



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91104858.8

[51] Int.Cl<sup>5</sup>

A61K 9/16

[43] 公开日 1992年1月22日

[22]申请日 91.6.14

[30]优先权

[32]90.6.14 [33]FR [31]9007417

[71]申请人 药物应用合股公司

地址 墨西哥墨西哥城

[72]发明人 A·U·居安 G·F·琼斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部

代理人 吴大建

A61K 9/52

说明书页数: 16 附图页数: 8

[54]发明名称 延缓性可注射盖仑医学形式

[57]摘要

由已分级的固体微球体(5-300 $\mu$ m)构成的,由胃肠道外注射施用的延缓释放配方,包含有存在于由一种或多种药理上无活性的载体物质(如胆固醇)形成的球形结构中的一种药学活性物质(例如吗啡),这种载体物质在受体组织中自然存在,它对施用所述盖仑医学形式的剂量是无药效活性的,它的熔点超过60 $^{\circ}$ C,在受体生理介质中是稳定的固体。这种盖仑医学形式可以延缓与延长在生理介质中非常快速溶解的活性物质的作用(对中枢神经或植物神经系统起作用,如血管扩张药、抗组织胺、荷尔蒙、避孕.....)。

## 权 利 要 求 书

---

1、无孔的、直径为5—300  $\mu\text{m}$ 的固体微球体，它包含有存在于至少由一种无药理活性的载体物质构成的球形结构中的至少一种药理学活性物质，所述的药理学活性物质可通过哺乳动物胃肠道外注射施用，其特征在于，所述生成球形结构的载体物质在受体组织中自然存在，在温度高达至少60°C，在受体的生理介质中是稳定的固体，其特征还在于，在哺乳动物组织中，载体物质的溶解动力学，比在同样组织中活性物质释放动力学更缓慢些。

2、根据权利要求1所述的微球体，其特征在于，所述微球体的直径是10—100  $\mu\text{m}$ 。

3、根据权利要求2所述的微球体，其特征在于它们组合物还包含药理学上可采用的添加剂。

4、根据权利要求1至3中任何一项权利要求所述的微球体，其特征在于，所述的载体物质选自在熔融状态时化学稳定的物质，药理学上活性物质选自于在熔化的载体物质中化学稳定的物质，其特征还在于，所述的微球体是将所述的药理学活性物质分散到熔融态的载体物质中，接着使得到的混合物雾化，在冷的气体中小滴快速凝固而得到。

5、根据权利要求4所述的微球体，其特征在于载体物质选自于粪甾醇、甘胆酸、胆固醇及其酯。

6、根据权利要求5所述的微球体，其特征在于，药理学活性物质选自于对中枢神经系统起作用的物质，如安定药，尤其是LORAZEPAM、HALOPERIDOL和DIAZEPAM，抗震颤麻痹药，尤其是BIPERIDEN、TRIHENXYPHENIDYL HCL，抗惊厥药，尤其是CLONAZEPAM，麻醉药，尤其是MORPHINE BASE和吗啡的衍生物。

7、根据权利要求5所述的微球体，其特征在于，药学活性物质选自于对植物神经系统起作用的物质，如止吐药，特别是METHOCLOPRAMIDE，MALEATE d'ACEPROMAZINE，如胃运动药，尤其是DOMPERIDONA。

8、根据权利要求5所述的微球体，其特征在于，药学活性物质选自于外周血管扩张药，尤其是VINCAMINE，NYLIDRINE，FLUNARIZINE、PIZOTIFENE、DIHYDROERGOTAMINE，和支气管血管扩张药，尤其是BROMOHYDRATE、FENOTEROL、TOLBUTEROL、CLENBUTEROL、SOLBUTAMOL。

9、根据权利要求5所述的微球体，其特征在于，药学活性物质选自于抗组织胺的，尤其是ASTEMIZOLE、MALEATE de CHLORFENAMINE、AZATADINE，选自于受体H<sub>2</sub>的拮抗物，尤其是FAMOTIDINE。

10、根据权利要求5所述的微球体，其特征在于，药学活性物质选自于类固醇，尤其是DESAMETHASONE、BETAMETHASONE、17-β-ESTRADIOL。

11、根据权利要求5所述的微球体，其特征在于，药学活性物质选自于止痛剂，尤其是INDOMETHACINE和NAPROXENE。

12、改善调节可注射药学活性物质的药物代谢动力学与药理学性质的方法，所述的药学活性物质是能用哺乳动物胃肠道外注射方法施用的，该方法在于：

—使所述的物质制成无孔、直径为5—300 μm的微球体状，其中含有存在于至少由一种无药学活性的载体物质生成的球形结构中的所述药学活性物质，所述生成球形结构的载体物质在哺乳动物组织中自然存在，在最高温度达至少60°C、以及在所

述哺乳动物受体生理介质中是稳定的固体，在受体哺乳动物组织中载体物质的溶解动力学，比在同样组织中活性物质的释放动力学要更缓慢些，

一将所述的微球体分离成按照其直径分类的几部分。

13、根据权利要求12所述的方法，其特征在于分成许多部分是按照使70%以上的所述微球体的直径是指定直径的70—130%来进行的。

14、根据权利要求13的方法，其中包括以下步骤：

a、活性物质在载体物质中分散并且载体物质在惰性气氛下熔融；

b、在惰性气体压力下，熔融物质雾化成小滴雾；

c、在冷的气氛下凝固；

d、按粒度分布分级挑选。

15、根据权利要求12、13或14所述的方法，其特征在于载体物质是胆固醇。

16、根据权利要求1—11中任何一项权利要求所述的已分级的微球体应用于制备供胃肠道外注射施用的配方。

17、根据权利要求16所述的应用；其特征在于施用方式选自于皮下注射、皮肤下注射、肌肉内注射、关节内注射和脊柱内注射。

18、根据权利要求16所述的应用，其特征在于，所述的微球体是呈粉末状的，以备在使用时，在从药学上说可采用的液体载体中制成悬浮液，其液体载体选自于水溶液，尤其是盐溶液和油。

19、根据权利要求16所述的应用，其特征在于，所述的微球体是呈悬浮液状的，在药学上可采用的液体载体中，所述的活性物质显

然是不溶解的。

20、 根据权利要求1的微球体应用于生产供每月胃肠道外注射的避孕药，其特征在于，所述的配方包含一些在胆固醇结构中含有的17- $\beta$ -雌甾二醇分级微球体。

## 延缓性可注射盖仑医学形式

本发明涉及一种改善调节可注射的药学活性物质的药物代谢动力学和药理学性质的方法，所述的药学活性物质可由胃肠道外注射方法给哺乳动物，或者可能给其他动物用药。本发明还涉及无微孔的固体微球体，其直径为5—30  $\mu\text{m}$ 。这种固体微球体包含有存在于至少由一种无药理活性载体物质构成的球形结构中的至少一种这类药学活性物质，以及利用这样一类微球体生产供胃肠道外注射用的配方。

目前已经以微粒悬浮液的形式使用了在生理介质中溶解度很低的生物活性物质，并且由肌肉注射用药以获得缓慢溶解。这样在人体或动物组织中延长其作用。例如，为生产肌肉注射的避孕药。曾试验过呈结晶粉末状含水悬浮液的炔诺酮与炔雌甲醚混合物 (J. Garza Flores 等人, Contraception, 5月, 1988年, 35(5) P. 471—481)。

