

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/12

A61P 33/00 A61P 31/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02822811.1

[43] 公开日 2005年3月2日

[11] 公开号 CN 1589133A

[22] 申请日 2002.12.9 [21] 申请号 02822811.1

[30] 优先权

[32] 2001.12.14 [33] AU [31] PR9515

[86] 国际申请 PCT/AU2002/001661 2002.12.9

[87] 国际公布 WO2003/051335 英 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.17

[71] 申请人 斯玛特药物系统公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 M·布兰登 S·R·马蒂诺德

[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

权利要求书 12 页 说明书 16 页 附图 2 页

[54] 发明名称 不透射线的缓释药物系统

[57] 摘要

一种至少部分地不透射线的缓释传输装置，其包括缓释载体材料；缓释载体材料中或其上携带的药物活性组合物；以及使传输装置至少部分地不透射线的材料；该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分及任选的载体；该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约 30% - 75%；该不透射线的材料携带在载体材料和/或药物活性组合物中。

ISSN 1008-4274

1. 一种至少部分地不透射线的缓释传输装置，包括缓释载体材料；
缓释载体材料中或其上携带的药物活性组合物；以及使传输装置至少部分地不透射线的材料；
该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分；及任选的载体；
该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约30%-75%；
该不透射线的材料携带在载体材料和/或药物活性组合物中。
2. 如权利要求 1 的缓释装置，其中，装置是未被覆盖或被覆盖的棒，或者是分散基质类型。
3. 如权利要求 2 的缓释装置，其中，装置是覆盖着聚硅氧烷包衣的棒的形式。
4. 如权利要求 1 的缓释装置，其中，药物活性组分按重量计算占装置总重量的大约 40%-50%。
5. 如权利要求 1 的缓释装置，其中，载体材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。
6. 如权利要求 1 的缓释装置，其中，载体材料由聚硅氧烷基质聚合物组成。
7. 如权利要求 6 的缓释装置，其中，聚硅氧烷基质聚合物包括甲基-乙烯基聚硅氧烷聚合物。

8. 如权利要求 6 的缓释装置, 其中, 聚硅氧烷基质聚合物包括包含作为加固填料的热解法二氧化硅在内的聚硅氧烷高弹体。

9. 如权利要求 6 的缓释装置, 其中, 聚硅氧烷基质聚合物按重量计算占装置总重量的大约 15%-70%。

10. 如权利要求 9 的缓释装置, 其中, 聚硅氧烷基质聚合物按重量计算占装置总重量的大约 25%-65%。

11. 如权利要求 1 的缓释装置, 其中, 不透射线的材料选自一个或多个重金属或无毒的氧化物或其盐。

12. 如权利要求 11 的缓释装置, 其中, 不透射线的材料选自钨、硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋及碱式碳酸铋中的一个或多个。

13. 如权利要求 1 的缓释装置, 其中, 不透射线的材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。

14. 如权利要求 13 的缓释装置, 其中, 载体材料和不透射线的材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。

15. 如权利要求 1 的缓释装置, 其中, 药物活性组合物包括药物活性组分, 其选自以下的一个或多个: 丙酮血症制剂、合成代谢剂、麻醉剂、镇痛剂、抗酸剂、抗关节炎剂、抗体、抗惊厥剂、抗真菌药、抗组胺药、抗感染药、抗炎药、抗微生物药、抗寄生虫剂、抗原虫剂、抗溃疡剂、抗病毒药物、行为调节剂、生物制剂、血液及血液代用品、支气管扩张剂及祛痰剂、癌症治疗及相关药物、心血管药物、中枢神经系统药物、抗球虫剂及杀球虫剂、避孕剂、造影剂、糖尿病治疗、利尿剂、致育药物、生长激素、生长促进剂、补血药、止血剂、激素替代疗法、

激素及类似物、免疫刺激剂、矿物质、肌松药、自然产品、**nutraceutical** 及营养剂、肥胖症治疗剂、眼科药物、骨质疏松症药、疼痛治疗剂、肽和多肽、呼吸药物、镇静剂及镇定剂、移植产品、尿酸化剂、疫苗和佐剂以及维生素。

16. 如权利要求 15 的缓释装置, 其中, 药物活性组分包括选自下列的一个或多个: 细胞因子、造血因子、激素、生长因子、神经营养因子、成纤维细胞生长因子以及肝实质细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、参与骨代谢的蛋白质以及抗体。

17. 如权利要求 16 的缓释装置, 其中, 药物活性组分包括疫苗组分, 其选自一个或多个抗以下病毒的疫苗: 腺病毒、炭疽热、BCG、衣原体、霍乱、环状病毒、典型性猪瘟、冠状病毒、白喉-破伤风、瘟热病毒、DTaP、DTP、大肠埃希氏菌、艾美球虫 (coccidiosis)、猫科免疫缺陷病毒、猫科白血病病毒、口蹄疫、嗜血杆菌、甲型肝炎、乙型肝炎、乙型肝炎/Hib、疱疹病毒、Hib、流行性感、日本脑炎、莱姆关节炎病、麻疹、麻疹-风疹、脑膜炎球菌、MMR、腮腺炎、支原体、副流行性感、细小病毒、巴斯德菌、百日咳、pestivirus、鼠疫、肺炎球菌、脊髓灰质炎 (IPV)、脊髓灰质炎 (OPV)、伪狂犬病、狂犬病、中短呼吸道合胞病毒、轮状病毒、风疹、沙门氏菌、破伤风、伤寒症、水痘以及黄热病疫苗。

18. 如权利要求 17 的缓释装置, 其中, 药物活性组分包括一个或多个亲脂性药物, 其选自由抗寄生虫剂、抗微生物药、抗炎剂、激素、肾上腺皮质类固醇、非甾体抗炎剂、动脉闭塞治疗剂、抗癌药、糖尿病治疗剂以及骨病治疗剂组成的组。

