[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 9/10
A61K 9/22
A61K 9/52 A61K 47/34

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93121611.7

[45]授权公告日 2001 年 3 月 28 日

[11]授权公告号 CN 1063629C

[22]申请日 1993.12.29 [24]颁证日 2000.12.29
[21]申请号 93121611.7
[30]优先权
[32]1992.12.29 [33]US [31]07/997,913
[73]专利权人 印塞脱·维新股份有限公司
地址 美国加利福尼亚
[72]发明人 莱尔·M·鲍曼
桑托什·库马尔·钱德拉塞卡尔
拉杰什·帕特尔 霍维因·沃
[56]参考文献

US4115544	1987. 9.19	A61K9/14
WO9211843	1992. 7.23	A61K9/20

审查员 孙 俐

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 章鸣玉

权利要求书 7 页 说明书 35 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 生物可腐蚀性控释给药系统

[57]摘要

一种控释给药系统,包含一种增塑或未增塑的生物可腐蚀性聚合物如聚原酸酯,作为非连续相混悬于作为连续相的疏水性液体如硅油或矿油中。药物至少部分被截留在非连续相中。所得给药系统能以控制性的和持续的方式释放药物。制剂用作一日一次滴眼剂特别有利。在制备时,可将聚合物在升高的温度下加热足够的时间,以大幅度降低其分子量。药物可在低于完全相分离的温度下加入。

ISSN1008-4274

00.07.17

权 利 要 求 书

1. 局部眼用缓释给药系统，其特征在于包括：

连续相的疏水性液体成分；

由生物可腐蚀性聚合物组成并形成载药骨架材料的基本生物可腐蚀成分；

基本生物可腐蚀成分作为非连续相分散或悬浮于所述疏水性液体成分中；

至少部分由生物可腐蚀成分携带、并在连续相中也被直接携带或截留的药物；

使包含药物的制剂结合在一起、增加滞留时间的基本生物可腐蚀成分；且

系统的粘度适于以带剂或滴剂的形式给药。

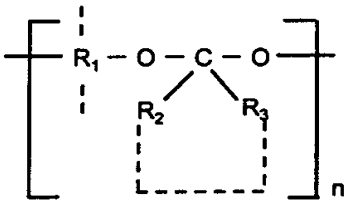
2. 按权利要求 1 所述的给药系统，其中，

生物可腐蚀聚合物选自由下列物质组成的组：多糖类、蛋白质类聚合物及其可溶性衍生物、多肽类、聚酯类、聚乳酸聚合物类、聚乙醇酸聚合物类、聚(乳酸/乙醇酸)共聚物类及聚原酸酯类。

3. 按权利要求 1 所述的给药系统，其中，生物可腐蚀性聚合物为聚原酸酯。

4. 按权利要求 3 所述的给药系统，其中，

聚原酸酯具有如下分子式：



其中，R_1 为二、三或四价亚烷基、亚链烯基、亚烷氧基、环亚烷基、被烷

基、烷氧基或链烯基取代的环亚烷基、环亚链烯基、被烷基、烷氧基、链烯氧基、亚烷基、亚链烯基、亚烷氧基、亚链烯氧基、亚烷二氧基、亚链烯二氧基、芳氧基、芳亚烷氧基、芳亚链烯氧基、芳亚烷二氧基、芳亚链烯二氧基、氧或 OR_1O(R_1定义如上)取代的环亚链烯基;其中，a)R_1为二价，而R_2和R_3为烷基、链烯基、烷氧基或链烯氧基;R_2或R_3中至少一个是烷氧基或链烯氧基;b)R_1为二价，而R_2和R_3为分子内互相共价结合，并和同一个二氧碳原子共价结合以形成杂环，或当R_2为亚烷氧基或亚链烯氧基,R_3为亚烷氧基，亚链烯氧基或亚烷基时形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的杂环;c)R_1为二价，而R_2和R_3为分子内互相共价结合，并和同一个二氧碳原子共价结合以形成稠合杂环，或当R_2为氧、亚烷氧基或亚链烯氧基,R_3为芳氧基、芳亚烷氧基、芳亚链烯氧基或芳亚烷基时形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的稠合杂环;d)R_1为二价，而R_2或R_3为通过其二氧碳基团连结的聚合物主链之间的 OR_1O 桥，另一个R_2或R_3为烷基、链烯基、烷氧基或链烯氧基;e)R_1为三或四价，而R_2和R_3互相共价结合并与同一个二氧碳原子共价结合以形成杂环，或当R_2为亚烷氧基或亚链烯氧基,R_3为亚烷氧基或亚烷基时，形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的杂环;f)R_1为三或四，而R_2和R_3互相共价结合，并与同一个二氧碳原子共价结合，形成稠合杂环，或当R_2为氧、亚烷氧基或亚链烯氧基,R_3为芳氧基、芳亚烷氧基、芳亚链烯氧基或芳亚烷基时，形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的稠合杂环。

5. 按权利要求 3 所述的给药系统，其中:

聚原酸酯是增塑的。

6. 按权利要求 1 所述的给药系统，其中:

生物可腐蚀性聚合物为聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)。

7. 按权利要求 6 所述的给药系统，其中:

聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物是用增塑剂

增塑的， 增塑剂选自以下物质组成的组:聚乙二醇、甘油、丙二醇、聚丙二醇、乙二醇、十六烷醇和聚乙烯醇。

8. 按权利要求 7 所述的给药系统， 其中:

基本生物可腐蚀成分存在的量为系统重量的 10%至 60%范围内。

9. 按权利要求 8 所述的给药系统， 其中:

增塑剂的量高达基本生物可腐蚀成分总量的 40%。

10. 按权利要求 7 所述的给药系统， 其中:

疏水性液体成分选自矿油和硅油组成的组。

11. 按权利要求 10 所述的给药系统， 其中:

系统的粘度在 1,000 至 55,000cps 范围内。

12. 按权利要求 1 所述的给药系统， 其中:

疏水性成分选自矿油和硅油组成的组。

13. 按权利要求 1 所述的给药系统， 其中:

系统的粘度在 5,000 至 55,000cps 的范围内。

14. 按权利要求 1 所述的给药系统， 其中:

基本生物可腐蚀成分的量在系统重量的 10%至 60%范围内。

15. 按权利要求 1 所述的给药系统， 其中:

药物是水溶性药物。

16. 按权利要求 1 所述的给药系统， 其中:

药物是润药。

17. 缓释给药系统， 其特征在于包括:

选自矿油和硅油组成的组的连续相液体成分;

选自增塑和未增塑的聚原酸酯组成的组的生物可腐蚀成分;

所述生物可腐蚀成分以非连续相分散或悬浮于所述液体成分中;

至少部分由生物可腐蚀成分携带、并在连续相中也被直接携带或截留的药物; 且

其中基本生物可腐蚀成分使包含药物的制剂结合在一起，在眼科局

部应用中增加滞留时间。

18. 按权利要求 17 所述的缓释给药系统， 其中：

至少药物的一部分由所述生物可腐蚀成分携带在非连续相中。

19. 按权利要求 17 所述的缓释给药系统， 其中：

生物可腐蚀成分选自由增塑或未增塑的聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物组成的组。

20. 按权利要求 19 所述的缓释给药系统， 其中：

所述液体成分和所述生物可腐蚀成分的相对量是使系统的粘度在 5,000 至 100,000cps 及适于以带剂或滴剂形式眼用给药的量。

21. 按权利要求 19 所述的缓释给药系统， 其中：

系统配制成可注射的液体。

22. 按权利要求 17 所述的缓释给药系统， 其中：

系统配制成能在 20℃时通过 18 #或更小针头的可注射液体。

23. 按权利要求 17 所述的缓释给药系统， 其中：

系统配制成作口服给药用。

24. 按权利要求 23 所述的缓释给药系统， 其中：

系统配制成口服给药的胶囊剂。

25. 按权利要求 17 所述的缓释给药系统， 其中：

药物为润药。

26. 局部眼用组合物， 其特征在于包括：

连续相疏水性液体成分；

以非连续相分散或混悬于所述疏水性液体成分中的基本生物可腐蚀成分；

所述基本生物腐蚀成分基本上由增塑或未增塑的生物可腐蚀聚合物组成；

至少部分由生物可腐蚀成分携带、并在连续相中也被直接携带或截留的药物；

其中基本生物可腐蚀成分使包含药物的制剂结合在一起，增加滞留时间；且

组合物的粘度适于以带剂或滴剂的形式眼用给药。

27. 按权利要求 26 所述的局部眼用组合物，其特征还在于：配制成减轻干眼组合物的粘度在 1,000 至 100,000cps。

28. 按权利要求 27 所述的局部眼用组合物， 其特征还在于：

至少润药的部分被所述基本生物可腐蚀成分携带在非连续相中。

29. 按权利要求 26 所述的局部眼用组合物， 其特征在于：

至少药物的部分被所述基本生物可腐蚀成分携带在非连续相中。

30. 按权利要求 29 所述的局部眼用组合物， 其中：

药物是润药。

31. 缓释给药系统， 其特征在于包括：

连续相的疏水性液体成分；

由生物可腐蚀性聚合物组成的基本生物可腐蚀成分；

基本生物腐蚀成分以非连续相分散或混悬于所述疏水性液体成分中；

至少部分由所述生物可腐蚀成分携带在所述非连续相中、并在连续相中也被直接携带或截留的药物；且

其中基本生物可腐蚀成分使包含药物的制剂结合在一起，在眼科局部应用中增加滞留时间。

32. 按权利要求 31 所述的缓释给药系统， 其中：

药物是润药；且

系统的粘度适于以带剂或滴剂形式眼用给药。

33. 按权利要求 31 所述的缓释给药系统， 其中：

药物是水溶性药物；且

系统的粘度适于注射给药。

34. 制备缓释给药系统的方法， 其特征在于包括：

将由生物可腐蚀性聚合物组成的基本生物可腐蚀成分作为非连续相混悬或分散于疏水性液体成分的连续相中;并

将药物载入两相系统的各相。

35. 按权利要求 34 所述的方法， 其中:

通过加热、增塑或两者兼用， 使基本生物可腐蚀成分更具流动性以提高混悬剂或分散剂的均匀性。

36. 按权利要求 35 所述的方法， 其中:

更具流动性的基本生物可腐蚀成分在升高的温度下与疏水性液体成分充分混合。

37. 按权利要求 36 所述的方法， 其中:

混合物在升高的温度下加热以降低生物可腐蚀性聚合物的分子量。

38. 按权利要求 35 所述的方法， 其中:

基本生物可腐蚀成分在升高的温度下加热以降低其分子量。

39. 按权利要求 34 所述的方法， 其中:

生物可腐蚀性聚合物为聚(2,2-二氧-反-1,4-环已烷二亚甲基四氢呋喃),它被加热以降低其分子量。

40. 按权利要求 34 所述的方法， 其中:

