



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480028496.8

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1859900A

[22] 申请日 2004.9.29

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所  
代理人 李华英

[21] 申请号 200480028496.8

[30] 优先权

[32] 2003.9.30 [33] US [31] 60/507,920

[86] 国际申请 PCT/US2004/031983 2004.9.29

[87] 国际公布 WO2005/032524 英 2005.4.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.30

[71] 申请人 阿尔萨公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 陈国华 R·A·艾尔  
S·劳滕巴赫

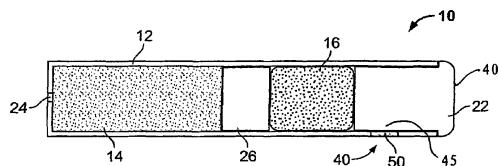
权利要求书 6 页 说明书 23 页 附图 3 页

## [54] 发明名称

具有递增释放特征的渗透压驱动的活性剂输送装置

## [57] 摘要

一方面，本发明涉及渗透泵，当所述渗透泵在工作环境中工作时，能自动提供活性剂的递增释放速度，并且可以设计成用于植入需要的动物或人对象体内。本发明的渗透泵包括容器，速率控制膜，可膨胀的渗透组合物，活性剂制剂和出口孔。一旦用在工作环境中，水通过速率控制膜，并且进入渗透组合物，它能导致渗透组合物膨胀，并且通过出口孔排出所述活性制剂，其速度与水通过速率控制膜的速度直接成正比。本发明的渗透泵使得通过速率控制膜的水流自动地增加，而不需要在施用之后操纵所述渗透泵。随着通过速率控制膜的水流的增加，从渗透泵中输送的活性剂的速度也成比例地增加。



1. 一种能自动提供活性剂的递增释放速度的渗透泵，包括：  
容器，在它的第一端具有开口，并且在它的第二端具有输送孔；  
速度控制部件，具有自动增强的流体渗透性，其至少一部分与所述容器的第一端连接；  
渗透组合物，它能以与流体通过速率控制部件的速度成正比的速度膨胀，所述渗透组合物位于所述容器内；和  
活性剂制剂，其与至少一个输送孔流体流通。
2. 如权利要求1的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有随时间增加的流体渗透速度。
3. 如权利要求1的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有最初的大体上恒定的流体渗透速度和第二递增的流体渗透速度。
4. 如权利要求1的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有最初的大体上恒定的流体渗透速度，第二递增的流体渗透速度，和第三大体上恒定的流体渗透速度。
5. 如权利要求4的渗透泵，其中，所述第三大体上恒定的流体渗透速度大于所述第一大体上恒定的流体渗透速度。
6. 如权利要求1的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有初始递增的流体渗透速度和第二大体上恒定的流体渗透速度。
7. 如权利要求1的渗透泵，其中，所述速率控制部件包括具有大体上恒定的流体渗透性的半渗透性材料和至少一种具有增强的流体渗透性的渗透性增强材料。
8. 如权利要求7的渗透泵，其中，所述至少一种渗透性增强材料被制造成使它的起始渗透性低于所述半渗透性材料的起始渗透性。
9. 如权利要求7的渗透泵，其中，所述至少一种渗透性增强材料被制造成使它的渗透性大于所述半渗透性材料的渗透性。
10. 如权利要求7的渗透泵，其中，所述半渗透性材料被制造以容纳一个或多个由渗透性增强材料制成的插入部件。

11. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述由渗透性增强材料制成的插入部件的大小和形状适合容纳在所述半透膜内形成的中空的内部。

12. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述速率控制部件包括具有至少一个由渗透性增强材料形成的层和至少一个由半渗透性材料形成的层的层状结构。

13. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述半渗透性材料选自下列一组：聚酯弹性体、纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚、水通量增强的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，以及它们的混合物。

14. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述渗透性增强材料选自下列一组：渗透剂、水溶性的材料、水可降解的材料和生物可降解的材料。

15. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述渗透性增强材料选自下列一组：硫酸镁、氯化镁、硫酸钠、氯化钠、硫酸锂、磷酸钠、磷酸钾、d-甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、尿素、琥珀酸镁、酒石酸、棉子糖、单糖、寡聚糖、多聚糖以及它们的混合物。

16. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述渗透性增强材料选自下列一组聚合物材料：生物可降解的聚交酯、聚乙交酯、聚己酸内酯、聚酐、聚原酸酯、聚二噁酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、聚氨基甲酸酯以及丙交酯和乙交酯的共聚物。

17. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述渗透性增强材料包括具有可水解的柔性链段的聚氨基甲酸酯。

18. 如权利要求 17 的渗透泵，其中，所述可水解的柔性链段选自下列一组：聚己酸内酯、聚己酸内酯与聚乳酸的共聚物、聚己酸内酯与聚乙醇酸的共聚物和聚己酸内酯与聚乙二醇的混合物。

19. 如权利要求 7 的渗透泵，其中，所述渗透性增强材料包括具有多孔材料和可降解的材料的基质材料。

20. 如权利要求 1 的渗透泵，还包括位于渗透组合物和活性剂制剂之间的活动活塞。

21. 如权利要求 1 的渗透泵，其中，所述渗透组合物选自渗透剂和渗透性聚合物。

22. 如权利要求 1 的渗透泵，其中，所述渗透组合物选自下列一组：渗透性片剂、粉末状材料和流动性凝胶材料。

23. 如权利要求 1 的渗透泵，还包括分布在渗透组合物里面或周围的填充物。

24. 如权利要求 1 的渗透泵，其中，速率控制部件的至少一部分被干涉配合在位于所述容器的第一端的开口中。

25. 如权利要求 1 的渗透泵，其中，速率控制部件的至少一部分黏结在所述容器的第一端上的开口中。

26. 如权利要求 1 的渗透泵，其中，所述速率控制部件的一部分最初用由在接触预期的操作环境时会降解或腐蚀的材料制成的塞子填充。

27. 一种能自动提供活性剂的递增释放速度的渗透泵，包括：

容器，具有位于第一端的开口，靠近第一端的壁的至少一个开口部分，以及位于第二端的至少一个输送孔；

速率控制部件，至少部分位于所述容器的开口中，并且覆盖所述壁的至少一个开口部分；

覆盖所述容器的至少一个开口部分的临时密封件；

邻近所述速率控制部件的渗透组合物；和

与所述输送孔流体连通的活性剂制剂。

28. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述临时密封件是用在接触操作环境中的流体时能够降解的材料制成的。

29. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述临时密封件是用能通过水解降解的材料制成的。

30. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述临时密封件是用能通过溶解降解的材料制成的。

31. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述临时密封件是用能通过腐蚀降解的材料制成的。

32. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有随时间而增加的流体渗透速度。

33. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有最初的大体上恒定的流体渗透速度和第二增加的流体渗透速度。

34. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有最初的大体上恒定的流体渗透速度，第二增加的流体渗透速度，和第三大体上恒定的流体渗透速度。

35. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件具有最初增加的流体渗透速度和第二大体上恒定的流体渗透速度。

36. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件包括具有随时间而增强的渗透性的半渗透性材料。

37. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件包括具有大体上恒定的流体渗透性的半渗透性材料和至少一种具有增强的流体渗透性的渗透性增强材料。

38. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述至少一种渗透性增强材料被制造成使它的起始渗透性低于所述半渗透性材料的起始渗透性。

39. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述至少一种渗透性增强材料被制造成使它的渗透性大于所述半渗透性材料的渗透性。

40. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述半渗透性材料被制造以容纳一个或多个由渗透性增强材料制成的插入部件。

41. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述由渗透性增强材料制成的插入部件的大小和形状能够容纳在所述半透膜内形成的中空的内部。

42. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述速率控制部件包括层状结构，其中，至少一层是由渗透性增强材料制成的，至少一层是由半渗透性材料制成的。

43. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述半渗透性材料选自下列一组：聚酯弹性体、纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚，水通量增强的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物以及它们的混合物。

44. 如权利要求 37 的渗透泵，其中，所述渗透性增强材料包括具有多孔材料和可降解的材料的基质材料。

45. 如权利要求 27 的渗透泵，还包括位于渗透组合物和活性剂制

剂之间的活动活塞。

46. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述渗透组合物选自渗透剂和渗透性聚合物。

47. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述渗透组合物选自下列一组：渗透性片剂、粉末状材料和流动性凝胶材料。

48. 如权利要求 27 的渗透泵，还包括分布在渗透组合物里面或周围的填充物。

49. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述临时密封件包括聚乳酸共聚乙酸或十二烷基乳酸酯-聚乙烯吡咯烷酮。

50. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述临时密封件包括具有不同的降解特征的材料的不同层。