19. 如权利要求 18 的缓释装置, 其中, 药物活性组分包括抗寄生虫剂, 其包括伊维菌素。

20. 一种至少部分地不透射线的缓释传输装置，包括
缓释载体材料；
缓释载体材料中或其上携带的驱虫剂组合物；以及
使传输装置至少部分地不透射线的材料；
该驱虫剂组合物包括驱虫剂组分；及任选的载体；
该驱虫剂组分按重量计算占传输装置总重量的大于大约 30%；
该不透射线的材料携带在载体材料和/或药物活性组合物中。

21. 如权利要求 20 的缓释装置，其中，驱虫剂组分包括大环内酯或昆虫生长调节剂或其混合物。

22. 如权利要求 21 的缓释装置，其中，大环内酯包括伊维菌素。

23. 如权利要求 20 的缓释装置，其中，不透射线的材料选自一个或多个重金属或无毒的氧化物或其盐。

24. 如权利要求 23 的缓释装置，其中，不透射线的材料选自钨、硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋及碱式碳酸铋中的一个或多个。

25. 如权利要求 20 的缓释装置，其中，不透射线的材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。

26. 一种至少部分地不透射线的缓释传输装置的制备方法，该装置包括

缓释载体材料；
药物活性组合物；以及
使传输装置至少部分地不透射线的材料；
该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分；及任选的载体；

该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约30%-75%，其制备方法包括

提供

聚硅氧烷基质聚合物；

使传输装置至少部分地不透射线的材料；

交联剂；

药物活性组分；任选药用载体

催化剂组分；

固化抑制剂；

混合各组分；以及

将至少一部分聚硅氧烷基质聚合物、药用载体、催化剂和/或不透射线的材料预混合在一起，以形成第一个部分；

将交联剂、任何剩余的聚硅氧烷基质聚合物、固化抑制剂、活性药物和/或不透射线的物质预混合一段时间，其足以至少部分地润湿活性药物，以形成第二个部分；并且

在一定温度下将混合物装入模具或挤压机中一段时间，其足以使组分固化，以形成缓释传输装置。

27. 如权利要求 26 的方法，其中，聚硅氧烷基质聚合物包括甲基-乙烯基硅氧烷聚合物。

28. 如权利要求 26 的方法，其中，聚硅氧烷基质聚合物还包括加固填料。

29. 如权利要求 28 的方法，其中，加固填料是热解法二氧化硅，其用量按重量计算占反应混合物总重量的大约 5-15%。

30. 如权利要求 26 的方法，其中，交联剂包括硅氧烷聚合物。

31. 如权利要求 26 的方法，其中，金属催化剂包括铂或铑催化剂。

32. 如权利要求 26 的方法，其中，低温固化抑制剂包括不饱和的环硅氧烷。

33. 如权利要求 26 的方法，其中，药物活性组分包括一个或多个亲脂性药物，其选自抗寄生虫剂、抗微生物药、抗炎剂、激素、肾上腺皮质类固醇、非甾体抗炎剂、动脉闭塞治疗剂、抗癌药、糖尿病治疗剂以及骨病治疗剂。

34. 如权利要求 33 的方法，其中，药物活性组分包括抗寄生虫剂，其包括伊维菌素。

35. 如权利要求 33 的方法，其中，药物活性组分包括选自以下的一个或多个组分：细胞因子、造血因子、激素、生长因子、神经营养因子、成纤维细胞生长因子、肝实质细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、参与骨代谢的蛋白质、疫苗以及抗体。

36. 如权利要求 26 的方法，其中，不透射线的材料选自一个或多个重金属或无毒的氧化物或其盐。

37. 如权利要求 36 的方法，其中，不透射线的材料选自钨、硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋及碱式碳酸铋中的一个或多个。

38. 如权利要求 26 的方法，其中，不透射线的材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。

39. 如权利要求 26 的方法，还包括提供药物活性组分的载体，其按重量计算占反应混合物总重量的大

约 15%-25%；以及
在第一个部分中预混合药用载体。

40. 如权利要求 39 的方法，其中，药用载体包括氯化钠或甘露醇或其混合物。

41. 如权利要求 26 的方法，其中，药物活性组分的一部分包括在第一个部分中。

42. 如权利要求 26 的方法，还包括
提供液体的包衣组合物；以及
用包衣组合物包衣该装置。

43. 如权利要求 42 的方法，其中，液体的包衣组合物包括液体硅氧烷组分。

44. 如权利要求 43 的方法，其中，包衣步骤是接着缓释装置的形成进行的。

45. 如权利要求 44 的方法，其中，该步骤利用了混合挤压装置，以致包衣层同心地沉积在装置周围。

46. 一种包括缓释装置在内的生物学相容物，其包括
一种至少部分地不透射线的缓释传输装置，包括
缓释载体材料；
缓释载体材料中或其上携带的药物活性组合物；以及
使传输装置至少部分地不透射线的材料；
该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分；及任选的载体；
该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约

30%-75%;

该不透射线的材料携带在载体材料和/或药物活性组合物中。

47. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约 40%-50%。

48. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 生物学相容物是医学仪器、器械或假体装置或其部分。

49. 如权利要求 48 的生物学相容物, 其中, 生物学相容物是用于修复牙科或美容外科的导管、假体器具或医学植入剂。

50. 如权利要求 49 的生物学相容物, 其中, 生物学相容物是用于替换或填充骨骼或类似缺陷的医学植入材料。

51. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 载体材料由聚硅氧烷基质聚合物组成。

52. 如权利要求 51 的生物学相容物, 其中, 聚硅氧烷基质聚合物包括甲基-乙烯基聚硅氧烷聚合物。

53. 如权利要求 51 的生物学相容物, 其中, 聚硅氧烷基质聚合物包括包含作为加固填料的热解法二氧化硅在内的聚硅氧烷高弹体。

54. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 药物活性组分包括一个或多个亲脂性药物, 其选自抗寄生虫剂、抗微生物药、抗炎剂、激素、肾上腺皮质类固醇、非甾体抗炎剂、动脉闭塞治疗剂、抗癌药、糖尿病治疗剂以及骨病治疗剂。