在混悬或分散基本生物可腐蚀成分于疏水性液体成分前， 将药物与可流动状态的生物可腐蚀性聚合物混合。

41. 按权利要求 40 所述的方法， 其中:

生物可腐蚀性聚合物通过加热、增塑或两者兼用而处于可流动状态。

42. 按权利要求 34 所述的方法， 其中:

生物可腐蚀聚合物和疏水性液体一起加热并充分混合， 在冷却或再加热时加入药物。

43. 按权利要求 34 所述的方法， 其中:

至少一些药物被截留在所述非连续相中。

44. 按权利要求 34 所述的方法， 其中：

截留在所述非连续相的药物至少部分由增塑剂构成， 该增塑剂为降低生物可腐蚀成分的粘度而加入， 并起润滑剂的作用。

45. 按权利要求 34 所述的方法， 该方法还包括以下步骤：

将一些药物直接截留在连续相中。

46. 按权利要求 34 所述的方法， 其中：

药物和生物可腐蚀性聚合物溶解在溶剂中， 然后除去溶剂。

47. 制备缓释给药系统的方法， 其特征在于：

将基本生物腐蚀成分作为非连续相混悬或分散在包含药物的疏水性液体成分中，加热基本生物可腐蚀成分以降低其分子量，并将生物可腐蚀成分冷却至室温。

48. 制备缓释给药系统的方法， 其特征在于：

在剧烈搅拌下，加热聚原酸酯和硅油或矿油以降低聚原酸酯的分子量， 从而使聚原酸酯成分作为非连续相混悬或分散在包含药物的硅油或矿油连续相中， 并将该系统冷却至室温。

49. 按权利要求 48 所述的方法， 其中：

在非连续相和连续相完全出现相分离前加入药物。

50. 按权利要求 49 所述的方法， 其中：

在冷却或再加热步骤中加入所述药物。

51. 按权利要求 49 所述的方法， 其中：

聚原酸酯成分是聚(2, 2-二氧-反-1, 4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)，加热的温度范围在 140 ℃至 180 ℃， 加热时间为 30 分钟至 10 天。

52. 按权利要求 50 所述的方法， 其中：

加热在增塑剂的存在下进行。

53. 按权利要求 49 所述的方法， 其中：

药物的加入是先将药物和聚原酸酯溶于溶剂， 然后除去溶剂。

说　明　书

生物可腐蚀性控释给药系统

本发明涉及缓释给药系统，特别是局部眼用给药系统。更具体的是，本发明涉及二相缓释给药系统，其中生物可腐蚀性聚合物骨架材料以非连续相分散于连续相疏水性液体物质中。

在给眼睛局部施用药物时，其中可有种种重要的因素：舒适，剂量的恒定和准确，任何视觉干扰的类型和时间，给药的容易程度及给药时间。以前的眼用给药赋型剂在一个或多个方面具有种种缺陷。

例如，水溶液或水混悬液型的滴眼剂会迅速被泪水洗去。膏剂或霜剂会使视线模糊并常引起其它副作用。明胶薄片或其它膜或片、眼内插入剂及非水混悬剂和乳剂都会立刻引起疼痛及持续的不适，并也会干扰视线。已开发出许多给药系统或制剂以试图改善或避免前述的问题。

美国专利 4,138,344(Choi 等,1979 年 2 月 6 日颁布）中揭示了一组在眼用中有用的聚合物。特别是,Choi 等揭示了原酸酯和原碳酸酯聚合物，它们具有包括烃基和对称性二羟基碳单元的重复单体。此类聚合物一般是高粘性的或是固体，并被制备以包封于另一种聚合物中的可生物腐蚀的插入剂形式加以使用。

Choi 等的生物可腐蚀性眼用插入剂由可生物腐蚀的聚合物构成，药物颗粒分散在由此聚合物组成的连续性骨架中。当将眼用插入剂放在眼的环境中时，聚合物逐渐进行生物腐蚀并向眼睛及周围组织释药。至今认为由于其胶粘性及不良的手感性能，聚合物仅能作为插入剂而适于眼中。

本发明致力于从这样的聚合物获得缓释的益处而无插入剂的限制和缺点。

本发明的一个目的是提供新颖的缓释给药系统。

本发明的特定目的是提供新颖的局部眼用缓释给药系统。

本发明的进一步目的是提供适用于每天一次或更长时间间隔给药的新颖的局部眼用缓释给药系统。

本发明的另一个目的是提供一个具有延长药物释放时间的给药系统来进行方便、合适的治疗处理的方法。

本发明更进一步的目的是提供制备缓释给药系统的新颖的方法。

根据本发明实现至少某些前述目的的较佳形式，缓释给药系统包括连续相的疏水性液体成分和由生物可腐蚀性聚合物组成的基本生物可腐蚀的成分，基本生物可腐蚀成分以非连续相分散或悬浮在疏水性液体成分中。药物至少部分被生物可腐蚀成分携带在非连续相中。较佳的是，生物可腐蚀聚合物形成一种骨架材料，用于携带更多(若非大部分)药物。

当配制成局部眼用给药系统时，组合物的粘度要求在适于以带状形式或滴剂形式眼部给药的范围内。较佳的粘度为约 1,000—55,000cps的粘度。对于滴眼剂，粘度约为 5,000—30,000cps 更好，带形给药的粘度约为 40,000—55,000cps 更好，但是，由于制剂技术和组份的不同，滴剂和带剂的粘度范围可有重迭。当配成注射剂时，可注射液体的粘度基本上大于 100,000cps，较好的是在室温(约 20℃)下液体可通过 18 号或更小的针头。也考虑作为粘稠液体的口服制剂。

基本生物可腐蚀成分包括(较佳是主要包括更佳是必需包括增塑或未增塑的生物可腐蚀性聚合物。这里所用的"可腐蚀的"及"生物可腐蚀的"是指聚合物通过与物理降解相对的化学分解，例如通过

聚合物与水反应或与泪液中的酶、水或其它生物物质反应，而分解成单元的性质。

较佳的增塑剂是聚乙二醇、丙三醇、丙二醇、聚丙二醇、乙二醇、十六烷醇及聚乙烯醇。由于乙二醇对眼部有潜在的毒性，在制备局部眼用制剂时只能使用极少量。

当包含增塑剂时，它以不妨碍生物可腐蚀性或非连续相形成的任何适量存在。但是，一般使用的增塑剂以高至基本生物可腐蚀成分总量约40%的量存在，约5%至约30%较佳，约10%至约25%更佳。在任何情况下，非连续相中增塑剂或任何其他成分的用量要求，使该成分仍保持基本生物可腐蚀性。

在本发明中作为基本生物可腐蚀成分以非连续相分散在疏水性液体成分中有用的增塑聚合物给药系统在与本发明同日提交的题为“增塑的生物可腐蚀型控释给药系统”的相关申请中揭示(代理人登记号INS/073)。该相关申请揭示的内容全文结合于此作为参考。

非连续相的生物可腐蚀的聚合物材料较好是选自由多糖类、蛋白质类聚合物及其水溶性衍生物、多肽、聚酯、聚乳酸聚合物、聚乙醇酸聚合物、聚(乳酸/乙醇酸)共聚物及聚原酸酯所组成的组，最佳材料是增塑的和未增塑的聚原酸酯，特别是由Choi等，美国专利4,128,344所揭示的聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)，这里列出以供参考。

连续相的疏水性液体物质以矿油或硅油为宜，但其他油，包括植物油也可考虑。

所选的疏水性液体物质的粘度范围较宽，例如从约1,000至约55,000cps。非连续相的生物可腐蚀聚合物材料一般可产生更高的系统粘度。因而，当所选择的连续相疏水性液体物质本身的粘度比其他可选的疏水性液体物质高时，通常用较少生物可腐蚀的聚合物质以维持系统粘度于所需范围内。但是，如果需要较多生物可腐蚀聚

合物，可能为了增加总的药物释放时间，可选择较低粘度疏水性液体物质。

在释放系统中存在的基本生物可腐蚀成分为整个释放系统(不包括药物)重量的约10%至约60%为佳，约20%至约50%更佳。疏水性液体物质成分的量为整个释放系统(不包括药物)重量的约90%至约40%的范围内较佳，约80%至约50%更佳。当疏水性液体物质的用量在此范围的较高端时，有时可有不合需要的相分离倾向，妨碍基本生物可腐蚀成分的混悬或分散，在这种情况下则需要降低疏水性液体物质的比例。

当局部眼用组合物用来改善"干眼"病症时，这里所用的术语"药物"可以是润药。当然，所述的药物也包括，且在大多数情况下是指柜台出售或配方的药物。通过本发明的控释给药系统给药较好的包括肾上腺皮质激素、胰岛素、维生素、甾体类、麻醉药拮抗剂、抗生素、抗癌药、抗低血压药、氨基甾体、多肽类或蛋白质。药物可以是游离碱或酸的形式。对于使用水溶性药物特别有利，因为一般认为这类药物不大可能从系统中扩散出来，因此，其给药更受腐蚀所控制。

按照本发明的某些方法，制备缓释给药系统的方法包括混悬或分散基本生物可腐蚀成分的步骤，此成分包括(较好是主要包括更好的是必须包括)基本生物可腐蚀聚合物，它们作为在疏水性液体成分连续相中的非连续相和两相系统中的药物载体。至少药物的一部分被生物可腐蚀成分携带在非连续相中较好。就此而论，虽然本发明可有利地包括截留(即分散或溶解)至少一些药物在非连续相中，但是甚至当药物只是或大量地被携带或直接截留在连续相中，一种可行的生物可腐蚀性给药系统也可被预想到。在这样的情况下，基本生物可腐蚀聚合物成分使制剂(包括药物)结合在一起，并在眼科局部应用中增加滞留时间。

根据其分子量，所用的生物可腐蚀的聚合物在室温下可以是粘性的固体或半固体物质，或是粘性的极粘的液体。为了增加系统的流动性和/或混悬剂或分散剂的均匀性，通过加热、增塑或二者一起采用，使基本生物可腐蚀成分更具流动性。较好地是将更具流动性的基本生物可腐蚀成分和疏水性液体成分充分混合，如通过在升高的温度下搅拌。增塑可减少热量的需求或将这种需求降至最小，而热量可能对药物的稳定性产生产良的影响。增塑也可降低聚合物的粘性。

