

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03804560.5

A61K 9/58

A61K 9/52

A61K 31/56

A61K 38/18

A61K 38/19

A61K 38/27

A61K 39/002

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1638747A

[22] 申请日 2003.1.23 [21] 申请号 03804560.5

[30] 优先权

[32] 2002.1.24 [33] US [31] 60/351,440

[86] 国际申请 PCT/AU2003/000071 2003.1.23

[87] 国际公布 WO2003/061634 英 2003.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.25

[71] 申请人 斯玛特药物系统公司

地址 美国康涅狄格州

[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

A61K 39/02 A61K 39/12 A61K 39/395

A61K 47/48 A61P 1/04 A61P 3/10

A61P 5/32 A61P 7/10 A61P 9/00

A61P 15/00 A61P 19/10 A61P 21/02

A61P 23/00 A61P 25/00 A61P 31/00

A61P 35/00 A61P 37/04

权利要求书 10 页 说明书 29 页

[54] 发明名称 持续释放药物组合物

[57] 摘要

一种持续释放组合物，它在单位剂型中包括至少一种生长和/或生殖相关的药物组分、它们的类似物或衍生物，以及所用的非聚硅氧烷药物载体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、一种持续释放传送装置，包括：
聚硅氧烷支持材料；
此聚硅氧烷材料中或上承载的药用活性组合物；
此药用活性组合物至少包括一种生长和/或生殖相关的药物组分；
它们的类似物或衍生物；
以及它们的载体。
- 2、一种按照权利要求 1 的持续释放装置，其中此装置装载生长和/或生殖相关药物活性物质的量约为药物活性组合物总重量的 20%至 65%。
- 3、一种按照权利要求 2 的持续释放装置，其中装载量约为 30%至 40%。
- 4、一种按照权利要求 2 的持续释放装置，其中聚硅氧烷支持材料的形式为支持基质、片或棒。
- 5、一种按照权利要求 4 的持续释放装置，其中聚硅氧烷支持材料具有涂层棒结构。
- 6、一种按照权利要求 4 的持续释放装置，其中聚硅氧烷材料由包括热解法二氧化硅充当补强填充剂的甲基-乙烷基硅氧烷聚合物形成。
- 7、一种按照权利要求 2 的持续释放装置，其中此装置提供药物活性物质约为零级的释放。
- 8、一种按照权利要求 2 的持续释放装置，其中药物活性物质选自下列一种或多种：细胞因子、激素、生长因子、分泌生长激素的活载体

和活细胞、以及编码生长激素的 RNA 和 DNA。

9、一种按照权利要求 8 的持续释放装置，其中药物活性物质包括下列一种或多种：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和肝细胞增生因子；以及细胞粘附因子。

10、一种按照权利要求 9 的持续释放装置，其中药物活性物质包括重组猪促生长素（rPST）。

11、一种按照权利要求 8 的持续释放装置，其中药物活性物质还包括至少一个药物活性组分，它选自丙酮血症制剂、合成代谢药物、麻醉剂、镇痛剂、抗酸剂、抗关节炎剂、抗体、抗惊厥剂、抗真菌剂、抗组胺剂、抗感染剂、抗炎剂、抗微生物剂、抗寄生虫剂、抗原虫剂、抗溃疡剂、抗病毒药物、行为调节药物、生物制品、血液和血液代用品、支气管扩张药和祛痰剂、癌治疗及相关药物、心血管药物、中枢神经系统药物、抑球菌剂和杀球菌剂、避孕药、造影剂、糖尿病治疗药物、利尿剂、生育药物、补血药、止血剂、激素替代治疗药物、激素及其类似物、免疫刺激剂、矿物质、肌松剂、天然产物、滋补药和营养药、肥胖治疗药物、眼科药物、骨质疏松症治疗药物、疼痛治疗药物、肽和多肽、呼吸治疗药物、镇静药和安定药、移植产品、尿液酸化剂、疫苗和佐剂及维生素。

12、一种按照权利要求 8 的持续释放装置，其中药物活性物质还包括疫苗组分，它选自针对下列病毒的疫苗的一种或多种：腺病毒、炭疽、卡介苗、衣原体、霍乱、滤过性病毒（circovirus）、古典猪发热、冠状病毒、白喉-破伤风、瘟热病毒、DTaP、DTP、大肠杆菌、艾美球虫（球虫病）、猫免疫缺陷病毒、猫白血病病毒、口足病、嗜血杆菌、甲型肝炎、乙型肝炎、乙型肝炎/Hib、疱疹病毒、Hib、流感、日本脑炎、莱姆病、麻疹、麻疹-风疹、脑膜炎双球菌、MMR、流行性腮腺炎、支原体

病、副流感病毒、细小病毒、巴斯德氏菌、百日咳、瘟病毒、鼠疫、肺炎球菌、脊髓灰质炎 (IPV)、脊髓灰质炎 (OPV)、假狂犬病、狂犬病、呼吸道合胞体病毒、轮状病毒、风疹、沙门氏菌、破伤风、伤寒、水痘和黄热病。

13、一种按照权利要求 1 的持续释放装置，其中选择药物载体以允许药物活性组分在延长的周期中从此组合物中释放。

14、一种按照权利要求 13 的持续释放装置，其中载体包括水溶性物质，它在所给药的动物或人的体温下，在药物活性组合物中为固体状态。

15、一种按照权利要求 14 的持续释放装置，其中药物载体选自下列一种或多种：合成聚合物、糖、氨基酸、矿物盐、有机盐和蛋白。

16、一种按照权利要求 15 的持续释放装置，其中药物载体是糖或矿物盐，或者它们的混合物。

17、一种按照权利要求 13 的持续释放装置，它还包括一种或多种重折叠剂，此重折叠剂可选自下列的一种或多种：尿素、阴离子表面活性剂和阳离子表面活性剂。

18、一种按照权利要求 17 的持续释放装置，其中重折叠剂为包括一个阳离子的阳离子表面活性剂，此阳离子选自下列的一种或多种：十六烷基三甲基铵阳离子、十六烷基吡啶鎓阳离子、十四烷基三甲基铵阳离子、十二烷基三甲基铵阳离子、混合的 n -烷基二甲基苯甲基铵阳离子、 N,N -二甲基- N -[2-[2-[4-(1,1,3,3,-四甲基丁基)苯氧基]乙氧基]乙基]苯甲基铵阳离子、十二烷基二甲基胺氧化物、 N -月桂酰肌氨酸钠盐、 N -月桂酰- N -甲基牛磺酸钠盐、 N -十二烷基- β -亚氨基二丙酸钠盐、3-(N,N -二