55. 如权利要求 54 的生物学相容物, 其中, 药物活性组分包括抗凝剂。

56. 如权利要求 55 的生物学相容物, 其中, 生物学相容物是导管。

57. 如权利要求 56 的生物学相容物, 其中, 药物活性组分包括抗心绞痛剂。

58. 如权利要求 57 的生物学相容物, 其中, 生物学相容物是人造心瓣膜、动脉植入物或其部分。

59. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 药物活性组分包括选自细胞因子、造血因子、激素、生长因子、神经营养因子、成纤维细胞生长因子、肝实质细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、参与骨代谢的蛋白质、疫苗以及抗体中的一个或多个。

60. 如权利要求 59 的生物学相容物, 其中, 药物活性组分包括神经生长因子。

61. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 不透射线的材料选自一个或多个重金属或无毒的氧化物或其盐。

62. 如权利要求 61 的生物学相容物, 其中, 不透射线的材料选自钨、硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋及碱式碳酸铋中的一个或多个。

63. 如权利要求 46 的生物学相容物, 其中, 不透射线的材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。

64. 对需要该治疗的动物(包括人)进行疾病状况的治疗或预防性

治疗的方法，该方法包括给予动物一种至少部分地不透射线的缓释传输装置，其包括

缓释载体材料；

缓释载体材料中或其上携带的药物活性组合物；以及

使传输装置至少部分地不透射线的材料；

该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分；及任选的载体；

该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约30%-75%；

该不透射线的材料携带在载体材料和/或药物活性组合物中。

65. 如权利要求 64 的方法，其中，药物活性组分按重量计算占装置总重量的大约 40%-50%。

66. 如权利要求 64 的方法，其中，载体材料由聚硅氧烷基质聚合物组成。

67. 如权利要求 66 的方法，其中，聚硅氧烷基质聚合物包括甲基-乙烯基聚硅氧烷聚合物。

68. 如权利要求 66 的方法，其中，聚硅氧烷基质聚合物包括包含作为加固填料的热解法二氧化硅在内的聚硅氧烷高弹体。

69. 如权利要求 64 的方法，其中，药物活性组分包括一个或多个亲脂性药物，其选自由抗寄生虫剂、抗微生物药、抗炎剂、激素、肾上腺皮质类固醇、非甾体抗炎剂、动脉闭塞治疗剂、抗癌药、糖尿病治疗剂以及骨病治疗剂。

70. 如权利要求 69 的方法，其中，药物活性组分包括抗寄生虫剂，其包括伊维菌素。

71. 如权利要求 64 的方法, 其中, 药物活性组分包括选自以下的一个或多个: 细胞因子、造血因子、激素、生长因子、神经营养因子、成纤维细胞生长因子、肝实质细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、参与骨代谢的蛋白质、疫苗以及抗体。

72. 如权利要求 64 的方法, 其中, 缓释装置构成了生物学相容物的一部分。

73. 如权利要求 72 的方法, 其中, 生物学相容物是用于修复、牙科或美容外科的导管、假体器具或医学植入剂。

74. 如权利要求 73 的方法, 其中, 生物学相容物是导管, 并且药物活性组分包括抗凝剂。

75. 如权利要求 73 的方法, 其中, 生物学相容物是人造心瓣膜、动脉植入物或其部分, 并且药物活性组分包括抗心绞痛剂。

76. 如权利要求 64 的方法, 其中, 不透射线的材料选自一个或多个重金属或无毒的氧化物或其盐。

77. 如权利要求 76 的方法, 其中, 不透射线的材料选自钨、硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋及碱式碳酸铋中的一个或多个。

78. 如权利要求 64 的方法, 其中, 不透射线的材料由生物可降解或生物学相容的材料组成。

79. 如权利要求 64 的方法, 其中, 待治疗的动物选自由绵羊、牛、山羊、马、骆驼、猪、狗、猫、雪貂、兔、有袋类动物、水牛、牦牛、

灵长类动物、人类、包括鸡、鹅和火鸡在内的鸟类、包括大鼠和小鼠在内的啮齿类动物、鱼以及爬行动物。

80. 如权利要求 79 的方法，其中，待治疗的动物选自牛、羊、猪、狗和人类。

不透射线的缓释药物系统

发明领域

本发明涉及缓释药物组合物，尤其涉及其制备方法。更确切地说，本发明涉及一种缓释药物组合物，其在药物负载方面有显著的增加，并被修饰成至少部分地不透射线。

发明背景

在现有技术中，许多药物传输系统是已知的。

例如，使用对活体给药后不降解的疏水性聚合材料作为载体的控释药物制剂。有两种控制药物从这样的制剂中释放的方法：其一，使用添加剂如白蛋白（日本专利公开（Tokkohei）No. 61959/1995）；其二，通过形成由疏水性聚合物单独组成的外层（日本专利公开（Tokkaihei）No.187994/1995）。

然而，当疾病指征需要达到高血浆水平阈值和/或需要传输多种药物和/或需要持续一段时间的维持释放时，现有技术已知的药物传输系统通常表现得药物负载量不足。

可以植入活体的缓释传输装置相对于注射剂较为有利，因为如果活性药物引起了副作用，植入剂可以被取出来。然而，有的时候通过触摸难以迅速确定植入剂的位置。

已经发现，通过某些物质（包括硫酸钡）的加入，植入剂可以制成射线透不过的，因此，例如 X-射线可以用于定位软组织中的植入剂。

现有技术已知的在医学装置中使用的某些硅管可以通过添加硫酸钡条纹（其典型地占外径的 20%）来制成射线透不过的。本发明区别于现有技术的管，因为硫酸钡的外表覆盖物以很薄的一层覆盖了外径的 100%，并且植入剂被用于传输药物。