51. 如权利要求 27 的渗透泵，其中，所述速率控制部件的一部分最初是由用在接触预期的操作环境时能降解或腐蚀的材料制成的塞子填充的。

52. 一种生产能提供活性剂的递增释放速度的渗透泵的方法，该方法包括：

    提供容器，在它的第一端具有至少一个输送孔，并且在第二端具有开口；

    邻近所述输送孔放置活性剂制剂；

    邻近所述活性剂制剂提供渗透组合物；和

    将具有自动增强的流体渗透性的速率控制部件的至少一部分结合在所述容器的第二端。

53. 如权利要求 52 的生产渗透泵的方法，还包括在活性剂制剂和渗透组合物之间提供活动活塞。

54. 如权利要求 52 的生产渗透泵的方法，还包括提供邻近所述渗透组合物分布的填充物。

55. 如权利要求 52 的生产渗透泵的方法，还包括在靠近所述容器的第一端的壁上形成至少一个开口部分和临时密封件。

56. 如权利要求 55 的生产渗透泵的方法，还包括增加所述至少一

个开口部分的尺寸或数量，以便调节活性剂制剂的释放速度。

57. 如权利要求 55 的生产渗透泵的方法，还包括将一个或多个开口部分放置在所述容器壁上的更接近速率控制部件邻近渗透组合物的一端的部位，以便增加活性剂制剂的释放速度。

58. 如权利要求 55 的生产渗透泵的方法，其中，所述临时密封件是通过熔融物填充、模塑或压缩填充制成的。

59. 如权利要求 52 的生产渗透泵的方法，其中，所述速率控制部件包括具有大体上恒定的流体渗透性的半渗透性材料和至少一种具有增强的流体渗透性的渗透性增强材料。

60. 如权利要求 59 的生产渗透泵的方法，其中，所述速率控制部件包括具有由渗透性增强材料形成的至少一层和由半渗透性材料形成的至少一层的层状结构。

61. 如权利要求 59 的生产渗透泵的方法，其中，由渗透性增强材料制成的插入部件被插入半渗透性材料的中空的内部。

62. 如权利要求 52 的生产渗透泵的方法，其中，速率控制部件的至少一部分被干涉配合在所述容器的第一端的开口中。

63. 如权利要求 52 的生产渗透泵的方法，其中，速率控制部件的至少一部分黏结在所述容器的第一端的开口中。

## 具有递增释放特征的渗透压驱动的活性剂输送装置

### 优先权声明

根据 35 U. S. C. 119 (e) 的规定，本申请要求临时专利申请流水号 60/507, 920 的申请日的优先权，它的申请日为 2003 年 9 月 30 日，发明名称为“具有递增释放特征的渗透压驱动的活性剂输送装置”。

### 发明领域

本发明涉及能够提供所需活性剂的受控递送的渗透泵。具体地讲，本发明包括渗透泵，它被设计成能自动地提供活性剂递增释放，而不需要在用于工作环境之后进一步操纵所述渗透泵。

### 发明背景

通过受控制地输送活性剂用于治疗疾病所具有的优点为本领域所公知，并且，业已采取各种方法来实现以需要的速度用预定时间输送活性剂的目的。一种方法涉及使用可植入的药物输送装置。从可植入的装置中长时间可控制地输送有益的制剂具有若干潜在优点。例如，使用可植入的输送装置通常能确保患者配合，因为可植入的装置不容易被患者损坏，并且可以设计成在没有患者输入的前提下在数周，数月，甚至数年时间提供治疗剂量的有利制剂。另外，由于可植入的装置可能在它的使用寿命期间仅植入一次，可植入的装置能够提供减弱了的局部刺激，对患者和医生的较少的职业损害，较低的废品处置损害，降低成本，以及与其他肠胃外服用技术相比的增加了的效力，如注射，注射需要在较短的时间内多次使用。

各种不同的可植入的可控输送装置为本领域所公知，并且业已将各种不同的机构用于以可控的速度长时间从可植入的装置中输送活性剂。在一种方法中，可植入的药物输送装置被设计成扩散系统。例如，

用于避孕的真皮下植入物，它通过扩散发挥作用，参见 Philip D. Darney, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1991, 3: 470-476。具体地讲，所述 Norplant® 系统需要将 6 片左炔诺孕酮-填充的硅胶植入物放置在皮肤下面，并且提供长达 5 年时间的避孕作用。Norplant® 植入物通过简单的扩散起作用，就是说，所述活性剂通过聚合材料以活性剂制剂和聚合材料的特征控制的速度扩散。另外，Darney 披露了生物可降解的植入物，即 Capranor™ 和炔诺酮丸。所述扩散系统被设计成输送避孕剂大约 1 年时间，然后溶解。Capranor™ 系统由聚 ( $\epsilon$ -caprolactone) 胶囊组成，该胶囊用左炔诺孕酮填充，并且药丸是 10% 的纯胆甾醇和 90% 的炔诺酮。

可植入的输液泵体现了能够长时间提供活性剂的可控释放的可植入装置设计的另一种方式。业已披露了所述泵被用于通过静脉内，动脉内，鞘内，腹膜内，脊柱内和硬脑膜外途径输送药物。可植入的输液泵通常通过手术方法插入位于下腹部组织的皮下袋中。典型的可调节类型的可植入的泵能够稳定输送，可调节输送，或编程输送活性剂制剂，所述泵包括从以下公司购买的泵，例如，Codman of Raynham, Massachusetts, Medtronic of Minneapolis, Minnesota, 和 Tricumed Medizintechnik GmbH of Germany。可植入的输液泵的其他例子披露于美国专利 6, 283, 949, 5, 976, 109, 和 5, 836, 935 中。另外，用于减轻痛苦，化疗和胰岛素输液的可植入的输液泵系统披露于以下文献中：BBI Newsletter, Vol. 17, No. 12, 第 209-211 页，1994 年 12 月。可植入的输液泵通常提供了比简单的输液系统更精确的控制的输送。

控制活性剂从植入的装置中输送的特别有前景的方法涉及渗透压驱动装置。所述装置通常在设计上简单，但是能够提供多种活性剂以可控的速度进行数日，数周，数月，或甚至数年的稳定的和可再现的输送。可以设计成植入人体或动物对象体内的典型的渗透泵披露于以下文献中，例如，美国专利 5, 234, 693、5, 279, 608、5, 336, 057、5, 728, 396、5, 985, 305、5, 997, 527、5, 997, 902、6, 113, 938、

6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978, 该专利被转让给加利福尼亚的 Mountain View 的 ALZA 公司。

可植入的渗透输送装置通常被称作"渗透泵", 并且通常包括容器, 可膨胀的渗透材料, 药物制剂, 和至少一个输送孔。其中, 所述可膨胀的渗透材料和药物制剂是由不同的材料制成, 所述可膨胀的渗透材料和药物制剂可以通过诸如活塞的部件隔开, 它能够在所述容器中活动。包括在渗透泵中的所述容器的至少一部分通常是半渗透性的, 允许水进入该系统, 同时起着阻止或减少构成可膨胀的渗透材料的材料或药物制剂从容器中意外流出的作用。包括在渗透泵中的渗透材料通常通过容器的半渗透部分将水从工作环境吸入渗透泵。随着水被吸入所述装置, 特别是进入所述渗透材料, 所述渗透材料膨胀, 并且使药物制剂通过渗透泵的输送孔以特定的释放速度或释放速度特征排出。

尽管业已证实可将它们用于以可控的速度提供药物输送, 但可植入的渗透泵通常一直被设计成提供大体上零级的所需活性剂的释放速度。不过, 存在这种情形, 希望提供可植入的, 可控释放输送装置, 在该装置被导入需要的工作环境之后, 能够以递增释放速度输送活性剂。在本文中, 术语 "工作环境" 表示可导入其中并且能够支持渗透泵工作需要的时间的任何环境。具体地讲, 提供递增的药物释放速度的可植入的装置可用于输送需要随时间加大剂量, 以便保持效力或者对象能够从开始用较小的起始剂量, 然后逐渐加大或最后以较大的药物剂量结束的用药方案中受益的药物。

在美国专利 6,436,091、6,464,688 和 6,471,688 和在美国专利申请公开号 2003/0032947A1 中, Harper 等披露了可植入的渗透泵, 它可以被设计成在植入之后能够增加活性剂释放速度。不过, 在上述专利文献中披露的剂型的设计并非没有缺陷。具体地讲, 在上述文献中披露的每一种设计需要对渗透泵进行物理操纵, 以便在植入之后加大活性剂的输送速度。例如, 在美国专利 6,436,091、6,464,688 和 6,471,688 中披露的装置包括多个速率控制膜, 其中的一个或多个速率控制膜最初是密封的, 以阻止来自工作环境的含水流体的渗透。为

了加大由所述装置提供的释放速度，要打破在一个或多个最初密封的速率控制膜上形成的密封，例如，通过将手术刀插入目标体内。另外，美国专利申请公开号 2003/0032947 A1 披露了可植入的渗透泵，它采用了破坏最初在所述装置上的一个或多个速率控制膜上形成的密封所需要的穿刺机构。尽管所述设计不需要插入手术刀，启动整合的穿刺机构所需要的物理操作仍然会导致患者不舒服，并且产生一定数量的不确定性，如植入物是否已被正确地控制，以便导致活性剂输送速度的增加。

因此，如果能提供在植入之后不需要进一步操作就能提供活性剂的递增释放速度的可植入的渗透泵的话，将是本领域的一种进步。具体地讲，需要提供在植入之后能自动提供需要的递增释放速度特征的可植入的渗透泵。理想的是，所述装置的设计不仅有利于输送多种活性剂和活性剂制剂，而且还能能够生产能提供多种不同递增释放速度的可植入的渗透泵。

