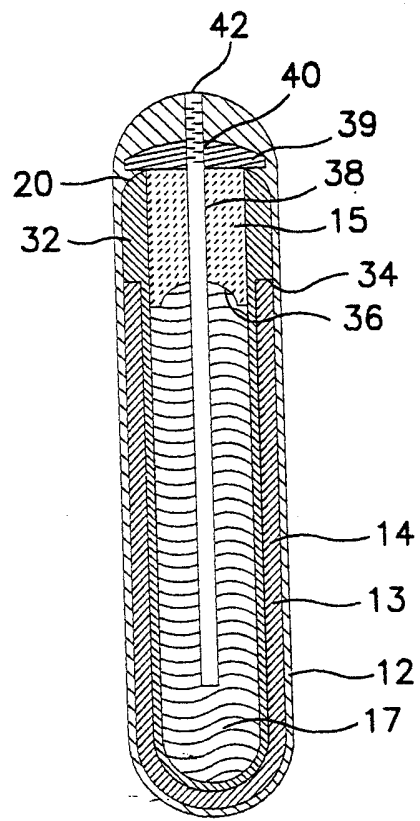


圖 7

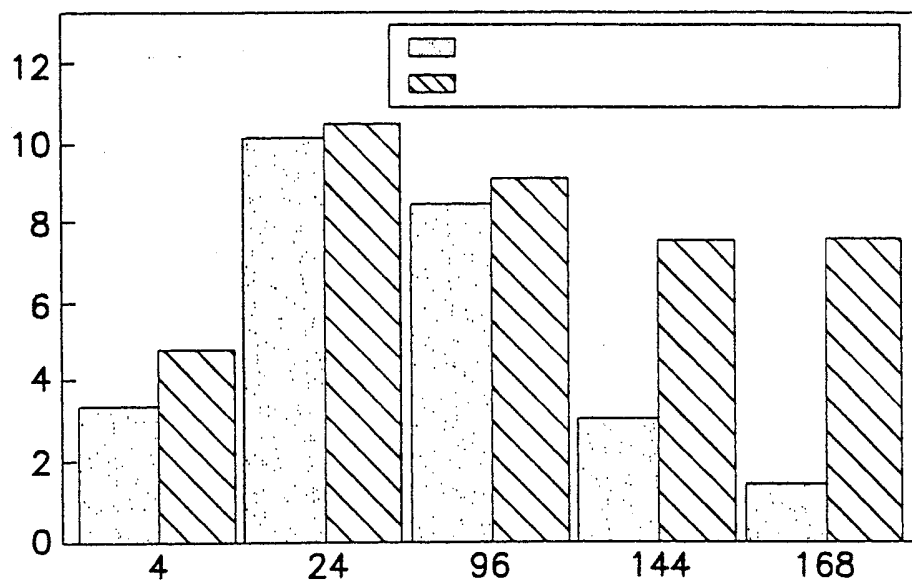


圖 8