



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103458895 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 201180049447. 2

(22) 申请日 2011. 11. 25

(66) 本国优先权数据

201010576447. 5 2010. 11. 25 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 04. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2011/001958 2011. 11. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/068783 EN 2012. 05. 31

(73) 专利权人 山东绿叶制药有限公司

地址 264003 山东省烟台市莱山区宝源路 9 号

(72) 发明人 王爱萍 李又欣 刘万卉 孙考祥

李军 孙丽芳

(51) Int. Cl.

A61K 31/381 (2006. 01)

A61K 9/50 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61P 25/16 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1762495 A, 2006. 04. 26, 1-30.

CN 101467959 A, 2009. 07. 01, 权利要求 1、5、7、10.

高秀娟等. 《PLGA 微球注射剂的研究进展》. 《大连理工大学生物医学工程学术论文集》. 2005, 第 2 卷第 418 页倒数第 2 段至第 419 页第段.

审查员 修文

权利要求书2页 说明书21页 附图16页

(54) 发明名称

罗替戈汀、其衍生物或罗替戈汀或其衍生物
药用盐的组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种组合物, 包含罗替戈汀或其药用盐; 至少一种聚丙交酯乙交酯(PLGA); 和至少一种脂肪酸, 其中相对于组合物总重量, 该至少一种脂肪酸的含量至少为 0. 5%。本发明所述组合物明显降低了突释现象。本发明还提供了一种对需要治疗的主体以有效剂量的本发明所述组合物给药来治疗帕金森氏症的方法。

1. 一种罗替戈汀或其药用盐的微球组合物,包含:

罗替戈汀或其药用盐、至少一种分子量为 5000-100000 道尔顿、丙交酯和乙交酯的聚合比为 95:5-5:95 的聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 和至少一种选自碳原子数为 8-24 的脂肪酸;其中,相对于微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 20-40%;所述聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 的含量为 45-79%;所述脂肪酸的含量为 1-15%。

2. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中,所述药用盐是由无机酸或有机酸形成。

3. 根据权利要求 2 所述的微球组合物,其中,所述无机酸选自盐酸、硫酸、磷酸或硝酸。

4. 根据权利要求 2 所述的微球组合物,其中,所述有机酸选自柠檬酸、延胡索酸、马来酸、乙酸、苯甲酸、乳酸、甲磺酸、萘磺酸或对苯甲磺酸。

5. 根据权利要求 2 所述的微球组合物,其中,所述有机酸是选自谷氨酸或天门冬氨酸的酸性氨基酸。

6. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中,相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 20-40%,所述聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 的含量为 57.5-72.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5%-7.5%。

7. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中,相对于所述微球组合物的总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 20-40%,所述聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 的含量为 57.5%-77.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5%。

8. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中,相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 30%,所述聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 的含量为 55%-69%,所述脂肪酸的含量为 1-15%。

9. 根据权利要求 8 所述的微球组合物,其中,相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 30%,所述聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 的含量为 62.5%-67.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5-7.5%。

10. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中,所述至少一种聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 的丙交酯和乙交酯聚合比为 75:25-25:75。

11. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中所述至少一种聚丙交酯乙交酯 (PLGA) 中含有第一种 PLGA 和第二种 PLGA,其中第一种 PLGA 的分子量为 42000-75000 道尔顿,第二种 PLGA 的分子量为 15000-35000 道尔顿,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的重量比为 95:5-5:95。

12. 根据权利要求 11 所述的微球组合物,其中所述第一种 PLGA 选自 PLGA75254A 和 PLGA75255A,所述第二种 PLGA 是 PLGA50502.5A。

13. 根据权利要求 11 所述的微球组合物,其中所述第一种 PLGA 和所述第二种 PLGA 的重量比为 50:50。

14. 根据权利要求 11 所述的微球组合物,其中相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 20-40%,所述第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量为 57.5-72.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5%-7.5%。

15. 根据权利要求 11 所述的微球组合物,其中相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 20-40%,所述第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量为 57.5-77.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5%。

16. 根据权利要求 11 所述的微球组合物,其中相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 30%,所述第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量为 55-69%,所述脂肪酸的含量为 1-15%。

17. 根据权利要求 16 所述的微球组合物,其中相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 30%,所述第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量为 62.5-67.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5-7.5%。

18. 根据权利要求 17 所述的微球组合物,其中相对于所述微球组合物总重量,所述罗替戈汀或其药用盐的含量为 30%,所述第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量为 67.5%,所述脂肪酸的含量为 2.5%。