### 发明内容

一方面，本发明涉及渗透泵，当渗透泵在工作环境中工作时能自动提供活性剂的递增释放速度，并且设计成可以植入需要的动物或人对象体内。本发明的渗透泵包括容器，速率控制膜，可膨胀的渗透组合物，活性剂制剂和出口孔。一旦施用在工作环境中，水通过速率控制膜并且进入渗透组合物，它能导致渗透组合物膨胀，并且通过出口孔排出所述活性剂制剂，活性剂的排出速度直接与水通过速率控制膜的速度成正比。为了在植入之后提供递增的活性剂释放速度，本发明的渗透泵是这样设计的，在使用之后，通过速率控制膜的水的流速会自动增强，而不需要操纵渗透泵。随着通过速率控制膜的水流的增加，从渗透泵中输送活性剂的速度也成比例地增加。

本发明的渗透泵的设计是灵活的，使它本身能使用各种不同的材料和结构，它能提供不同的递增释放速度性能。例如，在一种实施方案中，本发明的渗透泵被设计和制作成能提供在渗透泵的整个使用寿命

命中提供递增释放速度，而在另一种实施方案中，所述渗透泵被设计和制作成在需要的时间内提供最初的释放速度，随后在渗透泵剩下的使用寿命中提供递增释放速度。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵被设计和制作成在需要的时间内提供最初的释放速度，然后在第二段时间内提供递增释放速度，而在渗透泵的剩下的使用寿命内提供保持大体上恒定的最终的释放速度。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵被设计和制作成在开始阶段提供递增释放速度，然后在渗透泵的其余的使用寿命内保持大体上恒定。在本文中，术语"使用寿命"表示本发明的渗透泵发挥作用以需要的速度输送活性剂的时间。

用在本发明的渗透泵中的不同的部件能够以任何方式设计，制造或配制，以便通过速率控制膜的水流速度在渗透泵的使用寿命期间提供需要的递增释放速度特征。例如，在本发明的渗透泵的一种实施方案中，速率控制膜本身被设计或制造成能提供当渗透泵在工作环境中工作时表现出渗透性增强的膜。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵包括表现出大体上恒定的渗透性的速率控制膜，不过它是这样设计的，速率控制膜接触工作环境的表面积在渗透泵工作时会自动地增加。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵包括被设计或制造成表现出渗透性增强的速率控制膜，并且它被设计成使得速率控制膜接触工作环境的表面积在渗透泵工作时能自动地增加。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵包括表现出大体上恒定的渗透性的速率控制膜，不过它是这样设计的，使得速率控制膜的有效厚度可以降低，从而增加渗透泵的释放速度。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵包括设计或制造成表现出渗透性增加的速率控制膜，并且它是这样设计的，使得速率控制膜的有效厚度可以降低，从而加大渗透泵的释放速度。

当本发明的渗透泵包括在渗透泵工作时表现出渗透性增强的速率控制膜（即，速率增加膜）时，速率控制膜可以用任何合适的设计或组合物制造或配制。在一种实施方案中，速率增加膜是使用半渗透性材料制成的，它本身在渗透泵工作时表现出渗透性增强。在另一种实施方案中，用在本发明的渗透泵上的速率增加膜是使用表现出大体上

恒定的渗透性的半渗透性材料制成的，它与在渗透泵工作时表现出渗透性增强的一种或多种渗透性增强成分组合。无论是哪一种具体实施方案，当所述渗透泵包括速率增加膜时，可以对速率增加膜的结构或组成进行调整，以便能够提供多种不同的递增的活性剂释放速度特征的渗透泵。

另外，可以将各种不同的泵结构用于提供能够自动增加接触工作环境的速率控制膜表面积的渗透泵。例如，本发明的渗透泵可以包括插入容器内的速率控制膜，其中，构成所述容器的壁的至少一部分是用可降解的材料制成的，它最初将速率控制膜表面的一部分与工作环境中的含水流体隔离。然而，在渗透泵工作时，环境条件会导致所述容器壁的可降解部分降解，这种降解会增加速率控制膜接触工作环境中的水的表面积。在一种实施方案中，本发明的渗透泵包括插入容器中的速率控制膜，其中，所述容器壁包括至少一个开口，它最初是由在接触预期的工作环境时能够降解或腐蚀的材料制成的塞子密封的。随着所述塞子的材料降解或腐蚀，有更多的速率控制膜表面积接触工作环境中的水，导致通过速率控制膜的水的流速增加。

另外，可以将各种不同的泵结构用于提供能够自动降低速率控制膜的有效厚度，从而增加渗透泵的释放速度的渗透泵。例如，本发明的渗透泵可以包括插入容器的速率控制膜，其中，所述膜的至少一部分是用可降解的材料制成的，它最初构成了用于控制工作环境中的水渗透的膜厚度的一部分。不过，在渗透泵工作时，环境条件会导致所述膜的可降解部分降解，从而降低从工作环境中渗透水的流速控制膜的有效厚度。在一种实施方案中，本发明的渗透泵包括插入容器的速率控制膜，其中，所述膜包括至少一个部分，该部分最初是由在接触预期的工作环境时能够降解或腐蚀的材料制成的塞子填充的。随着所述塞子材料降解或腐蚀，速率控制膜的有效厚度降低，使水能够渗透，导致通过速率控制膜的水流速度增加。

#### 附图的简要说明

图 1 和图 2 提供了本发明的渗透泵的第一种实施方案的示意性剖视图。

图 3 和图 4 提供了本发明的渗透泵的第二种实施方案的示意性剖视图。

图 5 - 图 10 提供了采用本发明的速率增加膜的渗透泵的各种不同实施方案的示意性剖视图。

### 实施本发明的最佳方式

一方面，本发明涉及渗透泵，当渗透泵在工作环境中工作时能自动提供活性剂的递增释放速度，并且可以设计成用于植入需要的动物或人对象体内。参见图 1 - 图 10，本发明的渗透泵 10 包括容器 12，活性剂制剂 14，渗透组合物 16，速率控制膜 22，输送孔 24，以及选择性地包括活塞 26。一旦用在工作环境中，水通过速率控制膜 22 吸入，并且进入渗透组合物 16，它导致渗透组合物 16 膨胀，并且通过出口孔 24 将活性剂制剂 14 排出，其速率相当于通过速率控制膜 22 的水的流速。为了在植入之后提供递增的活性剂释放速度，本发明的渗透泵被设计成在植入之后不需要操纵渗透泵 10 就能使通过速率控制膜 22 的水的流速自动增加。随着通过速率控制膜 22 的水的流速增加，从渗透泵 10 中排出的活性剂制剂的速度也成正比例地增加。

本发明的渗透泵 10 的容器 12 的大小和形状可以根据需要设计，以便适合需要的用途或有利于将渗透泵 10 放入需要的工作环境。适合制成容器 12 的材料必须足够坚固，以便确保容器 12 不会在渗透泵 10 使用和工作期间所承受的压力下发生泄露，开裂，断裂，或明显的变形。具体地讲，容器 12 是用足够坚固的材料制成的，以便能承受渗透组合物 16 的膨胀，而又不会使容器 12 的尺寸和形状发生显著的改变。用于制造容器 12 的材料还可以选择，以便对于工作环境中的流体来说基本上是不可渗透的，并且对于用在药物制剂 14 和渗透组合物 16 中的材料成分来说也是不可渗透的。在本文中，术语"基本上是不可渗透的"表示通过构成容器 12 的材料进入或离开渗透泵的材料的移动速度

是如此之低，以至于所述材料的任何移动都不会对该装置的功能产生任何负面影响。

用于制造本发明的渗透泵 10 的容器 12 的材料优选不是生物可侵蚀的材料，并且即使在输送药物制剂 14 之后仍然保持完整。这样的设计在包含在它里面的药物制剂 14 输送或植入对象体内之后有利于渗透泵 10 的回收或通过。适合制造本发明的渗透泵 10 的容器 12 的典型材料包括，但不局限于非反应性聚合物和生物兼容性金属和合金。合适的聚合物的具体例子包括，但不局限于，聚酰亚胺，聚砜，聚碳酸酯，聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯-丙烯酸共聚物，聚碳酸酯-丙烯腈-丁二烯-苯乙烯，聚苯乙烯，丙烯腈聚合物，如丙烯腈-丁二烯-苯乙烯三元共聚物等，卤化聚合物，如聚四氟乙烯，聚氯三氟乙烯，共聚四氟乙烯和六氟丙烯。用于制造容器 12 的金属材料包括，但不局限于，不锈钢，钛，铂，钽，金，和它们的合金，以及镀金的铁合金，镀铂的铁合金，钴-铬合金，以及镀氮化钛的不锈钢。

用在本发明的渗透泵 10 内的渗透组合物 16 可以用任何材料制成，它能产生足够的渗透压，以便通过速率控制膜 22 将水吸入渗透组合物 16，从而使渗透组合物 16 能驱动药物制剂 14 在预定时间内以需要的速度输送。渗透组合物 16 优选由一个或多个渗透性片剂构成，它最初是用固体或不可流动的组合物制成的。不过，用在本发明的渗透泵 10 内的渗透组合物 16 并不局限于片状的、并且最初是固体或不可流动的组合物。装入本发明的渗透泵 10 的容器 12 中的渗透组合物 16 能够以任何合适的形状，质地，密度和稠度制成。例如，除了固体，片状组合物之外，渗透组合物 16 还能够以粉末状材料或可流动的凝胶形式装入容器 12。