本发明的另一个方法涉及混悬或分散作为非连续相的基本生物可腐蚀成分于疏水性液体成分的连续相中，加热基本生物可腐蚀成分足够时间以显著地降低其分子量，及冷却生物可腐蚀成分至室温。对于较高分子量形式的优选聚(2,2-二氧-反-1,4-环已烷四氢呋喃)聚合物，发现特别需要在升高的温度将聚合物加热足够时间以显著降低其分子量。这有助于防止该系统在室温下固化，特别是当生物可腐蚀聚合物占组合物的50%或更多时更为如此。建议于140℃—约180℃的温度范围加热30分钟至10天能有利地降低聚合物分子量。较好的是，在疏水性液体成分存在下以及充分混合(如搅拌)时，至少进行一些加热以进一步提高混悬剂或分散剂的均匀性。然后将系统冷却至室温。或者，可用低分子量聚合物。

为了使在降低分子量时产生的副产物(如当使用较好的聚原酸酯时所产生的诸如γ-丁内酯及环己酰-二甲醇的分解产物)所引起刺激(如，眼部刺激)的可能性降至最小，较有利的是在加热期间抽真空以除去这类副产物，特别是那些蒸气压足够高能作为气体除去的副产物。

在非连续相载留至少药物的一部分可采用各种方法。一种方法是混悬或分散基本生物可腐蚀成分于疏水性液体成分中前，将药物和流动状态的生物可腐蚀聚合物混合。可采用加热、增塑或两种方法

合用，将生物可腐蚀聚合物置于可流动状态。

药物和生物可腐蚀性聚合物这样的直接混合可增加非连续相中携带的药物量，但一般以将药物与生物可腐蚀聚合物和疏水性液体成分加在一起为宜。而加料的时间应视药物对热的敏感性而定，在某些升高的温度下或加热较长时间时，药物可能会不稳定。

在这种情况下，有利的是先加热充分混合生物可腐蚀聚合物和疏水性液体，然后再加入药物，较好的是在冷却的温度下或在不太过分的温度或时间条件下再加热时再进行充分的混合。因为在此冷却期间，所要求的相分离不完全或在这再加热期间全部或部分逆转，而相分离在室温下是发生完全的(以得到基本生物可腐蚀成分作为非连续相在疏水性液体成分中的混悬剂或分散剂)，因此药物在非连续相中的截留可增加。

当药物加到生物可腐蚀聚合物和疏水性液体的混合物中时，可以预料至少一部分药物也会直接截留在连续相中。但是，即使情况不是如此，非连续相中的基本生物可腐蚀成分似乎也起一种结合剂的作用，增强系统作为一个整体的完整性，因而也增加由连续相疏水性液体成分直接携带的药物的控制释放。

也可能通过将生物可腐蚀聚合物和药物溶于对两者均适合的溶剂来制备制剂。然后用任何合适的方法(例如，加热或抽真空)除去溶剂以使药物混悬于聚合物中，该聚合物中再加入疏水性液体。溶剂对所需到达的靶组织应无毒，并易于除去。也必需无水，对于聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)适宜的溶剂是乙醇。也可满意的使用其它合适的溶剂，如其他醇类溶剂、四氢呋喃、二氯甲烷之类。

在制备本发明的"干眼"制剂时，可将各别的润滑剂作为药物加入。但是，也可预料用于降低基本生物可腐蚀聚合物粘度的一些增塑剂，如聚乙二醇，通过作为由生物可腐蚀成分所携带的润滑剂而

本身构成药物。

因此按照本发明的再一些方面，提供具有较释整体和延长药物释放时间的给药系统用于治疗处理。用基无生物可腐蚀成分作为非连续相分散或混悬在连续相疏水性液体成分中制成多相给药系统。系统中携带药物，较好的是至少部分由非连续相携带。将携带药物的系统给需用药物治疗的哺乳动物机体使用，由非连续相的生物浸蚀控制药物的释放。

在局部眼部治疗中，调节系统的粘度以适合于以带剂或滴剂形式眼用给药，并能在一段延长的时间里，甚至在24小时或更长的时间内较好地向眼内控制释放药物。该系统也可配成液体，通过18#或更小的针头注入哺乳动物机体。

本发明的其它目的、优点及其它方面可从以下详述中清楚明了。

根据本发明，广泛的生物可腐蚀性聚合物被考虑用来制备控释给药系。以下所述的生物可腐蚀性聚合物被认为是特别适合于本发明的方法和组合物，因为它们对人毒性低的特征并能完全生物降解。当然，可以理解的是，任何生物可腐蚀性聚合物，只要它是无毒的，并且可通过与体液接触经化学分解降解都可以最广泛的形式用于本发明实践。而且，只要保持制剂生物腐蚀产生的适当的控释特征，可在本发明实践中采用不同分子量的聚合物。

用于本发明的聚合物可取自种种来源，在生物降解的意义上，它们应被配制成或表现为生物可腐蚀性聚合物，即在用于哺乳动物有机体时与其所遇到的水、酶或其他生物物质反应而发生生物降解。这样的聚合物包括多糖类、蛋白质类聚合物及其可溶性衍生物、多肽类、聚酯类、聚乳酸聚合物类、聚乙醇酸聚合物类、聚(丙交酯/乙交酯)共聚物类、聚原酸酯类，等等。

多糖类可以为聚-1,4-葡聚糖，如淀粉糖原、直链淀粉和支链淀粉等。较佳的这种生物可腐蚀性聚合物为聚-1,4-葡聚糖的水溶性衍

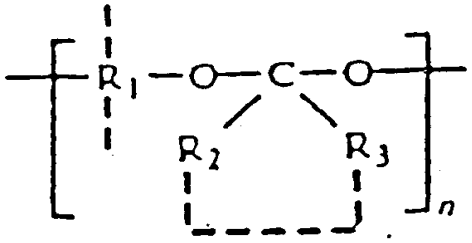
生物，包括水解支链淀粉，水解支链淀粉的羟烷基衍生物，如羟乙基淀粉、羟乙基直链淀粉、二醛淀粉，等等。

蛋白质聚合物及其可溶性衍生物包括明胶、可生物降解的合成多肽类、弹性蛋白、烷基化胶原蛋白、烷基化弹性蛋白等。

可生物降解的合成多肽类包括聚-(N-羟烷基)-L-天冬酰胺、聚-(N-羟烷基)-L-谷氨酰胺、N-羟烷基-L-天冬酰胺和 N-羟烷基-L-谷氨酰胺与其他氨基酸的共聚物。提议的氨基酸包括 L-丙氨酸、L-赖氨酸、L-苯丙氨酸、L-亮氨酸、L-缬氨酸、L-酪氨酸等。

上述任一聚合物的限定或进一步描述在现有技术中是公知的，参考任何标准生物化学参考书如“Biochemistry”by Albert L. Lehninger ，Worth Publishers，Inc. 和“Biochemistry”by Lubert，W. H. Freeman and Company，均可找到，本文将这两本书结合作为参考。

在本发明实践中，聚原酸酯是较佳的。这些聚合物在低分子量时通常是高粘度粘性物质，在高分子量时通常是刚性粘性固体。1979 年 2 月 6 日授予 Choi 等的美国专利 No. 4,138,344(全文结合于此作为参考)描述由烃基和对称二氧碳单元及连结其上的多重有机基团组成的聚原酸酯类。Choi 等特别揭示了含碳-氧主链(有二氧碳基团和结合于二氧碳上的多种有机基团)的聚合物。聚合物可用下面的通式表示：



其中，R_1 为二、三或四价亚烷基、亚链烯基、亚烷氧基、环亚烷基、被

烷基、烷氧基或链烯基取代的环亚烷基、环亚链烯基、被烷基、烷氧基、链烯氧基、亚烷基、亚链烯基、亚烷氧基、亚链烯氧基、亚烷二氧基、亚链烯二氧基、芳氧基、芳亚烷氧基、芳亚链烯氧基、芳亚烷二氧基、芳亚链烯二氧基、氧或 OR_1O(R_1 定义如上)取代的环亚链烯基；其中，a)R_1 为二价，而 R_2 和 R_3 为烷基、链烯基、烷氧基或链烯氧基；R_2 或 R_3 中至少一个是烷氧基或链烯氧基；b)R_1 为二价，而 R_2 和 R_3 为分子内互相共价结合，并和同一个二氧碳原子共价结合以形成杂环，或当 R_2 为亚烷氧基或亚链烯氧基，R_3 为亚烷氧基、亚链烯氧基或亚烷基时，形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的杂环；c)R_1 为二价，而 R_2 和 R_3 为分子内互相共价结合，并和同一个二氧碳原子共价结合以形成稠合多环，或当 R_2 为氧、亚烷氧基或亚链烯氧基，R_3 为芳氧基、芳亚烷氧基、芳亚链烯氧基或芳亚烷基时形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的稠杂环；d)R_1 为二价，而 R_2 或 R_3 为通过其二氧碳基团连结的聚合物主链之间的 OR_1O 桥，另一个 R_2 或 R_3 为烷基、链烯基、烷氧基或链烯氧基；e)R_1 为三或四价，而 R_2 和 R_3 互相共价结合并与同一个二氧碳原子共价结合以形成杂环，或当 R_2 为亚烷氧基或亚链烯氧基，R_3 为亚烷氧基或亚烷基时，形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的杂环；f)R_1 为三价或四价，而 R_2 和 R_3 互相共价结合，并与同一个二氧碳原子共价结合，形成稠杂环，或当 R_2 为氧、烷氧基或亚链烯氧基，R_3 为芳氧基、芳亚烷氧基，芳亚链烯氧基或芳亚烷基时，形成被烷基、烷氧基或链烯基取代的稠杂环。

考虑用在本发明实践中的聚合物包括均聚物、单体或预均聚物的混合物和/或共聚物反应形成的随机嵌段型共聚物、支链聚合物和交联聚合物。有用的还有热塑性线性聚合物(R_1 为二价，R_2 和 R_3 被非交联基团取代或分子内结合)，热固性交联聚合物(R_1 为二价，R_2 或 R_3 是在不同的聚合物主链之间的分子内结合)，及热固性交联聚

合物(R_1为三和四价,R_2和R_3被非交联基团取代或分子内结合)。

为本发明的目的，上面所出现的并在说明书中别处用到的短语烃基包括如下所限定的R_1、R_2和R_3所包含的术语。

在说明书中用于R_1的术语亚烷基指2—10个碳原子的直链或支链二价、三价或四价亚烷基，包括如1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基、1,2,5-亚己基、1,3,6-亚己基、1,7-亚庚基、2-甲基-1,7-亚庚基、1,8-亚辛基、1,10-亚癸基、2-丙基-1,6-亚己基、1,1-二甲基-1,6-亚己基等。这些亚烷基链得自相应的二元醇。

用于R_1的术语亚链烯基指具有2—10个碳原子的不饱和直链或支链多价基团，如1,4-丁-2-亚烯基、1,6-己-3-亚烯基、1,7-庚-3-亚烯基、1,8-辛-3-亚烯基、1,9-壬-3-亚烯基、4-丙基-(1,6-己-3-亚烯基)、5-甲氧基-(1,6-己-3-亚烯基)、2-丙烯基-(1,6-己-3-亚烯基)等。

