

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480011060.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

[43] 公开日 2006年5月24日

[11] 公开号 CN 1777426A

[22] 申请日 2004.3.31

[21] 申请号 200480011060.8

[30] 优先权

[32] 2003.3.31 [33] US [31] 60/459,315

[86] 国际申请 PCT/US2004/010270 2004.3.31

[87] 国际公布 WO2004/089375 英 2004.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.24

[71] 申请人 泰坦医药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 R·A·帕特尔 L·R·布卡骆

L·科斯坦蒂尼 S·克莱珀勒尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书5页 说明书16页 附图2页

[54] 发明名称

用于持续释放多巴胺受体激动剂的可植入聚合物装置

[57] 摘要

本发明提供了用于治疗帕金森病和其它用多巴胺受体激动剂治疗在治疗上有益的病症的组合物、方法和套药盒。本发明提供了生物相容性的非蚀解性聚合物装置，该装置以一般为线性的释放动力学方式连续释放多巴胺受体激动剂达延长的时间期限。多巴胺受体激动剂通过开至包封它的聚合物基质表面的孔被释放。所述装置可皮下施用于需要用多巴胺受体激动剂连续治疗的个体。

1. 用于将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的可植入装置，其包含多巴胺受体激动剂和生物相容性的非蚀解性聚合物基质，
5 其中所述的多巴胺受体激动剂被包封在所述的基质内，且
其中当将所述的可植入装置皮下植入所述的哺乳动物时，在持续的时间期限内所述的多巴胺受体激动剂在体内通过开至所述基质表面的孔以在稳态下产生至少约 0.01 ng/ml 血浆水平的速率被连续释放。
2. 权利要求 1 的可植入装置，其中聚合物基质包含乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)。
10
3. 权利要求 2 的可植入装置，其中所述的 EVA 包含约 33% 乙酸乙烯酯。
4. 权利要求 1-3 中任一项的可植入装置，其包含约 10 至约 85% 的多巴胺受体激动剂。
- 15 5. 权利要求 1-4 中任一项的可植入装置，其中所述的多巴胺受体激动剂选自阿朴吗啡、麦角乙脎、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀组成的组。
6. 权利要求 5 的可植入装置，其中所述的多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡。
- 20 7. 权利要求 1-6 中任一项的可植入装置，其中持续的时间期限为至少约 3 个月。
8. 权利要求 1-7 中任一项的可植入装置，其中可植入装置通过挤压法制备。
9. 权利要求 1-8 中任一项的可植入装置，其具有直径为约 2 至约 3 mm
25 和长度为约 2 至约 3 cm 的尺寸。
10. 权利要求 1-9 中任一项的可植入装置，其中所述的可植入装置在体外于稳态下每天释放约 0.1 至约 10 mg 多巴胺受体激动剂。
11. 权利要求 1-10 中任一项的可植入装置，其还包含包封在所述基质

内的抗炎药。

12. 权利要求 11 的可植入装置，其中所述的抗炎药为甾族化合物。

13. 权利要求 11 的可植入装置，其中所述的抗炎药为非甾体抗炎药 (“NSAID”)。

5 14. 权利要求 11 的可植入装置，其中所述的抗炎药为抗组胺药。

15. 权利要求 1-14 中任一项的可植入装置，其还包含包封在所述基质内的抗氧化剂。

16. 用于将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的可植入装置，其包含多巴胺受体激动剂和生物相容性的非蚀解性聚合物基质，

10 其中所述的多巴胺受体激动剂被包封在所述的基质内，且

其中当将所述的可植入装置皮下植入哺乳动物时，在持续的时间期限内所述的多巴胺受体激动剂在体内通过开至所述基质表面的孔以在稳态下每天至少约 0.1mg 多巴胺受体激动剂的速率被连续释放。

17. 权利要求 16 的可植入装置，其中聚合物基质包含 EVA。

15 18. 权利要求 17 的可植入装置，其中所述的 EVA 包含 33% 乙酸乙烯酯。

19. 权利要求 16-18 中任一项的可植入装置，其包含约 10 至约 85% 的多巴胺受体激动剂。

20 20. 权利要求 16-19 中任一项的可植入装置，其中所述的多巴胺受体激动剂选自由阿朴吗啡、麦角乙脞、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀组成的组。

21. 权利要求 20 的可植入装置，其中所述的多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡。

25 22. 权利要求 16-21 中任一项的可植入装置，其中持续的时间期限为至少约 3 个月。

23. 权利要求 16-22 中任一项的可植入装置，其中可植入装置通过挤压法制备。

24. 权利要求 16-23 中任一项的可植入装置，其还包含包封在所述基

质内的抗炎药。

25. 权利要求 24 的可植入装置，其中所述的抗炎药为甾族化合物。

26. 权利要求 24 的可植入装置，其中所述的抗炎药为 NSAID。

27. 权利要求 24 的可植入装置，其中所述的抗炎药为抗组胺药。

5 28. 权利要求 18-27 中任一项的可植入装置，其还包含包封在所述基质内的抗氧化剂。

29. 用于将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的方法，该方法包括皮下施用至少一个可植入装置，

10 其中所述的至少一个可植入装置中的每一个包含包封在生物相容性的非蚀解性聚合物基质内的多巴胺受体激动剂，

其中在持续的时间期限内所述的多巴胺受体激动剂在体内从所述的至少一个可植入装置的每一个中通过开至所述基质表面的孔以在稳态下产生至少约 0.01 ng/ml 血浆水平的速率被连续释放。

15 30. 权利要求 29 的方法，其中所述的至少一个可植入装置包括多个独立的可植入装置，且其中在持续的时间期限内所述可植入装置的组合在体内以在稳态下产生至少约 0.05 ng/ml 血浆水平的速率连续释放多巴胺受体激动剂。

31. 权利要求 29 或 30 的方法，其中聚合物基质包含 EVA。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述的 EVA 包含约 33% 乙酸乙烯酯。