渗透组合物 16 包括渗透剂。用在渗透组合物中的渗透剂是吸水剂，它能够通过速率控制膜 22 将水吸入渗透泵 10，驱动活性剂制剂 14 从渗透泵中流出。所述渗透剂通常是水可膨胀的或水溶性材料，它能够产生渗透压梯度，并且可以包括，例如，糖类、盐或渗透性聚合物。用于提供适于本发明的渗透泵的渗透组合物的方法和制剂是众所

周知的。例如，美国专利 5,234,693、5,279,608、5,336,057、5,728,396、5,985,305、5,997,527、5,997,902、6,113,938、6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978 披露了适用于制备可用于本发明的渗透泵 10 的渗透组合物的详细方法和材料。可用于本发明的渗透泵 10 的渗透组合物 16 的渗透剂的具体例子包括，但不局限于，硫酸镁、氯化镁、硫酸钠、硫酸锂、磷酸钠、磷酸钾、d-甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、尿素、琥珀酸镁、酒石酸、棉子糖和各种单糖，寡聚糖，和多聚糖，如蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖和葡聚糖，以及上述多种类型的任意混合物。

适用于本发明的渗透泵 10 的渗透组合物 16 的渗透聚合物包括在接触水时能膨胀的亲水性聚合物。渗透聚合物可以是天然的（即，来源于植物或动物的）或合成的，并且渗透聚合物的例子为本领域所熟知。可用于本发明的渗透泵 10 的渗透组合物 16 的具体的渗透聚合物包括，但不局限于，分子量为 30,000-5,000,000 的聚（羟基-烷基甲基丙烯酸酯）、分子量为 10,000-360,000 的聚（乙烯吡咯烷酮）、阴离子和阳离子水凝胶、聚电解质复合物、具有低乙酸残基，选择性地与乙二醛，甲醛或戊二醛交联，并且聚合度为 200-30,000 的聚（乙二醇）、甲基纤维素，交联的琼脂和羧甲基纤维素的混合物、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物、N-乙烯内酰胺的聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯凝胶、聚氧丁烯-聚乙烯嵌段共聚物凝胶、豆角胶、聚丙烯酸酯凝胶、聚酯凝胶、聚脲凝胶、聚酰胺凝胶、多肽凝胶、聚氨基酸凝胶、聚纤维素凝胶、分子量为 80,000-200,000 的聚羧乙烯酸性羧基聚合物、分子量为 10,000-5,000,000 的聚氧化乙烯聚环氧乙烷聚合物、淀粉接枝共聚物和 Aqua-Keeps 丙烯酸酯聚合物多聚糖。

除了渗透组合物 16 之外，本发明的渗透泵 10 还可以包括分布在渗透组合物 16 周围的添加剂或填充物（未示出）。用于本发明的渗透泵的填充物 28 可以是任何可流动的组合物，如液体或凝胶组合物，它大体上是不可压缩的，适用于预期的工作环境，与渗透泵的其他成分

相容。适合提供适用于本发明的渗透泵的填充物 28 的材料和方法还可参见美国专利 6, 132, 420。

当它用在本发明的渗透泵 10 中时，填充物 28 起着排出渗透组合物 16 周围或其中的空气或气体的作用，从而起着减少或消除由在生产过程中夹带在渗透组合物内或周围的空气引起的启动延迟的作用。

在渗透组合物 16 是由片状或粉末状组合物制成时，采用填充物 28 是特别有用的。使用片状和粉末状渗透组合物会导致空气或其他可压缩的气体意外导入渗透泵。例如，当使用粉末状渗透组合物时，空气可能夹带在渗透组合物内或夹带在渗透组合物和容器壁之间，或者发生在渗透组合物填充在容器中后使用活塞的情况下。另外，在使用片状渗透组合物时，在渗透组合物和容器之间可能产生空气填充的间隙，或者，如果使用活塞的话，在渗透组合物和活塞之间。所述空气填充的间隙可能由制片和确保将渗透组合物放入容器所需要的加工公差产生。即使在本发明的渗透泵中夹带少量的空气或其他可压缩的气体，都可能导致启动延迟。在渗透泵遭遇不同的外部压力，诸如当植入了渗透泵的患者使用水中呼吸器潜水或旅行到高纬度地区时，空气填充的间隙可能对药物制剂的输送速度产生负面影响。使用填充物 28 起着降低或消除渗透组合物 16 周围的任何间隙中由空气或其他气体材料填充程度的作用，因此，起着减弱或消除所述气体可能产生的药物输送的延迟和不均匀的问题。

本发明的渗透泵 10 选择性地包括活动活塞 18。尽管是选择性的，但活塞 18 在用于渗透泵 10 中的渗透组合物 16 和活性剂制剂 14 是由不同的材料或制剂提供时是特别有用的。用在本发明的渗透泵 10 中的活动活塞 18 被设计成以密封方式接合在容器 12 内，使得活塞 18 在水进入渗透组合物 16 并且渗透组合物 16 膨胀时在容器 12 内移动。在优选实施方案中，活塞 18 是用大体上不可压缩的材料制成的。另外，适用于本发明的渗透泵 10 的活塞 18 优选是用对渗透组合物 16 和药物制剂 14 不可渗透的材料制成的，并且可以包括一个或多个突出部分，这些部分起着在活塞 18 和容器 12 的壁 20 之间形成密封的作用。适于用

在本发明的渗透泵 10 中的活塞 18 的材料为本领域所公知，并且披露于以下文献中，例如，美国专利 5,234,693、5,279,608、5,336,057、5,728,396、5,985,305、5,997,527、5,997,902、6,113,938、6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978。可用于制造适于本发明的渗透泵 10 的活塞 18 的材料的例子包括，但不局限于金属材料，如金属合金，弹性材料，如已经提到过的非反应性聚合物，以及常见的弹性体，如聚氨基甲酸酯，聚酰胺，氯化橡胶，苯乙烯-丁二烯橡胶和氯丁橡胶。

从附图中可以看出，用在本发明的渗透泵 10 上的输送孔 24 可以简单地包括通过容器 12 的壁 20 的一端形成的孔。所述输送孔 24 可以通过使用，例如，已知的模塑方法或已知的机械或激光钻孔方法提供。如果需要，本发明的渗透泵 10 的容器 12 可以包括一个以上输送孔 24。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵 10 的输送孔 24 可以由出口塞（未示出）形成，它至少部分位于容器 12 内。可这样设置出口塞，例如，用于提供输送孔，它能优化药物制剂 14 的流动，或调节环境流体反方向扩散到渗透泵 10 内。不过，当本发明的渗透泵 10 的输送孔 24 是通过出口塞形成时，所述出口塞是用大体上不可压缩的材料制成的。适用于本发明的渗透泵的出口塞为本领域所公知，并且披露于以下文献中，例如，美国专利 5,985,305、6,217,906 和 5,997,527。输送孔 24 的尺寸，即直径和长度，取决于多种因素，例如输送药物的类型，药物制剂 14 从渗透泵 10 中排出的速度，以及它要输送到的环境。

包含在本发明的渗透泵 10 中的用在活性剂制剂 14 中的活性剂能够以多种化学和物理形式存在。本发明的渗透泵 10 可广泛应用于输送多种有益制剂。因此，在本文中，“活性剂”表示可以输送到工作环境中的任何有益制剂，并且包括，但不局限于药物、维生素、营养物、杀生物剂、消毒剂、食品添加剂、止繁殖剂（sex sterilants），生育力抑制剂和生育力促进剂。在分子水平上，所述活性剂能够以不带电荷的分子，分子复合物，或可以药用的酸加成盐或碱加成盐的形式存在，如氢氯化物、氢溴化物、硫酸盐、月桂酸盐、油酸盐和水杨酸

盐。金属盐，胺或有机阳离子可用于酸性活性剂化合物。还可以使用活性剂的衍生物，如酯、醚和酰胺。另外，用在本发明的渗透泵 10 内的活性剂制剂 14 可以包括一种以上活性剂，使得渗透泵 10 能够在它的使用寿命期内输送多种药物。

用在本发明的渗透泵 10 内的活性剂制剂 14 可以包括任何适合从本发明的渗透泵 10 中输送药物的制剂。活性剂制剂 14 可以制成任何可流动的组合物，如浆体、悬浮液或溶液，能够将所需活性剂输送到选定的工作环境中。如果需要，用在本发明的渗透泵 10 内的活性剂制剂 14 可以包括一种或多种不同的成分，它们起着将所述活性剂输送到需要的工作环境的作用。具体地讲，用在本发明的渗透泵内的活性剂制剂 14 可选择性地包括防腐剂，如一种或多种抗氧化剂或其他稳定剂、渗透增强剂或适合使用的载体材料。例如，如果渗透泵被设计用于植入人体或动物对象内的话，所使用的任何载体、防腐剂或渗透增强剂应当是可以药用的材料。可用于本发明的渗透泵的活性剂制剂包括，但不局限于披露于以下文献中的制剂：美国专利 5,234,693、5,279,608、5,336,057、5,728,396、5,985,305、5,997,527、5,997,902、6,113,938、6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978。