用于R_1的术语环亚烷基包括3—7个碳原子的单环低级环亚烷基，如环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基、环亚己基和环亚庚基。同样，被1—7个碳原子的烷基、1—7个碳原子的烷氧基或2—7个碳原子的链烯基取代的环亚烷基包括取代的环亚烷基，如2-甲基-1,3-环亚丙基、2-甲基-1,4-环亚戊基、2-甲基-1,6-环亚己基、2-乙氧基-2,3-环亚戊基、2-甲基-1,6-环亚己基、2-乙氧基-2,3-环亚丙基、5-丁氧基-1,4-环亚戊基、2-甲氧基-1,4-环亚己基、2-丙烯基-1,5-环亚戊基、2-异丁烯基-1,6-环亚己基等。

典型的R_1环亚链烯基和被1—7个碳原子的烷基、1—7个碳原子的烷氧基或2—7个碳原子的链烯基取代的R_1环亚链烯基包括具有4—7个碳原子作为环成员的单环链烯基，如1,4-环戊-2-亚烯基、1,5-环戊-3-亚烯基、1,6-环己-2-亚烯基、1,6-环己-2-亚烯基；及取代的环，如5-甲基-(1,4-环戊-2-亚烯基)、6-乙基-(1,4-环己-2-亚烯基)、6-乙氧基-(1,5-环己-2-亚烯基)、2-丙基-(1,5-环己-3-亚烯

基)、2-甲氧基-(1,4-环己-2-亚烯基)、2-甲氧基-(1,4-环庚-2-亚烯基)等。

R_1 亚芳基和被 1—7 个碳原子的烷基、2—7 个碳原子的链烯基或 1—7 个碳原子的烷氧基取代的 R_1 亚芳基包括苯型基团，如亚苯基、苯基亚烷基和苯基亚链烯基。典型的基团为 1,4-亚苯基、1,4-苯基二亚甲基、1,4-苯基二亚己基、2-乙基-1,4-苯基二亚甲基、2-甲基-1,4-苯基二亚甲基、2-甲氧基-(1,4-苯基二亚甲基)、2-丙基-(1,4-苯基二亚乙基)等。

对于 R_2 和 R_3，并作为芳基、环烷基和杂环基上的取代基，文中出现的术语烷基包括 1—7 个碳原子的直链和支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、正戊基、正己基、正庚基及其各种位置的异构体，如异丙基、叔丁基、仲丁基、异戊基、异己基、叔庚基等。

用于 R_2 和 R_3 及作为芳基、环烷基和杂环基上的取代基的典型链烯基包括 2—7 个碳原子的直链和支链低级链烯基，如 1-丙烯基、2-丙烯基或烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-乙烯基，及相应位置的异构体，如 1-异丁烯基、2-异丁烯基、2-仲丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-戊烯基-2,3-二甲基-3-己烯基等。

用于 R_2 和 R_3 及作为芳基、环烷基和杂环基上的取代基的烷氧基包括具有 1—7 个碳原子的直链和支链低级烷氧基及其位置异构体、例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、正戊氧基、正己氧基、异丙氧基、2-丁氧基、异丁氧基、3-戊氧基等。

用于 R_2 和 R_3 的链烯氧基包括具有 2—7 个碳原子的直链和支链低级链烯氧基及其位置异构体，例如乙烯氧基、丙烯氧基、丁烯氧基、戊烯氧基、己烯氧基、异丙烯氧基、异丁烯氧基、仲丁烯氧基、2-甲基-1-丁烯氧基、2-甲基-2-丁烯氧基、2,3-二甲基-3-丁烯氧基等。

对于 R_1、R_2 和 R_3，通式中出现的亚烷氧基包括式-OR_4-(其中 R_4 为 2—6 个碳原子的亚烷基)的直链和支链亚烷氧基，例如 1，3-

亚丙氧基、1,4-亚丁氧基、1,5-亚戊氧基等。同样，对于R_2和R_3，亚链烯氧基包括通式-OR_5-(其中R_5为3—6个碳原子的亚链烯基)的基团，如丙-1-亚烯氧基、1,4-丁-1-亚烯氧基、1,4-丁-2-亚烯氧基、1,5-戊-1-亚烯氧基、1,5-己-1-亚烯氧基等。

亚烷二氧基和亚链烯二氧基包括式-OR_4O-(其中R_4为2—6个碳原子的亚烷基)和式-OR_5O-(其中R_5为3—6个碳原子的亚链烯基)的直链和支链基团，例如亚烷二氧基有亚丙二氧基、亚丁二氧基、亚戊二氧基、亚己二氧基和亚庚二氧基、亚链烯二氧基有丙-1-亚烯二氧基、1,4-丁-1-亚烯二氧基、1,4-丁-2-亚烯二氧基、1,5-戊-1-亚烯二氧基、1,6-己-1-亚烯二氧基和1,7-庚-1-亚烯二氧基。对于R_2和R_3，5—8个碳原子的杂环指当R_2或R_3是一个键、亚烷基或亚链烯基，R_2或R_3中至少一个是如上所定义的亚烷氧基、亚链烯氧基、亚烷二氧基或亚链烯二氧基时所形成的环。

当R_2和R_3独立地连在一起，和碳—氧聚合物主链的碳结合形成环时所用的术语亚烷基和亚链烯基包括2—6个碳的亚烷基和3—6个碳的亚链烯基，如亚烷基：1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基和1,6-亚己基，及亚链烯基：1,3-丙-1-亚烯基、1,4-丁-1-亚烯基、1,4-丁-2-亚烯基、1,5-戊-1-亚烯基、1,6-己-2-亚烯基和1,7-庚-2-亚烯基。

用于R_2和R_3的术语芳氧基、芳亚烷氧基、芳亚链烯氧基、芳亚烷二氧基和芳亚链烯二氧基包括8—12个碳原子的基团，其中芳氧基为Ar-O-，亚烷氧基为-OR_4-，亚链烯氧基为-OR_5-，亚烷二氧基为-OR_4O-，亚链烯二氧基为-OR_5O-，其中如上所定义的，R_4为亚烷基，R_5为亚链烯基，Ar为苯基。此处所用的8—12碳稠杂环定义为一个取代基，其中杂环和芳环具有2个共同原子，例如，苯并呋喃基、苯并吡喃基、4,5-苯并-1,3-二氧杂环庚烷基、5,6-苯并-1,3-二氧杂环庚烷基、4,5-苯并-1,3-二氧杂环戊烷基、4,5-苯并-1,3-

dioxyolanyl、4,5-苯并-1,3-二氧杂环辛烷基、5,6-苯并-1,3-二氧杂环辛烷基、6,7-苯并-1,3-二氧杂环辛烷基、7,8-苯并-1,3-二氧杂环辛烷基和苯并-1,3-dioxolanyl。

本文用于聚合物、共聚物和三元共聚物的术语"基体"指聚合物的成员单位或单体单位。例如，在均聚物中，基体单位相同。在共聚物中，至少有两种不同的基体单位。当起始单位在普通的反应器中共聚合时，它们可以随机方式在聚合物链中排列，或当每种不同的单位进行初步均聚合再结合成聚合物时，则可以嵌段方式排列。三元共聚物是至少有第三种基体单位的共聚物。

在本发明实践中使用的较佳聚原酸酯为聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)。

聚合物通过与水反应生成无毒性降解产物而腐蚀。聚合物对水的侵蚀起反应，以依赖于最终配方的速度反应而降解。聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)的主要降解产物为二甲醇环己烷和γ-丁内酯。降解被碱减速，被酸加速。

聚合物系统有利地具有在延长的时间中以相当恒定的速度释放药物的能力。根据制剂参数及所选聚合物的物理性质，降解时间可从约几小时至几个月不等。当将分散剂或混悬剂给哺乳动物机体投药并接触水时，聚合物便发生降解。

根据本发明，用聚原酸酯如聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烯二亚甲基四氢呋喃)的制剂，是考虑到一日一次滴眼可达到局部眼内释放。

适于由生物腐蚀达到所需控释效应的聚合物量因制剂而异。但是，考虑到加热或聚合物合成可达到的分子量降低，也考虑到加增塑剂对流动性的作用，聚合物的量不能大到终制剂呈固体形状。在发生分子量降低时，一般认为降低到分子量约 2,000 至约 4,000 为宜。

基本生物可腐蚀成分作为非连续相分散或混悬在连续相疏水液

体成分中的液体释放系统是本发明的制剂的特点。当配制时，一成分必需是生物可腐蚀的，这样在给哺乳动物机体投药时它主要与所遇到的水、酶或其他生物物质反应降解。主要含，最好必需由生物可腐蚀聚合物(增塑或未增塑的)组成的基本生物可腐蚀成分的量一般为控释制剂总量的约 10—60%，约 20—50%较佳。

本发明的聚合物无论是否只以分散剂或混悬剂(即基本上均匀分散)存在，它都是被疏水性液体材料所携带的。聚合物以非连续相如互相分离的球、滴、颗粒或微粒存在于疏水性液体连续相中。

根据本发明用于提供生物可腐蚀相分散于其中的连续相合适的疏水性液体物质即为各种标准参考书包括The Merck Index 和 Reminginton's Pharmaceutical Sciences 中鉴定的疏水性液体物质，这些参考书结合于此作为参考。硅油和矿油是较佳的。然而，也可考虑用其他油，例如：橄榄油和植物来源脂肪油，如玉米油、棉籽油、花生油和芝麻油。当生物可腐蚀聚合物典型地以固体状态存在时，疏水性液体物质分散或混悬聚合物，藉此使聚合物被配制成更适宜的组 合物而给药，这种组合物保持了聚合物有利的控释性质。所选的疏水性液体物质也应不与聚合物或药物反应，并且对哺乳动物机体给药应该是安全的。不同的疏水性液体物质可能比较适于不同的给药途径，因此可选择不同的疏水性液体物质用于口服给药，局部眼用给药或非胃肠道给药。而较佳的物质，硅油和矿油被认为适于所有这些途径。

如上所述，存在于本发明控释制剂的疏水性液体物质的量足以将生物可腐蚀成分作为非连续相分散或混悬，而仍保持生物可腐蚀聚合物的控释优点。疏水性液体物质的量一般为控释给药系统总重量的约 90%至约 40%，较好为约 80%至约 50%。

本发明的制剂应具有适于所选择的给药途径的粘度。一般对于局部眼用给药，粘度为约 1,000cps 至约 100,000cps。约 5,000—30,

000cps 是以滴剂形式眼用给药的较佳粘度范围。对于以带形给药，粘度以约 40,000cps 至约 100,000cps 为宜。对于非胃肠道给药，制剂最好具有适于在室温下(约 20℃)经 18#或更小针头注射的粘度。