或许由于粒度分布的变化和微粒形状的不规则性，现有技术中的这些组合物通常具有下述一些缺陷：

- 活性物质的释放曲线在刚注射之后有一个明显的峰值，然后缓慢降低，这样就增加了为得到足够长效所必需的总剂量。
- 该悬浮液中偶然生成凝块或结壳。
- 需要使用直径大的皮下注射针，以避免在注射器出口阻塞的危险。

在某些情况下，活性微粒与周围的活组织直接接触（局部浓度

很高)可能引起发炎或病变反应。

如果人们希望获得“延缓作用”，则不能以这种形式使用在生理介质中具有很高溶解度的这些物质。已知减慢这类物质溶解的方法是使其裹以糖衣或用微胶囊将其包起来。

专利EP257368 (American Cyanamid CO)叙述过一种胃肠道外使用的组合物，这种组合物由低熔点(40°—60°C左右)的天然或合成脂肪和/或蜡的微球体组成，其中装有多肽微粒，例如一种生长荷尔蒙。将这些组合物注射到牛身上时，看到生长荷尔蒙被蜡或脂肪包裹而延缓它的溶解，这样导致生长荷尔蒙存在于动物组织中的期限延长，增加生长或乳汁分泌。当室温升高，尤其在热带国家里(40—60°C)，这些微球体具有变软、变形、粘合或聚结的倾向，这就可能带来管理或储藏方面的问题。

由于微粒中活性多肽的比例实际上限定在30—40%，这些微粒的注射还有另一个缺点是，在该组织中注射进了大量的与该组织无关的载体物质(蜂蜡、植物脂肪、矿物或合成物等)，至少为其活性物质的1.5—3倍。

在现有技术中曾使用过其他的包裹或微胶囊包裹技术，其中有一些技术在Encyclopedia of Chemical Technology, 第三版 vol. 15PP470—493(1981), John Wiley and Sons中已有叙述。这样生成的微胶囊经常是大小很不一样的“中心”微粒，甚至根本没有中心微粒。

专利EP210875 (Teragenix CORP)叙述了将有放射性的玻璃微球注射到身体中，例如肝脏中，以使局部治疗癌性肿瘤。只有在一些重要的情况下才可证明治疗以后这种微球尚且存在。

通过内部介质代谢除去载体物质可能是困难的；在人类医学中口服这类物质是可以接受的(通过消化除去)，但是在人类医学中胃肠道外的注射则少得很。

另外，人们使用了类固醇荷尔蒙以皮下植入物形式作避孕的方法。这些长0.5—2cm的植入物可由纯的或与类脂载体混合的，熔融态荷尔蒙经熔化与成型而制得。这些生产方法如在W088/07816 (Endocon)或US4244949 (Gupta)中已有叙述。这些植入物的作用期限可超过一年，相反，希望作用期限仅几星期时这种系统是不适用的。这都需外科切开手术或套针来实施，也可能切除除去。

本发明的目的是提供延缓释放的配方以便由注射器向人或其他哺乳动物胃肠道外注射用药，这能控制药理学活性物质的释放，而没有现有技术中的微粒悬浮液或微胶囊的缺陷。

此目的可按如下方法达到：其方法主要在于使所述的物质变成无孔固体微球体状，其直径为5—300 $\mu\text{m}$ ，它包含有存在于至少由一种无药理活性载体物质构成的球形结构中的至少一种这类药理活性物质，所述的形成球体结构的载体物质自然是存在于所述哺乳动物的组织中，温度至少达60 $^{\circ}\text{C}$ 以及在所述的哺乳动物生理介质中其固态都是稳定的，在哺乳动物受体组织中，载体物质溶解动力学比在同一组织中活性物质释放动力学更缓慢些，其方法还在于将所述的微球体分离成按其直径大小分级的许多部分，其目的还可用这些部分来生产胃肠道外注射用的制剂。

至于最高温度达60 $^{\circ}\text{C}$ 时固态稳定性，应该理解为不仅微球体不熔化，而且它们也不变软，也不粘连。

至于固态稳定性，根据本发明的想法，也不应理解为例如像玻



玻璃微球体所具有的那种无定期的稳定性，但要足够稳定，以便在这种介质中其寿命的数量级（因简单的缓慢溶解或代谢化学作用而造成球体消失）不应该低于药物所要求的作用时间；换句话说，在哺育动物受体的组织中，载体物质溶解动力学比在相同的组织中活性物质的释放动力学应该更缓慢一些。

如果人们利用雾化凝固法生产微球体，则载体物质在其熔融温度，以及在熔融状态。至少在这种操作所足够的温度范围内，应该是化学稳定的。

在给定的介质—溶剂中微球体的溶解速率是球体半径的函数（按照相关的体积、表面积与球体的半径计算）。根据本发明的观点，利用无微孔的固体球体就有可能准确知道微粒的质量—表面积的关系，那么，通过球体直径的选择，也就是说半径或半径的分布的选择，就可以掌握一种或多种药用活性组分释放率的控制参数。

活性组分的溶解速率同样取决于微球体的结构，特别是取决于结构内部对溶剂的渗入例如，在生理学介质中，具有溶胀凝胶结构（比如，一部分胶原）的无活性物质对活性物质的释放作用只产生很小的延缓作用，而具有致密的疏水结构的物质提供最大的延缓作用。

根据本发明的另外一个观点，对决定与构成微球体的分子加以选择就可获得活性组分延缓释放达几小时到几星期。

如果药理活性物质在载体物质中呈固溶体或者呈悬浮液，其悬浮液的颗粒实际上分散均匀，并且此颗粒比微球体的直径（10—300  $\mu\text{m}$ ）还小（如胶体），那么，随着相应浓度的变化，其溶解也减慢了。如果其活性物质微粒较大，在其外层包裹了一种疏水物质，其溶解开始就受到延缓。由于制造技术的原因，所包裹的微粒大小

与微球体直径相比是有限的:在雾化/凝固法中,最好是限制微粒的大小为微球体大小的1/10。根据本发明,调整这些不同的参数可以精确控制活性组分的释放。

这种精确控制,在避免其剂量过量或需要补充其不足的剂量的同时,还可以将预定使用的一种或多种生物活性物质的总量降低到能达到预期治疗效果所需要的最小量,这样使患病处出现不希望的副作用的危险也降低了。

含最高达50mg活性组分的200mg微球体(用安瓿)的注射剂量被认为是合理的。

某些配合的添加物至少在所涉及的应用中对受体组织可以不是直接活性的,也不构成球体结构的主要成分。其配合物可以包括为改善这些活性物质或其结构整体的化学稳定性或完整性而在制药上又可采用的各种物质:表面活性剂、抗氧化剂、抗菌剂、缓冲剂等。尤其是,在降低熔点或抑制微球体生产过程中的分解反应方面(例如熔融凝结)可证明是有效的。

与现有技术中已知的纯活性组分呈不规则微粒状悬浮液相比,本发明的微球体具有粘合倾向低,皮下注射较易流动通过的优点。另一方面,其微球体可根据它们的大小进行挑选与分离,要比不规则状的微粒更纯、更可靠。