用在本发明的渗透泵 10 中的速率控制膜 22 限定了水进入渗透泵的速度，结果，控制了从渗透泵中输送活性剂制剂 14 的速度。为了提供递增释放速度，本发明的渗透泵被设计成当渗透泵在工作环境中工作时，通过速率控制膜 22 的水的速度增加，以便提供来自渗透泵 10 的活性剂 14 的释放速度递增。

本发明的渗透泵 10 中的速率控制膜 22 的大小和形状适合放置在容器 12 内。优选的是，速率控制膜的大小和形状适合与容器的壁 20 形成紧密的干涉配合，起着软木塞或塞子的作用，并且阻止和堵住放置速率控制膜 22 的容器 12 上的开口。例如，当所述容器的形状大体上为柱状时，速率控制膜 22 通常是柱状形状的，并且其大小使得它一旦被放入容器 12，速率控制膜 22 能使容器 12 的内部 40 与工作环境

密封隔开，除了驱动渗透泵所需要的液体之外，阻止来自工作环境的液体和其他物质进入渗透泵 10。

尽管容器 12 和速率控制膜可以通过任何合适的方法和机构结合，如通过黏合剂、螺纹机构或其他连接装置连接，但容器 12 和速率控制膜 22 优选被设计成通过在容器 12 和速率控制膜 22 之间形成的干涉配合在渗透泵 10 的整个工作寿命期内将速率控制膜 22 保持在原位。为了确保干涉配合足以承受在渗透泵 10 工作时速率控制膜 22 所经历的工作压力，可以在速率控制膜上提供一种或多种保持装置，如一个或多个加强肋（未示出），它是从速率控制膜的表面上延伸的。美国专利 5,234,693、5,279,608、5,336,057、5,728,396、5,985,305、5,997,527、5,997,902、6,113,938、6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978 披露了各种不同的速率控制膜设计，包括有肋的速率控制膜，可用于本发明的渗透泵 10。

用在本发明的渗透泵 10 中的速率控制膜 22 包括半渗透性材料。用在速率控制膜 22 上的半渗透性材料允许液体，特别是水从工作环境进入包括在容器内的渗透组合物 16，导致渗透组合物 16 膨胀。不过，用在速率控制膜 22 上的半渗透性材料对于容器 12 中的材料和工作环境中所包含的其他物质基本上是不可渗透的。适于制造用在本发明的渗透泵 10 中的速率控制膜 22 的半渗透性材料的材料披露于以下文献中，例如，美国专利 4,874,388、5,234,693、5,279,608、5,336,057、5,728,396、5,985,305、5,997,527、5,997,902、6,113,938、6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978。

理论上讲，通过用在本发明的渗透泵 10 中的速率控制膜 22 的液体渗透速度  $dV/dt$  等于形成所述膜的材料的液体渗透系数  $P$  乘以膜 A 暴露的表面积和在容器 12 内部和工作环境之间由渗透组合物 16 产生的渗透压力差  $\Delta \pi$ ，除以膜片片材的厚度  $L$ 。

$$dV/dt = P A \Delta \pi / L$$

活性剂输送速度  $dM_t/dt$  理论上等于液体渗透速度  $dV/dt$ , 乘以有益制剂的浓度 C。

$$dM_t/dt = dV/dt \cdot C = \{P A \Delta \pi / L\} \cdot C$$

因此，即使  $\Delta \pi$  和 C 保持相同，由本发明的渗透泵 10 提供的活性剂输送速度可以通过提高 A (速率控制膜暴露的表面积)、L (速率控制膜的有效厚度) 或 P (膜形成材料的液体渗透系数) 或它们的任意组合而提高。

在一种实施方案中，本发明的渗透泵 10 是这样设计的，在渗透泵 10 工作时，接触工作环境的速率控制膜 22 的表面积自动地增加。例如，参见图 1 和图 3，用在本发明的渗透泵 10 中的容器 12 可以包括壁的开口部分 40，它最初是由临时密封件 50 密封的，该密封件是用在预期的工作环境中能降解，例如水解，溶解或腐蚀的材料制成的。当速率控制膜 22 放入容器 12 时，让速率控制膜 22 的第一部分 60 暴露于工作环境中，并且使容器的开口部分 40 位于速率控制膜 22 的第二部分 65 上方。包含在容器 12 的开口部分 40 中的临时密封件 50 最初通过开口部分 40 使速率控制膜 22 的第二部分 65 与工作环境中的材料不直接接触。不过，当渗透泵 10 在工作环境中工作时，环境条件下所存在的条件会导致形成临时密封件 50 的材料降解，以便工作环境中的流体能够通过容器 12 的开口部分 40 直接接触速率控制膜 22 的第二部分 65 (参见图 2 和图 4)。因此，当用在所述容器的开口部分 40 中的临时密封件 50 降解时，速率控制膜 22 的暴露的表面积会自动地增加，导致通过速率控制膜 22 的水流速度增加，并相应加大了活性剂的输送速度，而没有必要对渗透泵 10 进行物理操作。

临时密封件 50 可以用常规技术制成，如合适的熔融物填充，模塑或压缩技术。另外，临时密封件 50 可以用任何可降解的材料制成，所述材料是与渗透泵 10 的其余部件相容的，最初能够密封容器 12 的开

口部分 40，并且在预期的工作环境中使用预定时间之后降解，以便暴露速率控制膜 22 的第二部分 65，通过开口部分 40 使它直接接触来自工作环境的液体材料。形成临时密封件 50 的可降解的材料可以通过多种机制降解。例如，可降解的材料可以制成在预期的工作环境中在需要的时间内熔化、溶解、腐蚀或水解，以便产生需要的递增的活性剂释放速度。可用于制作临时密封件 50 的具体材料包括聚乳酸共聚乙醇酸（PLGA）、PLGA-样材料和十二烷基乳酸酯-聚乙烯吡咯烷酮。用于制备本发明的渗透泵 10 中的临时密封件 50 的可降解的材料优选被制备成能降解到使留在开口部分 40 中的任何材料的液体渗透性明显大于速率控制膜 22 的液体渗透性的程度。

当本发明的渗透泵 10 包括具有开口部分 40 与临时密封件 50 的容器时，通过渗透泵 10 增强提供的活性剂释放速度的定时和速度可以通过改变形成临时密封件 50 的可降解的材料的配方而控制。例如，当可降解的材料被设计成在工作环境中溶解时，可以选择或合并具有不同溶解度或分解速度的材料，以便提供能够在需要的时间内溶解的临时密封件。另外，形成临时密封件 50 的可降解的材料可以用能提供不同降解特征的不同的材料层构成。活性剂释放速度特征递增中的延迟可以通过用在允许需要的延迟时间内不会明显降解的材料制成的临时密封件实现。使用本发明所提供的技术，本领域技术人员能够选择并且制备用于形成临时密封件 50 的材料，以便获得通过在需要的时间降解的密封件，提供靶定递增的活性剂释放速度特征。

另外，当本发明的渗透泵包括由临时密封件 50 密封的开口部分 40 时，渗透泵的释放速度的增加程度还可以通过改变容器 12 中的开口部分 40 的大小、数量或位置调节。随着由容器中提供的开口部分 40 所暴露的速率控制膜表面积的增加，随着临时密封件 50 降解所提供的释放速度的增加也变大。因此，如果需要较大的活性剂释放速度增加的话，容器 12 上的开口部分 40 应当设计成暴露更大的速率控制膜表面积。例如，由于在图 3 所示的渗透泵 10 的容器 12 上提供的开

口部分 40 比在图 1 所示的渗透泵 10 的容器 12 上提供的开口部分 40 大，随着临时密封件 50 降解，图 3 所示渗透泵 10 能提供活性剂释放速度的更大的增加。本发明的渗透泵 10 可以包括一个或多个开口部分 40，其大小和形状能提供多种活性剂释放速度。

另外，用在本发明的渗透泵上的速率控制膜 22 的液体渗透速度还受在容器 12 上提供的开口部分 40 的纵向位置的影响。流体必须通过所述膜的距离越短，所述流体渗透速率控制膜的速度越快。因此，开口部分 40 距离靠近渗透组合物 16 的膜塞末端越近，液体从工作环境进入渗透组合物 16 的速度越快，活性剂组合物从渗透泵 10 中释放的速度也越快。因此，通过将一个或多个开口部分 40 放在更接近靠近渗透组合物 16 的速率控制膜的末端，可以在本发明的渗透泵上获得更大的活性剂释放速度的增加。

通过上文所述可以看出，由本发明的渗透泵提供的液体渗透速度的增加及因此导致的有益制剂的释放速度增加，可以通过改变由容器 12 的开口部分 40 暴露的速率控制膜 22 的表面积来控制，而不需要改变渗透输送装置 10，或膜塞 26 的总体结构。输送速度的增加还可以通过改变开口部分 40 的纵向位置实现。

在另一种实施方案中，本发明的渗透泵 10 通过使用速率控制膜实现了递增的活性剂释放速度，当渗透泵在工作环境中工作时，所述速率控制膜表现出渗透性的自动增加。从图 5-图 10 中可以看出，这种速率增加膜 70 能够以多种形式制成，不过，在每一种结构中，本发明的速率增加膜 70 在渗透泵 10 的工作寿命期间表现出渗透性的自动增强，以便获得希望的递增的活性剂释放速度。