当包装好以便在较长贮藏期限或储存期后给药，则可加标准的或其他合适的防腐剂于制剂中。

本发明的控释系统是打算用来释放药物或其他药剂的。药剂—用于治疗或改善疾病或病情的物质，包括准备用来治疗处理哺乳动物机体如人的药物，将典型地以与其他剂型给药量相似的治疗活性量掺入本发明的控释药物释放系统，通常此量为制剂总量的约 0.005%至约 20%，较好为约 0.01%至约 20%(重量)。因而，约 0.01%至约 1%(重量)的抗炎类固醇氟米龙可以这样的方式给药。

这些药剂的说明性而非详尽无遗的列举包括润药(用于缓解"干眼")、血管收缩剂、抗生素、抗病毒剂、类固醇、氨基取代的类固醇、甾体和非甾体抗炎剂、肽类、多肽类、强心药、抗高血压药、抗变态反应药、α-和 β-肾上腺素阻断剂、眼药如抗白内障药、抗青光眼药和抗炎眼药、眼用润滑剂、眼用局部或区域麻醉剂等。

适用于本发明的特定药物包括诸如碘苷、卡巴胆碱、氯贝胆碱、噻吗洛尔，氨酰阿替洛尔，拉贝洛尔，美托洛尔，纳多洛尔，氧烯洛尔，吲哚洛尔，索他洛尔，倍他洛尔，醋丁洛尔，阿普洛尔，左布诺洛尔，对-氨基可乐定、地匹福林、肾上腺素、苯福林、乙磷硫胆碱、醋克利定、地美溴铵、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、毛果芸香碱，依他尼酸，呋塞米，阿米洛利，杆菌肽，新霉素，多粘菌素，多粘菌素 B，短杆菌肽，庆大霉素，青霉素，红霉素，磺胺醋酰，妥布霉素，丙大霉素，万古霉素，环丙沙星，全氟沙星(perfloxacin)，氧氟沙星，依诺沙星，盐酸萘甲唑林，克林霉素，异氟磷，氟米龙，地塞米松，氢化可的松，氟轻松，甲羟松，甲泼尼龙，氟替卡松丙酸盐，倍他米松，雌二醇，布洛芬，双氯芬酸，氟比洛芬，萘普生，布洛芬，

氟比洛芬和萘普生的酯，酮咯酸，舒洛芬，干扰素，色甘酸，gancyclovir，aminozolamide，所有的反式视黄酸(维生素A)及其无毒、药学上可接受的盐。对应的前体药物也属于本发明的范围。

局部麻醉剂包括眼科手术和其他眼科处理中所用的那些，如利多卡因，可卡因，奥布卡因，辛可卡因，丙美卡因，丁卡因，依替卡因，普鲁卡因，海克卡因，布比卡因，甲哌卡因，丙胺卡因，氯普鲁卡因，苯佐卡因等及其酸式。

被理解为活性剂的"药物"一词广泛地包括用于哺乳动物包括人和猿，鸟，有价值的家畜(家用的，玩赏的或畜牧场的)如绵羊，山羊，牛，马等或用于实验室动物如小鼠，大鼠和豚鼠产生局部或全身作用的生理或药理活性物质。

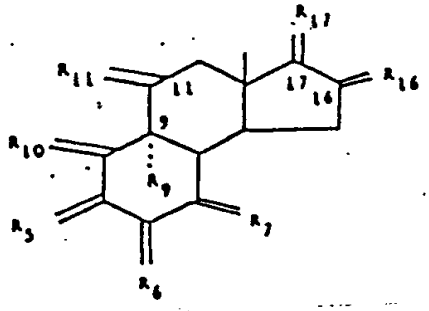
可施用的药物包括可透过血管的无机和有机的药物对此无特定限制，例如作用于中枢神经系统的药物和安眠药和镇静剂及其混合物如戊巴比妥钠，苯巴比妥，司可巴比妥，硫喷妥，等；杂环安眠药如二氧哌啶类，和戊二酰亚胺类；安眠药和镇静剂如酰胺类和脲类如二乙基异戊酰胺和溴代异戊酰脲；具催眠和镇静作用的脲烷类和二硫烷；麻醉药拮抗剂如纳洛酮和环佐辛；精神兴奋剂如异卡波肼，丙酰苄胺异尼亚拉胺，苯乙肼，丙咪嗪，反苯环丙胺和Paragylene；安定药如氯丙嗪，丙嗪，氟奋乃静，利血平，地舍平，甲丙氨酯和苯并二氮杂䓬类如氯氮䓬；抗惊厥药如扑米酮，苯妥英，ethytoin，苯丁酰脲和乙琥胺；肌肉松驰剂和抗震颤麻痹药如美芬辛，美索巴莫，苯海索，比哌立登和左旋多巴，即L-多巴和L-β-3,4-二羟基苯丙氨酸；镇痛药如吗啡，可待因，哌替啶和烯丙吗啡；解热药和抗炎药如阿司匹林，水杨酰胺和水杨酰胺钠；局部麻醉剂如普鲁卡因，利多卡因，纳依卡因，哌罗卡因，丁卡因和辛可卡因；解痉药和抗溃疡剂如阿托品，东莨菪碱，甲溴东莨菪碱，奥芬铵，罂粟碱和前列腺素类如PGE_1，PGE_2，PGF_{1a}，PGE_{2a}和PGA；抗菌剂

如青霉素，四环素，土霉素，金霉素，和氯霉素；磺胺类；抗疟药和如 4-氨基喹啉类，8-氨基喹啉类和乙胺嘧啶；抗病毒剂如碘苷，激素如泼尼松龙，醋酸泼尼松龙，可的松，氢化可的松和曲安西龙，甾体类雄激素，如甲睾酮和氟甲睾酮，甾体类雌激素，如 17β-雌二醇和炔雌醇；甾体孕激素，如 17α-羟孕酮乙酸酯，19-去甲孕酮，炔诺酮和孕酮；拟交感神经药和肾上腺素，苯丙胺，麻黄碱，和去甲肾上腺素；心血管药物，如普鲁卡因酰胺，亚硝酸戊酯，硝酸甘油，双嘧达莫，硝酸钠，和甘露六硝酯；利尿剂，例如氯噻嗪，和氟甲噻嗪；抗寄生虫药如苄芬宁羟萘酸盐，双氯酚，氨苯砜和 enitabes；抗肿瘤药如氮芥，乌拉莫司汀，5-氟尿嘧啶，6-硫鸟嘌呤，和丙卡巴肼；降血糖药如胰岛素，低精旦白胰岛素混悬剂，鱼精蛋白锌胰岛素混悬剂，珠蛋白锌胰岛素，长效胰岛素锌混悬液，和其它得自动物和合成的胰岛素类似物包括甲苯磺丁脲，醋磺己脲，妥拉磺脲和氯磺丙脲；营养剂，如维生素如抗坏血酸，必需氨基酸，必需元素如铁，和必需脂肪；眼用药物如毛果芸香碱，盐酸毛果芸香，毛果芸香碱硝酸，毒扁豆碱，水杨酸毒扁豆碱，硫酸阿托品，后马托品，优卡托品，和蛋白质或肽类如人体表皮生长因子(hEGF)，aFGF，bFGF，IL-Ira，TGF-β 和 γ-干扰素。上述药物的进一步说明是在“The Pharmacological Basis of Therapeutics”中，由 Goodman 和 Gilman 编写，The Macmillan Company 出版。

在前述的药物中，促肾上腺皮质激素，胰岛素，维生素，特别是维生素 B_{12}，甾体类，例如睾酮，孕酮和曲安西龙，麻醉药拮抗剂，如纳曲酮，环佐辛和纳洛酮，抗生素，如妥布霉素，抗癌药，如环磷酰胺，阿霉素和顺铂，抗高血压药和蛋白质特别考虑用于本发明实践。

另一组药物也特别考虑用于本发明实践。这些药物是 C_{20}—C_{26} 氨基取代的甾体，具有下式 XI 结构，已在 WO 87/01706 中阐明，在

此引入以供参考，特别是，显示出抗氧作用的那些药物：



(XI)

其中：

(A—I)R_6 是 α—R_{61}：β—R_{62}，R_{10}是 α—R_{101}：β—R_{102}以及 R_7 是 α—H：β—H，其中 R_{61}和 R_{62}之一是 H，另一个是-H，-F，或 C_1—C_3 烷基，R_{102}是-CH_3，R_{101}和 R_5 联在一起成为-$(CH_2)_2$-C-(-R_{33})-CH= 或-CH-CH-CO-CH=，其中 R_{33}是=0 或 α-H：β-OR_{34}或 α-OR_{34}：β-H，其中 R_{34}是-H，-P(=0)$(OH)_2$，-CO-CH_3，-CO-C_2H_5，-CO-C_6H_5，-CO-O-CH_3 或-CO-O-C_2H_5；

(A—Ⅱ)R_5 是 α—R_{53}：β-R_{54}，R_6是 α-R_{63}：β-R_{64}，R_{10}是 α—R_{103}：β—R_{104}以及 R_7 是 α-H：β-H，其中 R_{63}和 R_{64}之一是-H，另一个则与 R_{53}和 R_{54}之一联在一起形成 C_5 和 C_6 间的第二根键，R_{104}是-CH_3，R_{103}与 R_{53}和 R_{54}之中的另一个联在一起成为-$(CH_2)_2$-C(H)(OH)-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C〔H〕〔OP(=0)-$(OH)_2$〕-CH_2-；

(A—Ⅲ)R_{10}和 R_5 联在一起成为=CH-CH=C(OR_3)-CH= 其中 R_3 是-H，-P(=0)$(OH)_2$，C_1—C_3 烷基，-CO-H，C_2—C_4 链烷酰基(alkanoyl)或苄基，R_6是 α-R_{65}：β-R_{66}其中 R_{65}和 R_{66}之一是-H，另一个是-H，-F，或 C_1—C_3 烷基，R_7 是 α-H：β-H。

(A—Ⅳ)R_5 是 α—R_{57}：β-R_{58}，R_6是 α-R_{67}：β-R_{68}，R_7是 α-H：β-H 以及 R_{10}是 α-R_{107}：β-R_{108}，其中 R_{57}和 R_{58}之一是-H，R_{107}和 R_{57}与 R_{58}的另一个联在一起成为-$(CH_2)_2$-C(=R_{33})-CH_2，其中 R_{33}如上所定上，R_{108}是-CH_3，其中 R_{67}和 R_{68}之一是-H，另一个是-H，-F，或 C_1—C_3 烷基；

R_{69}和 R_{610}之一是－H，另一个与 R_{79}和 R_{710}之中的一个形成 C_6 和 C_7 之间的第二个键，R_{79}和 R_{710}的另一个是－H，R_{1010}是$-CH_3$，R_{109}和 R_5 联在一起成为$-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$或$-CH=CH-CO-CH=$，其中 R_{33}定义如上；其中：