甲基十二烷基(氨)丙磺酸钠盐。

19、一种按照权利要求 1 的持续释放装置，它包括多个持续释放微植入物或微丸，

每个微植入物包括：

聚硅氧烷支持材料；和

在此聚硅氧烷支持材料中或上承载的药物活性组合物；

此药物活性组合物包括：

至少一种生长和/或生殖相关药物；它们的类似物或衍生物；和

所用的载体；

每个植入物单个的大小和/或有效负荷不足以提供药物活性物质治疗所选择的生长和/或生殖相关指征的预定所需阈值的血液水平。

20、一种按照权利要求 19 的持续释放装置，其中每个微植入物是未涂敷或涂敷的棒，或者基质类型。

21、一种按照权利要求 20 的持续释放装置，其中每个微植入物包括：

含药物活性物质的内层；和

不透水的外层。

22、一种按照权利要求 21 的持续释放装置，其中每个微植入物的形式为可承载不透水涂层的挤压棒。

23、一种按照权利要求 22 的持续释放装置，其中不透水的涂层由包括液体硅氧烷组分的液体涂层组合物形成。

24、一种按照权利要求 19 的持续释放装置，其中根据所选择的药

物活性物质，每个微植入物的长度约为可提供所需阈值的血液水平的单个棒状植入物的 0.1 至 0.5 倍。

25、一种持续释放组合物，它在单位剂型中包括至少一个生长和/或生殖相关的药物组分、它们的类似物或衍生物；以及所用的非聚硅氧烷药物载体。

26、一种按照权利要求 25 的持续释放单位剂量组合物，其中药物活性物质选自下列的一种或多种：细胞因子、激素、生长因子、分泌生长激素的活载体和活细胞、以及编码生长激素的 RNA 和 DNA。

27、一种按照权利要求 26 的持续释放单位剂量组合物，其中药物活性物质包括选自下列的一种或多种：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和肝细胞增生因子；以及细胞粘附因子。

28、一种按照权利要求 27 的持续释放单位剂量组合物，其中激素选自下列的一种或多种：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。

29、一种按照权利要求 28 的持续释放单位剂量组合物，其中生长激素是天然或合成的人、猪、牛、犬、猫、鱼或羊的生长激素。

30、一种按照权利要求 25 的持续释放单位剂量组合物，其中此组合物的形式为微片植入物。

31、一种按照权利要求 25 的持续释放单位剂量组合物，其中载体包括一个水溶性物质，或者两种或多种水溶性物质的组合。

32、一种按照权利要求 31 的持续释放单位剂量组合物，其中载体包括蔗糖、碱金属氯化物或脱氧胆酸钠，或者它们中两种或多种的混合物。

33、一种按照权利要求 32 的持续释放单位剂量组合物，它包括约 1%至 20 重量%碱金属氯化物；
约 0.5%至 5 重量%润滑剂；和
约 75%至 97.5 重量%生长激素。

34、一种按照权利要求 33 的持续释放单位剂量组合物，它包括约 5%至 15 重量%氯化钠；
约 0.5%至 5 重量%硬脂酸镁；和
约 80%至 94.5 重量%重组猪促生长素。

35、一种持续释放治疗包，它包括多个持续释放微植入物或微丸，所包装的这些在单次治疗中进行传送，

每个微植入物包括：

聚硅氧烷支持材料；和

在此聚硅氧烷支持材料中或上承载的药物活性组合物；

此药物活性组合物包括：

至少一种生长和/或生殖相关药物；它们的类似物或衍生物；和

所用的载体；

每个植入物单个的大小和/或有效负荷不足以提供药物活性物质治疗所选择的生长和/或生殖相关指征的预定所需阈值的血液水平。

36、一种按照权利要求 35 的持续释放治疗包，其中将此多个持续释放微植入物包装在可生物降解的壳内。

37、一种持续释放治疗包，它包括所包装的用于单次治疗传送的至少一个持续释放微片植入物，

这个或每个微片植入物包括持续释放组合物，它在单位剂型中包括：

至少一种生长和/或生殖相关药物组分；它们的类似物或衍生物；
和

所用的非聚硅氧烷药物载体；

这个或每个植入物与等量即时释放治疗相比，大小和/或有效负荷均得到实质性的减小。

38、一种按照权利要求 37 的持续释放治疗包，其中这个或每个微片植入物的负荷约为相同周期中等量即时释放治疗的总负荷的 30%至 70 重量%。

39、一种按照权利要求 37 的持续释放治疗包，其中当使用多个持续释放微片植入物时，每个植入物单个的大小和/或有效负荷不足以提供药物活性物质治疗所选择指征预定所需阈值的血液水平。

40、一种按照权利要求 37 的持续释放治疗包，其中将此多个持续释放微片植入物包装在一个可生物降解的壳内。

41、一种用于治疗或预防动物（包括人）需要这种治疗的病症，或者用于改善动物的生理特性的方法，它包括将持续释放组合物应用于此动物，这种持续释放组合物在单位剂型中包括：

至少一种生长和/或生殖相关的药物组分，它们的类似物或衍生物；
以及

所用的非聚硅氧烷药物载体。

42、一种按照权利要求 41 的方法，其中改善的营养和/或生长相关

特性选自下列中的一种或多种：生长率、屠体质量、血浆尿素浓度和血浆葡萄糖水平。

43、一种按照权利要求 42 的方法，其中药物活性物质选自下列一种或多种：细胞因子、激素、生长因子、或它们的混合物；分泌生长激素的活载体和活细胞、以及编码生长激素的 RNA 和 DNA。

44、一种按照权利要求 43 的方法，其中药物活性物质包括重组猪促生长素（rPST）。

45、一种按照权利要求 41 的方法，它包括给予此动物持续释放传送装置，此装置包括：

聚硅氧烷支持材料；和

此支持材料中或上承载的药物活性组合物；

此药物活性组合物包括至少一个生长和/或生殖相关的药物组分；

它们的类似物或衍生物；以及

所用的载体。

46、一种按照权利要求 41 的方法，它适用于改善营养和/或生长相关特征，此方法包括：

给予此动物

持续释放传送装置，它包括：

聚硅氧烷支持材料；和

此支持材料中或上承载的生长相关药物组合物，它包括：

至少一个生长相关的药物组分；和

所用的载体；

此持续释放传送装置通常具有零级释放

给予此动物至少一个持续释放传送装置，所选择的大小和/或数目是为了改善至少一种生长相关的生理特性。

47、一种按照权利要求 46 的方法，其中改善的营养和/或生长相关特性选自下列中的一种或多种：生长率、屠体质量、血浆尿素浓度和血浆葡萄糖水平。

48、一种按照权利要求 47 的方法，其中此装置的装载生长相关药物活性物质的量约为药物活性组合物总重量的 20%至 65%。

49、一种按照权利要求 47 的方法，其中药物活性物质选自下列一种或多种：细胞因子、激素、生长因子、或它们的混合物；分泌生长激素的活载体和活细胞、以及编码生长激素的 RNA 和 DNA。

50、一种按照权利要求 49 的方法，其中药物活性物质包括重组猪促生长素（rPST）。

51、一种按照权利要求 44 的方法，其中持续释放装置包括多个持续释放微植入物或微丸；

每个微植入物包括：

聚硅氧烷支持材料；和

在此聚硅氧烷支持材料中或上承载的药物活性组合物；

此药物活性组合物包括：

至少一种生长和/或生殖相关药物；它们的类似物或衍生物；和

所用的载体；

每个植入物单个的大小和/或有效负荷不足以提供药物活性物质治疗所选择的生长和/或生殖相关指征预定所需阈值的血液水平。

52、一种按照权利要求 51 的方法，其中根据所选择的药物活性物质，每个微植入物的长度约为可提供所需阈值的血液水平的单个棒状植

入物的 0.1 至 0.5 倍。

53、一种按照权利要求 52 的方法，其中可选择微植入物或微丸的数目和/或大小，以改善上述一种或多种特性。

54、一种按照权利要求 53 的方法，其中当动物为猪时，应用 1 至 20 个 4mm×4cm，2 至 20 个 2mm×2cm，或者 1 至 20 个 3mm×4cm 微丸。