本发明的草药形式(盖仑医学形式)可以是在安瓿瓶中的微球体粉末,以备制成悬浮液,或者可以是在注射的安瓿瓶中或直接在注射器中已制成调好的悬浮液,以供人药或兽药使用。其悬浮介质可以是水、盐溶液;含缓冲液、表面活性剂、抗氧化剂的油,这些,药物技术人员在注射的悬浮液中都可能使用,或者所有其他的物质

或其组合，这都不影响呈悬浮液的物质的物理化学完整性，并且对于接受该油的组织都是适合的，如果人们希望避免在受体组织的内部介质中活性组分率开始的突然增高，在利用悬浮液的情况下，最好使用液体载体，其中所述的活性组分实际上是不可溶解的。在温热的液体载体中部分可溶但在冷的载体中则不溶的活性物质的情况下，在制药厂最好在分别由粉末状微球体与液体载体进行配方时避免生成沉淀(所述的"结块"作用)，它们只应在注射时进行混合。

在兽医的应用中，其中所要求的作用期限可能很长(例如成年母畜哺育期)，则可以使用直径为几百微米的微球体。如果为了病人舒适，人们希望限制注射针的直径，最好限制微球体的直径为300微米，100微米则更好。相反，对于作用期限很短(例如几昼夜)，微球体的直径则可以降到5微米。

对于人体药物的大部分应用(活性组分的作用期限在一个昼夜到一个月)，根据活性物质/载体物质的组合，最好使用微球体的直径是5—100微米。

在利用已知方法生产时，可以根据微球体的直径进行挑选：例如，用旋风分离器、采用空气抽吸筛分或者在含水介质中筛分。实际上，70%以上的微球体直径达到指定直径的70—130%就足够了。如果需要，将一些各种不同直径的适合微球体进行混合，就可以达到因使用需要所确定的理想溶解曲线。此外，不符合规格的微粒可以将其再循环。

在现有的技术中，已知一些制备微球体状固体产品的方法，例如机械研磨。其他方法，例如将融熔状态的产品，在搅拌下以微滴的形式悬浮在液体载体中，所述的产品与液体载体是不可混的，接

着使所述的产品固化。要制备本发明的微球体，最好研制一种方法，该法在于在压力下和/或用热气体(可能有振动)使构成球体的载体物质(呈熔融状态)雾化，使药理活性的物质在上述载体物质中分散，或者呈溶解状，或者呈 $<5\mu\text{m}$ 的微粒状，然后将这样生成的雾快速凝固。然而，困难在于用雾化—凝固法生产直径 $<2\mu\text{m}$ 、含有已包裹的固体微粒的微球体。

本发明的在药效上无活性的载体物质，其熔融温度超过约 $70^\circ$ ，并且这些载体在高于其熔融温度时它们也是或者可能是热稳定的，以便在制造过程中能经受得住，上述的载体物质能在低于环境温度或在一般的环境温度下制备稳定的微球体(不软化、不粘合)。

然而，在呈悬浮液的活性组分承受高温而不分解的范围内，为避免因温度偶然升高(运输、储藏)而造成微球体变坏的危险，最好选择载体物质的熔融温度超过 $90^\circ\text{C}$ 。

在较为可取的载体物质中，可构成微球体结构的无活性物质列举如下：

1、粪甾醇，它的熔点是 $101^\circ\text{C}$ ，是一种由甾醇代谢得到的产物，它参与生成甾族化合物和胆酸。

2、甘胆酸，其熔点是 $130^\circ\text{C}$ ，它构成胆酸盐的部分。

3、胆固醇，它的熔点是 $148-149^\circ\text{C}$ ，哺乳动物中的甾醇组份在人体器官的几乎所有组织中都存在，以及胆固醇脂。

初看起来，往人体注射球形微粒胆固醇悬浮液是使人惊奇的，认为它对某些心血管疾病起作用。然而，与生理介质中游离态自然存在的5—10克相比，注射50—200mg的量是很小的。此外，它的相对代谢惰性可以认为这些剂量在药效上是无活性的。另一方面，在

本发明的范围内，它的物理性质使它成为一种优良的载体物质。

药理上活性的，对于这种盖仑医学系统特别适合的物质是：1、在生物学流体中是可溶的(或可反应的)，2、即使它们在很高温度下，接近或超过它们的熔点时趋于分解，而在起结构作用的非活性物质的熔点时，它们在物理和化学上也还是稳定的：

一个例子是Methoclopramide，一种在水中可自由溶解的止吐药。

另一个例子是吗啡碱，可引起麻醉的止痛剂，它的熔点是254—256℃，接近200℃时，在物理和化学上变得不稳定，其吗啡(1 μ m至5 μ m级的微粒，或更小)在液体胆固醇(TF=148℃)中分散没有分解的危险。将其混合物雾化，凝固成微球体。例如，以这种形式吗啡可以根据每日注射(在医院里)在200mg微球体/安瓿中含有50mg吗啡来用药(因个人对该吗啡反应不同，其剂量很不相同)；对于流动的病人，最好采纳每隔2—3天，注射一次，甚至每周注射一次的建议。

对于加到胆固醇中来说，活性物质，具有足够的热稳定性，它们可以游离态用药同时又具有延缓作用，在生理介质中极易溶解，这些活性物质中尤其可列举如下：

a) 对中枢神经系统起作用的物质(安定药，如LORAZEPAM、HALOPERIDOL，抗震颤麻痹药，如BIPERIDEN，TRIHENYPHENIDYL HCL，抗惊厥药，如CLONAZEPAM，麻醉药，如MORPHINE BASE)

b) 对植物神经系统起作用的物质(止吐药，如METHOCLOPRAMIDE，MALEATE d' ACEPROMAZINE，胃运动药，如DOMPERIDONA)

c) 外周血管扩张药，如VINCAMINE、NYLIDRINE HCL，FLUNARIZINE、PIZOTIFENE、DIHYDROERGOTAMINE、或支气管血管扩张药

如BROMOHYDRATE、FENOTEROL、TOLBUTEROL、CLENBUTEROL、SALBUT-AMOL

d) 抗组织胺的 (ASTEMIZOLE、MALEATE de CHLORFENAMINE, AZATADINE)

e) 受体H<sub>2</sub>的拮抗物, FAMOTIDINE

f) 多种类固醇 (DEXAMETHASONE, BETAMETHASONE同样适用。

如消炎痛或萘普生之类的某些止痛剂本身有点溶解, 这些止痛剂的溶解可以通过加入到胆固醇的结构中而更加减缓溶解的优点 (这就能使注射有一定的间隔, 同时要增加单次的剂量)。