20 33. 权利要求 29-32 中任一项的方法，其中所述的至少一个可植入装置中的每一个包含约 10 至约 85% 的多巴胺受体激动剂。

34. 权利要求 29-33 中任一项的方法，其中所述的多巴胺受体激动剂选自由阿朴吗啡、麦角乙脎、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀组成的组。

25 35. 权利要求 34 的方法，其中所述的多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡。

36. 权利要求 29-35 中任一项的方法，其中所述的哺乳动物患有帕金森病。

37. 权利要求 29-35 中任一项的方法，其中所述的哺乳动物患有毒素-

或疾病-诱发的帕金森综合征。

38. 权利要求 29-35 中任一项的方法，其中所述的哺乳动物患有选自由勃起机能障碍和多动腿综合征组成的组的病症。

39. 权利要求 29-38 中任一项的方法，其中持续的时间期限为至少约 3 个月。

40. 权利要求 29-39 中任一项的方法，其中所述的至少一个可植入装置中的每一个通过挤压法制备。

41. 权利要求 40 的方法，其中每一个可植入装置具有直径为约 2 至约 3 mm 和长度为约 2 至约 3 cm 的尺寸。

42. 权利要求 41 的方法，其中每一个可植入装置在体外每天释放至少约 0.1 mg 多巴胺受体激动剂。

43. 权利要求 29-42 中任一项的方法，其中将所述的至少一个可植入装置中的每一个皮下植入，植入部位选自由上臂、背部和腹部组成的组。

44. 权利要求 29-43 中任一项的方法，其还包括施用抗炎药。

45. 权利要求 44 的方法，其中所述的抗炎药被包封在所述的至少一个可植入装置中的至少一个中。

46. 权利要求 44 的方法，其中所述的抗炎药被包封在生物相容性的非蚀解性聚合物基质内，该基质不包含所述的多巴胺受体激动剂，且其中所述的方法包括皮下施用包含所述抗炎药的所述聚合物基质。

47. 权利要求 44 的方法，其中所述的抗炎药通过选自由局部注射、全身注射、皮下注射和口服施用组成的组的途径被施用。

48. 权利要求 29-47 中任一项的方法，其中所述的至少一个可植入装置还包含抗氧化剂。

49. 一种套药盒，其包括：至少一个可植入装置，该装置包含包封在生物相容性的非蚀解性聚合物基质内的多巴胺受体激动剂，其中当将所述的至少一个可植入装置皮下植入哺乳动物时，在持续的时间期限内所述的多巴胺受体激动剂在体内从所述的至少一个可植入装置的每一个中通过开至所述基质表面的孔以在稳态下产生至少约 0.01 ng/ml 血浆水平的速率被

连续释放；和关于在将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的方法中使用的说明书。

50. 权利要求 49 的套药盒，其中所述的至少一个可植入装置包括多个独立的可植入装置，且其中当将所述可植入装置的组合皮下植入哺乳动物时，在持续的时间期限内所述的可植入装置在体内以在稳态下产生至少约 0.05 ng/ml 血浆水平的速率连续释放多巴胺受体激动剂。

51. 权利要求 49 或 50 的套药盒，其中所述的可植入装置在体外以每天至少约 0.1 mg 的速率释放多巴胺受体激动剂。

52. 权利要求 49-51 中任一项的套药盒，其中所述的可植入装置中的每一个包含 EVA。

53. 权利要求 52 的套药盒，其中所述的 EVA 包含约 33% 乙酸乙烯酯。

54. 权利要求 49-53 中任一项的套药盒，其中所述的可植入装置中的每一个包含约 10 至约 85% 的多巴胺受体激动剂。

55. 权利要求 49-54 中任一项的套药盒，其中所述的多巴胺受体激动剂选自阿朴吗啡、麦角乙脞、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀组成的组。

56. 权利要求 55 的套药盒，其中所述的多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡。

用于持续释放多巴胺受体激动剂的可植入聚合物装置

5 相关申请的交叉参考

本申请要求了 2003 年 3 月 31 日提交的美国临时申请 No. 60/459,315 的优先权，将其全部内容引入本文作为参考。

技术领域

10 本发明提供了非生物蚀解性(nonbioerodible)聚合物装置，其用于皮下植入和持续释放多巴胺受体激动剂以治疗帕金森病和其它施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的病症。

发明背景

15 帕金森病是一种进行性神经变性疾病，其特征在于合成和释放多巴胺的神经元损失。这种多巴胺能神经元损失表现出的症状如强直、静止性震颤(摇动)、运动不能(失运动能)、运动缓慢(运动徐缓)以及步态和姿势的改变。帕金森病的治疗一般基于治疗性施用这样的物质，它们可补偿分泌多巴胺的神经元损失所导致的多巴胺能神经传递缺乏。传统的治疗方案包括
20 长期口服施用左旋多巴，其在大脑中脱羧而形成多巴胺。通常在用左旋多巴治疗数年后会出现异常情况，包括临床改善“开”时相中的不随意运动和“关”时相过程中的帕金森病类症状的再度出现。

阿朴吗啡是神经系统中两种多巴胺受体的有效激动剂，其已被用于在对长期左旋多巴疗法产生耐受或发生了与之相关的不良副作用的患者中治
25 疗帕金森病。通常，由于其有效期短，所以通过反复皮下注射或经泵连续胃肠外输注施用阿朴吗啡。在皮下注射的情况下这些施用方式是不方便的，而在泵施用的情况下在技术上存在困难，尤其是对因疾病自身和与长期左

旋多巴治疗有关的运动而使灵巧性受损的帕金森病患者而言更是如此。还可以透皮(美国专利 No. 5,562,917)、鼻内(美国专利 5,756,483)、以局部施用凝胶形式(美国专利 No. 5,939,094)或舌下(美国专利 No. 5,994,363)施用阿朴吗啡。这些方法中的任何一种均不能在长的时间期限内进行连续施用。

5 多巴胺受体激动剂还已经被用于治疗因接触毒素导致的中枢神经系统损伤所引起的帕金森综合征或疾病情况如脑炎、勃起功能障碍、多动腿综合征和高催乳素血症。

对可在数月或更长时间的延长时间内连续给予多巴胺受体激动剂的改进的施用方式存在需求,这种改进的施用方式没有与间断给药导致的血浆水平峰值和谷值相关的不良副作用,也无需依赖于累赘的机械设备如泵。

