

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/00
A61K 9/22 A61K 9/52
A61K 31/365 A61P 33/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815913.6

[43] 公开日 2004 年 10 月 27 日

[11] 公开号 CN 1541090A

[22] 申请日 2002.7.1 [21] 申请号 02815913.6
[30] 优先权
[32] 2001.9.11 [33] AU [31] PR 7614
[86] 国际申请 PCT/AU2002/000868 2002.7.1
[87] 国际公布 WO2003/022242 英 2003.3.20
[85] 进入国家阶段日期 2004.2.13
[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 S·R·玛提诺德 M·布兰顿
R·V·派克卡德

[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 11 页 说明书 20 页 附图 1 页

[54] 发明名称 持久释放药物组合物的制备
[57] 摘要

一种持久释放的包含硅氧烷支持材料，和在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载有药物活性组合物的装置；所述药物活性组合物中含有至少一种药物活性成分；并任选含有一种载体；所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30-75% 重量。

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

1、一种持久释放的装置，其包括
硅氧烷支持材料；和
在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；
所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的载体；
所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 %
重量。

2、根据权利要求 1 的持久释放装置，其中所述装置为包封或未包封的小棒或分散体基质类型。

3、根据权利要求 2 的持久释放装置，其中所述装置为包封有硅氧烷的小棒形式。

4、根据权利要求 1 的持久释放装置，其中所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 40 - 50 % 重量。

5、根据权利要求 1 的持久释放装置，其中所述硅氧烷支持材料是由硅氧烷基聚合物形成的。

6、根据权利要求 5 的持久释放装置，其中所述硅氧烷基聚合物含有甲基-乙烯基聚硅氧烷聚合物。

7、根据权利要求 5 的持久释放装置，其中所述硅氧烷基聚合物含有包括热解法二氧化硅作为强力填充剂的硅氧烷弹性体。

8、根据权利要求 5 的持久释放装置，其中所述硅氧烷基聚合物的含量大约占持久释放装置总重量的 15 - 70 % 重量。

9、根据权利要求8的持久释放装置，其中所述硅氧烷基聚合物的含量大约占持久释放装置总重量的25-65%重量。

10、根据权利要求1的持久释放装置，其中所述药物活性组合物包括选自以下药物活性成分的一种或多种：丙酮血症制剂、同化剂、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、行为修饰剂药、生物制剂、血液和血液替代品、支气管扩张药和祛痰剂、癌症治疗及相关的药、心血管药、中枢神经系统药、抑球虫药和杀球虫药、避孕药、造影剂、糖尿病治疗剂、利尿剂、生育药、生长激素、生长促进剂、补血药、止血剂、激素替代治疗剂、激素及其类似物、免疫刺激剂、矿物质、肌肉松弛剂、天然产品、滋养和营养药、肥胖治疗剂、眼用药物、骨质疏松药、疼痛治疗剂、肽和多肽、呼吸系统药物、镇静剂和安定药、移植产品、尿液酸化剂、疫苗和辅助药物及维生素。

11、根据权利要求10的持久释放装置，其中所述药物活性成分包括一种或多种选自以下的组分：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、和肝细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、涉及骨代谢的蛋白质和抗体。

12、根据权利要求11的持久释放装置，其中所述药物活性成分包含选自一种或多种针对以下病原体的疫苗成分：腺病毒、炭疽、BCG、衣原体、霍乱、circovirus、典型猪霍乱、冠状病毒、白喉破伤风杆菌、热病毒、DTaP、DTP、E 大肠杆菌、艾美球虫（球虫）、猫免疫缺陷病毒、猫白血病毒、口蹄疫、嗜血杆菌、肝炎病毒A、肝炎病毒B、肝炎病毒B/Hib、疱疹病毒、Hib、流感病毒、日本脑炎病毒、lyme病、麻疹、麻疹风疹、脑膜炎、MMR、流行性腮腺炎、支原体、副流

感病毒、细小病毒、巴斯德菌、百日咳、鼠疫病毒、瘟疫、肺炎球菌、小儿麻痹 (IPV)、小儿麻痹 (OPV)、假狂犬病、狂犬病、呼吸道合胞病毒、轮状病毒、风疹、沙门氏菌、破伤风、伤寒、水痘和黄热病。

13、根据权利要求 12 的持久释放装置，其中所述药物活性成分包含一种或多种选自以下的亲脂性药物：抗寄生虫药、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、糖尿病治疗剂和骨病治疗剂。

14、根据权利要求 13 的持久释放装置，其中所述药物活性成分包括含有伊维菌素的抗寄生虫药。

15、一种持久释放装置，其包括
硅氧烷支持材料；和
在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的驱虫药物组合物；
所述驱虫药物组合物包含驱虫药物组分；和任选的载体；
所述驱虫药物组分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 %
重量。

16、根据权利要求 15 的持久释放装置，其中所述驱虫药组分含有大环内酯类药或昆虫生长调节药或它们的混合物。

17、根据权利要求 16 的持久释放装置，其中所述大环内酯类药包括伊维菌素。

18、一种制备持久释放装置的方法，其中所述装置包括
硅氧烷支持材料；和
在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；
所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的载体；

所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量; 其中所述方法包括

准备硅氧烷基聚合物;

交联剂;

药物活性成分;

过氧化物或金属催化剂; 和

低温固化抑制剂;

至少部分硅氧烷基聚合物与金属催化剂预混合以形成第一部分;

交联剂、低温固化抑制剂、剩余硅氧烷基聚合物及药物活性成分预混合一定时间从而足以使至少部分药物活性成分润湿, 形成第二部分; 并将第一、二部分成批或连续混合; 将混合物在相对低温下以允许所述成分固化的相对短的时间置于模具或一挤出装置中, 以形成持久释放装置。