另外，现有技术已知的生产缓释植入剂的技术是在挤压或塑型系统

的基础上利用了以聚硅氧烷为基础的工艺。

在试图将该技术用于工业规模时遇到了困难。在对活性药物如头孢噻吩以及重组猪生长激素(rPST)应用这种挤压技术时也遇到了困难。例如,由于它们的化学组成,其活性被聚硅氧烷化学干扰,或者显示出温度敏感性。

因此,本发明的目的是克服或者至少减轻现有技术的一个或多个困难及不足。

发明内容

因此,第一个方面是提供一种至少部分地不透射线的缓释传输装置,包括

缓释载体材料;

缓释载体材料中或其上携带的药物活性组合物;以及

使传输装置至少部分地不透射线的材料;

该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分;及任选的载体

该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约30%-75%,优选大约35%-65%,更优选大约40%-50%;

该不透射线的材料携带在载体材料和/或药物活性组合物中。

缓释传输装置可以呈被覆盖的棒或分散基质结构的形式。缓释装置可以采取微型植入剂、小球或片剂的形式。

另外,不透射线材料的包含使得植入剂在移除和检测等时能被迅速地定位。

缓释载体材料可以由生物可降解或生物学相容的材料组成,优选生物学相容的疏水性材料。生物学相容的材料可以选自聚酯、聚氨基酸、聚硅氧烷、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物以及聚乙烯醇。优选的缓释载体材料是聚硅氧烷材料。优选聚硅氧烷棒。聚硅氧烷材料可以是多孔的聚硅氧烷或生物聚硅氧烷材料,例如在国际专利申请PCT/GB99/01185中描述的,其在此被全文引入作为参考。也可以使用中孔的、微孔的或多晶硅或其混合物。

能用于本发明的生物可降解的聚合物例如是（但不限于）聚酯如聚（乳酸-乙醇酸）共聚物（PLGA）等、疏水性聚氨基酸如聚丙烯氨酸（polyaranin）和聚亮氨酸等、聚酞以及胶原等等。疏水性聚氨基酸指的是由疏水性氨基酸制成的聚合物。

能用于本发明的生物不可降解的聚合物例如是（但不限于）聚硅氧烷、聚四氟乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯如聚甲基丙烯酸甲酯等、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物，等等。更优选地，聚硅氧烷，例如 Silastic™ 医用 ETR 高弹体 Q7-4750 或 Down Corning® MDX 4-4210 医用高弹体，都可以相对容易地用于成型。

本发明的一个优选方面是缓释载体材料可以由聚硅氧烷基质聚合物组成。聚硅氧烷基质聚合物可以是任何合适的类型。优选生物学相容的聚硅氧烷基质聚合物。优选甲基/乙烯基聚硅氧烷聚合物。

加固填料，例如热解法二氧化硅，可以包含在聚硅氧烷基质聚合物中。以商品名 CS10401 或 CS10701（由 IMMIX Technologies LLC, Cri-Sil Division 提供）出售的、包含有热解法二氧化硅在内的聚硅氧烷高弹体及其混合物被发现是适合的。

聚硅氧烷基质聚合物组分按重量计算占缓释装置总重量的大约 15-80%，优选大于 25%。聚硅氧烷基质聚合物可以是液体形式或“纯胶料”。这取决于用于形成及包衣缓释装置的方法的类型。多种形式的混合是获得所需要的物理性质的典型方法。

本发明的缓释传输装置中活性药物的优选负载量按重量计算占药物活性组合物总重量的 30%-65%，更优选 35%-50%，最优选大约 40%-50%。

该增加了的负载量允许药物活性组分持续一段时间进行疾病的治疗，这些药物活性成分由于不可能达到所需要有效血浆水平阈值并维持该血浆水平一段持续的时间，迄今为止尚未应用于这些疾病。

优选地，缓释传输装置可以提供活性药物的近似零级释放。

例如，在兽医的应用中，药物活性组分伊维菌素是分子量分别为 875.10 和 861.07 的不少于 90% 的伊维菌素 H₂B₁a 和不多于 5% 的伊维菌

素 H₂B₁b 的混合物。伊维菌素是用于预防和治疗动物寄生虫感染的有效的大环内酯二糖类抗寄生虫剂。该化合物对体内和体外寄生虫都有活性并能有效的对抗节肢动物、昆虫、线虫、丝虫、扁蠕虫和原生动动物。

其它可以使用的大环内酯类包括莫昔克汀、乙酰氨基阿维菌素 (eprinomectin)、多拉克汀或其混合物。

因此, 优选的方面是提供一种至少部分地不透射线的缓释传输装置, 包括

缓释载体材料;

缓释载体材料中或其上携带的驱肠虫剂组合物; 以及

使传输装置至少部分地不透射线的材料;

该驱肠虫剂组合物包括驱肠虫剂组分; 及任选的载体;

该驱肠虫剂组分按重量计算占传输装置总重量的大于大约 30%, 优选大约 35%-55%, 更优选大约 40%-50%;

该不透射线的材料携带在缓释载体材料和/或药物活性组合物中。

驱肠虫剂组分优选包括大环内酯, 更优选包括伊维菌素。

缓释载体材料可以由生物可降解或生物学相容的材料组成。缓释载体材料可以由聚硅氧烷高弹体组成。缓释载体材料可以包括如上所述的液体聚硅氧烷。

不透射线的材料可以包括或者由任何合适的、本身不透 X-射线或可以使传输装置不透射线的材料组成。优选生物学相容或生物可降解的材料。例如, 不透射线的材料可以包括不透射线的无毒的盐或重金属原子的氧化物如硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋以及碱式碳酸铋。其它能用在本发明中的材料是钨。不透射线的材料在缓释传输装置中的浓度可以高达 30% w/w。