发明概述

15 本发明提供了用于将一种或多种多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的组合物(即可植入的聚合物装置)、方法和套药盒。

一方面,本发明提供了用于将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的可植入装置。这种可植入装置包括至少一种包封在生物相容性的非蚀解性聚合物基质中的多巴胺受体激动剂。在皮下植入哺乳动物后,本发明的可植入装置在体内通过开至基质表面的孔以一定速率连续释放多巴胺受体激动剂,在不同实施方案中,所述速率产生至少约 0.001、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、5 或 10 ng/ml 的血浆水平。在一些实施方案中,本发明的可植入装置包括乙烯乙酸乙烯酯(EVA)作为形成聚合物基质的生物相容性的非蚀解性聚合物。在不同的实施方案中,用于制备聚合物基质的 EVA 中的乙酸乙烯酯含量通常为约 2%至约 40%,更通常为约 10%至约 25 35%,最通常为约 30%至约 35%。在一些实施方案中,乙酸乙烯酯含量为约 33%。本发明的可植入装置包括约 10%至约 85%的多巴胺受体激动剂。在一些实施方案中,多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡、麦角乙脞、培高利特、

溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗(ropinerole)或罗替戈汀。在一个实施方案中，多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡。多巴胺受体激动剂一般至少为多巴胺 D2 受体激动剂，但也可以是 D1 和/或 D3 多巴胺受体的激动剂。可植入装置通常在体内连续释放多巴胺受体激动剂达至少约 3、6、9、12、15、18、
5 21 或 24 个月。在一些实施方案中，使用挤压法(extrusion process)制备本发明的可植入装置，有时制备具有直径为约 2 至约 3 mm 和长度为约 2 至约 3 cm 尺寸的装置，但是也涉及其它形状和尺寸且在本领域技术人员的能力范围内。通常，本发明的可植入装置在体外或体内于稳态下以至少约 0.1 至约 10 mg/天的速率释放多巴胺受体激动剂。在不同的实施方案中，可植
10 入装置在体外或体内以至少约 0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 mg/天的速率释放多巴胺受体激动剂。在一些实施方案中，含有多巴胺的可植入装置还可以在聚合物基质内包括抗炎药例如甾族化合物、非甾体抗炎药(“NSAID”)或抗组胺药和/或抗氧化剂。

另一方面，本发明提供了用于将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺
15 乳动物的方法。本发明的方法包括皮下施用如上所述的至少一个可植入装置。在一些实施方案中，该方法包括皮下植入多个装置。在本发明的方法中，一个装置或多个装置以稳态水平释放多巴胺受体激动剂，该稳态水平在治疗上可有效治疗施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的病症，例如帕金森病、毒素-或疾病-诱发的帕金森综合征、勃起功能障碍、多动腿综合
20 征或高催乳素血症。在一些实施方案中，多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡、麦角乙脲、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗或罗替戈汀。在一个实施方案中，多巴胺受体激动剂为阿朴吗啡。通常，每个装置或多个装置的组合在稳态下连续释放至少约 0.001、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、
25 0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、5、10、25、50 或 100 ng 多巴胺受体激动剂/ml 血浆。一般而言，每个装置在体外每天释放至少约 0.1 mg 多巴胺受体激动剂。在不同的实施方案中，将一个或多个装置皮下植入个体，例如在上臂、背部和/或腹部植入。

5 在一些实施方案中，与多巴胺受体激动剂联合施用一种或多种抗炎药。可以将抗炎药与多巴胺受体激动剂包封在同一聚合物装置内或者将其包封在不含多巴胺受体激动剂的单独的聚合物装置内或者可以将其通过不同途径如口服或经注射施用，可以与植入含有多巴胺受体激动剂的装置同时施用或在不同的时间施用，或遵循不同的方案如例如多次给予口服或注射用制剂。在不同的实施方案中，抗炎药可以为甾族化合物、NSAID 和/或抗组胺药。在一些实施方案中，将抗氧化剂掺入含有多巴胺受体激动剂的聚合物装置并将其与多巴胺受体激动剂联合施用。在一些实施方案中，本发
10 明的方法包括将施用另一种物质与经植入的本发明的聚合物装置施用多巴胺受体激动剂相联合。这类物质包括但不限于左旋多巴、多巴胺受体激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂或单胺氧化酶抑制剂，其可通过口服或静脉内施用。

15 另一方面，本发明提供了在将多巴胺受体激动剂施用于有需要的哺乳动物的方法中使用的套药盒。本发明的套药盒包括至少一个可植入装置和使用说明书，如上所述，该可植入装置包括包封在生物相容性的非蚀解性 (nonerodible) 聚合物基质中的多巴胺受体激动剂。在一些实施方案中，本发明的套药盒包括多个独立的含有多巴胺受体激动剂的可植入装置。

附图简要说明

20 图 1 描绘了阿朴吗啡随时间延长的体外释放。图 1 表示阿朴吗啡 HCl (“ApoH”) 从加载有 50%、60% 或 70% ApoH 并在乙醇中洗涤了 30 分钟 (图 1A)、60 分钟 (图 1B) 或 120 分钟 (图 1C) 的植入物中的平均累积释放。

图 2 描绘了 ApoH 和 loratidine (“LA”) 随时间延长从加载有 49% ApoH 和 21% LA 的植入物中的体外释放。

25

发明详述

本发明提供了生物相容性的非蚀解性聚合物装置，当皮下植入需要治疗的个体时，其可在延长的时间期限内控制、持续释放一种或多种多巴胺

受体激动剂。

通过植入含有包封、即分散在非蚀解性聚合物基质中的化合物的装置可以实现在延长的时间期限内体内连续释放化合物。用于连续释放药物的可植入的非蚀解性聚合物装置的实例在例如美国专利 No. 4,883,666、5,114,719 和 5,601,835 中有描述。该装置的植入和多巴胺受体激动剂的延长释放改善了对给药方案的依从性，消除了重复注射、摄入丸剂或片剂或与机械扩散泵相关的操作的需要。本发明的可植入的缓释装置还可获得比注射或口服剂型更为恒定的多巴胺受体激动剂血药浓度，由此使得给药水平比常规施用方式更低、副作用减少到最低限度并提高了治疗有效性。