19、根据权利要求 18 的方法, 其中所述硅氧烷基聚合物包含甲基-乙烷基硅氧烷基聚合物。

20、根据权利要求 18 的方法, 其中所述硅氧烷基聚合物进一步包含填充剂。

21、根据权利要求 20 的方法, 其中所述填充剂是占反应混合物总重量的大约 5 - 15 % 重量的热解法二氧化硅。

22、根据权利要求 18 的方法, 其中硅氧烷基聚合物的含量占反应混合物总重量的 15 - 70 % 重量。

23、根据权利要求 18 的方法, 其中所述交联剂包括硅氧烷基聚合物。

24、根据权利要求 23 的方法, 其中所述硅氧烷基聚合物是部分氢化

的聚硅氧烷聚合物。

25、根据权利要求 18 的方法，其中所述金属催化剂包括铂或铑催化剂。

26、根据权利要求 25 的方法，其中催化剂是铂催化剂，其占反应混合物的总重量的大约 0.05 - 0.25 % 重量。

27、根据权利要求 18 的方法，其中所述低温固化抑制剂包括不饱和和环状硅氧烷。

28、根据权利要求 27 的方法，其中所述低温固化抑制剂是四甲基四乙烯基环硅氧烷。

29、根据权利要求 18 的方法，其中固化步骤的时间大约为 30 秒 - 30 分钟，固化温度低于热敏活性药物的降解温度。

30、根据权利要求 29 的方法，其中所述方法在大约 100℃ - 200℃ 温度下进行。

31、根据权利要求 27 的方法，其中所述方法在大约 100 - 150℃ 温度下进行。

32、根据权利要求 18 的方法，其中药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 35 - 65 % 重量。

33、根据权利要求 18 的方法，其中药物活性成分包括一种或多种选自以下的亲脂性药物：抗寄生虫药、抗微生物药、抗炎剂、激素、肾上腺皮质类固醇、甾体抗炎剂、动脉闭塞治疗剂、抗癌药、糖尿

病治疗剂和骨病治疗剂。

34、根据权利要求 33 的方法，其中所述药物活性成分包括含有伊维菌素的抗寄生虫药。

35、根据权利要求 33 的方法，其中所述药物活性成分包括一种或多种选自以下的成分：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、和肝细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、涉及骨代谢的蛋白质、疫苗和抗体。

36、根据权利要求 35 的方法，其中所述药物活性成分包括激素。

37、根据权利要求 36 的方法，其中所述激素是重组猪生长激素（rPST）。

38、根据权利要求 18 的方法，其中所述药物活性成分包括含硫组分。

39、根据权利要求 38 的方法，其中所述含硫组分是头孢噻夫。

40、根据权利要求 18 的方法，进一步包括提供含量大约占反应混合物总重量的 15-25% 重量的用于药物活性成分的载体；并在第一部分预混合所述载体。

41、根据权利要求 40 的方法，其中药物载体包括氯化钠或甘露醇或它们的混合物。

42、根据权利要求 18 的方法，其中部分药物活性成分包括在所述第一部分中。

43、根据权利要求 18 的方法，其中混合物被加到一种挤出装置中。

44、根据权利要求 18 的方法，进一步包括准备一种液体包衣组合物；并用该包衣组合物对装置进行包衣。

45、根据权利要求 44 的方法，其中液体包衣组合物包括液体硅氧烷组分。

46、根据权利要求 44 的方法，进一步包括准备一种液体包衣组合物，用包衣组合物对装置进行包衣；并加热包衣的装置达某温度并持续足以使包衣层固化的时间，所述组合物包括液体硅氧烷材料、交联剂、和金属催化剂。

47、根据权利要求 46 的方法，其中包衣过程是与持久释放装置的形成同时共终端地实施的。

48、根据权利要求 47 的方法，其应用共挤出装置以使包衣层均匀沉积于释放装置周围。

49、一种包含可持久释放装置的生物可相容的制品，其包括硅氧烷支持材料；和
在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；
所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的载体；
所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量。

50、根据权利要求 49 的生物可相容的制品，其中所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 40 - 50 % 重量。

51、根据权利要求 49 的生物可相容的制品，其中所述生物可相容的制品是医用器械、设备或假体装置或它们的一部分。

52、根据权利要求 51 的生物可相容的制品，其中所述生物可相容的制品是导管、假体设备或用于再造、牙科或美容外科手术中的医用植入物。

53、根据权利要求 52 的生物可相容的制品，其中所述生物可相容的制品是替代或填充骨或类似缺损的医用植入材料。

54、根据权利要求 49 的生物可相容的制品，其中所述硅氧烷支持材料是由硅氧烷基聚合物构成。

55、根据权利要求 54 的生物可相容的制品，其中所述硅氧烷基聚合物包含甲基-乙烯基聚硅氧烷聚合物。

56、根据权利要求 54 的生物可相容的制品，其中所述硅氧烷基聚合物包括含有热解法二氧化硅作为填充剂的硅氧烷弹性体。

57、根据权利要求 49 的生物可相容的制品，其中所述药物活性成分包括一种或多种选自以下的亲脂性药物：抗寄生虫药、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、糖尿病治疗剂和骨病治疗剂。

58、根据权利要求 57 的生物可相容的制品，其中所述药物活性成分包括抗凝剂。

59、根据权利要求 58 的生物可相容的制品，其中所述生物可相容

制品是导管。

60、根据权利要求 59 的生物可相容的制品，其中所述药物活性成分包括抗绞痛剂。

61、根据权利要求 60 的生物可相容的制品，其中所述生物可相容制品是人造的心脏瓣膜、动脉植入物或它们的一部分。

62、根据权利要求 49 的生物可相容的制品，其中所述药物活性成分包括一种或多种选自以下的成分：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、和肝细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、涉及骨代谢的蛋白质、疫苗和抗体。