55、一种按照权利要求 41 的方法，其中通过任何一种或多种途径应用此微植入物或微丸，此途径选自皮下、腹膜内、肌内注射，鼻内插入或留置，直肠内插入或留置。

56、一种按照权利要求 41 的方法，其中所治疗的动物可选自羊、牛、山羊、马、骆驼、猪、狗、猫、雪貂、兔、袋类动物、水牛、牦牛、灵长类动物、人、包括鸡、鹅、火鸡的鸟类、包括大鼠和小鼠的啮齿动物、鱼、爬行动物等等。

57、一种按照权利要求 56 的方法，其中所治疗的动物选自牛、羊、猪、狗和人。

持续释放药物组合物

本发明涉及持续释放药物组合物，它们的制备方法，以及它们的应用，特别是在改善包括人的动物生长特性方面的应用。更特别的是，本发明涉及持续释放药物组合物，它是生长相关的药物活性物质。

已知现有技术领域中有许多药物传送系统。

例如，药物控释制剂应用疏水性聚合物材料充当载体，此材料在应用于活体后是非降解的。控制药物从这种制剂中释放的方法有两种。一种是应用添加剂，诸如白蛋白；另一种是形成一个仅由疏水性聚合物组成的外层。

但是，当疾病指征需要血浆水平达到高阈值和/或需要传送多种药物和/或需要在延长的周期中保持高水平的持续释放的时候，通常现有技术的已知药物传送系统不具有足够的药物运载能力。

另外，现有技术中用于生产持续释放植入物的技术采用基于挤塑系统的聚硅氧烷为基料的工艺。

将这种技术放大为商业量时，出现了一些困难。将这种挤塑技术应用于诸如重组猪促生长素(rPST)的药物活性物质时，也遇到一些难题。例如，这些活性由于它们的化学组成干扰了聚硅氧烷的化学性质，或者出现温度敏感性。

另外，还提出了持续释放药物传送系统，例如用于传送生长激素的系统。但是，给予持续或恒量的生长激素进行治疗，诸如 Alza 型渗透

泵系统，已经发现可对生长有害，而且可导致接受这种治疗的动物出现摄食减少以及其它负面结果。

这样需要进行每天注射或隔天注射，以提供脉冲治疗。所以将这种治疗看作是次优的而且是高劳动强度的方法。

因此，本发明的目的是解决或者至少是改善现有技术中相关的困难和不足。

因此，本发明的第一个方面是提供持续释放传送装置，包括：
聚硅氧烷支持材料；
此聚硅氧烷材料中或上承载的药用活性组合物；
此药用活性组合物至少包括一个生长和/或生殖相关的药物组分；
它们的类似物或衍生物；
以及它们的载体。

出人意料地发现，本发明的持续释放传送装置可用于传送药物活性物质，例如生长激素，而迄今为止生长激素以持续释放形式传送被证明是无效和/或次优的方法。

这种持续释放传送装置可采用涂层塑模棒或分散的基质结构。这种持续释放传送装置的类型可以是国际专利申请 PCT/AU02/00865、PCT/AU02/00866 和 PCT/AU02/00868，以及澳大利亚临时专利申请 PR9515 中描述的那些，这些申请的申请人、全部公开文件在这里作为参考文献。

优选持续释放微型植入物或丸。

本发明持续释放传送装置的装载药物活性物质的量优选为药物活

性组合物总重量的 20%至 65%，更优选为 25%至 50%，最优选约为 30%至 40%。

优选此持续释放传送装置可提供药物活性物质约为零级的释放。

如上所述，此药物活性组合物至少包括一个生长和/或生殖相关的药物组分。

此药物组分可选自下列中的一种或多种：细胞因子、激素、激素（例如生长激素、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（例如生长调节素、神经生长因子、胰岛素样生长因子（IGF））、神经营养因子、成纤维细胞生长因子和肝细胞增生因子；生长因子、分泌生长激素的活载体和活细胞，以及编码生长激素的 RNA 和 DNA。

更优选的是此药物活性物质包括下列中的一种或多种：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和肝细胞增生因子；以及细胞粘附因子。

特别优选重组猪促生长素（rPST）。

根据应用的指征和方式，本发明的药物活性组合物可含有两种或多种药物。

因此，药物活性组分也可包括下列的一种或多种活性物质：

丙酮血症制剂

麻醉剂

抗酸剂

合成代谢药物

镇痛剂

抗关节炎剂

抗体	抗惊厥剂
抗真菌剂	抗组胺剂
抗感染剂	抗炎剂
抗微生物剂	抗寄生虫剂
抗原虫剂	抗溃疡剂
抗病毒药物	行为调节药物
生物制品	血液和血液代用品
支气管扩张药和祛痰剂	癌治疗及相关药物
心血管药物	中枢神经系统药物
抑球菌剂和杀球菌剂	避孕药
造影剂	糖尿病治疗药物
利尿剂	生育药物
补血药	止血剂
激素替代治疗药物	免疫刺激剂
矿物质	肌松剂
天然产物	滋补药和营养药
肥胖治疗药物	眼科药物
骨质疏松症治疗药物	非处方药物 (OTC)
疼痛治疗药物	呼吸治疗药物
镇静药和安定药	移植产品
尿液酸化剂	疫苗和佐剂
维生素	

可用于本发明持续释放传送装置的水溶性药物包括诸如肽、蛋白、糖蛋白、多糖和核酸。

本发明特别适用的药物是那些甚至极小量下也非常有活性的药物，以及要求持续长期给药的药物。当以实际增大的用量使用时，这些药物可用于迄今为止在较长的时期中仍不能治疗的疾病和相关指征。此药物

的实例可以是，但不限于下列中的一种或多种：细胞因子（例如干扰素和白介素）、造血因子（例如集落刺激因子和红细胞生成素）、细胞粘附因子；免疫抑制剂；酶（例如天冬酰胺酶、过氧化物歧化酶、组织纤溶酶原启动因子、尿激酶和尿激酶原）、凝血因子（例如凝血因子 VIII）、包括骨代谢中涉及的蛋白和肽（例如 BMP（骨形态发生蛋白））、抗体等等，它们的衍生物和类似物。

干扰素可包括 α 、 β 、 γ 或任何其它干扰素，或者它们的任意组合。同样，白介素可为 IL-1、IL-2、IL-3 或任何其它白介素，集落刺激因子可为多-CSF（多潜能 CSF）、GM-CSF（粒细胞-巨噬细胞 CSF）、G-CSF（粒细胞 CSF）、M-CSF（巨噬细胞 CSF）或任何其它 CSF。其它的活性物质可包括疫苗抗原，包括活疫苗。

聚硅氧烷支持材料可由聚硅氧烷高弹体形成。聚硅氧烷支持材料可包括液体聚硅氧烷。

聚硅氧烷支持材料可为任何适宜的形式。此持续释放支持材料的形式可为支持基质或棒，优选涂层塑模棒结构。

可使用部分涂层棒。这种结构允许对本发明的持续释放传送装置的释放特性进行进一步的改变。可应用偏心或不对称棒，可任意为部分或全部涂层。

在本发明的方法中，聚硅氧烷支持材料可由聚硅氧烷基质聚合物形成。这种聚硅氧烷基质聚合物可为任何适宜的类型。优选可生物配伍的聚硅氧烷基质聚合物。可包括生物硅组分。优选甲基/乙烯基硅氧烷聚合物。