通过附图及其所说明的实施例就可很好地理本发, 然而本发不受这些实施方式的限制。

#### 附图的说明

图1示出根据本发生产胆固醇微球体的流程图。

图2示出胆固醇微球体的显微照片 (电子显微镜)。

图3示出一部分胆固醇微球体的粒度分布 (平均直径15 μm)。

图4示出一部分胆固醇微球体的粒度分布 (平均直径25 μm)。

图5表示测定微球体溶解速率的实验装置。

图6和7表明由胆固醇载带的17-β-雌甾二醇的微球体溶解图 (图6), 与17-β-雌甾二醇晶体溶解图 (图7) 对比。

图8和9表明由胆固醇载带的安定微球体的溶解图, 与安定晶体溶解图对比。

图10表明在分别注射溶液 (曲线0)、悬浮晶体 (曲线1) 和安定/胆固醇微球体 (曲线2) 后所得到的血浆中的安定含量 (在兔中)。

图11、12、13表明在分别注射溶液、悬浮晶体和17-β-雌甾二醇/胆固醇后所得到的血浆中的17-β-雌甾二醇含量。

#### 实施例1 胆固醇微球体的制备。

让我们参看图1。在雾化设备中，由进口管A<sub>1</sub>输送处于压力下的预热氮气，并在送到雾化器D之前，通到有温度控制的加热区B，其温度达到160—190℃。其雾化器D由管道与加热容器C相连，在容器中胆固醇保持在熔融状态(T=150℃)且处在氮气压力下(进口A<sub>2</sub>)。由氮气流驱动并与其混合，以便由雾化器D的出口喷嘴雾化成雾，并进入雾化—凝固室F。罐E装有待蒸发的液氮，由多根管道以极冷的气体形式高速进入雾化—凝固室F，在此室其氮气与胆固醇雾相遇。在由雾化器形成小滴后立刻被冰冷的气流包围，这使其小滴结晶成微球体，并在它们完全固化之前阻止它们接触到器壁。雾化—凝固室出口温度是-15℃至-50℃。利用这种室F制备的所有微球体都具有理想的球形。在这个室F的出口装有两个旋风分离器G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>，它们呈串联安装。其微球体回收到收集容器H<sub>1</sub>和H<sub>2</sub>中；旋风分离器出口的气体经过净化过滤器I，借助泵使净化过滤器中的压力稍低于第一台旋风分离器中的压力。图2示出所回收的部分胆固醇微球体的显微照片(电子显微镜)。

#### 实施例2: 粒度分布

在上述操作条件下生产的胆固醇微球体分成许多部分。

图3和图4示出了分别以15 μm和25 μm为中心的那些部分的粒度分布。

#### 实施例3: 17-β-雌甾二醇/胆固醇微球体的制备。

使用17-β-雌甾二醇/胆固醇混合物，其重量比为1/9，利用

实施例1的方法进行制备。

操作条件:

熔融: 149°C, 于氮气氛中。

雾化: 用阀, 空气压力为2.5磅/平方英寸 (200克/厘米<sup>2</sup>)

凝固: 用-20°C空气, 压力为4公斤/厘米<sup>2</sup>

回收: 旋风分离器

挑选: 在含水的介质中, 根据粒度分布用筛挑选。

#### 实施例4 制备安定/胆固醇微球体

利用实施例1的方法, 安定/胆固醇混合重量比为1/2。

操作条件:

熔融: 138°C, 于氮气氛中

雾化: 用阀, 空气压力为1.5磅/平方英寸 (100克/厘米<sup>2</sup>)

凝固: 用-20°C空气, 压力为4公斤/厘米<sup>2</sup>

回收: 旋风分离器

挑选: 在水溶介质情况下, 根据粒度分布用筛挑选。

#### 实施例5: 制备咖啡碱/胆固醇微球体

利用实施例1的方法, 咖啡碱/胆固醇混合, 重量比为20: 80。

操作条件:

熔融: 165°C, 在氮气氛下

雾化: 用阀, 空气压力为2.0磅/平方英寸 (140克/厘米<sup>2</sup>)

凝固: 用-20°C空气, 压力为4公斤/厘米<sup>2</sup>

回收: 旋风分离器

挑选: 在水溶介质情况下, 根据粒度分布用筛挑选

在微球体形成前后, UV(紫外)与IR(红外)分光光度对比分析。



必须验证在熔融—凝固法的过程中，没有发生物质的任何化学降解作用，这种化学降解作用能改变它们的治疗作用。采用UV与IR分光光度分析对初始材料(晶体)与用熔融—凝固法得到的微球体之间进行对比。在UV方面而通常都是在IR方面，其“前与后”的曲线图总是应该吻合的，当在红外曲线方面出现不同时，应验证这种差别是否未受多晶型现象的影响，同时要借助于带二极管阵列的高分辨液相色谱，同样也应求助于热谱，它不仅很好地圈定熔点，而且也能确定是否出现其吸热或放热，这种吸热与放热还可很好地表达出结构的改变或多晶型，这可能对微球体生成过程产生影响，还能表达出因加热而产生的化学降解作用。使用的紫外光谱仪：带光电二极管阵列的Hewlett Packard型8452A，0.1cm束的石英管。

溶剂：对17- $\beta$ -雌甾二醇和胆固醇用乙醇；安定用0.1N HCl。

其结果没有显示其变化的迹象。

使用的红外分光光度计：Nicolet 205 FT-IR，分散介质：溴化钾

带二极管阵列的高分辨液相色谱分析仪，商标：WATERS。带光电二极管(矩阵探测器)，型号Waters 990和N.E.C Powermate 2 Workstation。

温度记录器：SHIMADZU DSC-50量热器和CR4A workstation。

其结果表明，在17- $\beta$ -雌甾二醇和安定制成微球体后无任何变化。

按图5所示出的那样进行实验安装以便在玻璃试管中进行溶解试验。由溶解介质容器(搅拌)给装有试样的注槽(管)1供料；这两件都装在水浴3中。其介质的光密度由分光光度计4记录，并把该介质集中到其容器中。气泡捕集器5和蠕动泵完善了该循环回路。下述这

些实施例说明同一种产品晶体与类似粒度分布的微球体溶解曲线的起始部分的对比重现性。使用的仪器是图5那样的仪器。用同一个蠕动泵使装有相同试样的多个(3—6个)测量回路(溶解槽与管道)并联使用,并同时测量。

实施例5 17-β-雌甾二醇/胆固醇(1/9)的微球体溶解  
所用的仪器是图5那样的仪器。

所用的溶解介质: HPLC级H<sub>2</sub>O, 含有0.01%Tween 80

试样: 50mg

粒度分布: 50—100微米

取样间隔: 0、3、6、9、12、24小时

分光光度测量的波长: 282nm(毫微米)

其溶解曲线示于图6(微球体)和7(晶体)

实施例6: 安定/胆固醇微球体(1/2)的溶解

所用的仪器是图5那样的仪器

所用的溶解介质: HPLC级H<sub>2</sub>O, 含0.01%Tween 80

试样: 50mg

粒度分布: 50—100微米

取样间隔: 0、1、2、4、8小时

分光光度测量波长: 286nm

其溶解曲线示于图8(微球体)和9(晶体)。

实施例7 配方

配方1

|                    |      |
|--------------------|------|
| 17-β-雌甾二醇/胆固醇的微球体* | 25mg |
| 聚乙二醇800            | 20mg |

|                        |        |
|------------------------|--------|
| 羧甲基纤维素钠                | 1.66mg |
| Polysorbate 80 (多乙氧基醚) | 2.0mg  |
| 对羟基苯甲酸丙酯               | 0.14mg |
| NaCl                   | 1.2mg  |
| H <sub>2</sub> O cbp   | 1ml    |