63、根据权利要求 62 的生物可相容的制品，其中所述药物活性成分包括一种神经生长因子。

64、一种治疗或预防需要治疗的包括人的动物疾病的方法，所述方法包括给予动物可持久释放的装置，该装置包含

硅氧烷支持材料；和

在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；

所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的载体；

所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量。

65、根据权利要求 64 的方法，其中所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 40 - 50 % 重量。

66、根据权利要求 64 的方法，其中所述硅氧烷支持材料是由硅氧

烷基聚合物形成的。

67、根据权利要求 66 的方法，其中所述硅氧烷基聚合物包含甲基-乙基聚硅氧烷聚合物。

68、根据权利要求 66 的方法，其中所述硅氧烷基聚合物包括含有热解法二氧化硅作为填充剂的硅氧烷弹性体。

69、根据权利要求 64 的方法，其中所述药物活性成分包括一种或多种选自以下的亲脂性药物：抗寄生虫药、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、糖尿病治疗剂和骨病治疗剂。

70、根据权利要求 69 的方法，其中所述药物活性成分包括含有伊维菌素的抗寄生虫药。

71、根据权利要求 64 的方法，其中所述药物活性成分包括一种或多种选自以下的成分：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、和肝细胞增殖因子、细胞粘附因子、免疫抑制剂、酶、凝血因子、涉及骨代谢的蛋白质、疫苗和抗体。

72、根据权利要求 64 的方法，其中所述持久释放装置制成生物可相容制品的一部分。

73、根据权利要求 72 的方法，其中所述生物可相容制品是导管、假体设备或用于再造、牙科或美容外科手术中的医用植入物。

74、根据权利要求 73 的方法，其中的生物可相容制品是导管、和包含抗凝剂的药物活性成分。

75、根据权利要求 73 的方法，其中的生物可相容制品是是人造的
心脏瓣膜、动脉植入物或它们的一部分，以及包含抗绞痛剂的药物活
性成分。

76、根据权利要求 64 的方法，其中治疗的动物选自绵羊、牛、山
羊、马、骆驼、猪、狗、猫、白鼬、兔、有袋动物、水牛、yacks、灵
长类动物、人、包括鸡、鹅和火鸡的鸟类、包括大鼠和小鼠的啮齿动
物、鱼和爬行动物。

77、根据权利要求 76 的方法，其中治疗的动物选自牛、绵羊、猪、
狗和人。

持久释放药物组合物的制备

发明领域

本发明涉及持久释放的药物组合物，并特别涉及其制备方法。尤其是，本发明涉及可显著提高载药量的持久释放的药物组合物。

发明背景

许多药物释放系统都是现有技术公知的。

例如，一种应用疏水性的、在对生命体给药后不能降解的聚合物材料作载体的控制药物释放制剂。对于所述制剂来说，有两种方法控制药物的释放；一为使用如白蛋白作添加剂（日本专利出版物(Tokkohei), 61959/1995），另一为形成单由疏水性聚合物组成的外层（日本专利出版物(Tokkohei), 187994/1995）。

然而，如果一种疾病指征需要达到高阈值的血浆水平，和/或需要释放多种药物，和/或需要持久释放以长时间维持高水平的药物浓度，现有技术中的药物释放系统都没有足够的载药能力。

另外，现有技术中制备持久释放的植入物的技术使用了基于模具或挤出系统的硅氧烷。

所遇到的困难是将这样的技术放大到商业用途的量。在应用所述挤出技术于象头孢噻夫和重组猪生长激素（rPST）这样的药物时也存在困难。例如，所述活性由于它们的化学组成而受到硅氧烷化学的干扰或表现出温度敏感性。

发明内容

因此，本发明的一个目的是克服或至少缓解一个或多个现有技术中存在的困难和缺陷。

因此，在本发明的第一方面，是提供一种持久释放装置，该装置

包括

一种硅氧烷支持材料；和

在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；

所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的一种载体；

所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量。

持久释放装置优选为包封或未包封的小棒或分散体基质类型。虽然这样的装置在现有技术中已有提出，但由于其载药能力相对较低，例如少于活性物质的 30 % 重量，而使用受到限制。

根据本发明的持久释放装置，优选承载活性药物的量大约占持久释放装置总重量的 35 - 65 % 重量，更优选是占 35 - 55 % 重量，最优选是占 40 - 50 % 重量。

载药量的增加使得到目前为止因不能达到产生效果的血浆阈值水平及在较长的时间内维持该水平而无法应用的活性药物的疾病的治疗成为可能。

优选的持久释放装置可提供近似零级的活性药物的释放特性。

例如，在兽医的实践中，药物活性成分伊维菌素是一种不少于 90 % 重量的伊维菌素 H₂B_{1a} 和不超过 5 % 重量的伊维菌素 H₂B_{1b} 的混合物，其分子量分别为 875.10 和 861.07。伊维菌素是一种有效的大环内酯类的双糖抗寄生虫药，用于预防和治疗动物的寄生虫感染。该物质在体内和体外对寄生虫都有活性，并有效对抗诸如节肢动物、昆虫、线虫、丝虫、扁蠕虫和原生动物。

其它应用的大环内酯类物质包括有莫昔克汀，eprinomectin，多拉克汀或其混合物。

因此，本发明的一个优选的方面是提供一种持久释放装置，其包括

一种硅氧烷支持材料；和

在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的驱虫药物组合物；

所述驱虫药物组合物包含一种驱虫药物组分；和任选的一种载体；
所述驱虫药物组分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量，优选占 35 - 55 % 重量，更优选占 40 - 50 % 重量。