此聚硅氧烷基质聚合物中可包括补强填充剂，例如热解法二氧化

硅。已经发现包括热解法二氧化硅的聚硅氧烷高弹体，其商品名为 CS10401 或 CS10701，以及它们的混合物（可由 IMMIX Technologies LLC, Cri-Sil Division 获得）是适宜的。还发现商品名为 CSM4050-1、PLY-7511 和 MED 4104 的聚硅氧烷高弹体（及其混合物）也是适宜的，它们可由 NuSil 获得。

此聚硅氧烷基聚合物组分的含量可约为持续释放装置总重量的 15 至 80%，优选大于 25%。此聚硅氧烷基聚合物也可作为液体形式或“纯胶料”。根据用于形成和涂敷此持续释放装置的方法确定优选项。多种形式的混合是获得所需物理性质的典型方法。

注模法可应用至多 100% 的液体聚硅氧烷基聚合物。压塑法或传递模塑法可应用的液体聚硅氧烷组分约为 0.5 至 20%（重量计），优选约为 2.5 至 7.5%（重量计）。

本发明的方法中应用的交联剂可为任何适宜的类型。可应用硅氧烷聚合物，例如部分甲基化聚硅氧烷聚合物。

因此，在本发明的另一方面，所提供的持续释放组合物在单位剂型中包括：

至少一种生长和/或生殖相关的药物组分；其类似物或衍生物；以及它的非聚硅氧烷药物载体。

申请人出人意料地发现可将持续释放组合物配制为有效的单位剂型，例如压缩或挤塑片/植入物形式，而不需要包括聚硅氧烷组分。

可单独使用这种持续释放组合物，或者优选与上述持续释放传送装置联合使用。

这种持续释放组合物可作为另一种组分包括在上述持续释放药包中。

这种生长和/或生殖相关药物组分可如上面所述。此药物组分可选自下列一种或多种：激素（例如生长激素，例如重组猪促生长素 rPST，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（例如生长调节素、神经生长因子、神经营养因子、成纤维细胞生长因子和肝细胞增生因子）。可应用的生长激素例如为天然或合成的人、猪、牛、羊等的生长激素。优选重组猪促生长素（rPST）。

药用载体可与上述微片植入物制备中应用的药用载体相同或类似。

优选水溶性物质或两种或多种水溶性物质的组合。蔗糖、氯化钠或脱氧胆酸钠或者它们的混合物是优选的载体。特别优选氯化钠或者蔗糖和脱氧胆酸钠（DCA）的混合物。

此持续释放生长组合物的形式可为压缩片或挤压棒，可任意选择涂敷棒或片。优选微片植入物。聚硅氧烷涂层可用于此片或棒，但不是必需的。

此压缩片制剂可包括适宜的上述填充物或赋形剂。特别优选润滑剂，诸如硬脂酸镁。

因此，此生长和/或生殖相关组合物可包括：

- 约 1%至 20%碱金属氯化物（重量计）；
- 约 0.5%至 5%润滑剂（重量计）；和
- 约 75%至 97.5%生长激素（重量计）。

此组合物可优选地包括:

约 5%至 15%氯化钠 (重量计);
约 0.5%至 5%硬脂酸镁 (重量计); 和
约 80%至 94.5%重组猪促生长素。

可选择持续释放装置的药物载体以允许药物活性组分在延长的周期中从此组合物中释放。

此载体可包括水溶性物质。水溶性物质是控制水渗透进药物分散体内部的物质。对水溶性物质没有任何限制,只要它在所给药的动物或人的体温下为固体(作为一种制剂形式),并且它是生理上可接受的水溶性物质即可。

可应用一种水溶性物质,或者两种或多种水溶性物质的组合。此水溶性物质尤其可选自下列中的一种或多种:合成聚合物(例如聚乙二醇、聚乙烯聚丙二醇)、糖(例如蔗糖、甘露糖醇、葡萄糖、葡聚糖、硫酸软骨素钠)、氨基酸(例如甘氨酸和丙氨酸)、矿物盐(例如氯化钠)、有机盐(例如柠檬酸钠)和蛋白(例如明胶和胶原,以及它们的混合物)。优选糖或盐,或者它们的混合物,其中糖优选甘露糖醇,盐优选氯化钠。

此药用载体可约为这种药物活性组合物总重量的 0%至 30%,优选约为 5%至 15%(重量计)。

这种持续释放传送装置可包括另外的载体或赋形剂、填充物、增塑剂、粘合剂、色素和稳定剂。

适宜的填充物可选自滑石、二氧化钛、淀粉、高岭土、纤维素(微晶或粉状)及其混合物。

当持续释放传送装置的形式为生物可相容的制品时，例如为植入物时，特别优选钙填充物，例如磷酸钙。

适宜的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素及其混合物。

在本发明一个优选的方面，此持续释放传送装置的形式可为生物可相容的制品，它适于插入接受治疗的动物体内。

此生物可相容的制品可包括医疗器械、仪器或修复装置，或者它们的部件。

例如，此生物可相容的制品可包括导管，或修复器械，或医用植入物，例如用于再造术、牙科手术或美容手术的。特别优选用于置换或填充骨或类似缺陷的植入物材料。

可以认识到，通过将药物活性组合物加入这种生物可相容的制品中或加至这种生物可相容的制品上，则在插入的位点上可获得持续的治疗作用。

例如，可包括生长因子，例如神经生长因子，以促进愈合过程，例如在外科手术后。

本发明的持续释放传送装置可以为棒样形状，例如它可选自环形圆柱体、棱晶和椭圆圆柱体。当用注射器类型器械应用这种装置时，优选环形圆柱体装置，因为注射器体和注射针头通常的形状是环形圆柱体，当然也可使用其它形状的物体。

在皮下给药的情况下，本发明药物制剂的大小可以相当小，例如为

正常大小的 $1/4$ 至 $1/10$ 。例如应用注射器类型的器械，外形可为环形圆柱体，在此情况下的横截面直径优选为 0.2 至 15mm，更优选 1 至 4mm，轴长优选约为 1 至 40mm，优选约为 5 至 30mm，更优选约为 10 至 20mm。

外层厚度应选做材料特性和所需要释放率的函数，它可通过改变塑模棒被涂敷的次数来调节。外层厚度不是决定性的，只要可达到外层的特殊函数即可。外层厚度优选为 0.05mm 至 3mm，更优选为 0.05mm 至 0.25mm，尤其优选 0.05mm 至 0.1mm。

为了获得长期零级释放，本发明持续释放植入物可优选具有双层结构。

此药物制剂的轴长与内层横截面直径的比率可在任何情况下为 1 或更大，更优选为 2 或更大，最优选为 3 或更大。

在使用双层结构的情况下，可分别或同时制造包含药物的内层和不透药物的外层。已知聚硅氧烷是遇水可膨胀的，而且是可透气的。

通过将此药物制剂的一个末端浸泡在溶解外层材料的溶液中，然后干燥，或者用外层材料制造的帽覆盖此药物制剂的一个末端，可制造在一个末端具有开口端的药物制剂。另外，制造可包括将内层插入一个末端封闭的外层套管（它们是分别生产的），以及在所述的套管中形成内层。