优选地, 载体材料以及不透射线的材料都由生物可降解或生物学相容的材料组成。

所用的驱肠虫剂载体可以包括如下所述的标准载体组分。

缓释载体材料可以是任何合适的形式。缓释载体材料可以是载体基质或载体棒的形式, 优选被覆盖的棒结构。

可以使用被部分地覆盖的棒。这样的结构允许本发明的缓释传输装置的释放特征有进一步的修饰。可以使用偏心的或不对称的棒，任选被局部或全部覆盖。其图例如下图 1 和 2 中所示。

缓释载体材料可以呈美国专利 5851547 中描述的一端开放的圆柱棒的形式，其在此被全文引入作为参考。

本发明优选的缓释传输装置可以呈适于插入待治疗动物体内的生物学相容物的形式。

生物学相容物可以包括医学仪器、器械或假体装置，或其部分。

例如，生物学相容物可以包括例如用于修复、牙科或美容外科的导管或假体器具或医用植入物。特别优选用于替换或填充骨骼或类似缺陷的植入材料。

可以理解的是，通过将药物活性组合物掺入或附着于该生物学相容物上，可以在插入部位获得持续的治疗效果。

例如肝素，一种抗凝剂，可以作为药物活性组分包括在例如导管上或导管内，以此减少外科或其它医学手术过程中血凝块产生的可能性。

类似地，维拉帕米，一种抗心绞痛剂，可以作为抗心绞痛发作的预防性治疗包括在生物学相容物如人造心瓣膜或动脉植入物等等中。

生长因子，如神经生长因子，可以类似地被包括在其中，以辅助如外科手术后的愈合过程。

因此，本发明的另一个方面是提供一种至少部分地不透射线的缓释传输装置的制备方法，该传输装置包括

缓释载体材料；

包括至少一种药物活性组分及任选的载体的药物活性组合物；

使传输装置至少部分地不透射线的材料；

该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约 30%-75%，优选大约 35%-65%，其制备方法包括

提供

聚硅氧烷基质聚合物；

使传输装置至少部分地不透射线的材料；

交联剂；

药物活性组分； 任选药用载体

催化剂组分；

固化抑制剂；

混合各组分； 以及

将至少一部分聚硅氧烷基质聚合物、药用载体、催化剂和/或不透射线的材料预混合在一起，以形成第一个部分；

将交联剂、任何剩余的聚硅氧烷基质聚合物、固化抑制剂、活性药物和/或不透射线的物质预混合一段时间，其足以至少部分地润湿活性药物，以形成第二个部分； 并且

在一定温度下将混合物装入模具或挤压机中一段时间，其足以使组分固化，以形成缓释传输装置。

温度可以介于大约 15°C 到 350°C 之间。

现已惊奇地发现，使用本发明的方法可以制备出负载量显著提高的缓释传输装置。

由于操作可以在 200°C 或低于 200°C 下进行，这种方法可以用于包括敏感的、尤其是热敏感的活性药物在内的活性药物传输系统的制备。依据所用方法的类型，固化步骤可以持续 30 秒到 180 分钟。对于热敏感的活性药物，在低于降解温度的温度下，可以使用的固化时间大约是 5 到 30 分钟，优选大约 7.5 到 15 分钟，更优选大约 10 到 12 分钟。

由于例如金属催化剂结垢的原因，此前不能使用的活性药物如含硫的药物，现在可以用在本发明的方法中。

优选使用金属催化剂、更优选使用如下所述的铂催化剂来达到这样的固化条件。

固化抑制剂可以是乙醇。所用的抑制剂的量取决于所选择的固化温度，温度越低，所需抑制剂的浓度也越低。按重量计算，其浓度可以是 0 到大约 2%。

不透射线的材料可以是任何无毒的盐或不透 X-射线的重金属原子氧化物，包括硫酸钡或二氧化锆。缓释传输装置中的不透射线材料的浓

度按重量计算占缓释传输装置总重量的大约 0.5-30%，优选大约 0.5-5%，更优选大约 1-2%。

如上所述，缓释装置的制备方法是个多步骤的方法，如预混合、混合、成型、固化和包衣。这使得在活性药物与催化剂接触之前组合物就已经和缓释载体材料充分地混合了。

因此，由于例如聚硅氧烷固化的抑制，此前不能够被使用的活性药物，如含硫的化学药品，现在可以用在本发明的方法中。

通过利用预混合步骤，活性药物与催化剂之间的潜在冲突可以被削弱或最小化。预混合步骤也能使活性药物与载体的分散更完全，而不用增加最终聚硅氧烷混合物的“工作时间”。

优选的形式是，药物活性组分不倾向于抑制聚硅氧烷的固化过程，活性药物的至少一部分可以包括在第一个部分中。达到活性药物的高负载量是优选的。

根据本发明的方法，载体材料可以由生物可降解或生物学相容的材料组成。载体材料可以由聚硅氧烷基质聚合物组成。聚硅氧烷基质聚合物可以是任何合适的类型。优选生物学相容的聚硅氧烷基质聚合物。优选甲基/乙烯基聚硅氧烷聚合物。

喷射模塑法可以利用高达 100%的液体聚硅氧烷基质聚合物。压缩模塑法或传递模塑法可以利用按重量计算大约 0.5-20%、优选大约 2.5-7.5%的液体聚硅氧烷组分。

用在本发明方法中的交联剂可以是任何合适的类型。可以使用硅氧烷聚合物如部分甲基化的聚硅氧烷聚合物。

不透射线的材料可以包括、或者由任何合适的其本身不透 X-射线或可以使传输装置不透射线的材料组成。优选生物学相容或生物可降解的材料。例如，不透射线的材料可以包括不透射线的无毒的盐或重金属原子的氧化物，如硫酸钡、二氧化锆、三氧化铋以及碱式碳酸铋。其它能用于本发明的材料是钨。