本发明的装置包括一种或多种非生物蚀解性聚合物。这类聚合物以线性速率释放化合物达数月或更长的延长时间期限，这与生物可蚀解的聚合物不同，后者由于在蚀解时基质中形成通道而不表现出线性释放动力学，导致随时间延长释放速率增加。本发明包括生物相容性的非蚀解性聚合物，所述聚合物一般在初始的突释后在体内表现出多巴胺受体激动剂的线性释放动力学。

可植入聚合物装置

本发明包括用于治疗帕金森病或其它施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的病症的可植入装置。本发明的装置包括包封在非蚀解性聚合物基质中的一种或多种多巴胺受体激动剂。

本文所用的“多巴胺受体激动剂”指的是能够与一种或多种多巴胺受体亚型结合、在用该激动剂治疗的个体中产生有益治疗作用的化合物。本文所述的多巴胺受体激动剂通常至少为多巴胺受体 D2 亚型的激动剂，并且也可以为 D1 和/或 D3 受体的激动剂。在不同的实施方案中，本发明的可植入装置包括阿朴吗啡、麦角乙脞、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗或罗替戈汀或它们的组合或这些多巴胺受体激动剂中的两种或多种。在一个实施方案中，所述的可植入装置包括阿朴吗啡。“阿朴吗啡”指的是阿朴吗啡及其可药用盐，如例如阿朴吗啡 HCl (“ApoH”)。

将多巴胺受体激动剂掺入聚合物基质中导致形成一系列可使药物接近

释放表面的相互连接的通道和孔。当皮下植入时，本发明的装置以假零级或近零级释放速率连续释放多巴胺受体激动剂达延长的时间期限。在植入后的初始突释之后，释放速率通常在约 10-20% 的稳态平均值内。

5 本文所用的“非蚀解性基质”指的是足以耐受使用环境的化学和/或物理破坏从而在整个释放期间基本上保持完整的聚合物载体。聚合物一般为疏水性的，这使得当被置于水性环境如哺乳动物体内时其完整性可保持适当的时间期限，并且足够稳定使得在使用前可贮存延长的时间期限。理想的聚合物还必须是足够坚固而柔韧的，以便在使用过程中其不破碎或断裂。非蚀解性基质在体内保持完整达延长的时间期限，通常为几个月或几年。
10 随时间延长包封在基质内的药物分子以持续的和可预测的方式通过经通道和孔扩散而被释放。通过调整药物加载百分比、基质的孔隙度、可植入装置的结构或基质的疏水性或通过可在可植入装置外部加上疏水性涂层可以改变释放速率。

15 如果合适，在装置的至少一部分上设置药物不能穿透的涂层以进一步调节释放速率。例如，可以使用非蚀解性聚合物材料例如 EVA 的涂层或较可植入装置的其余部分具有更低药物加载量的非蚀解性聚合物材料的涂层。这类涂层可以例如通过与装置共挤压形成。

通常，用乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)作为聚合物基质，但是也可以使用其它非蚀解性材料。其它合适的材料的实例包括：硅氧烷、水凝胶如
20 交联聚(乙烯醇)和聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、酰基取代的乙酸纤维素及其烷基衍生物、部分和完全水解的烯烃-乙酸乙烯酯共聚物、未增塑的聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯的交联均聚物和共聚物、丙烯酸和/或甲基丙烯酸的交联聚酯、聚乙烯基烷基醚、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚氨基甲酸酯、聚酰胺、聚砜、苯乙烯丙烯腈共聚物、交联聚(环氧乙烷)、聚(烯烃)、聚(乙烯基咪唑)、
25 聚(酯)、聚(对苯二甲酸乙二酯)、聚磷腈和氯磺化聚烯烃以及它们的组合。

本发明的可植入装置通常与约 10% 至约 85% 的多巴胺受体激动剂加载量一起配制。通常将装置配制成组合物，所述组合物包括含有 EVA (33% 乙酸酯) 的聚合物基质和至少约 10、20、30、40、50、55、60、65、70、75

或 80 至约 85% 中任意含量或约 10 至约 20、约 20 至约 30、约 30 至约 40、约 40 至约 50、约 50 至约 60、约 60 至约 70、约 70 至约 80 或约 80 至约 85% 中任意含量的多巴胺受体激动剂，该含量以重量计。所述装置可以使用挤压法制备，其中将磨碎的爱VA与多巴胺受体激动剂混合、熔化并挤压成棒状结构。将该棒状物切成所需长度的单个可植入装置，包装并在使用前灭菌。用于将治疗化合物包封在可植入的非蚀解性聚合物基质中的其它方法是本领域技术人员所公知的。这类方法包括例如溶剂铸塑法(solvent casting) (参见例如美国专利 No. 4,883,666、5,114,719 和 5,601,835)。本领域技术人员能够容易地确定制备这类可植入装置的合适方法，这取决于特定种类的患者或临床适应征所需的形状、大小、药物加载量和释放动力学。

本发明的装置适合于持续释放多巴胺受体激动剂以治疗特发性帕金森病或其它施用多巴胺受体激动剂在治疗上有利的病症，如例如毒素-或疾病-诱发的帕金森综合征、勃起功能障碍、多动腿综合征或高催乳素血症。本文所用的“持续释放”指的是这样的多巴胺受体激动剂释放，其使得在延长的时间内血药浓度保持在治疗范围内但低于毒性水平。本发明的装置一般在体内表现出与使用静脉滴注所获得的动力学相似的近零级药动学，但无需外部医疗设备和与静脉内方法相关的人员。一般而言，植入后，所述装置释放治疗有效量的多巴胺达数月至 1 年或更长的期限。