驱虫药物组分优选包括大环内酯类药物，更优选是伊维菌素。

硅氧烷支持材料可以形成硅氧烷弹性体，硅氧烷支持材料可以包括以下所述液体硅氧烷。

驱虫药载体，当存在时，可包括以下所述标准载体成分。

硅氧烷支持材料可以是任何合适的形式。持久释放支持材料可以制成载体基质或小棒，优选是包封的小棒结构。

部分包封的小棒也可以采用。这样的结构允许进一步改变根据本发明的持久释放装置的释放特性。可以使用任选部分或全部包封的偏心或不对称的小棒。在以下的附图 1 和 2 中将提供用于说明的实例。

在本发明的一个优选的方面，持久释放装置可制成适于植入待治疗的动物体内的生物可相容的制品。

生物可相容的制品可以包括医用器械、设备或假体装置或它们的一部分。

因此，在本发明的此方面，提供一种包括持久释放装置的生物可相容制品，所述持久释放装置包括

一种硅氧烷支持材料；和

在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；

所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的一种载体；

所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量，优选占 35 - 65 % 重量。

例如，生物可相容制品可以包括如用于再造、牙科或美容手术的导管，或假体器械，或医用植入物。用以替代、填充骨或其它缺类似陷的植入材料是特别优选的。

可以理解将药物活性组合物结合在生物可相容制品其中或之上，能够在插入部位获得持久的治疗效果。

例如，肝素是一种抗凝剂，可以作为药物活性成分结合在例如导管之上或其中，从而减少在外科手术或其它医疗过程中的血液凝结的可能性。

相似地，维拉帕米是一种抗心绞痛药，可以作为预防心绞痛发作的药物包含在如人造心瓣膜、动脉植入物等的生物可相容制品或它们的一部分中。

生长因子，例如神经生长因子，也可以作类似处理，用于帮助例如外科手术的愈后。

在本发明的持久释放装置中，硅氧烷支持材料是由硅氧烷基聚合物形成的。硅氧烷基聚合物可以是任何合适的类型。生物可相容的硅氧烷基聚合物是优选的。优选的是甲基-乙烯聚硅氧烷。特别优选的是乙烯基取代的二甲基硅氧烷基聚合物。优选用低粘度的材料，特别是对于挤出的用途。40-硬度或更低的制剂是优选的。

强力填充剂，如二氧化硅，优选是热解法二氧化硅，可以包括在硅氧烷基聚合物中。得自于 IMMIX Technologies LLC, Cri-Sil Division 的包括以商品名 CS10401 或 CS10701 市售的热解法二氧化硅和其混合物的硅氧烷弹性体是合适的。强力填充剂的含量为大约占持久释放装置总重量的 1.0 - 33% 重量，优选是 10 - 20% 重量，更优选是 10 - 15% 重量。

硅氧烷基聚合物组分的含量可以大约占装置总重量的 15 - 70% 重量，优选是 25 - 65% 重量。硅氧烷基聚合物可以是液体形式，或“胶状材料”。形成并包衣持久释放装置的过程首先进行。多种形式的混和通常是获得所需要的物理性质的典型过程。

以上所描述的药物活性组合物可以包括至少一种活性成分；和任选的载体。

药物活性成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。

药物活性成分可以包括但不限定为一种或多种选自以下的药物：

丙酮血症制剂

同化剂

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	行为修饰药
生物制剂	血液和血液替代品
支气管扩张药和祛痰剂	癌症治疗及相关的药
心血管药	中枢神经系统药
抑球虫药和杀球虫药	避孕药
造影剂	糖尿病治疗剂
利尿剂	生育药
生长激素	生长促进剂
补血药	止血剂
激素替代治疗剂	激素及其类似物
免疫刺激剂	矿物质
肌肉松弛剂	天然产品
滋养和营养药	肥胖治疗剂
眼用药物	骨质疏松药
疼痛治疗剂	肽和多肽
呼吸系统药物	镇静剂和安定药
移植产品	尿液酸化剂
疫苗和辅助药物	维生素

药物活性成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。

药物活性成分可以是对热敏感的组分，如 rPST 和 / 或含硫组分，

如头孢噻夫。

用于本发明的持久释放装置的水溶性药物包括如肽、多肽、蛋白质、糖蛋白、多糖和核酸。

本发明特别适用的药物是在极低的含量下即具有很高的活性，并希望维持较长的时间的药物。当应用增加的用量时，这些药物应用于此前在延续的时段内不能治疗的疾病中。这些药物例如可以是，但不限于以下一种或多种药物：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、和肝细胞增殖因子、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、组织纤溶酶原活化因子、尿激酶和前尿激酶）、凝血因子（如凝血因子 VIII）、涉及骨代谢的蛋白质（如 BMP(骨形态生成蛋白)）和抗体。

干扰素可以包括 α 、 β 、 γ 或其它干扰素，或它们的组合。同样，白介素可以是 IL-1、IL-2、IL-3 或其它，和集落刺激因子可以是多能-CSF、GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞 CSF)G-CSF(粒细胞 CSF)、M-CSF(巨噬细胞 CSF)或其它。

疫苗是特别优选的。用于本发明的持久释放装置的疫苗可以是但不限于一种或多种针对以下病原体的疫苗：

腺病毒	炭疽
BCG	衣原体
霍乱	circovirus
典型猪霍乱	冠状病毒
白喉破伤风杆菌（儿童 DT）	白喉破伤风杆菌（成人 DT）
犬热病毒	DTaP
DTP	E 大肠杆菌
艾美球虫（球虫(coccidiosis)）	猫免疫缺陷病毒
猫白血病病毒	口蹄疫