在第一种结构中（参见图 5），速率增加膜 70 包括单一种材料，它被制造成当渗透泵 10 在工作环境中工作时，能增加渗透性。为了获得所述膜制剂，速率增加膜 70 可以用一种或多种半渗透性材料制成，当渗透泵 10 在工作环境中工作时这些材料表现出渗透性的增加。例如，用于制备速率增加膜 70 的半渗透性材料在初用于工作环境时可能是相对疏水性的，表现出相对低的液体可渗透性。不过，随着渗透泵

10 在工作环境工作，形成速率增加膜 70 的材料可以制备成发生化学变化，如通过水解，这种变化使得所述材料在一段时间之后变得更加亲水，并且导致速率控制膜逐渐增加对来自工作环境的液体的渗透性。

参见图 6 - 图 10，适合用于本发明的渗透泵 10 的速率增加膜 70 还可以被制备成复合膜 80，它是由半渗透性材料 82 和渗透性增强材料 84 制成，其中，所述两种不同材料表现出不同的渗透性特征。半渗透性材料 82 对于容纳在容器 12 中材料来说基本上是不可渗透的，并且复合膜 80 被构造成使半渗透性材料 82 将容器 12 的内容物与工作环境隔离，并且基本上阻止容器 12 中的材料通过复合膜 80 转移进入工作环境。用在本发明的复合膜 80 上的渗透性增强材料 84 被制造成能提供起始渗透性，该渗透性小于半渗透性材料 82 的初始渗透性。不过，渗透性增强材料 84 被制造成在渗透泵 10 工作时可增强渗透性增强材料 84 的渗透性。在优选实施方案中，渗透性增强材料 84 被制造成使得渗透性增强材料 84 的渗透性变得大于用在复合膜 80 上的半渗透性材料 82 的渗透性。尽管用在本发明的复合膜 80 上的渗透性增强材料 84 可以是半渗透性的，但渗透性增强材料 84 不必要具有半渗透性特征。

从图 6 - 图 10 中很容易看出，本发明的复合膜 80 能够以任何合适的结构制成。例如，复合膜 80 可以包括半渗透性材料 82，它被制造成能接受一个或多个各种形状或大小的插入物 86，所述插入物是用渗透性增强材料 84（参见图 6 - 图 8）制成的。另外，参见图 9 和 10，本发明的复合膜 80 可以由层状结构形成，其中，一层或多层是由半渗透性材料 82 构成的，并且一层或多层是由渗透性增强材料 84 构成的。尽管本发明的复合膜 80 可以被制成使得渗透性增强材料 84 与工作环境直接接触，参见图 10，但优选的是，通过半渗透性材料 82 将渗透性增强材料与工作环境隔开。当渗透性增强材料 84 与工作环境隔离时，参见图 6 - 图 8 和图 10，由于渗透性增强材料 84 的渗透性增强而产生的任何降解产物，都能体上保持在渗透泵 10 的容器内，而不会进入工作环境。

在另一种实施方案中，参见图 10，复合膜 80 可以用能够降解的材料取代渗透性增强材料 84 进行改性，所述能够降解的材料例如是在预期的工作环境中水解，分解或腐蚀（例如，通过使用如前所述的用于形成临时密封件 50 的材料）。因此，渗透泵包括插入容器 12 的速率控制膜 80，其中，所述膜包括至少一个部分（在图 10 中表示为 84 的部分），其最初是用在接触预期的工作环境时能够降解或腐蚀的材料制成的塞子填充的。随着所述塞子材料降解或腐蚀，速率控制膜的有效厚度降低，以便水能够渗透，导致通过速率控制膜的水流速度增加。

用在本发明的复合膜 80 中的半渗透性材料 82 可以包括本文业已详细披露的任何半渗透性材料。例如，用在本发明的复合膜 80 中的半渗透性材料 82 可以使用披露于以下文献中的半渗透性材料制成：美国专利 4,874,388、5,234,693、5,279,608、5,336,057、5,728,396、5,985,305、5,997,527、5,997,902、6,113,938、6,132,420、6,217,906、6,261,584、6,270,787、6,287,295 和 6,375,978。适合制作用在本发明的复合膜中的半渗透性材料 82 的半渗透性材料的具体例子包括，但不局限于，Hytrel 聚酯弹性体 (DuPont)，纤维素酯，纤维素醚和纤维素酯-醚，水通量增强的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，通过混合刚性聚合物与水溶性低分子量化合物制成的半透膜，以及本领域所熟知的其他半渗透性材料。上述纤维素聚合物具有对脱水葡萄糖单位的取代度，包括大于 0 至 3 的取代。“取代度”，或“D. S.”，表示最初存在于脱水葡萄糖单位上的羟基的数量，所述脱水葡萄糖单位包括被取代基取代的纤维素聚合物。典型材料包括，但不局限于选自下列一组的成分：酰化纤维素 (cellulose acylate)，纤维素二乙酸酯，三乙酸纤维素，一，二和三纤维素烷酰化物 (alkanlates)，一，二和三纤维素芳酰化物 (aroylates) 等。典型的纤维素聚合物包括 D. S. 高达 1，且乙酰含量高达 21% 的乙酸纤维素；D. S. 为 1-2，且乙酰含量为 21%-35% 的乙酸纤维素；和 D. S. 为 2-3，乙酰含量为 35% 和 44.8% 的乙酸纤维素等。更具体的纤维素聚合物包括 D. S. 为 1.8，

丙酰含量为 39.2%-45%，羟基含量为 2.8%-5.4%的丙酸纤维素；D. S. 为 1.8，乙酰含量为 13%-15%，丁酰含量为 34%-39%的乙酸丁酸纤维素；乙酰含量为 2% -29%，丁酰含量为 17% -53%，羟基含量为 0.5%-4.7% 的乙酸丁酸纤维素；D. S. 为 1.8，乙酰含量为 4% 平均重量和丁酰含量为 51% 的乙酸丁酸纤维素；D. S. 为 2.9-3 的三酰化纤维素 (cellulose triacylates)，如三戊酸纤维素，三月桂酸纤维素，三棕榈酸纤维素，三琥珀酸纤维素，和三辛酸纤维素；D. S. 为 2.2-2.6 的二酰化纤维素，如二琥珀酸纤维素，二棕榈酸纤维素，二辛酸纤维素，二戊酸纤维素 (cellulose dipentate)；纤维素的共酯，如乙酸丁酸纤维素和纤维素，和乙酸丙酸纤维素等。适用于本发明的复合膜 82 的其他半渗透性材料包括，聚氨基甲酸酯，聚醚嵌段酰胺 (polyetherblockamide) (PEBAX，从 ELF ATOCHEM, Inc. 购买)，可注射模塑的热塑性聚合物具有某些亲水性，如乙烯基乙烯醇 (EVA)。

有多种材料可用于生产用在本发明的复合膜 82 中的渗透性增强材料 84。例如，渗透性增强材料 84 本身在性质上可以是半渗透性的，不过，渗透性增强材料 84 不一定必须是半渗透性的，或者它可以在开始时的渗透性比 82 低得多。用于生产速率增加膜的优选材料包括水溶性材料，水可降解的材料，和其他生物可降解的材料。例如，速率增加膜可以使用渗透剂 (osmagent) 以及水溶性的和生物可降解的聚合物制成。在渗透性增强材料 84 是用水溶性的材料制成的情况下，当渗透泵 10 工作，并且水通过复合膜时，所述水溶性的材料会溶解并且从复合膜中洗脱，能够增强膜渗透性。不过，制成渗透性增强材料 84 的材料没有必要是水溶性的，但还可以选择，以便通过允许复合膜 80 的渗透性在渗透泵 10 工作时增强的任何机制来降解。例如，渗透性增强材料 84 可以包括通过增强亲水性，例如在它接触来自工作环境的含水液体并且渗透泵工作时通过水解而降解的材料增强亲水性。或者，渗透性增强材料 84 可以包括在渗透泵工作时简单的腐蚀或分解的材料，以便复合膜 80 的渗透性增强。

可用于制作渗透性增强材料 84 的渗透剂包括，但不局限于渗透聚

合物，如本文所披露的材料，硫酸镁、氯化镁、硫酸钠、氯化钠、硫酸锂、磷酸钠、磷酸钾、d-甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、尿素、琥珀酸镁、酒石酸、棉子糖、和各种单糖、寡聚糖和多聚糖、如蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖和葡聚糖，以及上述任何物质的混合物。渗透性增强材料 84 可以仅仅由渗透剂制成，或者渗透剂可以与一种或多种其他材料组合，以便获得其渗透性特征与单独使用渗透剂获得的特征不同的渗透性增强材料 84。当渗透性增强材料 84 是用一种或多种渗透剂制成时，渗透性增强材料 84 可以通过，例如，已知的制片、模塑或注膜技术制成。