(C—I)R_{11}是 α-R_{111}:β-R_{112}，其中 R_{111}和 R_{112}之一与 R_9 联在一起形成 C_9 和 C_{11}之间的第二键，R_{111}和 R_{112}的另一个是－H；

(C—Ⅱ)R_9是－Cl 和 R_{11}是＝0 或 α-H：β-R_{114}其中 R_{114}是－Cl 或－OH；

(C—Ⅲ)R_9是－H 或－F 以及 R_{11}是＝0 或 α-R_{115}:β-R_{116}，其中 R_{115}和 R_{116}之一是－H，R_{115}和 R_{116}的另一个是－H，－OH 或 C_1—C_{12} 烷氧基；

(C—Ⅳ)R_9是－H 或－F 以及 R_{11}是 α-O－CO－R_{117}：β-H，其中 R_{117}是

(A)C_1—C_3 烷基，

(B)C_1—C_{12}烷氧基，

(C)呋喃基，

(D)$-NR_{122}R_{123}$，其中 R_{122}和 R_{123}之一是－H，甲基或乙基，另一个是－H，C_1—C_4 烷基或苯基，

(E)$-X_3-X_1$，其中 X_3 是－O－或化合价键，其中 X_1 是苯基，其任意取代有 1—2 个—Cl，－Br，C_1—C_3 烷氧基，－COOH，$-NH_2$，C_1—C_3 烷氨基，二(C_1—C_3)烷氨基，其中烷基基团是相同或不同的，1-吡咯烷基，1-哌啶基，1-六亚甲基亚氨基，1-七亚甲基亚氨基，C_2—C_4 酰氨基和－NH－CHO 或有 1—F 或$-CF_3$；

其中：

(D—I)R_{16}是 R_{161}:R_{162}和 R_{17}是 R_{171}:R_{172}，其中 R_{161}和 R_{162}之一是－H 或$-CH_3$，另一个与 R_{171}和 R_{172}之一联在一起形成 C_{16}和 C_{17}之间的第二个键，R_{171}和 R_{172}之中的另一个是$-Cl(=Z)-(CH_2)_n-$

$NR_{21}R_{210}$，其中 Z 是＝0，＝CH_2或 R_{179}：－H 其中 R_{179}是－H 或－CH_3，其中 n 是 0—6 ，其中

(A)是 R_{21}是

(1)－$(CH_2)m-NR_{211}-X_2$，其中 m 是 2,3 或 4，其中 R_{211}是－H 或 C_1—C_3 烷基，其中 X_2 是 〔A〕

(a)吡啶-2-,3-或 4-基或任意被 1 个 R_{212}或 2 个相同或不同的 R_{212}取代的 N－氧化物，其中 R_{212}是

(i)－F；

(ii)－Cl；

(iii)－Br，

(iv)C_1—C_5 烷基，

(v)$-CH_2-CH=CH_2$，

(vi)$-X_1$，其中 X_1 定义如上，

(vii)$-NR_{213}R_{213}$其中二个 R_{213}相同或不同，是－H，C_1—C_3 烷基或$-CH_2-CH=CH_2$，

(viii α)* $CH_2-(CH_2)q-CH_2-N-$* 其中标有星号(＊)的原子互相联成一个环，其中 q 是 1 —5，

(viii β)*$CH_2-CH_2-(CH_2)c-G-(CH_2)_d-CH_2-CH_2-N^*$－其中标有星号(＊)的原子互相联成一个环，其中 G 是－O－，－S－，－SO－，$-SO_2-$或$-NHR_{214}$，其中 R_{214}是－H，C_1—C_3 烷基，或 X_1 定义如上，其中 c 和 d 相同或不同且 0 —2 条件是环中碳原子总数 4,5 或 6； 〔a〕

(ix)3－吡咯啉-1-基， 〔b〕

(x)吡咯-1-基，任意取代有 C_1—C_3 烷基， 〔c〕

(xi)哌啶-1-基，任意取代有 1 或 2 个 C_1—C_3 烷基， 〔d〕

(xii)1,2,3,6-四氢吡啶-1-基， 〔e〕

(xiii)1-六亚甲基亚氨基，含有一个 3-或 4-双键或 3-和 5-双键，〔f〕

(xiv)1,4-二氢-1-吡啶基,4-位取代有二个相同或不同的 C_1—C_3 烷基，〔g〕

(xv)—OH，

(xvi)C_1—C_3 烷氧基，

(xvii)—NR_{217}—$(CH_2)e$—Q 其中 Q 是 2-吡啶基,R_{217} 是—H 或 C_1—C_3 烷基,e 是 0—3，(1)

(xviii)吡啶-2-,3-或 4-基，

(b)1,3,5-三嗪-4-基或其 N-氧化物，在 2-和/或 6-位任意取代有定义如上的 R_{212} (4)

(c)嘧啶-4-基或其 N-氧化物，在 2-和/ 或 6-位任意取代有定义如上的 R_{212}，(5)

(d)嘧啶-2-基，在 4-和/ 或 6-位任意取代有 1 或 2 个定义如上的 R_{212}，(6)

(e)吡嗪-2-基，任意取代有 1 或 2 个定义如上的 R_{212}，(7)

(f)咪唑-2-基，在 1-位任意取代有 C_1—C_3 烷基或—X，其中 X_1 定义如上，并再任意取代有 1 或 2 个定义如上的 R_{212}，(8)

(g)1,3,4-三唑-2-基，在 1-位任意地取代有 C_1—C_3 烷基或—X_1,其中 X_1 定义如上，并再任意取代有定义如上的 R_{212}，(9)

(h)咪唑-4-或 5-基，在 1-位任意地取代有 C_1—C_3 烷基或—X_1，其中 X_1 定义如上，并再任意取代有 1 或 2 个定义如上的 R_{212}，(10)

(i)苯基〔b〕噻吩-2-基 (12a)

(j)吲哚-2-基，(12b)

(k)苯并〔b〕噻唑-2-基，(12c)

(l)苯并咪唑-2-基，　　(12d)

(m)4-〔2-〔4-〔2,6-二(1-吡咯烷基)-4-嘧啶基〕-1-哌嗪基〕乙基〕哌嗪基，　　(13)

(n)1,2,4-三嗪-3-基，在5-和/或6-位任意地取代有定义如上的R_{212}，　　(14)

(2)(1-哌嗪基)-(C_2—C_4)烷基，在4-位任意地取代有定义如上的-X_1或-X_2，　　〔B〕

(3)-X_2，定义如上　　〔O〕

(4)-(CH_2)m-X_4，其中m定义如上且其中X_4是

(a)-O-CH_2CH_2-Y，其中Y是C_1—C_3烷氨基，二(C_1—C_3)烷氨基，其中烷基基团相同或不同，C_3—C_6亚烷基亚氨基，任意地取代有1或2个C_1—C_3烷基，

(b)-$NR_{220}CH_2CH_2$-Y，其中R_{220}是-H或C_1—C_3烷基，Y定义如上，

(c)-(CH_2)g-N(R_{220})-X_2，其中g是2,3或4，其中R_{220}和X_2定义如上，　　〔H〕

(5)-(CH_2)m-$NR_{222}R_{223}$，其中R_{222}是-H或C_1—C_3烷基，R_{223}是定义如上的-X_1，或-X_2，或R_{222}和R_{223}与相连的氮原子联在一起成为含单氮的饱和C_3—C_6杂环，其中m定义如上，　　〔I〕

(6)-($CHCH_3$)b-(CH_2)f-R_{224}，其中b是0，f是1—3或b是1，f是0—3，其中R_{224}是苯基并用1—3个-OH取代，C_1—C_3烷氧基，-$NR_{225}R_{226}$取代其中R_{225}和R_{226}是相同或不同并且是-H，C_1—C_3烷基或与相连的氮原子联在一起成为C_4—C_7氨基环，　　〔J〕

(7)-(CH_2)$_i$-X_2，其中i是1—4且X_2定义如上，　　〔K〕

(8)(1-哌嗪基)乙酰基，在4-位取代有定义如上的

X_2，

〔L〕

(9)(1—哌嗪基)羰甲基，在4—位取代有定义如上的X_2，且

〔M〕

(B)R_{210}是

(1)—H，

(2)C_1—C_3烷基，

(3)C_5—C_7环烷基，

(4)—$(CH_2)m-NR_{211}-X_2$，其中M，R_{211}和X_2定义如上，

〔H〕

(5)(1—哌嗪基)—(C_2—C_4)烷基，在4—位任意取代有定义如上的—X_1或—X_2，

〔B〕

(6)—$(CH_2)m-X_4$，其中m和X_4定义如上，〔H〕

(7)—$(CH_2)m-NR_{222}R_{223}$，其中m，R_{222}，和R_{223}定义如上，

〔I〕

(8)—$(CHCH_3)b-(CH_2)_f-R_{224}$，其中b，f和$R_{224}$定义如上

〔J〕

(C)R_{21}和R_{210}与相连的氮原子联在一起成为选自下列基团的杂环

(1)2—羧基—1—吡咯烷基，任意为C_1—C_3烷基酯或为药学上可接受的盐，

〔C—1〕

(2)2—羧基—1—哌啶基，任意为C_1—C_3烷基酯或药学上可接受的盐，

〔C—2〕

(3)2—羧基—1—六亚甲基亚氨基，任意作为C_1—C_3烷基酯或药学上可接受的盐，

〔C—3〕

(4)2—羧基—1—七亚甲基亚氨基，任意作为C_1—C_3烷基酯或药学上可接受的盐，

〔c—4〕

(5)1－哌嗪基，4－位取代 $R_{228}-CO-(CH_2)_j-$ 其中 R_{228} 是 $-X_1$，$-NR_{229}X_1$ 或 2－呋喃基，其中 R_{229} 是－H 或 C_1—C_3 烷基，其中 j 是 0—3，X_1 定义如上，〔D〕

(6)1－哌嗪基，4－位取代有 $X_2-(CH_2)_j-$ ；其中 X_2 和 j 定义如上，〔E〕

(7)1－哌嗪基，4－位取代有 $X_1-(CH_2)_j-$，其中 X_1 和 j 定义如上，

〔F〕

(8)4－羟基－1－哌啶基，4－位取代有定义如上的 X_1，〔G〕

(9)1－哌嗪基，4－位取代有 $X_2-NR_{229}-CO(CH_2)_i-$，其中 X_2，R_{229} 和 i 定义如上；

〔N〕

(D－Ⅱ)R_{16} 是 α-R_{163}：β-R_{164}，其中 R_{163} 和 R_{164} 之一是－H，另一个是－H，－F，$-CH_3$ 或－OH，R_{17} 是 $-CH-(CH_2)p-NR_{21}R_{210}$，其中 P 是 1 或 2，其中 R_{21} 和 R_{210} 定义如上；