嗜血杆菌	肝炎病毒 A
肝炎病毒 B	肝炎病毒 B/Hib
疱疹病毒	Hib
流感病毒	日本脑炎病毒
lyme 病	麻疹
麻疹风疹	脑膜炎
MMR	流行性腮腺炎
支原体	副流感病毒
细小病毒	巴斯德菌
百日咳	鼠疫病毒
瘟疫	肺炎球菌
小儿麻痹 (IPV)	小儿麻痹 (OPV)
假狂犬病	狂犬病
呼吸道合胞(syncytial)病毒	轮状病毒
风疹	沙门氏菌
破伤风	伤寒
水痘	黄热病

本发明应用的药物活性组合物可以进一步示例为低分子量药物如水溶性抗癌药、抗生素、抗炎药物、烷化剂、和免疫抑制剂。这些药物的例子包括阿霉素、博莱霉素、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、氨基糖甙类和磷酰霉素。

本发明的药物活性组合物可以根据疾病和给药方法的不同含有两种或更多种药物。

例如，在兽医应用上的控制寄生虫感染中，伊维菌素和吡喹酮，或右环十四酮酚和群勃龙(trembolone)的组合均可以使用。

用于本发明的持久释放装置的水不溶性药物活性成分包括亲脂性药物。

亲脂性药物可以是任何亲脂物质，只要其在待给药的人或动物体

体温下为固体状态的制剂形式即可。这里所述亲脂性意思是所述物质在水中溶解度低，其特别包括以下所述自然产物，如在日本药典第13版（1996）中描述的：几乎不溶（在大于或等于10000ml溶剂中溶解1g或1ml溶质），极难溶（在1000-10000ml溶剂中溶解1g或1ml溶质）或难溶（100-1000ml溶剂中溶解1g或1ml溶质）。

亲脂性药物的特定的实例包括但不限于抗生素如阿凡曼菌素(ivermectin)，伊维菌素螺旋霉素和头孢噻夫、抗微生物药（如阿莫西林，红霉素，土霉素和林可霉素）、抗炎剂（如地塞米松和保泰松）、激素（如左甲状腺素）、肾上腺皮质类固醇（如棕榈酸地塞米松，醋酸曲安缩松和双醋溴氟龙）、非甾体抗炎剂（如消炎痛和阿司匹林）、动脉闭塞治疗剂（如前列腺素E1）、抗癌药（如放线菌素和柔红霉素）、糖尿病治疗剂（如醋磺己脲）和骨病治疗剂（如雌二醇）。

根据疾病和应用方法的不同，各种亲脂性药物都可以包括在内。除了具有直接治疗效果的亲脂性药物外，药物还可以是具有生物活性，和具有如促进或诱导生物活性的物质，其包括用于疫苗的辅剂，例如皂甙。在这种情况下，将疫苗加入制剂可得到辅剂与疫苗的持久释放的制剂。

药物活性组合物的特征在于包含药物活性成分的含量可高达大约占持久释放装置总重量的85%重量，优选大约低于75%重量。

如上所述，本发明的药物活性组合物可以进一步包含用于药物活性成分的载体。

药用载体可选自可使药物活性成分在延续的较长时间内从组合物中释放的那些。

载体可以包括水溶性物质。

水溶性物质是可以控制水份渗入到药物分散体内的物质。对水溶性物质没有限制，只要其在待给药的人或动物的体温下为固体状态（作为制剂形式）的、生理可接受的水溶性物质即可。

一种水溶性物质，或两种或更多水溶性物质的组合都可以使用。水溶性物质特别是一种或多种选自以下的物质：合成聚合物（如聚乙

二醇、聚乙烯聚丙二醇)、糖(如蔗糖、甘露醇和葡萄糖)、硫酸软骨素钠、多糖(如葡聚糖)、氨基酸(如甘氨酸和丙氨酸)、无机盐(如氯化钠)、有机盐(如柠檬酸钠)、和蛋白质(明胶和胶原及其混合物)。糖或盐或其混合物是优选的。氯化钠和甘露醇的混合物是特别优选的。

另外,当水溶性物质是两性的既可溶于水又可溶于有机溶剂的物质时,通过改变其溶解性其便具有来控制药物,例如亲脂性药物的释放的效果。所述两性物质包括但不限于,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,和更特别的是聚乙二醇、聚氧化硬脂酸酯 40、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、脂肪酸的蔗糖酯、月桂基硫酸钠、油酸钠和脱氧胆酸钠(DCA)。

聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(术语也称作聚合氧化物(poloxymers))、蔗糖或蔗糖与脱氧胆酸钠(DCA)的混合物为优选。

另外,水溶性物质可以包括那些可溶于水且在体内具有活性的,诸如低分子量的药物、肽、蛋白质、糖蛋白、多糖或用作疫苗的抗原物质,即水溶性药物。

药用载体的含量可以占持久释放装置总重量的大约 0-30% 重量,优选是 15-25% 重量,更优选是 10-20% 重量。

持久释放装置可以包括另外的载体或赋形剂、填充剂、润滑剂、增塑剂、粘合剂、色素和稳定剂。

合适的填充剂可以选自由滑石粉、二氧化钛、淀粉、高岭土、纤维素(微晶型或粉末)及它们的混合物组成的组。

在持久释放装置制成生物可相容制品形式如植入物时,钙填充物,例如磷酸钙是特别优选的。

合适的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷、羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素及它们的混合物。

因此,在本发明的另一方面,是提供一种制备持久释放装置的方法,所述装置包括

一种硅氧烷支持材料;和

在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；

所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的一种载体；

所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量；其中所述方法包括

准备硅氧烷基聚合物；

交联剂；

药物活性成分；

过氧化物或金属催化剂；和

低温固化抑制剂；

至少部分硅氧烷基聚合物与金属催化剂预混合形成第一部分；

交联剂、低温固化抑制剂、剩余硅氧烷基聚合物及药物活性成分预混合一定时间，使足以使至少部分药物活性成分润湿，形成第二部分；并将第一、二部分成批或连续混合；在足以使组分固化的相对短的时间内在相对低温下将混合物进料到模具或一挤出装置中，以形成持久释放装置。