用于本发明的渗透泵 10 的复合膜 80 上的渗透性增强材料 84 还可以使用聚合物材料制成，该材料不一定是渗透剂。可用于制作渗透性增强材料 84 的聚合物材料包括，但不局限于，生物可降解的聚交酯、聚乙交酯、聚己酸内酯、聚酐、聚原酸酯、聚二噁酮(*polydionanones*)、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈和聚氨基甲酸酯。用于制作渗透性增强材料 84 的优选的聚合物材料包括聚交酯，聚乙交酯，丙交酯和乙交酯的共聚物，和包括可以水解的柔性链段的聚氨基甲酸酯。当渗透性增强材料 84 包括具有可水解的柔性链段的聚氨基甲酸酯时，所述柔性链段可以包括，例如，聚己酸内酯，聚己酸内酯与聚乳酸或聚乙醇酸的共聚物，或聚己酸内酯或聚己酸内酯与聚乙二醇的共聚物（聚乙二醇起着进一步控制渗透性增强材料 84 的起始疏水性的作用）的混合物。渗透性增强材料 84 可以仅由聚合物材料构成。或者，渗透性增强材料 84 可以通过组合如本文所述的聚合物材料与一种或多种不同的材料，如渗透剂制成，以便提供具有用聚合物材料本身无法获得的渗透性特征的渗透性增强材料 84。

渗透性增强材料 84 还可以用包括大体上不可降解的材料和在渗透泵工作时能降解的材料的基质材料制成。例如，用可降解的材料混合，包衣，填充或灌输的多孔材料制成的基质可用于制作本发明的复合膜 80 上的渗透性增强材料 84。当多孔材料被用于制作复合膜 80 上的渗透性增强材料 84 时，优选选择所述多孔材料，以便它在渗透泵

10 工作时基本上不会降解。可用于制作速度增加基质的多孔材料的例子包括，但不局限于在它上面加工有孔，洞或液体可渗透通道的金属、玻璃和塑料。制造速度增加基质的优选多孔材料包括烧结玻璃或金属和大孔的聚合物材料。为了制作用在本发明复合膜 80 上的渗透性增强材料 84 的速度增强基质，将诸如渗透剂 (osmagent)，水溶性的聚合物，生物可降解的聚合物，或所述材料的组合的可降解的材料涂敷、混合或分散或灌输到所述多孔材料中。包含在速度增加基质中的可降解的材料可以包括与多孔材料，半渗透性材料 82 和渗透泵的其余成分兼容的任何水溶性，水可降解的，或生物可降解的材料。例如，可降解的材料可以使用本文业已披露的一种或多种水溶性的、水可降解的或生物可降解的材料制成。

当渗透性增强材料 84 以插入物 86 的形式制成时，插入物 86 能够以任何数量的不同形状和大小制成，不过优选与在复合膜 80 的半渗透性材料 82 中形成的中空的内部 88 的大小和形状匹配。因此，渗透性增强材料的插入物 86 的大小和形状通常可匹配地纳入在半渗透性材料 82 上形成的中空的内部 88 中。另外，用于制作插入物 86 的材料能够与半渗透性材料 82 协调作用，以便形成保持了足够结构稳定性的复合膜 80，从而在渗透泵 10 的使用寿命中实现并且保持与容器 12 的壁 20 的紧密的干涉配合。

用在本发明的复合膜 80 上的渗透性增强材料 84 的插入物 86 可以使用任何合适的方法生产并且放置在半渗透性材料 82 的合适的中空的内部 88 中。例如，可以首先生产插入物 86，然后通过手工或使用提供了插入深度或插入力控制的已知的插入装置插入半渗透性材料 82 的中空的内部 88。当插入物的生产是在放入半渗透性材料 82 的中空的内部之前进行时，可以用任何合适的生产技术，如已知的挤压、铸造、压缩或注射模塑技术生产插入物。即使当所述插入物是以基质材料形成时，所述基质可以通过已知的挤压，铸造，注射模塑或液体或熔融物填充方法生产。例如，可降解的材料可以包埋在包含于所述基质中的多孔材料中，包括将可降解的材料溶解在溶剂中，将溶液填

充到所述多孔材料中，并且排出所述溶剂。

当本发明的渗透泵包括具有一个或多个插入物的复合膜时，可以改变由复合膜所提供的释放速度特征，以便通过改变一个或多个插入物的特征提供对活性剂释放速度特征的需要的调节。例如，当本发明的渗透泵被设计成能提供第一大体上恒定的释放速度，随后是递增释放速度，再之后是第二大体上恒定的释放速度时，第一和第二大体上恒定的释放速度之间的差可以通过改变所采用的一个或多个插入物的长度进行调节。随着插入物长度的增加，第一和第二大体上恒定的释放速度之间的差也在增加。另外，当本发明的复合膜包括由渗透性增强材料制成的一个或多个插入部件时，从第一释放速度上升到第二释放速度所需要的时间可以通过改变所采用的一个或多个插入物的长度进行调节，较长的插入物通常能提供更快的递增释放速度。

即使用在本发明的复合膜上的插入物长度是恒定的，由复合膜所提供的递增释放速度可以通过改变构成插入物的渗透性增强材料的化学组成而进行调节。例如，渗透性增强材料降解的越慢，释放速度增强的越慢。反之亦然；渗透性增强材料被制作的降解越快，由复合膜所提供的释放速度增强的也越快。用在复合膜上的渗透性增强材料的化学组成通常控制着渗透性增强材料的降解速度。例如，如果将聚交酯(PLA)或PLGA用作渗透性增强材料，PLGA的降解速度通常大于PLA的降解速度。另外，通过调节用在共聚物化合物中的组成成分的用量，可以改变降解速度。PLGA(L/G85/15)的降解速度通常低于PLGA(L/G75/25)的降解速度，后者通常低于PLGA(L/G50/50)的降解速度。另外，在使用相同的PLGA时，较大分子量的PLGA材料能提供比较小分子量PLGA材料更慢的降解速度。

当然，本发明的渗透泵还可以包括渗透性增强膜与容器的组合，该容器包括壁的开口部分，该开口部分最初是由临时密封件密封的，密封件是由本文所披露的能降解的材料形成的。活性剂从这种渗透泵中的输送速度随着泵的工作而增加，这是由于速率增加膜的渗透性的增强以及速率增加膜接触工作环境中的水的表面积的增加所致。一种

设计同时包括了速率增加膜和包括最初密封的开口部分的容器，这种设计能够获得递增释放速度，在其他设计中不容易获得这一效果。

可以将本发明的渗透泵设计成能提供多种不同的递增释放特征。在一种实施方案中，本发明的渗透泵以活性剂释放速度在渗透泵的整个使用寿命中的增强为特征。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵以最初的、保持第一段时间的大体上恒定的活性剂释放速度，之后是在第二段时间中后续活性剂的递增的释放速度为特征。在另一种实施方案中，本发明的渗透泵的特征为最初的、大体上恒定的活性剂释放速度，随后是连续递增的活性剂释放速度，在递增的活性剂释放速度最后是大体上恒定的活性剂释放速度，该速度大于最初的大体上恒定的活性剂释放速度。

尽管本发明的渗透泵优选被设计并且用于人体或动物生理学环境，但本发明的渗透泵通常可应用于将有益制剂输送到工作环境中，并且不局限于在生理学环境中的应用，例如，本发明的渗透泵可用于静脉内系统（例如，连接在 IV 泵，和 IV 袋，或 IV 瓶上），用于将有益制剂输送到动物或人体内，用于血液加氧的系统，肾脏透析或电泳，用于输送的系统，例如，将养分或生长调节化合物输送到细胞培养物中，以及用于库、槽和容器等。