\* 与2.5mg17-β-雌甾二醇等效

#### 配方2

|                      |            |
|----------------------|------------|
| 安定/胆固醇(33%)微球体       | 33.3mg     |
| 聚乙二醇4000             | 3.0mg      |
| NaCl                 | 8.5mg      |
| 苯甲醇                  | 9.0mg      |
| 氢氧化钠或HCl             | 足够量(pH5-6) |
| H <sub>2</sub> O cbp | 1ml        |

\*与10mg安定等量

#### 实施例8: 17-β-雌甾二醇/胆固醇在兔血浆中含量的研究

该研究包括肠胃道外施用, 以油溶液(图11)、雌甾二醇微粒含水悬浮液(图12)、雌甾二醇/胆固醇(配方1)微球体含水悬浮液(图13)形式的雌甾二醇产生的对兔血浆含量影响的对比评价。

10支平均重量为3.5公斤的新西兰种母兔一次肌肉注射剂量5mg雌甾二醇。

在20天里采样间隔是1、2、4和24小时, 然后每三天一次, 直至到30天。

由静脉抽取(venoponction)重量2ml, 经离心然后在20℃保存, 直到进行放射免疫分析。

## 实施例9

以油溶液、晶体悬浮液和微球体悬浮液的安定在血浆中含量对比变化

实验对象: 年龄约5个月、平均重量3.7公斤的新西兰种兔。

参照抽取样是由心穿刺术得到的5ml血样, 接着将2ml试验配方肌肉注射到右内膜中(配方2)。作为对比的“晶体”是由安定/胆固醇(1:2)熔融、再冻、磨碎的混合物构成的。

在2小时内按30分钟间隔, 再按60分钟间隔直到6小时抽取待分析的量。在某些情况下, 根据药品的动力学特性, 要补充采样。

待分析的2ml样, 同样由心穿刺术提取, 将其样放到Vacutainer中, 补充肝素, 以3000rpm离心10分钟, 然后在20°C 冷冻管中分离和冷冻血浆, 直到进行分析。

色谱分析的条件:

UV探测, 220nm波长

10微米Novapack C<sub>18</sub>柱

移动相: pH3.5磷酸盐缓冲液/乙腈(acetonitrile) 59:41 (v/v)

流速: 1.6ml/分

内标: 异丁苯丙酸(ibuprofen)

图10表明, 在注射油溶液(曲线0), 实施例8的配方2的微球体悬浮液(曲线2)和晶体的相当悬浮液(曲线1)分别得到的、在注射后最高达30小时的血浆含量的变化。已证明利用微球体除去了开始的血浆峰。

总之, 上述的结果表明, 在溶液的起始阶段, 药学活性物质以按大小分类的微球体试样, 比不规则状的微粒具有重现性更好的数

值和更有规律的溶解曲线。这样可以更准确地计算有效的药剂量。此外，溶解的起始峰的消失或者至少大大降低（与任何晶体或微粒相比），以及溶解现象总的减缓与延长可以计算在较长时间间隔施用较大的单次剂量。

另一方面，上面的结果表明，利用这类结构也特别适于制造作用期为几小时至几天这样相对短的药物（例如止痛剂），对预料的作用期是几个星期的物质也适合。这些后面所述的物质中，尤其可以列举利用性荷尔蒙（如黄体酮和17- $\beta$ -雌甾二醇）生产每月注射的避孕药，或者尤其是妇女产后的避孕药，还可生产长效期的、可注射的、用于防止绝经期妇女骨质疏松症的药品。

上述的制备方法、球形结构和所得到的配方，及其胃肠道外注射的应用当然不限于上述实施例中给出的物质，而且可应用于在微粒化过程中药理上活性的、在化学上稳定的所有物质，只要准许微球体的药物代谢动力学的变化（根据其直径所决定的时间长短，血浆曲线的调节）具有治疗的优点或便利的优点，并且施用的剂量不超过一个合理的容量。人们可以根据其应用，选择施用方式，这些施用方式有：皮下注射、皮肤下注射、肌肉内注射、关节内注射和脊柱内注射。