本发明的另一方面还提供了方法，此方法用于治疗或预防动物（包括人）需要这种治疗的病症，或者此方法用于改善动物的生理特性，这种方法包括：

将持续释放组合物应用于此动物，这种持续释放组合物在单位剂型中包括：

至少一种生长和/或生殖相关的药物组分，它们的类似物或衍生物；
以及
所用的非聚硅氧烷药物载体。

这种方法优选包括将持续释放传送装置应用于此动物，这种持续释放传送装置包括：

聚硅氧烷支持材料；
此聚硅氧烷支持材料中或上承载的药物活性组合物；
此药物活性组合物包括至少一种生长和/或生殖相关的药物组分；
它们的类似物或衍生物；以及
所用的载体。

按照本发明这个方面的方法，特别适用于动物的治疗，以改善营养和/或生长相关特征。因此，在本发明这个方面的优选实施方案中提供了一种治疗动物的方法，以改善其营养和/或生长相关特征，此方法包括：

给予此动物

持续释放传送装置，它包括：

聚硅氧烷支持材料；和

此支持材料中或上承载的生长相关药物组合物，它包括：

至少一种生长相关的药物组分；和

所用的载体；

此持续释放传送装置通常具有零级释放

给予此动物至少一个持续释放传送装置，所选择的大小和/或数目是为了改善至少一种生长相关的生理特性。

申请人出人意料地发现，应用这种持续释放组合物，可提高动物的营养和/或生长相关的特性，同时还减少或排除了现有技术中持续释放治疗的一种或多种不利影响。例如，这种持续释放传送装置可采用每周、

两周、每月或至多 6 个月的给药方案。

按照本发明的这个方面可改善的营养和/或生长相关特性包括下列中的一种或多种：生长率（包括饲料转化率）、屠体质量（包括背部脂肪测量值）、血浆尿素浓度和血浆葡萄糖水平。

此持续释放组合物可采取上述任何适宜的形式。如上所述，在本发明这个方面的优选实施方式中，此传送装置包括一个或多个微植入物或微丸。

可选择微植入物或微丸的数目和/或大小，以改善上述一种或多种特性。

例如，对于猪来说，已经发现优选 1 至 20 个 4mm×4cm，更优选 2 至 10 个 4mm×4cm 微植入物是适宜的。

可选择的是，可应用 2 至 20 个 2mm×2cm，优选 5 至 20 个 2mm×2cm 微植入物。

最优选的是，可应用 1 至 20 个，优选 5 至 20 个 3mm×4cm 微植入物。

按照本发明这个方面的药物组合物的生长相关药物组分可为任何适宜的类型，它包括分泌生长激素的活载体和活细胞以及编码生长激素的 RNA 和 DNA。优选地，生长相关药物组分包括生长激素，更优选包括至少一种外源性生长激素，它可选自同源、天然或合成生长激素、它们的类似物、衍生物或片段。

优选重组生长激素，例如重组猪促生长素（rPST）。

此生长相关药物组分可选择地或另外可包括其它生长激素和/或生长因子。可包括上述可选择的其它药物组分。

此生长相关药物组合物中所用的载体可以是任何适宜类型的载体。载体可包括上述的盐 (NaCl) 和/或糖组分。申请人已经出人意料地发现包括这种组分可有助于体内这种生长相关组分, 例如生长激素的作用。尽管我们不希望受到理论的限制, 但要求此载体可有助于保持生长激素在体内的生物活性, 并防止它在体内聚集。

此载体可选择地或另外可包括一种或多种重折叠剂。此重折叠剂可为任何适宜的类型。

此重折叠剂可选自下列的一种或多种: 尿素、阴离子表面活性剂和阳离子表面活性剂。优选阳离子表面活性剂。

此阳离子表面活性剂可包括选自下列的阳离子:

十六烷基三甲基铵阳离子

十六烷基吡啶鎓阳离子

十四烷基三甲基铵阳离子

十二烷基三甲基铵阳离子

混合的 n-烷基二甲基苯甲基铵阳离子

N, N-二甲基-N-[2-[2-[4-(1, 1, 3, 3, -四甲基丁基) 苯氧基] 乙氧基] 乙基] 苯甲铵阳离子

十二烷基二甲基胺氧化物

N-月桂酰肌氨酸钠盐

N-月桂酰-N-甲基牛磺酸钠盐

N-十二烷基-β-亚氨基二丙酸钠盐

3-(N, N-二甲基十二烷基氨基) 丙磺酸钠盐

给药方法可包括皮下、腹膜内、肌内注射，鼻内插入或留置，直肠内插入或留置，例如可作为栓剂或者应用于口腔给药。

在优选形式中，此持续释放传送装置可采用治疗包的形式，

因此，在本发明的这个方面提供了持续释放治疗包，它包括多个持续释放微植入物或微丸，所包装的这些在单次治疗中进行传送，

每个微植入物包括：

聚硅氧烷支持材料；和

在此聚硅氧烷支持材料中或上承载的药物活性组合物；

此药物活性组合物包括：

至少一个生长和/或生殖相关药物；它们的类似物或衍生物；和

所用的载体；

每个植入物单个的大小和/或有效负荷不足以提供预定的所需要的药物活性物质治疗所选择的生长和/或生殖相关指征阈值的血液水平。

优选将此多个持续释放微植入物包装在可生物降解的壳内。

此持续释放治疗包可选择地或另外包括：

包装的用于单次治疗传送的至少一个持续释放微片植入物，这个或每个微片植入物包括持续释放组合物，它在单位剂型中包括：

至少一种生长和/或生殖相关药物组分；它们的类似物或衍生物；和

所用的非聚硅氧烷药物载体；

这个或每个植入物相对于等量即时释放治疗来说，其大小和/或有效负荷均得到实质性的减小。

这个或每个微片植入物的负荷优选约为相同周期中等量即时释放治疗的总负荷的 30%至 70% (重量计)。

更优选的是, 当使用多个持续释放微片植入物时, 每个植入物单个的大小和/或有效负荷不足以提供预定的所需要的药物活性物质治疗所选择指征阈值的血液水平。

在优选的形式中, 将此多个持续释放微片植入物包装在一个可生物降解的壳内。

所治疗的动物可选自小鼠、大鼠、羊、牛、山羊、马、骆驼、猪、狗、猫、雪貂、兔、袋类动物、水牛、牦牛、鸟、人、鸡、鹅、火鸡、啮齿动物、鱼、爬行动物等等。

本发明的方法特别适用于大型动物, 例如牛、羊、猪、狗和人, 为了成功地获得生长特性等的改善, 这些动物需要高剂量水平才能获得必要的药物活性物质阈值的血液水平。

现在引用所附的图表和实施例对本发明进行更充分地描述。但是应当理解到下面的描述仅是举例说明, 而不是对上面本发明的概述进行限制。

实施例 1

PST 制剂的 A 部分制备如下。

首先, 在两辊磨上通过混合制备铂母料 (Pt MB):

7.0 g 60 硬度聚硅氧烷基材料 (基质 1)

0.06 g 铂催化剂组合物

用聚硅氧烷液体将此铂催化剂组合物稀释为 1:3。

这样则完成了 PST 制剂的 A 部分。

然后 PST 制剂的 B 部分制备如下：

首先，在两辊磨上混合下列成分：

23.5 g rPST (冷冻干燥的)

1.80 g Hydride MB (它含有 33% 氢化物液体 (重量计))