(D－Ⅲ)R^{16} 是 α-R_{165}：β-R_{166} 且 R_{17} 是 α-R_{175}：β-R_{176} 其中 R_{165} 是－H，－OH，－F 或 $-CH_3$，R_{166} 是－H，OH，－F 或 $-CH_3$，条件是 R_{165} 和 R_{166} 中至少一个是－H，其中 R_{175} 是－H，－OH，$-CH_3$，$-CH_2CH_3$，C_2—C_7 链烷酰氧基或 $-O-CO-X_1$，其中 X_1 定义如上，其中 R_{176} 是 $-C(=Z)-(CH_2)n-NR_{21}R_{210}$，其中 Z，n，$R_{21}$ 和 R_{210} 定义如上；

(D－Ⅳ)化合物的 16，17－丙酮化合物，其中 R_{165} 是－OH，R_{166} 是－H，R_{175} 是－OH，R_{176} 是 $-C(=Z)-(CH_2)n-NR_{21}R_{210}$，其中 Z，n，$-R_{21}$ 和 R_{210} 定义如上；

及其药学上可接受的盐，

及其水合物和溶剂化物；

总体条件是如下：

(I)R_{161}和 R_{162}之一与 R_{171}和 R_{172}之一相联在 C_{16}和 C_{17}间形成第二个键，仅当 R_{10}是 α-R_{101}:β-R_{102}，α-R_{103}:β-R_{104}，α-R_{107}:β-R_{108}或 α-R_{109}:β-R_{1010}，

(Ⅱ)R_{17}是$-CH-(CH_2)_p-NR_{21}R_{210}$，仅当 R_{10}是 α-R_{101}:β-R_{102}，α-R_{103}:β-R_{104}，α-R_{107}:β-R_{108}或 α-R_{109}:β-R_{1010}，

(Ⅲ)R_5和 R 联在一起成为$=CH-CH=C(OR_3)-CH=$，仅当 R_{17}是 α-R_{175}:β-R_{176}或化合物的 16,17—丙酮化物其中 R_{16}是 α-OH:β-H，R_{17}是 α-OH:β-C(=Z)$-(CH_2)n-NR_{21}R_{210}$，以及

(Ⅳ)R_5是 α-R_{57}:β-R_{58}，仅当 R_{17}是 α-R_{175}:β-R_{176}或 α-OH:β-C(=Z)-(CH_2)n-$NR_{21}R_{210}$，或其 16,17-丙酮化物。

更好地是式Ⅺ的 C_{21}氨基甾体，特别是能抑制脂肪过氧化的那些。最好的是 21-〔4-(取代-4-嗪啶基)-1-哌嗪基〕-甾族化合物，如 U-74006(21-〔4-(2,6-二吡咯烷基-4-嗪啶基)-1-哌嗪基〕-16 α-甲基孕烷-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮)，和 21-〔4-(取代-2-吡啶基)-1-哌嗪基〕-甾族化合物，如 U-74500(21-〔4-〔5,6-双(二乙氨基)-2-吡啶基〕-1-哌嗪基〕-16 α-甲基孕烷-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮)和 U-75412 (21-〔4-(3-乙氨基-2-吡啶基〕-1-哌嗪基〕-16 α-甲基孕烷-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮)，所有这些在未配制时，较好的为固态，较好的是结晶，较好的是相对非吸湿的和药学上可接受的盐，U74006甲磺酸盐，U-74500(U-74500A)的盐酸盐，U-75412(U-75412A 和 U-75412E，分别地)的盐酸或马来酸盐。

这些药物或其它药物也可呈种种形式，如无电荷的分子、分子络合物组份、药理上可接受的盐、诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、月桂酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石

酸盐、油酸盐及水相酸盐，对于酸性药物，可采用金属盐、铵或有机阳离子盐例如季铵盐。此外，诸如酯、醚及酰胺的药物简单的衍生物，当其溶解性能适用于本发明也可被使用。进一步的是，水不溶的药物可以使用其水溶性衍生物的形式使该类药物能有效地溶解并从系统中释放出来，该药物被酶所转化，在人体 pH 条件下水解或通过代谢过程形成原来的形式或生物活性形式。

术语"药学上可接受的盐"是指母体化合物的那些盐，它们对母体化合物的药学性质(例如，毒性、有效性等)无明显的或不良的影响。通过本发明的分散剂或混悬剂来使用的药学上可接受的盐，包括氯化物、碘化物、溴化物、盐酸盐、乙酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、paimoate、磷酸盐及硫酸盐。有时需要用适当的盐形式来增加游离药物的水溶性或极性。

Choi 等所揭示的应用表明可使用药物的游离碱形式，因为酸形式是极其水溶性的，它可在聚合物的酸水升降介中起自动催化剂的作用。另一方面，本发明可用药物的酸形式或碱形式，酸形式常比碱形式更稳定。当使用药物的酸形式时，需要加入少量的缓冲液(如基于最后配方总重量的 2%NaH_2PO_4)。

本发明使用水溶性药物特别当药物悬浮或溶解于非连续相的生物可腐蚀聚合物时也特别有利。一般它们不容易从聚合物骨架中扩散出来，因此需通过生物浸蚀释放药物。

本发明的控释给药系统可通过各种技术来制备。应作出的基本决定包括生物可腐蚀性的聚合物的选择、疏水性液体物质的选择以及药物的选择。系统的粘度应根据给药途径加以考虑。就此而论，可考虑使用增塑剂。

组份的选择及组份合并的次序可以不同，特定的选择或次序对于特定的目的更为有利，例如，当使用在升高温度下不稳定的药物时，可以满意的通过加入增塑剂来增加基本生物可腐蚀成分的流动

性，以便可采用较低的温度。

当使用增塑剂和生物可腐蚀性聚合物时，特别是在与较佳的聚(2,2-二氧基-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物相配时，特别适用的是低分子量的聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇(PPG)。PEG 或 PPG 的分子量在约 200 至 400 为佳。PEG 最佳分子量约为 300。低分子量的 PEG 或 PPG 用作增塑剂，使聚合物能更容易、均匀地分散于最后制剂中。十六烷醇也可用作增塑剂，它可单独使用或与聚乙二醇或甘油合用更好。

增塑剂的用量应当是足以使基本固态的聚合物柔软或粘稠化，而对聚合物的控释特征无不良干扰，增塑剂的总量一般为基本生物可腐蚀成分系统总重量的约 0.5%至约 40%，更佳的为约 10% 至约 20%。

当需在基本生物可腐蚀成分中截留最大量约物时，最好在该成分与疏水性液体成分混合前，将药物与增塑的或非增塑的基本生物可腐蚀成分混合。混合合乎要求应剧烈搅动，如搅拌，并可因加热而被促进。某些药物可全部或部分地被生物可腐蚀成分所溶解。其他的可通过诸如搅拌的步骤加以分散形成基本均匀的分散剂(例如，混悬剂)。根据配伍性也可部分溶解和部分分散。

在大多数情况下，需要一定程度加热基本生物可腐蚀性成分，使其更具流动性。这在加药阶段进行比较有利。当基本生物可腐蚀性成分与疏水性液体成分混合时，加热可继续或再进行或重新进行。如果开始合并生物可腐蚀成分和疏水性成分时未先加入药物，则后加药物时补充加热较为有利。

加热也有助于使粘度达到所需的范围。就此而言，高达 60%的高分子量聚原酸酯成分在 140 至 180℃温度下加热 30 分钟至 10 天以降低分子量并使其粘度为 100,000cps 或更低，达到所需粘度的加热温度及持续时间根据增塑剂的存在与否，增塑剂的选择、聚合

物的分子量及聚合物的浓度而定。

基本生物可腐蚀成分是否只分散于或悬浮于(基本均匀分散)疏水性液体成分，可受合并成分的次序、应用加热或充分混合和使用增塑剂的影响。通常，基本生物可腐蚀成分与疏水性液体合并时，使其产生并维持流动性的步骤，例如使用增塑剂和采用加热的步骤，可使分散体更为均匀。充分混合和/或溶剂分散也有助于制备更均匀的分散体。

本发明的制剂最好能在几个月或更长时间内保持稳定，若需要，可在制剂制备的任何阶段加入标准的或其它防腐剂。但是，也考虑采用在单剂量或限定剂量的非重复使用型容器内不加防腐剂的包装。由于水与聚合物是可以反应的，故而这里所用的容器须防止水汽透过。

当使用防腐剂时，可从诸如Remingtons Phamnaceutical Sciences的药物配制参考书中来选择决定使用该领域技术人员已知的典型的防腐剂。这些防腐剂包括氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯等，其使用的典型范围为最后制剂重量的约0.001—0.5%。

在配制全过程中，应尽可能减少或完全避免暴露于水或水蒸汽。在将基本生物可腐蚀成分分散或混悬于疏水性液体成分中之前尤为如此。

虽然在某些条件下，特别是采用溶剂分散时，制备本发明的控释给药系统的全过程可在高温下进行。但如上所述，在制备过程中，或许在加入每种组份时进行加热更为有利。由于不同的聚合物具有不同的熔点，热量一般可根据所选择的聚合物而定。采用的温度也应考虑选作连续相的液体物质。用于每个步骤中的温度稍高于合并组份的软化温度为佳。若使用最后的加热步骤，即，一旦所有的组份都已加入，加热的典型温度范围约为50—80℃。

用于注射型或静脉用制剂适宜的载体是该技术领域的人员已知的，例如枸橼酸盐缓冲液，硼酸盐缓冲液，磷酸盐缓冲液和其他。需要加至非胃肠道制剂的其他添加剂包括氯化钠、亚硫酸钠、乙二胺四乙酸二钠及苯甲醇。用于肌内注射型制剂的适当辅助剂是该技术领域人员中已知的，例如聚山梨醇酯80、甲基纤维素和其它润滑剂。需加至肌内注射制剂中的其它添加剂包括氯化钠和亚硫酸氢钠。最后，适于口服给药的制剂包括流体制剂(溶液剂、混悬剂、酏剂等等)，它们含有该技术领域人员已知的添加剂及辅助剂。可用适当的辅助剂作载体以提供润湿性及稳定性。若需要也可使用其它的添加剂包括乙二胺四乙酸二钠、矫味剂和着色剂。可用一定量的酸或碱通过加快或减慢水解速率来控制腐蚀速率以调节药物的释放速率。在本发明的一些制剂中可用前述的任何一个或所有的物质，只要前述多相给药系统能保持其基本性质即可。