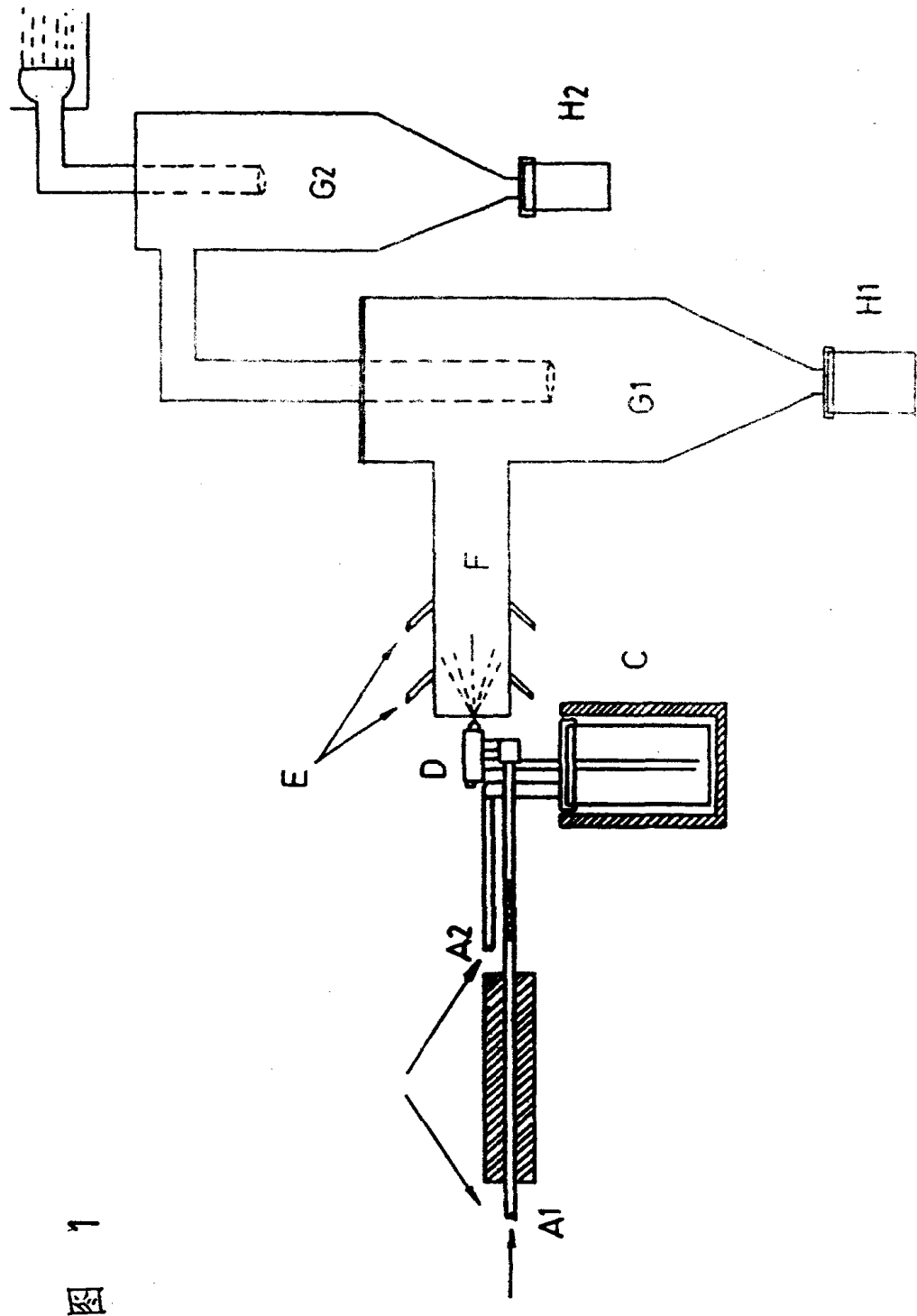


图 1

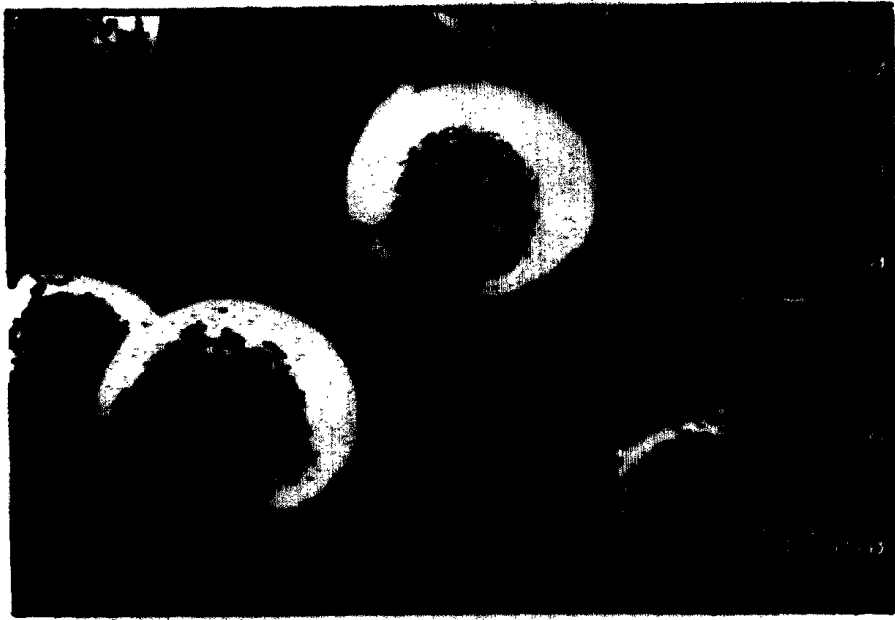
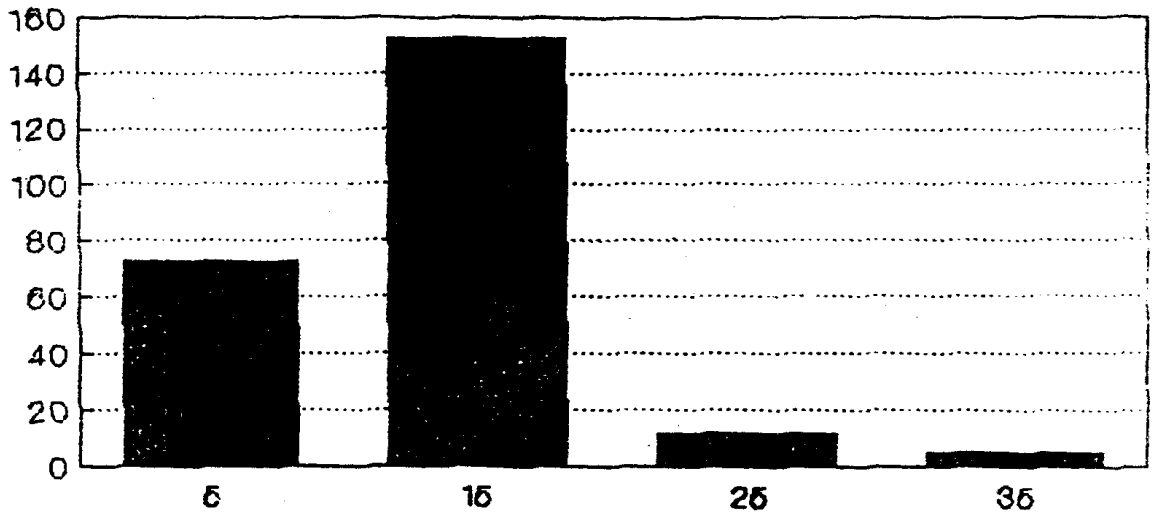