5.2 g 聚硅氧烷液体

17.5 g 含有 20% (w/w) 糖或盐的 40 硬度聚硅氧烷基材料。

下面表 1 显示用于生产每粒的每种成分的量：

表 1

制剂序号	B 侧	预混合基质	EX849 基质	Pt MB
1	3.0 g	1.10 g 80% w/w 细盐	0 g	0.30 g
2	3.0 g	1.10 g 80% w/w 细盐	0 g	0.30 g
3	3.0 g	1.10 g 80% w/w 细盐	0 g	0.30 g
4	3.5 g	0.64 g 80% w/w 细盐	0.64 g	0.35 g
5	3.5 g	0.64 g 80% w/w 细盐	0.64 g	0.35 g
6	3.5 g	0.64 g 80% w/w 细盐	0.64 g	0.35 g
7	3.5 g	0.32 g 80% w/w 细盐	0.96 g	0.35 g
8	3.5 g	0.32 g 80% w/w 细盐	0.96 g	0.35 g
9	3.5 g	0.32 g 80% w/w 细盐	0.96 g	0.35 g
10	3.5 g	1.28 g 80% w/w 细糖	0 g	0.35 g
11	3.5 g	0.64 g 80% w/w 粗盐	0.64 g	0.35 g
12	3.5 g	0.64 g 80% w/w 粗盐	0.64 g	0.35 g
13	3.5 g	1.28 g 20% w/w PEPPG	0 g	0.35 g
14	3.5 g	1.28 g 20% w/w PEPPG	0 g	0.35 g

每个植入物被“冷”压缩塑模 (< 20°C)，随后将其在 70°C 的孵育

烤箱中放置 15 分钟。这种热处理对植入物的功效没有任何明显影响。然后用液体聚硅氧烷浸涂所有的样品，并在 65℃干燥 10 分钟。用液体聚硅氧烷涂敷的过程可重复很多次，以获得不同的释放率。

实施例 2

重复实施例 1，以生产微型植入物，其尺寸为 3 mm × 4 cm，此组合物显示在下面表 2 中。

表 2

NaCl	PST	NaCl	聚硅氧烷
5%	122 mg	18.5 mg	229.4 mg
10%	121 mg	37.0 mg	210.00 mg
20%	110 mg	68.00 mg	153.00 mg

实施例 3

将含有上述各种制剂的组合物的微型植入物经皮下应用于各种动物，包括猪、羊和牛。每天经颈静脉采集动物的全血，到第 14 天将此动物处死。应用标准技术进行血浆尿素浓度和血浆葡萄糖浓度的血浆分析。

每天通过测量摄食量、生长率及通过血液采样监测猪，以计算食物转换率、血液尿素和葡萄糖水平。在第 15 天时通过超声进行背部脂肪测量。结果见表 3 至表 6。

表 3 血浆尿素浓度 - mmol/L

大小 (直径 3mm)	植入物 (%NaCl)	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
4×1cm	5	7	6.8	3.9	3.6	4.6	7.1
4×1cm	5	16	4.9	3.5	4.0	4.3	5.3
4×1cm	5	44	5.4	3.9	4.7	5.9	6.7
4×1cm	10	2	4.9	3.7	3.5	3.5	5.9
4×1cm	10	4	5.7	3.3	3.2	3.2	5.4
4×1cm	10	6	4.6	2.2	3.0	2.8	4.6
4×1cm	20	8	5.8	2.5	2.8	3.6	5.0
4×1cm	20	12	4.7	2.7	2.3	2.4	5.4
4×1cm	20	14	6.6	3.5	4.4	5.1	2.9
		均值	5.5	3.2	3.5	3.9	5.4

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
2×2cm	5	3	4.8	4.4	4.5	4.2	4.8
2×2cm	5	5	5.0	3.8	4.4	4.6	3.7
2×2cm	5	13	5.2	4.6	4.1	3.7	5.6
2×2cm	10	21	5.9	3.7	3.8	3.2	5.9
2×2cm	10	26	6.4	3.8	5.0	3.2	4.7
2×2cm	10	35	6.7	5.4	5.2	4.1	5.4
2×2cm	20	38	5.2	3.7	4.3	3.6	4.9
2×2cm	20	40	5.6	4.6	5.8	6.0	4.3
2×2cm	20	43	6.1	4.0	5.2	5.0	3.9
		均值	5.7	4.2	4.7	4.2	4.8

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
4×2cm	5	23	4.6	3.4	3.8	3.0	3.2
4×2cm	5	32	4.9	3.9	3.9	4.1	5.5
4×2cm	5	33	6.3	4.8	3.2	3.1	7.1
4×2cm	10	37	6.9	4.8	4.1	3.4	3.8
4×2cm	10	46	4.9	3.3	3.3	2.7	4.5
4×2cm	20	36	6.7	3.6	3.2	2.8	3.2
		均值	5.7	4.0	3.6	3.2	4.5

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
PST inj		17	5.2	4.1	3.7	5.6	5.5
PST inj		18	6.6	4.5	3.3	3.3	4.7
PST inj		24	4.5	3.9	4.0	3.7	3.8
PST inj		25	6.8	5.2	4.4	4.8	6.5
PST inj		27	4.4	3.1	3.5	3.3	4.4
PST inj		29	6.4	4.5	3.9	3.8	6.8
PST inj		30	6.3	4.3	4.2	4.0	6.6
PST inj		31	4.7	3.1	3.1	2.8	4.9
PST inj		47	6.9	4.8	3.7	3.8	4.6
		均值	5.8	4.1	3.8	3.9	5.3

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
对照		1	4.6	5.8	5.3	4.8	4.7
对照		9	4.4	4.7	4.7	5.1	4.3
对照		10	8.2	8.5	8.3	8.8	8.6
对照		11	6.6	6.7	6.6	5.3	7.0
对照		20	6.8	7.5	6.6	7.0	8.2
对照		22	6.0	6.4	7.0	6.4	6.8
对照		34	3.9	4.6	4.9	5.0	5.6
对照		39	5.8	6.5	6.0	4.9	5.3
对照		42	5.5	5.6	6.8	6.0	6.5
		均值	5.7	6.2	6.2	5.9	6.3

平均血液尿素水平 与阴性对照比较

P 值 T 检验 (双侧)	1cm	0.62	0.00001	0.00002	0.00314	0.15210
	2cm	0.846	0.0005	0.003	0.004	0.015
	2×2cm	0.9543	0.0014	0.0001	0.0003	0.0426
	PST inj	0.97794	0.00047	0.00001	0.00124	0.11997

表 4 血浆葡萄糖 - mmol/L

大小 (直径 3mm)	植入物 (%NaCl)	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
4×1cm	5	7	5.4	6.7	6.0	6.8	5.0
4×1cm	5	16	5.1	5.7	5.1	5.8	4.6
4×1cm	5	44	6.0	6.1	5.6	6.4	5.6
4×1cm	10	2	5.8	6.8	7.8	9.8	6.5
4×1cm	10	4	5.2	6.2	6.2	6.0	5.2
4×1cm	10	6	5.4	5.3	6.0	6.3	4.8
4×1cm	20	8	5.8	7.6	6.7	7.2	5.6
4×1cm	20	12	5.3	7.5	7.5	8.4	5.2
4×1cm	20	14	4.8	6.7	5.6	6.2	5.6
		均值	5.4	6.5	6.3	7.0	5.4