如上所述，药物活性组合物可以包括至少一种药物活性组分；以及任选的

其载体。

药物活性组分可以包括水不溶性药物、水溶性药物、亲脂性药物、或其混合物。

药物活性组分例如是（但不限于）一个或多个选自下列的成分：

抗病毒药物	丙酮血症制剂
镇痛剂	合成代谢剂
抗关节炎药	麻醉剂
抗体	抗酸剂
抗感染药	抗炎剂
抗寄生虫药	抗惊厥剂
抗溃疡药	抗真菌药
血液及血液代用品	抗组胺药
癌症治疗及相关药物	抗微生物药
心血管药物	抗原虫剂
中枢神经系统药物	行为调节剂
避孕剂	生物制剂
造影剂	支气管扩张剂及祛痰剂
糖尿病治疗剂	抗球虫剂及杀球虫剂
致育药物	利尿剂
激素替代疗法	生长促进剂
自然产品	补血药
Nutraceuticals 及营养剂	止血剂
肥胖症治疗剂	激素及类似物
眼科药物	免疫刺激剂
骨质疏松症药	肌松药
非处方药（OTC）	矿物质
疼痛治疗剂	镇静剂及镇定剂
呼吸药物	尿酸化剂
移植产品	维生素

疫苗及佐剂

药物活性组分可以包括水不溶性药物、水溶性药物、亲脂性药物或其混合物。

药物活性组分可以是热敏感的组分如 rPST 和/或含硫的组分如头孢噻吩。

在本发明的缓释传输装置中有用的水溶性药物包括例如肽、蛋白、糖蛋白、多糖及核苷酸之类的药物。

本发明尤其适合于即使剂量很小也有相当活性的药物以及需要持续长期给药的药物。当以显著增加的剂量使用的时候，该药物可以应用于此前不能持续一段时期治疗的疾病指症。这些药物例如是（但不限于）一个或多个选自细胞因子（如干扰素和白介素）、造血因子（如集落刺激因子和红细胞生成素）、激素（如生长激素、生长激素释放因子、降钙素、促黄体生成激素、促黄体生成激素释放激素和胰岛素）、生长因子（如促生长因子、神经生长因子）、神经营养因子、成纤维细胞生长因子以及肝实质细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶（如天冬酰胺酶、过氧化物歧化酶、组织纤维蛋白溶酶原激活因子、尿激酶以及尿激酶前体）、凝血因子（如凝血因子VIII）、参与骨代谢的蛋白质（如 BMP（骨形态发生蛋白））以及抗体。

干扰素可以包括 α 、 β 、 γ 或任何其它的干扰素或其任何组合。同样地，白介素可以是 IL-1、IL-2、IL-3 或任何其它的白介素，集落刺激因子可以是多-CSF（多能 CSF）、GM-CSF（粒细胞-巨嗜细胞 CSF）、G-CSF（粒细胞 CSF）、M-CSF（巨嗜细胞 CSF）或任何其它的集落刺激因子。

尤其优选疫苗。在本发明的缓释传输装置中有用的疫苗例如是（但不限于）选自下列的一个或多个病毒的疫苗：

腺病毒	炭疽热
BCG	衣原体
霍乱	环状病毒（circovirus）
典型性猪瘟	冠状病毒

白喉-破伤风（用于幼儿的 DT）	白喉-破伤风（用于成人的 tD）
瘟热病毒	DTaP
DTP	大肠埃希氏菌
艾美球虫（coccidiosis）	猫科免疫缺陷病毒
猫科白血病病毒	口蹄疫
嗜血杆菌	甲型肝炎
乙型肝炎	乙型肝炎/Hib
疱疹病毒	Hib
流行性感胃	日本脑炎
莱姆关节炎病	麻疹
麻疹-风疹	脑膜炎球菌
MMR	腮腺炎
支原体	副流行性感胃病毒
细小病毒	巴斯德氏菌
百日咳	pestivirus
鼠疫	肺炎球菌
脊髓灰质炎（IPV）	脊髓灰质炎（OPV）
伪狂犬病	狂犬病
呼吸道合孢病毒	轮状病毒
风疹	沙门氏菌
破伤风	伤寒症
水痘	黄热病

能应用在本发明的药物活性组合物中的药物还例如是低分子量的药物如水溶性的抗癌剂、抗生素、抗炎药、烷化剂以及免疫抑制剂。这些药物的实例包括阿霉素、博来霉素、丝裂霉素、氟尿嘧啶、硫酸培洛霉素、盐酸柔红霉素、羟基脲、新制癌菌素、西佐喃、雌二醇氮芥磷酸钠、卡铂、 β -内酰胺、四环素、氨基糖甙以及磷霉素。

根据疾病及给药方法，本发明的药物活性组合物可以包括两种或多种药物。

可以用在本发明的缓释传输装置中的水不溶性药物活性组分包括亲脂性的药物。

亲脂性药物可以是任何亲脂性的物质，只要它以制剂形式在待给药的动物或人的体温条件下是固态。此处所说的亲脂性指的是物质在水中的溶解度很低，其尤其包括下列在日本药局方第 13 版（1996）中所列的特征：几乎不溶解（大于或等于 10000ml 溶剂中溶解 1g 或 1ml 溶质）、很难溶解（大于或等于 1000ml 且小于 10000ml 溶剂中溶解 1g 或 1ml 溶质）、难于溶解（大于或等于 100ml 且小于 1000ml 溶剂中溶解 1g 或 1ml 溶质）。