常规的胶囊材料可用于本发明的胶囊系统以得到适于口服的胶囊制剂，对于本发明口服用的制剂，也可以配制成液体剂，粘稠的液体更好。

下列实施例是用来阐述本发明的实质，它们并非是用来限制本发明的范围的，因为，本发明的各种补充方法对该技术领域的技术人员是很显而易见的。

实施例 1

在本实施例中，所采用的基本可生物降解成分主要包括较佳的聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物，疏水性液体物质为轻质矿油，药物为苯佐卡因。聚合过程的结果，聚合物中存在有酸催化剂，如对甲苯磺酸。因而，需采用少量碱如磷酸钠作为稳定剂以中和残留的催化剂。每一成分的量(g)列于表 1。

将分子量约为 30,000 的固态聚合物和其他成分称重于一具有磁性搅棒的干燥小瓶中。

表　1

成分	
聚合物	40.00
轻质矿油	59.20
磷酸钠	0.50
苯佐苄因	0.30

将瓶盖上，充氮，在约 180℃温度下加热内容物 7 —10 天，加热时周期性地或持续地搅拌内容物。停止加热，继续搅拌下，使混合物冷却至室温(在约 1 小时内)。

加热和冷却过程中的搅拌，有助于基本生物可腐蚀成分以非连续相悬浮于连续相疏水性液体成分多相系统的均匀化。搅拌还有助于药物分布的均一性，本例中，药物可能稍溶于矿油和稍溶于聚合物，但最终可能大部分混悬在两相中。

在这方面，在升高的温度下聚合物和油显然不发生相分离，这样，药物就可分布在混合的聚合物和油中。室温时，相分离变得明显，药物则存在于两相中。

在加热过程中，聚合物的分子量降低一个数量级之多(例如，从约 30,000cps 到约 4,000cps)，但并不能聚成单体。加热解聚成低分子量有助于使制剂的粘度保持在约 30,000cps，此粘度适于以滴剂形式施用于眼。轻质矿油量的减少和聚合物含量的增加是使粘度增加的因素。粘度在具有 cp-52 转轴的 Brookfield Model LV-cp 粘度计上以 0.6—3.0rpm 进行测定。

在制备制剂的整个过程中应加小心，使聚合物接触氧和水汽达最小限度。在氧的存在下加热可引起氧化，导致不合需要的发黄(但不影响腐蚀率)。水汽可引起聚合物的腐蚀。

将小量制剂以滴剂形式施用于需用苯佐苄因治疗处理的哺乳动

物机体的眼睛。苯佐让因的释放至少在几小时的时间内进行得相当均匀。

可对制剂进行释放特征的开发和研究，例如通过使用装有蠕动泵、紫外检测器和图表记录仪的体外径流扩散仪(flow-through diffusion apparatus)。经隔膜将约 10—15μl 制剂样品注入样品室。将磷酸盐缓冲的生理盐水(pH7.4)以某一速率，如 7.8ml/hr 泵入。然后可计算出释放速率，. 并作为时间的函数作图。

实施例 2

在本实施例中，采用实施例 1 中的聚合物和疏水性液体物质，但聚合物的分子量低(约 2,000cps 至约 4,000cps)。采用的药物是白细胞介素-1 受体拮抗剂，这是一种对心脏也敏感的疏水性药物。按如下的量(g)将聚合物、轻质矿油、亚硫酸氢钠和聚山梨醇酯-80 称入实施例 1 类型的小瓶中。

表 Ⅱ

成分(起始)	
聚合物(低 M.W.)	50.00
轻质矿油	49.80
亚硫酸氢钠	.10
聚山梨醇酯-80	.10

亚硫酸氢钠是作为抗氧剂加入的。聚山梨醇酯-80 有助于聚合物分散在油中。

将瓶加盖，内容物在约 140℃至约 180℃范围的温度下加热约 30 分钟至约 1 小时。加热时不断搅拌内容物。混合后，停止加热，在继续搅拌下使内容物冷却至室温(在约 1 小时内)。

然后将内容物再加热至约 50℃时加入约 0.1 至约 20g 药物，将整个内容物搅拌 10—30 分钟，停止加热。在冷却至室温的过程中可

继续搅拌。

作为冷却，再加热、然后再冷却的替换方法，可监测原先加热的混合物的温度，当从约50℃至室温的初始冷却阶段可加入药物。在此期间继续进行搅拌。

在再加热至约50℃时或当初始冷却达到该温度时，并不出现室温时所需的两相系统中明显的基本完全的相分离。但是，可能有某些相分离存在。如果有相分离存在的话，温度越高，相分离越少。另一方面，如果药物不能耐受这种较高的温度，则在加药物时就需耐受更多的相分离。这可抑制药物在聚合物骨架中实际停留的能力。然而，对于疏水性药物如白细胞介素-1受体拮抗剂，则仍有分配聚合物中的倾向。

在本实施例中，低分子量聚合物有助于将粘度维持在所需水平。所需粘度即为适于滴剂或带剂型式局部眼用给药的粘度(约30,000cps至55,000cps 的范围内)。

本实施例的制剂也适于通过18#或更小的针头注射。小量可注射到关节炎患者的节关中，在这种情况下，当基本生物可腐蚀成分被浸蚀时，抗关节炎药物白细胞介素-1受体拮抗剂即可在一段较长的时间内控制释放。本实施例的制剂也可胃肠外给予败血症性休克患者，此为白细胞介素-1受体拮抗剂的适应症，在此情况下，它可在体内经较长一段时间的控制释放。

实施例3—6

在这些实施例中，所采用的基本生物可腐蚀成分主要由较佳的聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物组成；疏水性液体物质为硅油；药物为盐酸丙美卡因。实施例3—4还包括疏水性增塑剂，即十六烷醇和甘油。甘油也是起润滑剂的作用，同时可用作加速可生物降解成分浸蚀速度的物质。每一成分的量(g)列于表Ⅲ。

表 Ⅲ

成分	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
聚合物	4.6	5.5	4.0	5.5
硅油 360	3.8	3.0	5.9	4.9
十六烷醇	1.2	1.2		
盐酸丙美卡因	0.1	0.1	0.1	0.1
甘油	0.3	0.2		
样品形式	滴剂	带剂	滴剂	带剂

将分子量约为 17,000 的极粘液状聚合物和增塑剂即十六烷醇和甘油(若有的话)称入具有磁性搅棒的干燥小瓶中，将瓶盖上，充氮，在不断搅拌下于 160°—180℃加热内容物 120 分钟(实施例 3—5)至 10 天(实施例 6)，直至聚合物熔融。停止加热后，在继续搅拌下使混合物冷至室温。再加入称定重量的疏水性液体物质，即硅油，在 160°—180℃和持续搅拌下，小瓶加热 30—120 分钟(实施例 3—5)至 10 天(实施例 6)。然后，加入药物，在 70—80℃和持续搅拌下加热 120 分钟，再将瓶冷至室温。

通过在氮气吹扫的加盖瓶中进行全部制剂工作并在干燥箱中进行工作，从而小心地使聚合物最小限度地暴露于空气。用注射器将完成的制剂置于单位剂量管状瓶中，并用薄片状铝箔袋密封，以防止水汽透过塑料管。用剂量为 2.5mRAD 的钴-60 进行制剂的灭菌。

实施例 7—13

在这些实施例中，所采用的基本生物可腐蚀成分主要由较佳的聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物组成；疏水性液体物质为硅油；实施例 7 和 11 还包含药物盐酸丙美卡因。实施例 8、10 和 13 还包含聚乙二醇(PEG400)为润滑剂和增塑剂。实施例 9,11 和 12 还包含甘油作滑润剂，增塑剂和生物可腐蚀成分浸蚀速

率减速剂。每一成分的量(g)列于表Ⅳ。

表 Ⅳ

成分	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
聚合物	1.0	1.0	1.0	1.0	6.0	6.0	6.0
硅油 360	8.9	8.8	8.8	7.0	3.7	3.5	3.5
PEG-400		0.2		10			0.5
盐酸丙美卡因	0.1				0.1		
甘油			0.2		0.2	0.5	

将分子量约为 17,000 的极粘液状聚合物和增塑剂即 PEG-400 和甘油(若有的话)称入具有磁性搅棒的干燥小瓶中，将瓶盖上，充氮，在 160°—180℃和不断搅拌下将内容物加热 30—120 分钟，直至聚合物熔融。停止加热后，在继续搅拌下使混合物冷至室温。再加入称定重量的疏水性液体成分，即硅油，在 160°—180℃和持续搅拌下，小瓶加热 30 分钟至 10 天。然后，加入药物(若有的话)，在 70—80℃和持续搅拌下加热 120 分钟，再将小瓶冷至室温。

通过在氮气吹扫的加盖瓶中进行全部制剂工作并在干燥箱中进行工作，从而小心地使聚合物最小限度地暴露于空气。用注射器将完成的制剂置于单位剂量管状瓶中，然后盖紧并薄片状铝箔袋密封。用剂量为 2.5mRAD 的钴-60 进行制剂的灭菌。

实施例 14—19

在这些实施例中，所采用的基本生物可腐蚀成分主要由较佳的聚(2,2-二氧-反-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)聚合物组成；疏水性液体物质为硅油；药物为盐酸丙美卡因。实施例 14—15 不包含增塑剂。实施例 16—17 包含甘油作为润滑剂和增塑剂，同时加快可生物降解成分的浸蚀速度。实施例 18 包含十六烷醇为增塑剂。实施例

19 包含聚乙二醇(PEG-400)为增塑剂。每一成分的量(g)列于表 V。

表 V

成分	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19
聚合物	1.0	4.0	4.0	6.0	6.0	4.0
硅油 360	8.9	5.9	5.49	3.4	3.0	5.4
十六烷醇					0.9	
PEG-400						0.5
盐酸丙美卡因	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
甘油			0.5	0.5		

将分子量约为 17,000 的极粘液状聚合物和亲水性增塑剂(若有的话)称入具有磁性搅棒的干燥小瓶中，将瓶盖上，充氮，在 160℃—180℃和不断搅拌下将内容物加热 30 分钟至 10 天，直至聚合物熔融。停止加热后，在继续搅拌下使混合物冷至室温。再将称定重量的药物加到混合物中。然后，在一密封的烧瓶中将混合物溶于 100g 乙醇。在 30—40℃温度下，用 Beckman Rotorvapor™ 在 1mmHg 真空下除去乙醇。当全部乙醇被除去后，将疏水性液体物质加至混合物中，在 30—40℃下，用机械搅拌器在烧瓶中混合 2 小时。

混合后，用注射器将制剂置于单位剂量容器中，然后盖上，并用铝箔包装密封。用剂量为 2.5mRAD 的钴—60 将样品灭菌。全部工作均在氮气吹扫的小瓶、烧瓶中，或在干燥箱中完成。

本发明的前述讨论主要针对较佳实施方案及其实践。熟悉本领域的技术人员会很容易明了，对本说明书所述构思的实际补充可作进一步改变和/或改良，而不背离如权利要求书中所限定的本发明的精神实质和范围。