19. 根据权利要求 1 所述的微球组合物,其中所述至少一种脂肪酸选自硬脂酸、软脂酸,油酸、癸酸、辛酸或木蜡酸。

20. 根据权利要求 19 所述的微球组合物,其中所述至少一种脂肪酸选自硬脂酸。

21. 权利要求 1-20 任一项所述的微球组合物在制备治疗帕金森氏症的药物中的用途。

22. 权利要求 1-20 任一项所述的微球组合物在制备治疗与多巴胺受体有关的疾病和/或治疗帕金森氏症的药物中的用途。

23. 根据权利要求 22 所述的用途,其中所述药物是以非肠道给药。

罗替戈汀、其衍生物或罗替戈汀或其衍生物药用盐的组合 物

[0001] 本申请以申请号为 CN201010576447.5 (申请日 2010 年 11 月 25 日) 的中国专利申请为优先权。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种罗替戈汀、其衍生物、或罗替戈汀或其衍生物药用盐的组合物。

背景技术

[0003] 罗替戈汀由于肝首过效应, 其口服生物利用度很低(约 1%-5%), 所以不适合于口服。目前, Schwarz Pharma AG 公司研制的罗替戈汀透皮贴剂, 商品名为 **Neupro®**, 是首个用于治疗帕金森综合症的透皮贴剂, 该透皮贴剂已在德国、英国、澳大利亚等国上市。但是该产品在使用过程中可出现罗替戈汀结晶。为了解决该问题, 采用冷链贮存和配送(温度 2 ~ 8℃), 每次处方不超过 1 个月的措施, 来避免出现结晶, 但是这明显给患者的使用增加了困难。

[0004] CN1762495A 公开了一种微球制剂, 包含罗替戈汀及可降解高分子辅料。CN1762495A 公开的罗替戈汀微球虽然能够达到长效缓释效果, 但却存在突释问题。从其说明书附图中的图 17 (体内试验, 载药量 8%)、图 12 (体内试验, 载药量 20%)、图 20 (体内试验, 载药量 40%) 可以看出, 当载药量在 20% 及 40% 的时候, 突释现象较明显。从图 20 (体内试验, 载药量 40%) 与图 19 (体外实验, 载药量 40%) 可知, 体外实验中罗替戈汀微球 1 天的释放量与药物在体内实验中的突释有相关性, 相同载药量时, 体外实验中释放量越高, 药物在体内的突释高。

[0005] 由于帕金森病是老年退行性疾病, 随着患者年龄的增长而逐渐加重, 所以在治疗中其给药量也在逐渐增加。在治疗发展期帕金森病患者时, 药物的日摄入量将有较大的增加。所以在罗替戈汀微球治疗发展期帕金森病患者中, 有效成分的载药量不应过低, 否则, 为了达到与高载药量相同的治疗效果, 在对患者给药时, 注射低载药量微球的量过大, 会给患者造成疼痛。然而, 如果载药量过大, 在对患者给药时, 药物突释, 容易造成药物过量。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种可明显降低药物突释的药物组合物, 药物如罗替戈汀、其衍生物、或罗替戈汀药用盐或其衍生物药用盐。

[0007] 该组合物包含:

[0008] 罗替戈汀、罗替戈汀衍生物、罗替戈汀药用盐、或罗替戈汀衍生物药用盐;

[0009] 至少一种聚丙交酯乙交酯(PLGA); 和

[0010] 至少一种脂肪酸, 其中所述至少一种脂肪酸的含量相对于组合物总重量至少约为 0.5%, 例如为, 约 1-15%。

[0011] 在一些实施方式中, 所述组合物是以微球形式存在。例如, 微球的粒径可以是在约

1-250 微米,例如为 10-200 微米。

[0012] 在一些实施方式中,所述化合物是罗替戈汀,或其药用盐。

[0013] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐的含量约为 20-40%。在一个实施例中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐的含量可约为 25-35%, 25-30%, 20-30%, 20-35%, 25-40%, 30-35%, 30-40%, 或 35-40%。在另一个实施例中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐的含量可约为 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 或 40%。

[0014] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,所述至少一种 PLGA 的含量约为 45-79%。所述至少一种 PLGA 中可含有二、三、四或五种不同类型的 PLGA 聚合物,其分子量和 / 或聚合比可不同。在一个实施例中,相对于组合物总重量,所述至少一种 PLGA 的含量约为 47.5-77.5%, 50-77.5%, 52.5-72.5%, 55-72.5%, 55-69%, 57.5-72.5%, 57.5-77.5%, 60-72.5%, 60-70%, 62.5-67.5%, 45-50%, 47.5-60%, 或 50-60%。在另一个实施例中,相对于组合物总重量,所述至少一种 PLGA 的含量约为 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 78%, 或 79%。