亲脂性的药物的实例包括（但并不限于）抗生素如阿凡曼菌素、伊维菌素、螺旋霉素及头孢噻吩，抗微生物药（如阿莫西林、红霉素、氧四环素及林可霉素），抗炎剂（如地塞米松及保泰松），激素（如左甲状腺素），肾上腺皮质类固醇（如地塞米松棕榈酸酯、去炎松丙酮化合物及醋酸卤泼尼松），非甾体抗炎剂（如吲哚美辛及阿司匹林）、动脉闭塞治疗剂（如前列腺素 E1），抗癌药（如放线菌素及柔红霉素），糖尿病治疗剂（如对乙酰苯磺酰环己脲）以及骨病治疗剂（如雌二醇）。

根据疾病或给药方法，可以包括多种亲脂性药物。除了具有直接治疗效果的亲脂性药物以外，药物可以是具有生物活性的物质，并且该物质是作为促进剂或者具有生物活性，其包括疫苗的佐剂如皂角甙。如果这样的话，疫苗制成制剂得到的是包含佐剂的疫苗的缓释制剂。

药物活性组合物的特征是包含药物活性组分的量按重量计算占缓释装置总重量的高达 85%，优选小于大约 75%。

如上所述，本发明的药物活性组合物还可以包括药物活性组分的载体。

可以选择药用载体来实现药物活性组分从组合物中的持续释放。

载体可以包括水溶性物质。

水溶性物质是起到控制水渗透进药物分散体内部作用的物质。对于水溶性物质没有严格的限定，只要它在待给药的动物或人的体温条件下是固态（以制剂的形式）、并且是生理可接受的、水溶性的物质。

可以使用一种水溶性物质、或两种或多种水溶性物质的组合。水溶性物质具体可以选自以下的一个或多个：合成聚合物（如聚乙二醇、聚乙烯聚丙烯二醇）、糖（如蔗糖、甘露醇、葡萄糖、葡聚糖、硫酸软骨素钠）、氨基酸（如甘氨酸和丙氨酸）、无机盐（如氯化钠）、有机盐（如枸橼酸钠）和蛋白质（如明胶和胶原及其混合物）。优选糖。

另外，当水溶性物质是既能溶于有机溶剂又能溶于水的两亲性物质时，其具有通过改变溶解度来控制例如亲脂性药物释放的效果。两亲性物质包括（但并不限于）聚乙二醇或其衍生物、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇或其衍生物、脂肪酸酯、糖的烷基硫酸钠，更具体地，聚乙二醇、硬脂酸-40-聚氧烷基酯（polyoxy）、聚氧乙烯[196]聚氧丙烯[67]二醇、聚氧乙烯[105]聚氧丙烯[5]二醇、聚氧乙烯[160]聚氧丙烯[30]二醇、脂肪酸蔗糖酯、十二烷基硫酸钠、油酸钠以及脱氧胆酸钠（脱氧胆酸钠（DCA））。

优选聚氧乙烯聚氧丙烯二醇（通常也称为 poloxymers）、蔗糖、或蔗糖与脱氧胆酸钠（DCA）的混合物。

另外，水溶性物质可以包括溶于水的并且在体内有活性的物质，如低分子量药物、肽、蛋白质、糖蛋白、多糖或用作疫苗的抗原物质，也就是水溶性药物。

药用载体按重量计算占缓释传输装置总重量的大约 0%-30%，优选大约 15%-25%。

缓释传输装置可以包括另外的载体或赋形剂、填充剂、增塑剂、粘合剂、色素以及稳定剂。

合适的填充剂可以选自滑石粉、二氧化钛、淀粉、高岭土、纤维素（微晶的或粉末状的）及其混合物。

特别优选缓释传输装置采取生物学相容物如植入剂、钙填充剂如磷酸钙的形式。

合适的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素以及羟丙甲基纤维素及其混合物。

催化剂可以是任何合适的类型。优选金属催化剂或过氧化物。可以使用含铂或含铑的催化剂。含铂的催化剂优选用作医学应用。如果使用

的是铂催化剂，它可以连接或不连接在有机配体上。优选的催化剂取决于抑制剂的选择、抑制剂的浓度、交联剂的浓度以及所需的固化曲线。

本发明的缓释传输装置可以具有棒状的外形，如选自圆柱体、棱柱体以及椭圆柱体。择一地，缓释传输装置可以采取微型植入剂、小球或片剂的形式。由于注射器体和注射针典型地都具有圆柱体形状，当装置要使用注射器类型的仪器来给药时，优选圆柱体形装置，然而其它形状物体也是可以的。例如，微型芯片（dog microchips）也可以使用注射器类型的仪器来给药。

当皮下给药时，本发明的药物制剂的尺寸可以相对小一些。例如使用注射器类型的仪器，外形可以是圆柱体，在该实施方案中其横截面直径优选大约 0.5-4.0mm，更优选 0.5-1.7mm，并且轴长优选大约 1-40mm，更优选 10-30mm。

外层的厚度可以作为材料性质和所需的释放速率的函数。外层厚度优选 0.02mm-2mm，更优选 0.10mm-1mm，甚至更优选 0.15mm-0.2mm。

药物制剂的轴长比内层横截面直径的比率可以是 1 比 1 以上，优选 2 比 1 以上，最优选 5 比 1 以上。

当使用双层结构时，含药的内层和不透药物外层可以分别制造或同时制造。已知聚硅氧烷会遇水膨胀，并且是可透气的。

一端开放的药物制剂可以通过将该药物制剂的一端浸入溶解有外层材料的溶液然后进行干燥来制造，或者将该药物制剂的一端用外层材料制备的帽覆盖来制造。另外，制造可以包括将内层插入一端封闭的外层的套中（其被分别制备），还包括在所述外套中的内层的形成。