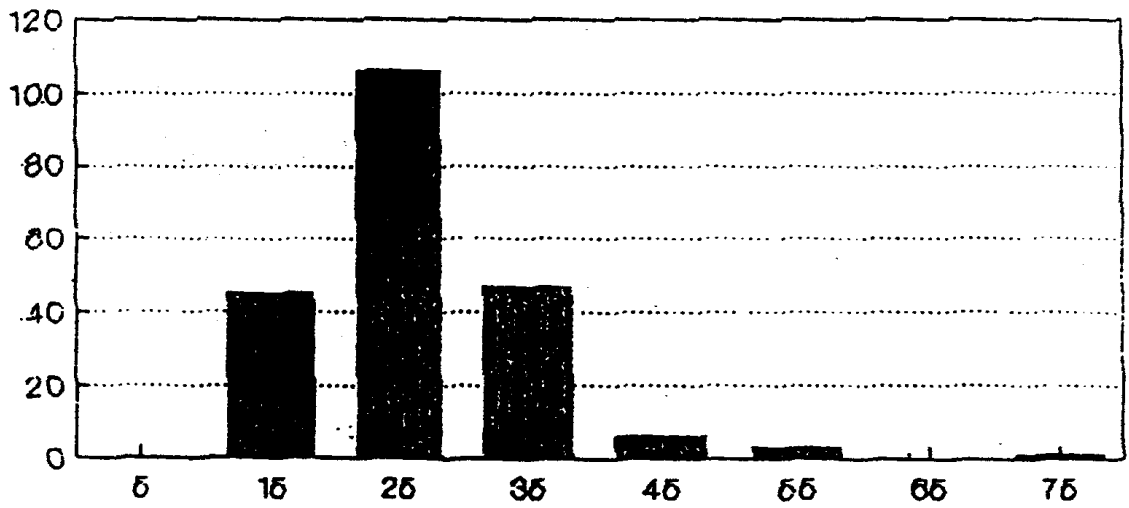
图 2

图 3



粒度分布

图 4



粒度分布



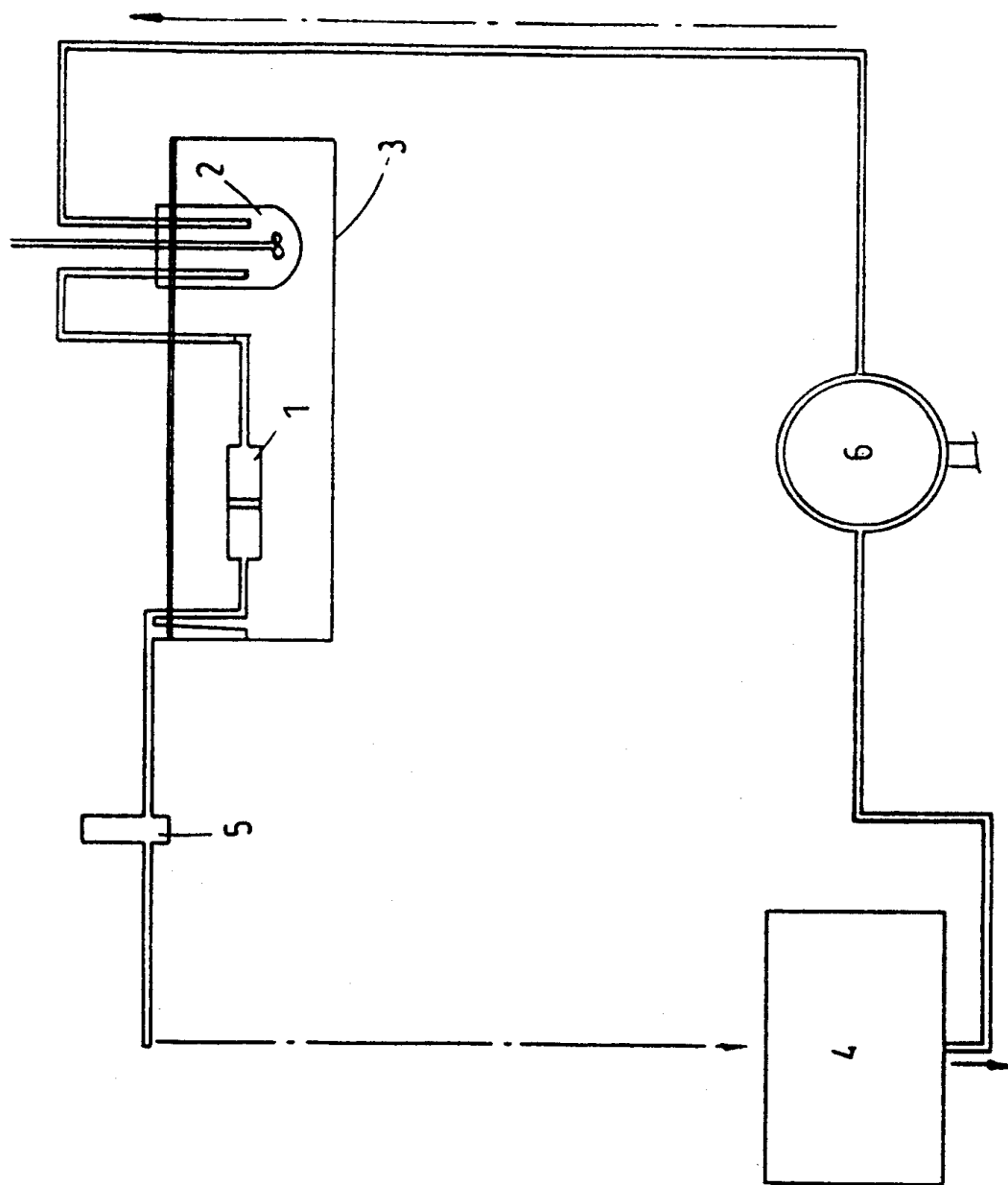
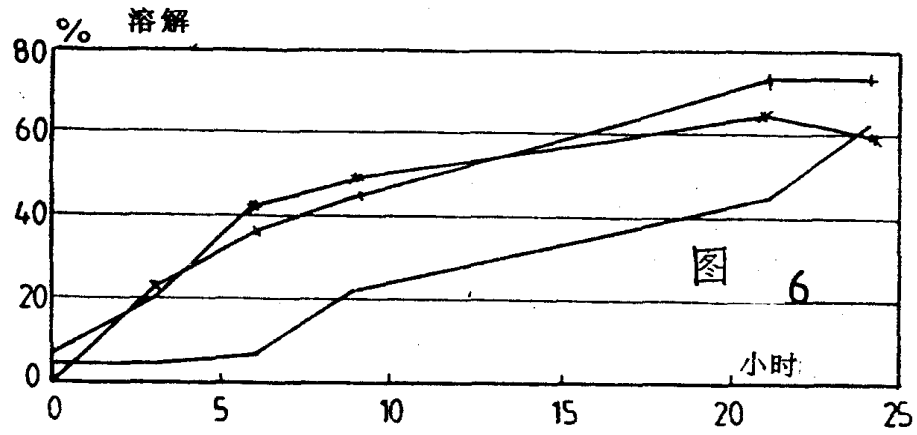


图 5

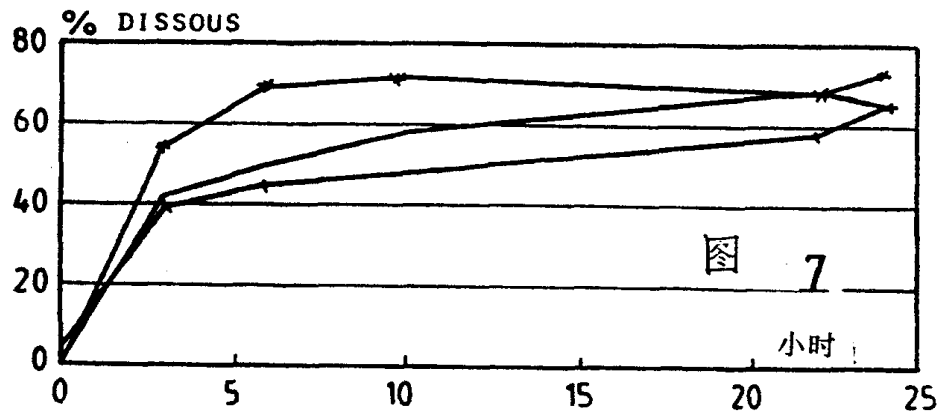
微球体的溶解

17- $\beta$ -雌甾二醇(10:9)



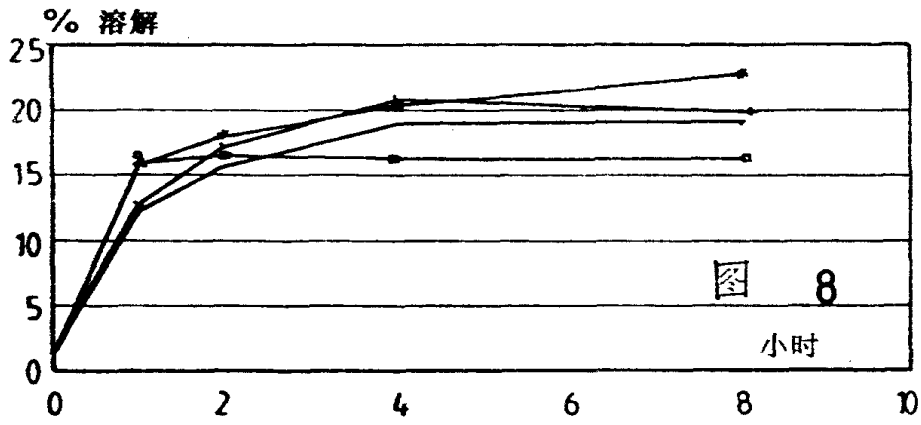
微粒化物质的溶解

17- $\beta$ -雌甾二醇(10:9)