令人惊奇的是，根据本发明的方法可以获得显著提高载药量的持久释放装置。

如以上所述，硅氧烷基聚合物可以包括甲基-乙烯基聚合物。硅氧烷基聚合物可以进一步包含强力填充剂，例如热解法二氧化硅。热解法二氧化硅可以提供相对于其重量较高的表面积，故优选适用于高拉伸力，例如挤出的应用。

制备持久释放装置的方法是多步骤的方法；如预混、混合、成形、固化和可选的包衣步骤。这样可以使组合物充分地硅氧烷基聚合物在活性药物和催化剂引入前混合。

因此，活性药物如此前例如因其抑制硅氧烷的固化而未使用的例如含硫化合物可以用于本发明的方法中。

由于采用了预混步骤，活性药物和催化剂之间的干扰可以被减少到最小。预混步骤还能够使活性药物和载体在无需最终硅氧烷混合物

的“作用时间”下更完全的分散。

令人惊奇的是，可以应用大约 100 - 200℃，优选大约 100 - 150℃ 的温度。

由于该方法可以在或低于大约 200℃ 条件下进行，故其可以应用于制备包括敏感性，尤其是热敏感的活性药物的释放系统。固化过程根据所用方法类型的不同而大约在 30 秒到 180 分钟之间。对于热敏感型药物，固化时间大约在 30 秒到 30 分钟间，温度低于其降解温度。优选是在 30 秒到 15 分钟间，更优选是大约 45 秒到 5 分钟之间。

所用催化剂可以是过氧化物或金属催化剂。然而，活性药物如此前因会妨碍催化剂而未曾使用的含硫药物可以用于本发明的方法中。

这样的固化条件优选使用金属催化剂，更优选是铂或铑催化剂来获得。

在医学应用中优选使用含铂催化剂。如果使用铂催化剂，其可以连结或不连结有机配体。优选的催化剂是根据抑制剂、抑制剂浓度、交联剂浓度和所需要的固化形式而定。

优选的铂催化剂的含量大约占反应混合物总重量的 0.05 - 0.25 % 重量。

在反应过程中，相对高浓度的金属催化剂可以弥补反应进行的相对较低的温度。为了方便，金属催化剂可以与部分硅氧烷基聚合物组分混和加入。

由于本发明的方法是在相对较低的温度下进行的，故需要使用在这种低温下用作固化抑制剂的固化抑制剂。优选的低温固化抑制剂包括不饱和的环化硅氧烷，更优选是四甲基四乙烯基环硅氧烷。

抑制剂的含量是根据固化温度而选择的，温度越低，所需的抑制剂的浓度越低。该浓度大约为 2.5 - 15 % 重量，优选是 5 - 10 % 重量。

在一优选的形式中，活性药物组分不会抑制硅氧烷固化过程，部分活性药物组分包括在所述第一部分中。优选具有高的活性药物的载药量。

在本发明的方法的一个优选的实施方案中，包括用于活性药物的

载体。因此，该方法进一步包括提供用于活性药物组分的载体，其含量大约为反应混合物总重量的 15 - 25 % 重量；并将此药物载体与第一部分预混的步骤。

药物载体优选包括氯化钠、甘露醇或它们的混合物。

注模方法可以使用 100 % 重量的液体硅氧烷基聚合物。压模或传递模塑法均可以使用大约 0.5 - 20 % 重量，优选 2.5 - 7.5 % 重量的液体硅氧烷基聚合物组分。

用于本发明方法的交联剂可以是任何适合的类型。可以使用硅氧烷聚合物，如部分甲基化的聚硅氧烷聚合物。短链的部分氢化的二甲基硅氧烷聚合物是特别优选的。

交联剂的含量大约占反应混合物总重量的 5 - 25 % 重量，优选是 10 - 15 % 重量。

如上所述，持久释放装置优选是有硅氧烷的包衣。因此本发明方法的一个优选方面，是进一步包括提供液体包衣组合物；和用该包衣组合物对装置进行包衣。

液体包衣组合物可包括液体硅氧烷成分，例如液体硅氧烷聚合物。

液体包衣组合物可以以任何常规技术应用。可以用浸入包衣方法，包衣要进行干燥。

在本发明的进一步的优选的方面，包衣可以进行修饰，以得到坚固的包衣层，延长植入物的寿命。因此，根据这一方面，该方法进一步包括提供液体包衣组合物，其包含液体硅氧烷基材料；交联剂；和金属催化剂，用包衣组合物对装置进行包衣；并加热包衣的装置到一定温度，和持续足以使包衣层固化的时间。

包衣组合物的液体硅氧烷基材料可以是不饱和的硅氧烷，如硅氧烷聚合物。液体硅氧烷基材料可以与以上所述低温固化抑制剂材料相同或相似。可以使用四甲基四乙烯基环硅氧烷。

包衣组合物中的液体硅氧烷基材料的含量大约占包衣组合物总重量的 35 - 95 % 重量，优选约为 40 - 80 % 重量，更优选约为 50 - 70 % 重量。

包衣组合物的交联剂可以是短链的液体硅氧烷聚合物。交联剂可以与以上所述交联剂相同或相似。优选短链的氢化二甲基聚硅氧烷。

金属催化剂可以是如上所述铂或铑催化剂。

包衣过程可以采用批处理过程，或优选采用随装置的形成连续进行。例如包衣过程可以应用一共挤出装置，这样包衣层均匀覆在持久释放装置周围。包衣过程可以在以上所述相似的温度和时间下进行。