可以使用多个可植入装置或者可以调整装置的大小和形状以获得所需的总剂量。可植入装置的长度通常为约 0.5 至约 10 cm，更通常为约 1.5 至约 5 cm，通常为约 2 至约 6 cm，最通常为约 2 至约 3 cm，直径通常为约 0.5 至约 7 mm，更通常为约 1.5 至约 5 mm，最通常为约 2 至约 3 mm。本发明的可植入装置可以在体外或体内以约 0.01 至约 10、约 0.1 至约 10、约 0.25 至约 5 或约 1 至约 3 mg/天的速率释放多巴胺受体激动剂。还可以通过改变 EVA 聚合物基质中乙酸乙烯酯的含量来调整可植入装置的释放速率。乙酸乙烯酯的含量通常为以重量计约 2% 至约 40%，更通常为约 10% 至约 35%，最通常为约 30% 至约 35%。在一个实施方案中，乙酸乙烯酯的含量为以重量计约 33%。

在某些实施方案中，除多巴胺受体激动剂外，本发明的装置还可以包含其它物质以增加治疗的有效性和/或减轻施用部位的炎症或防止多巴胺受体激动剂氧化。例如，可以在植入物内包封以下物质以预防或减轻施用部位的局部炎症：抗炎药，如例如甾族化合物，其实例包括但不限于地塞米松、曲安西龙、倍他米松、氟倍他索、可的松、氢化可的松或它们的可药用盐，或非甾体抗炎药(“NSAID”)，其实例包括但不限于双氯芬酸钾、双氯酚酸钠、双氯酚酸钠与米索前列醇、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、萘普生钠、噁丙嗪、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、COX-2 抑制剂(例如塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔)、乙酰化水杨酸盐或酯(例如阿司匹林)、非乙酰化水杨酸盐或酯(例如水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸盐或酯)；和/或抗组胺药，其实例包括但不限于氯雷他定(“LT”)、阿司咪唑、二盐酸塞替利嗪、氟苯那敏、右氟苯那敏、苯海拉明、萘二磺酸甲苄吡啶、马来酸苯吡丙胺、异丙嗪或特非那定。

在包含多巴胺受体激动剂的同一植入物内可以包含这些活性剂中的任意一种或它们的组合，或者作为选择，可以将这些活性剂中的任意一种或它们的组合掺入不包含多巴胺受体激动剂的一个种或多个单独的植入物中。在包含多巴胺受体激动剂的同一植入物中可以包含抗氧化剂，例如抗坏血酸、焦亚硫酸钠、谷胱甘肽，以防止或减少多巴胺受体激动剂在植入物的制备、贮存和/或施用过程中氧化。

本发明的方法

本发明提供了治疗特发性帕金森病或毒素-或疾病-诱发的帕金森综合征或施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的任意其它病症的方法，所述的其它病症例如勃起功能障碍、多动腿综合征或高催乳素血症。本文所用的“帕金森综合征”包括中枢神经系统损伤所引起的病症，这些病症使个体表现出与帕金森病类似的症状。例如帕金森综合征可以由接触毒素例如一氧化碳或锰中毒或施用 MPTP 引起或由疾病状况如脑炎引起。

本发明的方法包括皮下施用一个或多个可植入的聚合物装置，所述装

置各自包括一种或多种包封在生物相容性的非蚀解性聚合物基质例如EVA中的多巴胺受体激动剂,并且在延长的时间期限内以控制的方式通过开至可植入装置表面的多个孔释放多巴胺受体激动剂。通常,如上所述,通过挤压法制备可植入装置。

5 在不同的实施方案中,该方法包括施用阿朴吗啡、麦角乙脞、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗或罗替戈汀或它们的组合或这些多巴胺受体激动剂中的两种或多种。多巴胺受体激动剂的组合可以从相同的一个或多个可植入装置中施用或可以从单独的可植入装置中施用。在一个实施方案中,该方法包括施用阿朴吗啡。

10 可植入装置通过对需要用多巴胺受体激动剂治疗的个体皮下植入而被施用。本文所用的“个体”指的是需要治疗帕金森病或帕金森综合征或其它施用多巴胺在治疗上有益的病症的哺乳动物,如人。一般而言,可植入装置通过皮下植入施用,植入部位包括但不限于个体的上臂、背部或腹部。医学专业人员可容易地确定其它合适的施用部位。可以施用多个可植入装
15 置以获得所需的治疗剂量。

通常,在本发明的治疗方法中,施用一个可植入装置或多个装置,所述装置将以维持治疗有效血浆水平的速率释放多巴胺达至少约3、6、9、12、15、18、21或24个月的延长期限。通常,在连续释放多巴胺受体激动剂的情况下,植入期限为约3个月至约2年,约3个月至约1年,约3
20 个月至约9个月或约3个月至约6个月。

所需的给药速率将取决于多种因素,如施用多巴胺受体激动剂所治疗的根本病症和特定患者的生理学,但医师可容易地确定给药速率。合乎需要的是从一个或多个植入装置中以将一种或多种药物的血浆水平维持在治疗有效水平的速率释放多巴胺受体激动剂。将多巴胺受体激动剂维持在相
25 当恒定的血浆水平通常使得给药水平低于其它疗法如口服施用。

本文所用的“治疗有效量”或“治疗有效水平”指的是产生所需治疗结果的多巴胺受体激动剂量,例如对正在进行特发性帕金森病或毒素-或疾病-诱发的帕金森综合征的长期多巴胺能疗法或有益治疗、即减轻或缓解可

用多巴胺受体激动剂治疗的病症的不良或不希望的症状如勃起功能障碍、多动腿综合征或高催乳素血症的患者而言，是有效减轻帕金森病症状和/或增加治疗有效性期限(“开”期限)的水平或量。对于帕金森病或帕金森综合征的治疗，有效性经常与涉及特定帕金森病治疗方案如例如长期施用左旋多巴的“开”/“关”波动的减少相关。对特定患者而言为“治疗有效的”量可取决于多种因素，如患者的年龄、体重、生理学和/或所治疗的具体症状或病症，该量可由医学专业人员确定。