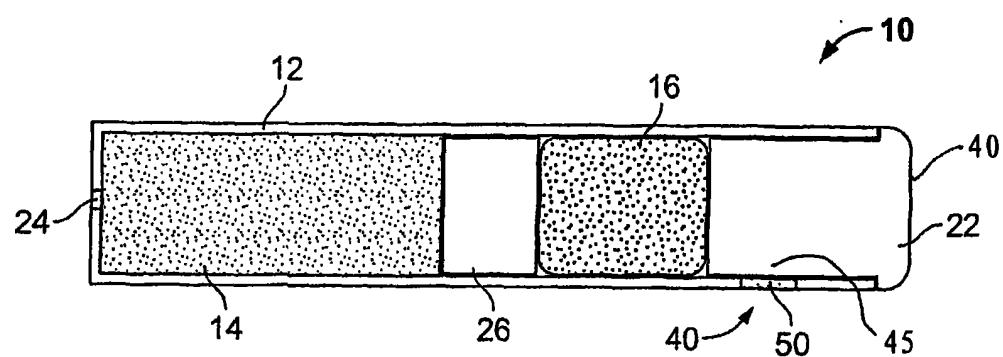


图 1

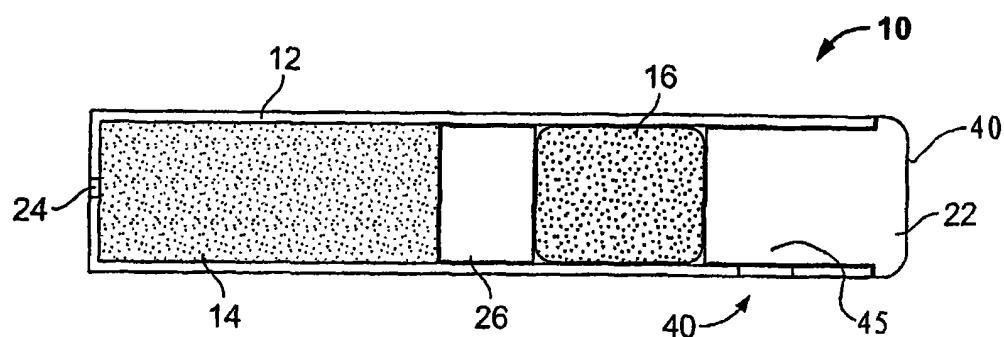


图 2

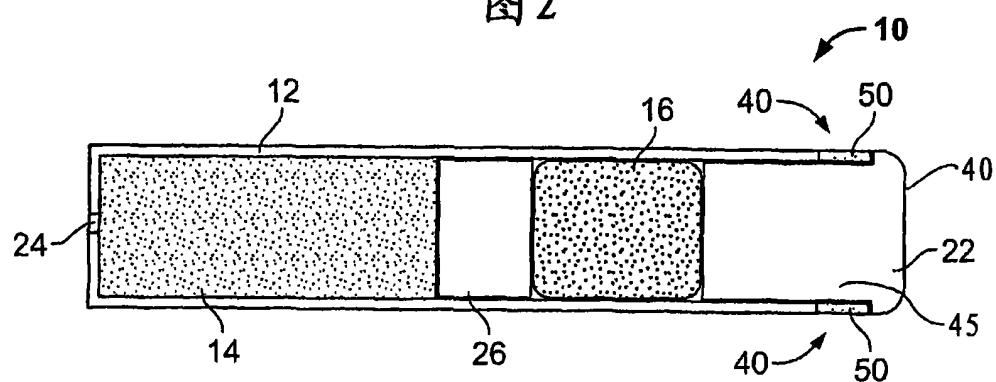


图 3

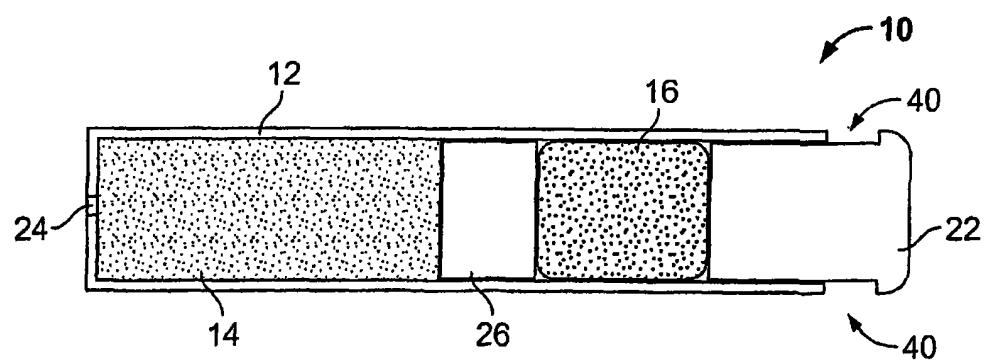


图 4

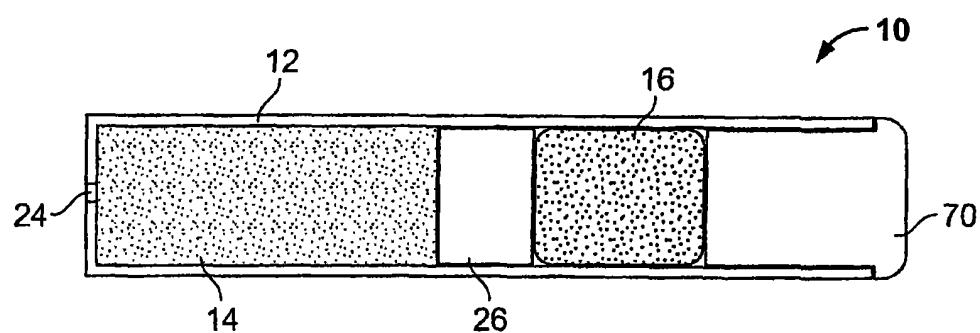


图 5

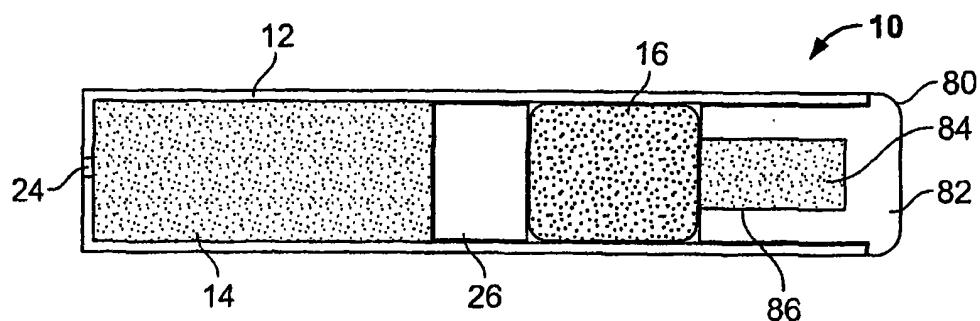


图 6

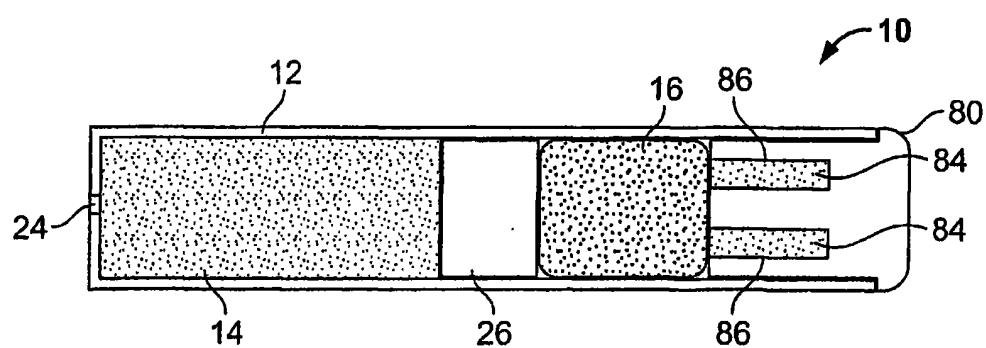


图 7

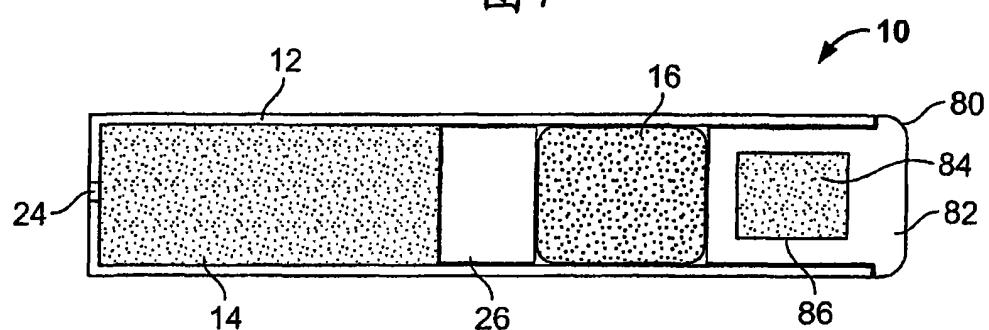


图 8

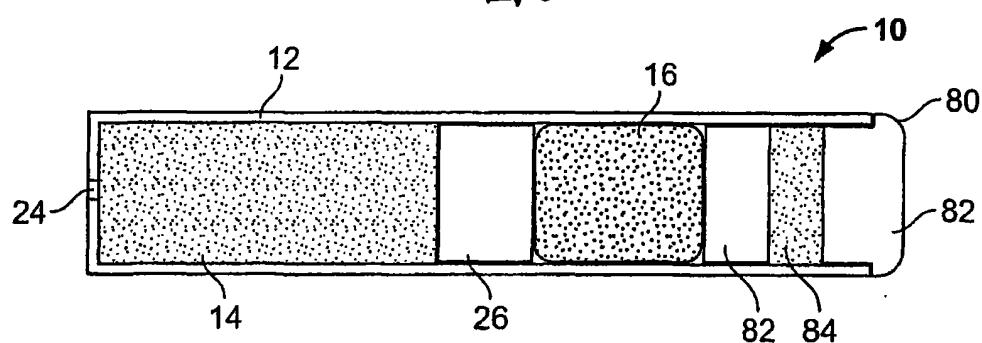


图 9

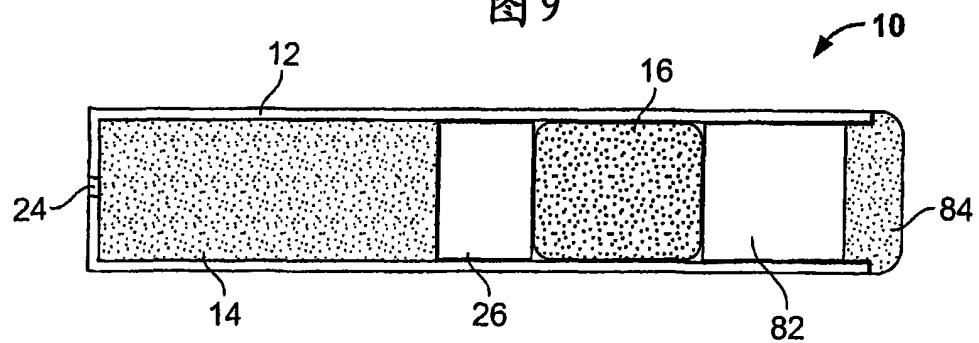


图 10