包衣组合物中的交联剂的含量大约占包衣组合物总重量的 2.5 - 25% 重量，优选占 5 - 15% 重量。

本发明的持久释放装置可以具有棒样形状，例如可以选自环状圆柱、棱柱和椭圆形柱。当装置用注射型器械给予时，由于注射器及注射针都典型为圆柱形，故环状圆柱形装置是优选的，虽然其它形状也可以使用。如，爪形微片（dog microchip）可以用注射器方式给予。

本发明药物制剂的大小在皮下注射的情况下相对要小些。例如，使用注射型器械，产品形状应为圆柱形，在该实施方案中横截面直径优选大约为 0.5 - 4.0mm，更优选是 0.5 - 1.7mm，轴长优选大约 1 - 40mm，更优选是 10 - 30mm。

外层的厚度应选作材料特性和所需的释放速率的函数。外层的厚度优选为 0.02 - 2mm，更优选为 0.10 - 1 mm，进一步优选为 0.15 - 0.2 mm。

药用制剂的轴长与内层横截面直径之比在任何情况下可为 1 或更多，更优选为 2 或更多，最优选为 5 或更多。

若采用双层结构，含药物的内层和非药物渗透性的外层可分别或同时制备。硅氧烷公知是可水溶胀及透气的。

在终端有开放末端的药物制剂可以通过将其终端浸入溶解了外层材料的溶液，并干燥后得到，或通过用由外层材料制成的小帽包封其末端得到。另外，该制备还包括将内层插入到单独制备的其一端封闭的外层套管中，以及在所述套管中形成内层。

在本发明进一步的方面，提供了治疗或预防需要治疗的动物（包括人）的疾病的方法，该方法包括给予动物持久释放装置，所述装置

包括

一种硅氧烷支持材料；和

在所述硅氧烷支持材料之上或其中装载的药物活性组合物；

所述药物活性组合物包含至少一种药物活性成分；和任选的载体；

所述药物活性成分的含量大约占持久释放装置总重量的 30 - 75 % 重量，优选大约占 35 - 65 % 重量。

如上所述，利用本发明的持久释放装置相比于现有技术，载药量增加了。此前不能治疗的疾病现可以在延长的时间内使用本发明的装置治疗。

例如，遭受寄生虫，如跳蚤感染的动物，可以用含有抗寄生虫药如大环内酯类药物，例如伊维菌素、莫昔克汀，eprinomectin，多拉克汀或其混合物的持久释放装置治疗。

迄今为止，由于利用这样的机理不能达到所需要的血药浓度阈值，因此应用持久释放技术达到所需血药浓度的阈值以产生寄生虫病的治疗效果是不可能的。

在一个进一步的优选方式中，根据本发明这方面的方法可以在一延长的时间内完成此前因药物敏感问题而不能完成的治疗。

在这种方式下，持久释放装置可采用如上所述生物可相容制品形式，如医用器械或植入物，如硅氧烷支持材料。

在另一个实施方案中，生长激素，如重组猪生长激素 rPST 可以给药于动物。所需的血药浓度可以维持一延长的时间。

给药方法可包括皮下注射给药或肌肉注射给药、例如制成栓剂经鼻内插入或直肠内留置给药，或利用口服给药。

可治疗的动物可选自绵羊、牛、山羊、马、骆驼、猪、狗、猫、白鼬、兔、有袋动物、水牛、yacks、灵长类动物、人、包括鸡、鹅和火鸡的鸟类、包括大鼠和小鼠的啮齿动物、鱼和爬行动物等。

本发明的方法特别适用于大型动物如牛、绵羊、猪、狗和人，其可给予大剂量水平以达到可成功治疗所述疾病的高的活性药物的血药浓度阈值。

本发明将进一步通过参考所附的附图和实施例更完整的说明。应当理解，以下的说明不会以任何形式对上述的本发明作任何限制。

附图说明

附图 1 表示本发明的持久释放装置的不对称包封小棒的图解说。其中，浅色部分表示 100 % 重量硅氧烷包衣，深色部分表示载有活性药物的硅氧烷载体。

附图 2 表示根据本发明的持久释放装置的偏心包封的小棒的图解说。

具体实施方式

实施例 1

rPST 制剂 1

rPST 制剂的 A 部分的制备如下。

首先，通过在双辊辗磨机器上混合以下材料制备铂催化剂原批(Pt MB):

10.0g 含有硬度 60 的乙烯基取代的二甲基硅氧烷的硅氧烷基材料 (基质 1) 和 0.02g 铂催化剂;

然后，将 2.00gPt MB 与以下材料在双辊辗磨机器上混合:

4.00g 硬度 60 的硅氧烷材料，和

4.00g 50: 50 的糖混合物 (硬度 60 的糖果)

以上完成了 PST 制剂的 A 部分。

PST 制剂的 B 部分的制备如下:

首先，以下材料在双辊辗磨机器上混合:

5.50g 硬度 60 的硅氧烷基材料，和

0.30gMB 氢化物 (含有 33 % 重量重量的液体氢化物), 和

0.20g FDA 批准的色素红;