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
2×2cm	5	3	5.6	5.3	5.8	7.2	5.1
2×2cm	5	5	5.3	5.7	5.4	6.0	5.0
2×2cm	5	13	5.3	6.1	5.5	6.8	5.0
2×2cm	10	21	5.2	6.4	6.1	6.9	5.1
2×2cm	10	26	5.4	6.4	6.9	9.2	9.0
2×2cm	10	35	6.0	6.1	6.1	7.0	6.3
2×2cm	20	38	5.7	5.7	5.4	6.5	5.9
2×2cm	20	40	6.6	7.2	6.1	7.2	8.8
2×2cm	20	43	5.4	6.0	5.6	5.8	5.7
		均值	5.6	6.1	5.9	7.0	6.2

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
4×2cm	5	23	5.7	6.4	6.0	7.6	6.5
4×2cm	5	32	5.6	6.1	6.4	5.9	5.6
4×2cm	5	33	5.8	7.0	6.8	8.8	6.0
4×2cm	10	37	4.8	6.2	5.7	8.0	6.4
4×2cm	10	46	5.1	5.8	6.3	6.3	5.1
4×2cm	20	36	5.4	8.5	6.6	8.5	6.8
		均值	5.4	6.7	6.3	7.5	6.1

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
PST inj		17	5.0	5.0	5.0	5.5	4.9
PST inj		18	5.2	5.9	5.7	6.2	5.1
PST inj		24	4.9	5.2	5.0	5.4	5.0
PST inj		25	5.4	5.2	5.9	5.8	5.0
PST inj		27	5.4	4.5	5.3	5.8	4.9
PST inj		29	4.8	5.5	5.5	6.0	5.1
PST inj		30	5.4	5.5	5.7	6.3	5.3
PST inj		31	5.6	6.0	6.0	6.5	5.1
PST inj		47	5.1	5.5	5.6	5.7	5.8
		均值	5.2	5.3	5.5	5.9	5.1

大小	植入物	Pen No	0天	1天	2天	4天	7天
对照		1	5.1	4.6	4.8	5.6	5.9
对照		9	5.3	5.1	5.1	6.3	5.1
对照		10	5.3	5.4	5.4	5.3	5.3
对照		11	5.9	5.4	5.2	4.8	5.3
对照		20	4.7	4.6	5.1	4.8	4.8
对照		22	4.8	4.6	4.8	5.4	4.9
对照		34	5.9	5.4	5.4	5.7	5.2
对照		39	5.0	5.1	4.9	5.2	5.1
对照		42	5.5	5.4	5.3	5.4	7.8
		均值	5.3	5.0	5.1	5.4	5.5

表 5 第 15 天的 PST 背部脂肪测量 (mm)

对照		PST		4×cm		1 cm		2cm	
1	14	17	9	23	11	2	11	3	12.5
9	15.5	18	12	32	11.5	4	9.5	5	10.5
10	15	24	10.5	33	9.5	6	9	13	12.5
11	14.5	25	13.5	37	11.5	8	10	21	12
20	14.5	27	11.5	46	13	12	12	26	13
22	12.5	29	12.5			14	14	35	13.5
34	10	30	12.5			7	13		
39	14	31	10			16	13.5		
42	11	47	10.5						
均值	13.4		11.3		11.3		11.5		12.3
SD	1.9		1.4		1.25		1.91		1.03
	P 值		0.016		0.04		0.05		0.21

所有植入猪与阴性对照相比，背部脂肪的均值为 11.6cm，P 值 = 0.01。

每个植入组与阳性对照相比，P 值 > 0.05。

表 6 饲料转化率

0 天至 7 天 - 1cm				0 天至 14 天 - 1cm			
Pen No	饲料	体重	FCR	Pen No	饲料	体重	FCR
7	13.54	5.6	2.42	7	26.66	6.8	3.92
16	14.63	5.2	2.81	16	29.6	10.6	2.79
44	15.99	6	2.67	44	32.8	11.8	2.78
2	18.95	9.4	2.02	2	38.87	14.8	2.63
4	15.79	8.8	1.79	4	34.59	15.8	2.19
6	13.54	6.4	2.12	6	28.77	11	2.62
8	17.32	9	1.92	8	36.65	13.6	2.69
12	16.72	7.6	2.20	12	39.28	14.6	2.69
14	11.63	3.8	3.06	14	22.67	5.8	3.91
均值	15.35	6.87	2.33	均值	32.21	11.64	2.91

0天至7天 - 2cm				0天至14天 - 2cm			
Pen No	饲料	体重	FCR	Pen No	饲料	体重	FCR
3	13.21	6.2	2.13	3	27.23	11.8	2.31
5	11.57	4.2	2.75	5	22.44	7	3.21
13	15.56	7.4	2.11	13	33.26	12.4	2.68
21	12.71	7.2	1.77	21	29.33	12.8	2.29
26	14.46	8.4	1.72	26	32.43	14.2	2.28
35	16.35	6.4	2.55	35	33.13	12.8	2.59
38	16	6.4	2.50	38	33.2	14.2	2.34
40	21.65	10.6	2.04	40	45.05	17.2	2.62
43	16.27	6.6	2.47	43	30.33	9.6	3.16
均值	15.32	7.04	2.23	均值	31.82	12.44	2.61

0天至7天 - 4x2cm				0天至14天 - 4x2cm			
Pen No	饲料	体重	FCR	Pen No	饲料	体重	FCR
23	19.87	9	2.21	23	40.97	17.2	2.38
32	19	8.4	2.26	32	38.35	16.4	2.34
33	18.89	10.2	1.85	33	36.99	15.4	2.40
37	17.69	9.2	1.92	37	35.87	15	2.39
46	15.64	8.8	1.78	46	35.05	15	2.34
36	16.46	7.8	2.11	36			
均值	17.925	8.90	2.02	均值	37.45	15.80	2.37

0天至7天 - PST注射剂				0天至14天 - PST注射剂			
Pen No	饲料	体重	FCR	Pen No	饲料	体重	FCR
17	14.61	5.4	2.71	17	30.61	14	2.19
18	12.81	5.6	2.29	18	25.28	11.6	2.18
24	17.9	10.8	1.66	24	38.25	20.2	1.89
25	15.93	7.8	2.04	25	30.6	14.2	2.15
27	14.67	7.2	2.04	27	32.36	17.4	1.86
29	16.7	9.4	1.78	29	32.71	16.2	2.02
30	17.28	9.2	1.88	30	34.14	18.8	1.82
31	17.56	7.2	2.44	31	35.54	16.6	2.14
47	15.96	7.8	2.05	47	30.45	13.8	2.21
均值	15.94	7.82	2.10	均值	32.22	15.87	2.05

0天至7天 - 对照				0天至14天 - 对照			
Pen No	饲料	体重	FCR	Pen No	饲料	体重	FCR
1	15.36	4.6	3.34	1	32.66	11.8	2.77
9	15.71	7.2	2.18	9	32.31	13.4	2.41
10	21.22	6.4	3.32	10	43.28	14.2	3.05
11	20.82	7.4	2.81	11	42.46	13.6	3.12
20	20.92	7.8	2.68	20	41.24	14.4	2.86
22	20.89	8.6	2.43	22	42.71	16.6	2.57
34	19.13	8	2.39	34	39.82	18	2.21
39	16.91	3.4	4.97	39	33.14	10.2	3.25
42	19.26	7.6	2.53	42	36.32	15	2.42
均值	18.91	6.78	2.96	均值	38.22	14.13	2.74