当施用多个装置时，装置的组合以达到治疗有效血浆水平的速率释放多巴胺受体激动剂。通常，本发明的方法中合乎需要的多巴胺受体激动剂的稳态血浆水平为约 0.005 至约 100 ng/ml，约 0.01 至约 100 ng/ml，约 0.05 至约 0.65 ng/ml，约 0.2 至约 0.65 ng/ml，约 0.2 至约 45 ng/ml 或约 1 至约 20 ng/ml。在不同的实施方案中，本发明的可植入装置可以在体内以在稳态下产生至少约 0.001、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、5 或 10 ng/ml 的血浆水平的速率释放多巴胺受体激动剂。可每天递送治疗有效量的多巴胺受体激动剂的一个或多个植入装置的总释放速率通常为约 0.01 至约 10 mg/天，通常约 0.25 至约 5 mg/天，有时约 1 至约 3 mg/天，但可以根据所涉及的症状和所治疗的特定患者而调整。例如，对于用阿朴吗啡或本文所述的另一种多巴胺受体激动剂治疗帕金森病，可以使用总释放速率为约 0.01 至约 10 mg/天、约 0.25 至约 5 mg/天或约 1 至约 3 mg/天阿朴吗啡的一个或多个可植入装置。

预计本发明的可植入装置可以如上所述缓解依从性困难。在本发明的方法中，长期连续释放多巴胺受体激动剂一般可减少或消除与其它制剂如口服或注射用剂型相关的血药浓度的峰值和谷值，这使得可以以比常规治疗方案更低的水平给药。这通常可减轻或缓解与较高剂量相关的不良副作用，例如恶心、呕吐、直立性低血压、幻觉、谵妄或运动障碍。

在本发明的一些方法中，通过本发明的可植入装置施用多巴胺与另一种疗法联用。例如，对于帕金森病或帕金森综合征，可以通过本发明的可

植入装置施用多巴胺受体激动剂，与通过口服或静脉内施用的左旋多巴、多巴胺受体激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂或单胺氧化酶(MAO)抑制剂联用。

5 本发明的一些方法包括与多巴胺受体激动剂联合施用另一种物质或多种物质。例如，可以通过可植入装置、局部、全身或皮下注射或口服施用一种或多种抗炎药如甾族化合物、NSAID 和/或抗组胺药，并联合施用在本发明的可植入装置中的多巴胺受体激动剂，以减轻或预防所述的一种或多种激动剂在植入物施用部位所引起的炎症。当通过可植入装置施用一种或多种抗炎药时，其可以与多巴胺受体激动剂包含在同一植入物中或包含
10 在单独的可植入装置中。可植入装置可以包含一种或多种以上所述的抗炎药。抗炎药的施用量为预计可有效减轻与施用本发明的植入装置中的多巴胺受体激动剂相关的局部炎症的量。

在本发明的一些方法中，在多巴胺受体激动剂植入物中可以包含抗氧化剂以防止一种或多种多巴胺受体激动剂在植入物的制备、贮存和/或施用
15 过程中氧化。一般而言，掺入植入物中的抗氧化剂量为足以防止植入物中至少一部分、通常为基本上全部多巴胺受体激动剂氧化的量。

本发明的方法可用于治疗帕金森病患者的任何亚群，包括例如“新发”患者，例如以前未接受过治疗的患者；“早期”患者，例如用另一种疗法如左旋多巴给药进行了短期治疗但未表现出该其它疗法所产生的不良副作用的患者；“晚期”患者，例如表现出与长期用另一种治疗物质如左旋多巴治疗相关的副作用的患者；和“波动者”，例如用另一种物质如左旋多巴进行治疗有效性以“开”/“关”方式发生波动的患者。
20

本发明的方法可用于例如减轻治疗存在运动波动(motor fluctuation)的“晚期”患者的运动波动和运动障碍。通过本发明的可植入装置连续给药可以减少“关”时间并减少运动障碍。所述方法还可用于例如预防首次
25 进行药理疗法的“早期”患者的运动波动和运动障碍。该组经常接受使用多巴胺受体激动剂的单一药物治疗。通过本发明的可植入装置施用可以产生连续多巴胺受体激动剂的受体刺激，由此减少治疗后期运动波动和运动

障碍的危险。所述方法还可用于例如预防需要 1-多巴补充的多巴胺受体激动剂单一药物疗法的患者的运动波动和运动障碍。由于难以用线性给药动力学施用 1-多巴且施用 1-多巴时经常出现运动并发症，所以通过本发明的可植入装置连续给药可以产生连续多巴胺受体激动剂的受体刺激并减少治疗中该点的运动波动和运动障碍危险。

如上所述，本发明还提供了用于治疗帕金森病或其它施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的病症的套药盒。该套药盒含有在合适包装中的、能够递送长期治疗水平多巴胺受体激动剂的至少一个本文所述类型的可植入的非生物蚀解性装置以及为使用者和/或健康护理提供者提供有关皮下植入和使用该系统治疗施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的病症的信息的说明书，所述的施用多巴胺受体激动剂在治疗上有益的病症例如帕金森病、毒素-或疾病-诱发的帕金森综合征、勃起机能障碍、多动腿综合征或高催乳素血症。套药盒还可以包括论述本发明的可植入装置性能的资料。

在不同的实施方案中，本发明的套药盒可以包括可植入装置，该装置在同一聚合物植入物或单独的聚合物植入物中包含阿朴吗啡、麦角乙脞、培高利特、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗或罗替戈汀或任意这些多巴胺受体激动剂的组合。在一个实施方案中，套药盒包括一个或多个包含包封的阿朴吗啡的可植入装置。

套药盒可以包括递送系统，即一个或多个可植入装置，所述装置能够持续释放治疗水平的多巴胺受体激动剂例如约 0.005 至约 100 ng/ml、约 0.01 至约 100 ng/ml、约 0.05 至约 0.65 ng/ml、约 0.2 至约 0.65 ng/ml、约 0.2 至约 45 ng/ml 或约 1 至约 20 ng/ml 达至少约 3 个月。本发明的套药盒可以包括可植入装置，所述装置各自能够在体内释放多巴胺受体激动剂以使得在稳态下达到至少约 0.001、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、5、10、25、45 或 100 ng/ml 的血浆水平。本发明的套药盒可以包括能够在体外或体内释放约 0.1 至约 10、约 0.25 至约 5 或约 1 至约 3 mg/天多巴胺受体激动剂的递送系统。