然后，将 4.00g 重组猪生长激素 rPST 在双辊辗磨机器上混合。

接着，A 部分和 B 部分分别置于四个球中，每个球大约重 2.5g。而后一个 A 球与一个 B 球在双辊辗磨机器上结合，置于模具中。每四

个 5g 的小丸(shot)形成 8 个植入物。这些植入物用液体硅氧烷包衣并放置过夜固化。

实施例 2

rPST 制剂 2

26.0g rPST 置于 50ml 的烧杯中。随后加入：

1.565g 硬度 60 的硅氧烷基材料，

0.10g Red 324（一种 FDA 批准的色素红），和

0.025g 浓缩氢化物（交联剂）。

然后加入 0.5g Pt MB。该步骤在双辊辗磨机器直接混合并置于模具中。可得到两个植入物并随后用液体硅氧烷包衣，放置过夜固化。

实施例 3

PST 制剂 3

rPST 制剂的 A 部分的制备如下：

通过在双辊辗磨机器上混合含有硬度 60 的乙烯基取代的二甲基硅氧烷的硅氧烷基材料与铂催化剂形成含重量为 5% 重量的铂的 Pt MB 来制备铂催化剂原批。

rPST 制剂的 A 部分是通过在双辊辗磨机器上混合以下组分形成的：

表 1

A 组分	重量% 重量
盐（NaCl，研磨及过筛）	24.33
甘露醇	24.33
硅氧烷基聚合物 EX849（硬度 40 的乙烯基取代的二甲基硅氧烷）	46.34
PtMB CPO-085（5% 重量重量的铂催化剂）	5.00

rPST 制剂的 B 部分随后按下表配比制备：

表 2

B 部分	重量% 重量
硅氧烷基聚合物 EX849 (硬度 40 的乙烯基取代的二甲基硅氧烷)	12.08
交联剂 XL2 (短链氢化二甲基聚硅氧烷)	16.67
低温固化抑制剂 88765 (四甲基四乙烯基环硅氧烷)	11.67
低粘度聚合物 * (聚硅氧烷粘度改性剂)	10.42
重组猪生长激素 (rPST)	49.17

*表示低粘度硅氧烷聚合物组分的加入在挤出过程中降低了剪切力。

前四个组分在适当的容器中混和, 随即加入 rPST。

由于在 B 部分含有 rPST 活性成分, 硅固化的抑制作用被降低或消除了。

rPST 制剂的 A 部分和 B 部分在一单螺杆共挤出机器中按大约 1 到 2 的比率混合。单螺杆挤出机器的 L: D 比率为 1 到 20。

操作过程是在单螺杆共挤出装置中进行, 并与装置同心或共终端地形成包衣层。

实验例 1A

以下成分混和形成包衣组合物:

包衣层成分	重量% 重量
液体硅氧烷基聚合物 88765 (四甲基四乙烯基环硅氧烷)	93.5
交联剂 XL2 (短链氢化二甲基聚硅氧烷)	4.0
铂催化剂 PtMB CPO-085 (5% 重量重量的铂催化剂)	2.5

所有设备均冷却至大约 15℃。

反应混合物随即导入一 IR 固化炉中, 在大约 120℃ 下, 混合物用大约 60 秒钟时间通过该炉。挤出物在温度大约 39℃ 下排出, 以使反应混合物能够完全固化, 并降低或消除热敏感的 rPST 活性物的降解。

实施例 4

伊维菌素 (IVM)

以下组分在一起混和:

38.0g IVM

6.2g NaDCA

3.3g 蔗糖。

加入硅氧烷液体直到粉末全部润湿。

然后将以下组分加入到混合物中：

9.00g 液态硅氧烷流体，

0.45g 浓缩氢化物（交联剂），

1.00g 紫色素（FDA 批准）。

0.5g 的 Pt MB 分布在双辊碾磨机器上。4.5g 上述混合物逐步与 Pt MB 混和。

按以下所述步骤进行滴定：

- 1、 将 2.00g 硬度 40 的 FDA 级硅氧烷基材料分布；
- 2、 加入 49g 的 B 部分混合物；
- 3、 转移 5.00g 所得混合物；
- 4、 重复步骤 1 - 3。

以上滴定过程重复进行 11 次。

表 4

滴定次数	粉末的浓度 % 重量	IVM 的浓度 % 重量	制剂的结果
1	82.0	85.6	干燥易碎裂
2	78.8	63.0	太硬
3	75.5	60.4	太硬
4	72.1	57.7	较硬
5	88.7	54.9	较硬
6	65.2	52.1	无问题
7	61.5	49.2	无问题
8	57.8	46.2	无问题
9	54.0	43.2	无问题

10	50.0	40.0	无问题
11	45.8	36.6	无问题

11 次滴定完成后，每 5.00g 样品均与 0.050g 的 PtMB 在双辊辗磨机器上混合。第一滴定样品不适合模压。剩余的样品载入转移模具中，每个样品可制成两个植入物。样品 2 和 3 得到的植入物质量较差，但其余的样品可以获得质量良好的植入物。随即植入物用液体硅氧烷以浸入法包衣。从样品 2 - 11 获得的所有植入物给动物注射作临床研究。

实施例 5

四只小牛植入 20×0.2cm 的 SDS IVM 植入物。植入物在耳中皮下埋植。

血清样品是在西澳大利亚珀斯的澳大利亚政府分析实验室（Australian Government Analytical Laboratories, Perth, Western Australia）进行的分析。

表 5

	血清伊维菌素 (ng/ml)				
小牛编号	零周	1 周	2 周	3 周	4 周
11	ND	1.0	0.25	-	-
17	ND	1.4	1.3	0.81	0.26
43	ND	1.8	2.0	1.8	1.9
55	ND	1.8	1.3	1.1	1.1

简写说明：

ND = 小于 0.2ng/ml

第 11 号小牛在植入后 1 周去除植入物，而 17 号小牛则在 4 周后去除。

应当理解本发明的说明书中所公开和定义的内容可以延伸至文本及附图中所提及或可明显推出的两个或多个特征的所有组合。所有这

些不同的组合构成本发明的各个方面的内容。

还应理解说明书中所使用的术语“包含”（或在语法上的同义词）等同于术语“包括”并且可以互换，该说法不会把可以存在的其它技术特征排除在外。



图2



图1