根据液体聚硅氧烷涂层的数目，已经开发出可以控释的新制剂。这些制剂见表7中。

表7

PST 的新制剂 1cm×4 植入物（直径 3mm）的体外释放数据。每天 rPST 的释放量（mg）。

	2天	3天	4天	7天	9天	14天
15%NaCl 1层聚硅氧烷	1.857	0.961	2.669	4.236	5.23	4.15
10%NaCl 1层聚硅氧烷	1.919	1.218	3.382	5.369	6.628	5.26
5%NaCl 1层聚硅氧烷	1.379	0.354	0.984	1.562	1.929	1.531
10%NaCl 2层聚硅氧烷	1.302	0.231	0.642	1.019	1.258	0.998
10%NaCl 3层聚硅氧烷	1.534					
15%甘露糖醇 1层聚硅氧烷	1.981	0.879	2.44	3.873	4.782	3.795
10%甘露糖醇 1层聚硅氧烷	1.703	0.457	1.27	2.016	2.486	1.975
5%甘露糖醇 1层聚硅氧烷	0.917	0.056	0.156	0.258	0.307	0.2043
10%甘露糖醇 2层聚硅氧烷	1.657	0.097	0.271	0.43	0.53	0.421
10%甘露糖醇 3层聚硅氧烷	1.672	0.231	0.642	1.019	1.258	0.998
5%NaCl 5%甘露糖醇 1层	2.058	0.334	0.927	1.472	1.817	1.442
5%NaCl 10%甘露糖醇 1层	2.906	0.93	2.583	4.1	5.062	4.017
10%NaCl 5%甘露糖醇 1层	3.029	0.961	2.669	4.236	5.23	4.14
7.5%NaCl 7.5%甘露糖醇 1层	2.674	0.93	2.583	4.1	5.062	4.017
7.5%NaCl 7.5%甘露糖醇 2层	1.749	0.57	1.584	2.514	3.104	2.463
7.5%NaCl 7.5%甘露糖醇 3层	1.873	0.159	0.442	0.702	0.866	0.687

实施例 4

重组猪促生长素 (rPST) 压缩片植入物的实验室级制剂

压片步骤如下:

- 在聚对苯二甲酸乙二醇酯容器 (聚乙烯盖) 中称量这种“基质制剂”的重量, 并记录此重量;
- 计算硬脂酸镁的需要量, 并在此聚对苯二甲酸乙二醇酯容器中称重;
- 通过约 15 分钟的鼓转, 将此制剂混合;
- 制备片剂 (详细方法如下); 和
- 压片 (描述如下) 后, 将这些片剂置于聚乙烯样品瓶中, 密封, 贴标签 (注明样品号、研究号、样品类型、收集日期和保存条件), 并保存在贮藏室中 (4℃)。

压片方案包括:

- 将粉末填满模槽;
- 压缩粉末;
- 重复上面步骤, 直到达到需要的填充量 (约 5、10、30、40、60 和 70mg);
- 升高低位冲头, 从模槽中推出全片 (或它们的部分)。

冲压压力: 约 1200 psi

条件: 温度 = 20℃

湿度 = 环境湿度

片性质:

大小: 标定约 2.95mm 直径×长度 (在 mm 内)

每片质量: 约 5mg/1.0mm 片

在压片前, 用研钵和研棒精细地研磨氯化钠 (NaCl)。

这些片批次的详细情况见表 8。

表 8

批次 ID	rPST-NaCl 质量 (g) (% rPST-NaCl)	硬脂酸镁质量 (g)	片数据
1	2.217 (97.3) Smart Tab M	0.062	154 片 平均长度 = 3mm/片 平均质量 = 14.8mg/片 Pure rPST 13 mg/片
2	2.325 (97.3) Smart Tab A	0.065	144 片 平均长度 = 3.4mm/片 平均质量 = 16.6mg/片 Pure rPST 13 mg/片 (PST 纯度仅为 90%)

通过皮下注射将许多压缩片植入猪体内。表 9 显示改善的饲料转化率、脂肪减少等的结果。

表 9

	猪数目	植入物大小 PST	0-7 天		
			饲料摄取 (kgs)	体重增加 (kgs)	FCR
1 组 PST 注射剂 A	6	5mg/天	16.33	8.30	1.97
2 组 PST 注射剂 M	6	5mg/天	16.78	9.43	1.78
8 组 假手术对照 (Sham Control)	6	-	17.18	6.03	2.85
4 组 Smart Tab M	6	13mg 3×每周	13.95	7.53	1.85
5 组 Smart Tab A	6	14mg 3×每周	16.77	8.00	2.10

实施例 5

改变植入物数量，经过 7、14 和 21 天重复实施例 4 中猪的实验。

结果见表 10 和 11。

表 10

	猪数目	天数	植入物大小 PST	0-7 天				
				饲料摄取 (kgs)	体重增加 (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm 变化
4 组 Smart Tab M	6	0-7	3×13mg	13.95	7.53	1.85	10.2	-0.1
5 组 Smart Tab A	6	0-7	3×14mg	16.77	8.00	2.10	11.0	+0.8
8 组 假手术对照	6		-	17.18	6.03	2.85	12.2	+0.9

	猪数目	天数	植入物大小 PST	7-14 天				
				饲料摄取 (kgs)	体重增加 (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm 变化
4 组 Smart Tab M	6	7-14	1×6.5mg	14.59	4.53	2.69	10.7	+0.5
5 组 Smart Tab A	6	7-14	3×14mg	17.68	7.27	2.43	12.2	+1.2
8 组 假手术对照	6		-	18.10	6.63	2.73	12.9	+0.7

	猪数目	天数	植入物大小 PST	14-21 天				
				饲料摄取 (kgs)	体重增加 (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm 变化
4 组 Smart Tab M	6	14-21	1×13mg	16.75	6.97	2.40	11.3	+0.8
5 组 Smart Tab A	6	14-21	3×14mg	19.50	7.47	2.61	12.1	-0.1
8 组 假手术对照	6		-	18.64	7.00	2.66	13.1	+0.2

表 11

	猪数目	天数	植入物大小 PST	0-21 天				
				饲料摄取 (kgs)	体重增加 (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm 变化
4 组 Smart Tab M	6	0-7	3×13mg	45.30	18.27	2.51	11.3	+1.0
		7-14	1×1.6mg					
		14-21	1×13mg					
5 组 Smart Tab A	6	0-7	3×14mg	53.91	22.73	2.37	12.1	+1.8
		7-14	3×14mg					
		14-21	3×14mg					
8 组 假手术对照	6	-	-	53.91	19.67	2.74	13.1	+1.8

出人意料地是，对于 Smart Tab M 制剂，应用单个 13mg 植入物的饲料转化率约等于每天注射方案。

应用 Smart Tab M 制剂可获得最佳的脂肪减少（根据 P2 测量）。

可理解到，在本说明书中公开和定义的本发明可扩展到所有可选择的组合物上，此组合物是正文或图表提及或明确的两种或多种单个特性的组合物。所有这些不同的组合物构成本发明的各种可选择的方面。

也可理解到，本说明书中所用的名词“包含”（或其文法上的异体词）相当于名词“包括”，而不应当将其理解为排除其它成分或特征。