除多巴胺受体激动剂外，套药盒中的一个或多个装置还可以包含一种或多种物质，如一种或多种抗炎药如甾族化合物、NSAID 或抗组胺药和/或抗氧化剂。

在本发明的套药盒中，可以将一个或多个可植入装置预先加载在适于将所述的一个或多个装置皮下植入患者的一个或多个仪器如例如注射器或套针中。

实施例

下列实施例用于解释本发明，但不限定本发明的范围。

10

实施例 1-材料和方法

材料

使用了以下材料：

- 阿朴吗啡 HCl, Hawkins, Inc.提供
- 15 • 曲安奈德, Spectrum 提供
- 谷胱甘肽, Aldrich, St. Louis, MO 提供
- 乙烯乙酸乙烯酯共聚物, 33%乙酸乙烯酯, Southwest Research Institute, San Antonio, TX 提供
- 甲醇, ChromAR HPLC 级, Mallinckrodt, St. Louis, MO 提供
- 20 • 乙腈, ChromAR HPLC 级, Mallinckrodt, St. Louis, MO 提供
- 三氟乙酸, 99%, 光谱化学级, Aldrich Chemicals, St. Louis, MO 提供
- 十二烷基硫酸钠, 99%, EM Science 提供
- 乙醇, Mallinckrodt, St. Louis, MO 提供

HPLC 测定

25 用 HPLC 法测定阿朴吗啡 HCl (“ApoH”)或 loratidine (“LA”)从植入物中的体外释放速率。

用 ZorbaxSB-C18 (250 mm × 4.6 mm)柱和 60% 0.1 三氟乙酸的水溶液、15%甲醇、25%乙腈作为流动相进行色谱法，流动相流速为 1 ml/分钟。

进样体积为 10 μ l。用 UV/VIS 检测器在 270 nm 的波长处进行检测。使用 Waters Millenium (V2.15) 软件包帮助进行仪器控制和数据获取。使用 ApoH 或 LA 标准溶液获得外部校正。

可植入装置的制备

- 5 使用挤压法在 Microtruder 装置(Rancastle, RC-025-CF-RF)中制备可植入装置。为了有利于给挤压机进料和能够混合阿朴吗啡与其它物质以掺入植入物中，在挤压前将 EVA 磨碎成较小粒度。在氩气下进行挤压过程以防止阿朴吗啡氧化。通过在 120 ml 的琥珀色瓶中翻滚约 10 分钟制备共聚物与一种或多种药物的所有混合物。然后将混合物通过 Microtruder 进
- 10 料。用于挤压 ApoH/EVA 植入物的参数如表 1 中所示，且用于挤压包含曲安西龙(“TA”)、谷胱甘肽(“GSH”)和/或 LA 的植入物的参数如表 2 中所示。

表 1: 挤压 APO/EVA 植入物的参数

配方 (重量百分比)	区温度(°F)			
	1	2	3	模具
APO/EVA (50:50)	180	185	190	185
APO/EVA (60:40)	185	195	200	195
APO/EVA (70:30)	215	230	240	250

表 2: 挤压 APO/EVA/TA/GSH 植入物的参数

配方 (重量百分比)	区温度(°F)			
	1	2	3	模具
APO/EVA (60:40)	190	195	205	200
APO/TA/EVA (60:10:30)	215	230	240	248
APO/TA/GSH/EVA (60:8:2:30)	215	235	245	255
APO/LA/EVA (49:21:30)	215	226	232	230

在挤压过程中将所用的所有材料避光以防止光催化氧化。将挤压机设定在所需温度并使之达到平衡。在挤压机达到平衡后，挤压约 15 克混合物并切成 18-英寸的棒状物。测量直径为 2.4 mm。然后将该棒状物切成所需的 26mm 的植入物长度。

5 然后将植入物通过放置在铝筛上并浸入乙醇(约 50ml/植入物)中进行洗涤。将植入物在乙醇浴中洗涤约 30、60 或 120 分钟。将洗涤的植入物风干 10 分钟并在 40℃ 下烘箱干燥 1 小时，然后于 30℃ 下在真空干燥箱中干燥 24 小时。将植入物包装入存在氩气的 20 ml 玻璃小瓶中，封闭，然后通过 γ 辐照灭菌。

10

实施例 2 - 挤压的可植入装置的体外表征

对如上所述制备的挤压棒状物的总药物加载量和药物释放速率进行表征。

药物加载量的评价

15 将用 70% ApoH : 30% EVA 制备的植入物切成 2 mm 的片，精确称重并放入 250 ml 容量瓶中。向各个瓶中加入约 200 ml 甲醇并将该溶液在室温下连续搅拌，直至植入物溶解。然后检测溶液中的药物含量。

未洗涤的、洗涤的和灭菌的棒状物的平均 ApoH 含量为 66.9 至 67.9% ApoH，相当于 95.6 至 97% 的回收率。

20 药物释放的评价

进行实验以测定阿朴吗啡从挤压的棒状物中的释放速率。用于这些研究的介质为 0.5% 十二烷基硫酸钠(“SDS”)。将预先称重的棒状物放入含有 50 ml 介质的 100 ml 螺旋帽瓶中并将其置于定轨振荡器上。将定轨振荡器放在维持在 37℃ 下的保温箱内。通过定期更换介质进行取样。用 HPLC
25 分析所获得的样品。

图 1 表示阿朴吗啡从加载了 50、60 或 70% 阿朴吗啡且洗涤了 30、60 或 120 分钟的植入物中的释放。体外释放数据表明：在前几天中植入物释放了大量阿朴吗啡，然后在约 3 至 7 天达到稳态。对洗涤不超过 1 小时的