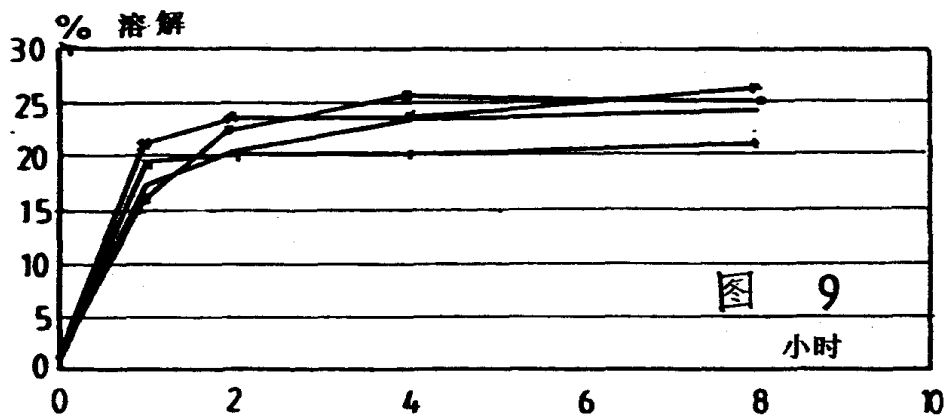
溶解图

安定/胆固醇(1:2), 微球体

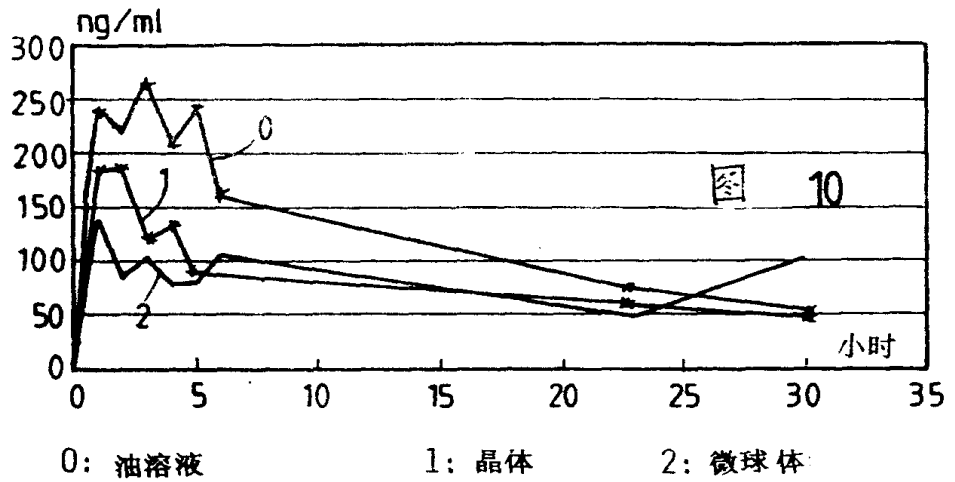


溶解图

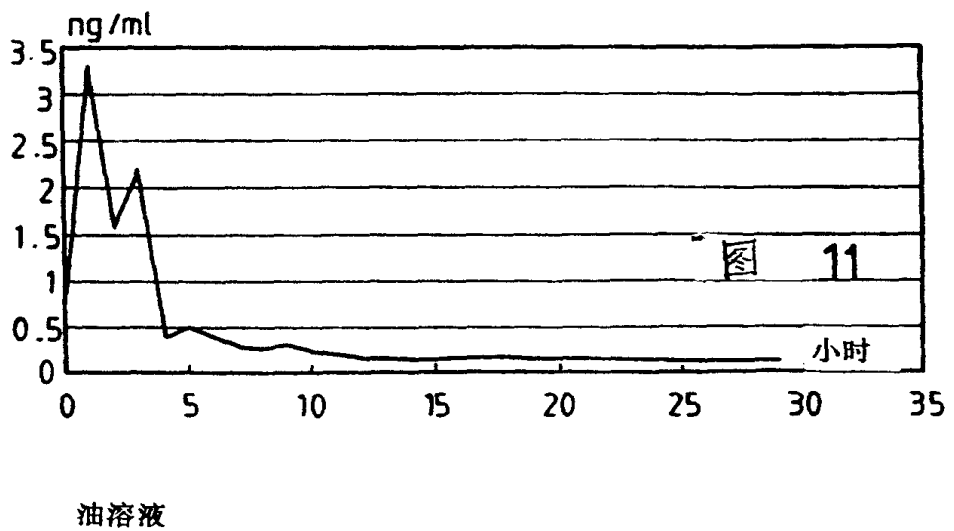
安定, 晶体



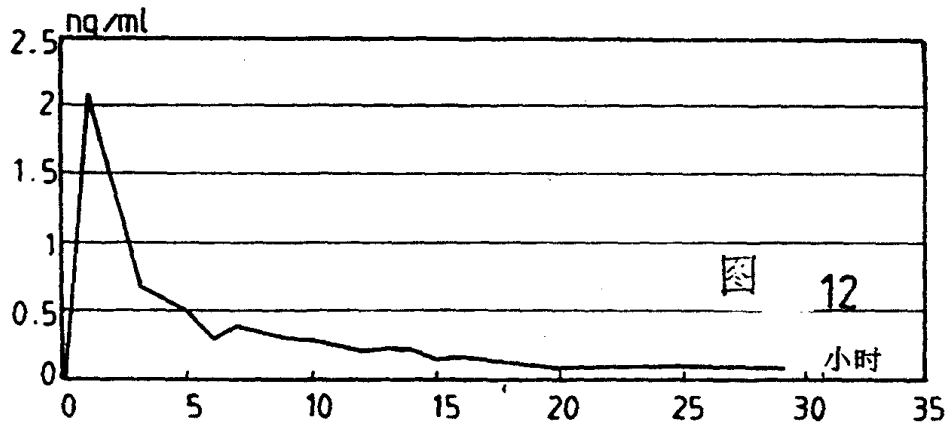
注射后兔血浆中的安定含量



兔血浆中的雌甾二醇含量

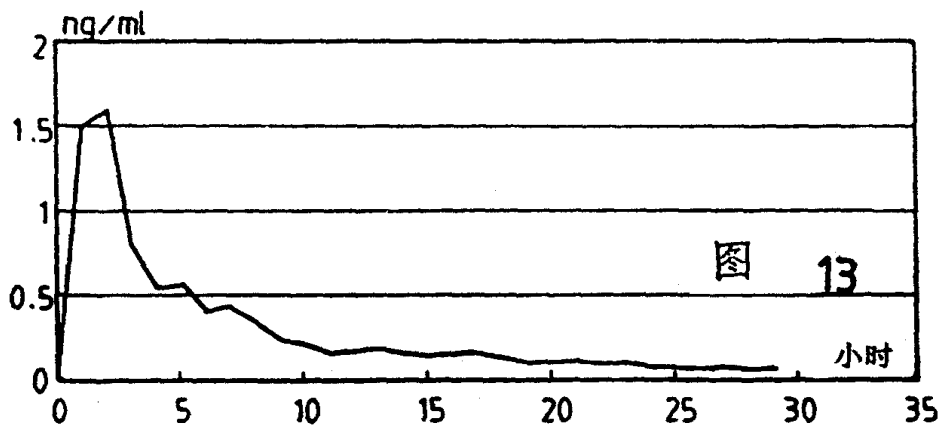


兔血浆中雌甾二 醇/胆固醇含量(10:9)



微粒化物质

兔血浆中雌甾二 醇/胆固醇含量



微球体