本发明的另一方面是为需要该治疗的动物（包括人）提供疾病的治疗或预防性治疗的方法，该方法包括给予动物一种至少部分地不透射线的缓释传输装置，包括

缓释载体材料；

缓释载体材料中或其上携带的药物活性组合物；以及

使传输装置至少部分地不透射线的材料；

该药物活性组合物包括至少一种药物活性组分；及任选的载体

该药物活性组分按重量计算占缓释传输装置总重量的大约30%-75%，优选大约35%-65%；

该不透射线的材料携带在缓释载体材料和/或药物活性组合物中。

如上所述，和现有技术相比，已经发现药物负载量可以通过本发明的缓释传输装置得到提高。此前不能治疗的疾病现在可以利用本发明的传输装置进行持续一段时间的治疗。另外，不透射线材料的包含使得植入剂能被迅速定位。

例如，在遭受寄生虫感染如跳蚤的动物中，可以利用包含如大环内酯的抗寄生虫药物，如伊维菌素、莫昔克汀、乙酰氨基阿维菌素、多拉克汀或其混合物在内的缓释传输装置来治疗。此前要用缓释方法来达到治疗这种寄生性疾病所需的血浆浓度阈值是不可能的，因为利用这种装置不可能达到所需的血浆浓度阈值。

另一个优选的形式，本发明的这种方法允许由于活性药物的敏感性导致的此前无法治疗的疾病和相关指征的治疗维持一段时间。

以这种形式，缓释传输装置可以像如上所述的缓释载体材料那样采取生物学相容物的形式，如医学器械或植入剂。

在另一个实例中，生长激素如重组猪生长激素 rPST 可以对动物给药。所需的血浆浓度可以维持一段时间。

给药方法可以包括皮下或肌肉注射、鼻内插入或留置、直肠内插入或留置，如作为栓剂或利用口服给药。

待治疗的动物可以选自小鼠、鼠、绵羊、牛、山羊、马、骆驼、猪、狗、猫、雪貂、兔、有袋类、水牛、牦牛 (yacks)、鸟、人类、鸡、鹅、火鸡、啮齿动物、鱼和爬行动物等。

本发明的方法尤其适用于大型动物，如牛、羊、猪、狗和人类，其需要高的剂量水平来达到所选疾病指征的成功治疗所必备的活性药物的血浆水平阈值。

参照附图和实施例将会被更全面地描述本发明。然而应当理解的是，下列描述仅仅是举例说明，不应以任何方式看作是对上述发明的一般性所作的限制。

附图简述:

图 1 是本发明的缓释传输装置的不对称覆盖棒图案的图形表示。

在该图中,较浅的颜色表示 100%聚硅氧烷覆盖物,并且聚硅氧烷载体中的较深的颜色表示携带了活性药物。

图 2 是本发明缓释传输装置的偏心覆盖棒图案的图形表示。

图 3 是显示被包埋在鼠的软组织中的缓释传输装置的 X 光照片。

具体实施方式

实施例 1

一种不透射线的、被覆盖的棒的样品可以用下列方法制备:

通过在两辊磨上混合下列成分来制备 40% w/w 的硫酸钡母料 (MB):

1. 181g 硫酸钡粉末
2. 74g MB 氢氧化物 (~ 33% w/w 氢氧化物)
3. 199g 40-硬度聚硅氧烷基质聚合物 (如-CS10401)

使用两辊磨以 50:50 的比率混合硫酸钡 MB 和“B”-面两部分 (“B”-side two-part) 聚硅氧烷,其中包含相似浓度的交联剂。优选比硫酸钡 MB 更高的硬度。这将产生“B”-面原料,其是硫酸钡的 ~ 20% w/w。然后该原料与两部分聚硅氧烷的“A”-面相混合,其中包括催化剂和抑制剂。该原料被挤压成混合挤压的、被覆盖的棒的外层。

混合挤压的、被覆盖的棒的内部原料可以包含药物活性组合物。然而,对本实施例来说,我们在内部原料的“A”-面和“B”-面中选用的是 30% w/w 的蔗糖。对于我们的实施例来说,我们选择了挤压成大约 1.60mm 外径的外形。混合挤压的、被覆盖的棒的外表覆盖物大约是 0.18mm 厚。

实施例 2

用过量的氟烷麻醉剂对一只 Sprague Dawley 实验大鼠实施安乐死。然后大鼠被植入一个包含了少量硫酸钡的 1.2mm 长的植入剂。在大鼠

的右侧、靠近前肢的部位皮下植入该装置。然后将鼠腹部斜躺着放在X-射线托盘上，依照标准技术拍摄X光照片。在这个位置可以拍摄到两个角度，侧面的X-射线也可以拍摄到。X-射线胶片用自动化方法显影。在所有的X光照片中植入剂都清晰可见（图3）。

可以理解的是，在本说明书中公开和定义的发明可以扩展到正文或附图中提到或从中显而易见的两个或多个单独特征的所有任意的组合。所有这些不同的组合构成了本发明的不同方面。

也可以理解的是，用在本说明书中的术语“包括”（或其语法的其它形式）等价于术语“包含”，不应该认为将其它出现的元素或特征排除在外。

图2



图1

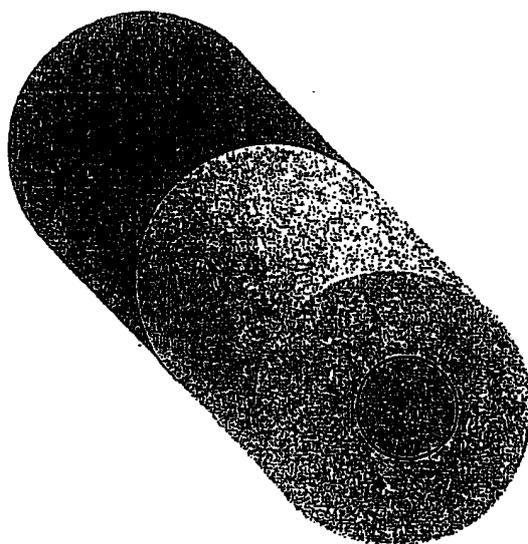


图3