植入物而言，随着药物加载量增加，ApoH 的释放速率增加。由洗涤 2 小时的植入物得到的数据表明：对于不同的药物加载水平而言，释放速率没有显著差异。

图 2 表示 ApoH 和 LA 从 49% ApoH/21% LA/EVA 植入物中的释放。

5 ApoH 和 LA 均在约 3 天内达到稳态释放速率。

实施例 3 - 加载药物的可植入装置的体内评价

10 给 4 只 MPTP-损伤的、L-DOPA-幼短尾猴施用 3 个 2.4 mm 直径 × 2.6 cm 长的棒状可植入装置，该装置如上所述进行制备，各含有 33% 乙酸乙酯并加载了 98mg ± 10% 阿朴吗啡 HCl (68.5% 阿朴吗啡)。使用套针将装置植入肩胛骨之间。作为对比，3 只另外的 MPTP-损伤的、L-DOPA-幼猴每天接受脉冲式阿朴吗啡皮下注射，剂量为 0.2 mg/kg，这是在动物中达到“开”状态的最低有效剂量。

15 所有接受阿朴吗啡植入物的猴在植入后 1 天内连续处于“开”状态，在初始突释后达到约 0.5-1.0 ng/ml 的平均稳态阿朴吗啡水平。相反，接受脉冲式注射的动物在每次施用阿朴吗啡后“开”状态仅持续约 90 分钟。

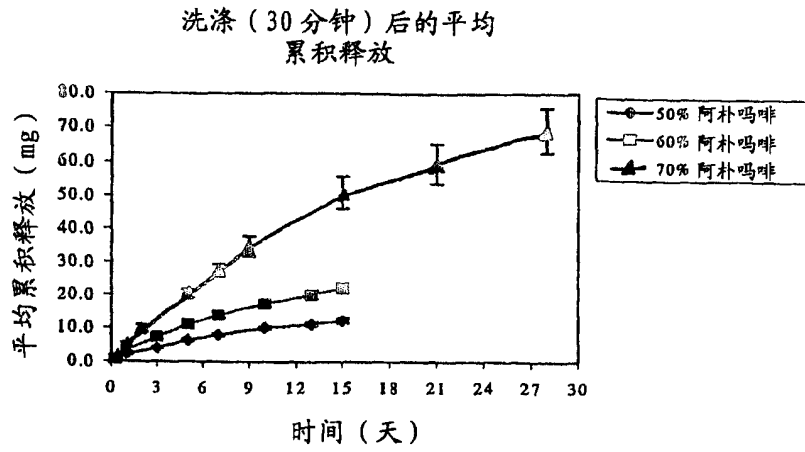
20 每天注射阿朴吗啡 8.3 天(范围 7-10)后，脉冲式注射组中的所有动物均发生运动障碍。然而，在植入物组中，在治疗期(长达 6 个月)中没有动物发生运动障碍。在 6 个月的评价期间，阿朴吗啡 EVA 植入物提供了连续的阿朴吗啡血浆水平，使得连续刺激纹状体多巴胺能受体而没有运动障碍发作。

25 尽管出于清楚理解的目的已经通过举例说明和实施例的方式在一定程度上详细描述了上述发明，但是对于本领域技术人员而言显而易见的是，可以在不背离本发明的实质和范围的情况下进行某些改变和修改。因此，不应将本说明书看作是对本发明保护范围的限制，本发明的保护范围由所附的权利要求来界定。

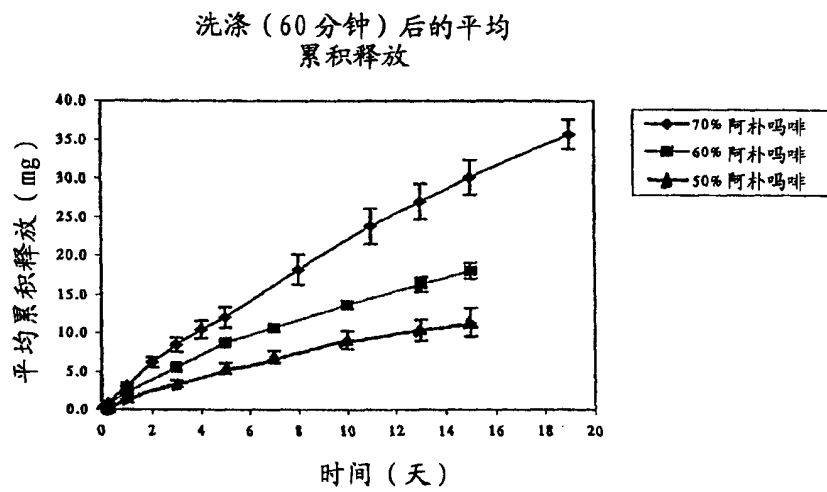
将本文所引用的所有出版物、专利和专利申请的全部内容引入本文作为参考。

图 1

A



B



C

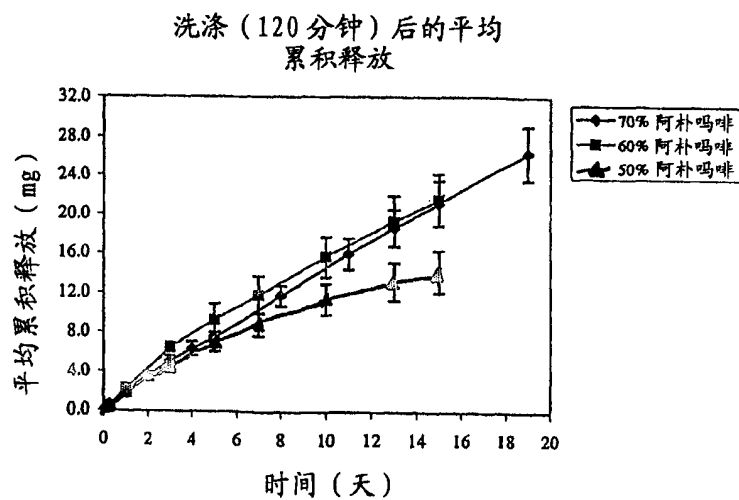


图 2