[0015] 在一些实施方式中,罗替戈汀药用盐,是罗替戈汀与无机酸或有机酸形成的盐。无机酸可选自盐酸、硫酸、磷酸和硝酸;有机酸选自柠檬酸、延胡索酸、马来酸、乙酸、苯甲酸、乳酸、甲磺酸、萘磺酸和对苯甲磺酸。例如,有机酸可以是酸性氨基酸,如谷氨酸和天门冬氨酸。

[0016] 在一些实施方式中,所述至少一种 PLGA 的分子量约为 5000-100000 道尔顿。例如,所述至少一种 PLGA 的分子量可约为 5500-99000 道尔顿, 6000-98000 道尔顿, 6500-97000 道尔顿, 7000-96000 道尔顿, 7500-95000 道尔顿, 8000-94000 道尔顿, 8500-93000 道尔顿, 9000-92000 道尔顿, 9500-91000 道尔顿, 10000-90000 道尔顿, 10500-89000 道尔顿, 11000-88000 道尔顿, 10500-87000 道尔顿, 11000-86000 道尔顿, 11500-85000 道尔顿, 12000-84000 道尔顿, 12500-83000 道尔顿, 13000-82000 道尔顿, 13500-81000 道尔顿, 14000-80000 道尔顿, 14500-79000 道尔顿, 15000-78000 道尔顿, 15500-77000 道尔顿, 16000-76000 道尔顿, 16500-75000 道尔顿, 17000-74000 道尔顿, 17500-73000 道尔顿, 18000-72000 道尔顿, 18500-71000 道尔顿, 19000-70000 道尔顿, 19500-69000 道尔顿, 20000-68000 道尔顿, 21000-67000 道尔顿, 22000-66000 道尔顿, 23000-65000 道尔顿, 24000-64000 道尔顿, 25000-63000 道尔顿, 26000-62000 道尔顿, 27000-61000 道尔顿, 28000-60000 道尔顿, 29000-60000 道尔顿, 30000-59000 道尔顿, 31000-58000 道尔顿, 32000-57000 道尔顿, 33000-59000 道尔顿, 34000-58000 道尔顿, 35000-57000 道尔顿, 36000-56000 道尔顿, 37000-55000 道尔顿, 38000-54000 道尔顿, 39000-53000 道尔顿, 40000-52000 道尔顿, 41000-51000 道尔顿, 42000-50000 道尔顿, 42000-49000 道尔顿, 43000-48000 道尔顿, 44000-47000 道尔顿, 或 45000-46000 道尔顿。

[0017] 在一些实施方式中,所述至少一种 PLGA 中丙交酯和乙交酯的聚合比为 95:5-5:95。例如,丙交酯和乙交酯的聚合比可以是约 90:10-10:90, 85:15-15:85, 80:20-20:80, 75:25-25:75, 70:30-30:70, 65:35-35:65, 60:40-40:60, 或 55:45-45:55。再比如,丙交酯和乙交酯的聚合比可以是约 50:50。

[0018] 在一些实施方式中,PLGA 中丙交酯和乙交酯的聚合比为约 75:25-25:75。

[0019] 在一些实施方式中,所述至少一种脂肪酸选自碳原子数为 8-24 的脂肪酸。所述至少一种脂肪酸可选自硬脂酸、软脂酸、油酸、癸酸、辛酸或木蜡酸。例如,所述至少一种脂肪酸可为硬脂酸。

[0020] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,所述至少一种脂肪酸的含量至少为 0.5%。例如,所述至少一种脂肪酸的含量可以是约 1-15%,2-15%,3-15%,4-15%,5-15%,6-15%,7-15%,8-15%,9-15%,10-15%,11-15%,12-15%,13-15%,14-15%,1-12.5%,2-12.5%,3-12.5%,4-12.5%,5-12.5%,6-12.5%,7-12.5%,8-12.5%,9-12.5%,10-12.5%,11-12.5%,1-10%,2-10%,3-10%,4-10%,5-10%,6-10%,7-10%,8-10%,9-10%,1-7.5%,2-7.5%,3-7.5%,4-7.5%,5-7.5%,6-7.5%,1-5%,2-5%,3-5%,4-5%,1-3%,2-3%,2-4%,3-4%。在另一个实施例中,所述至少一种脂肪酸的含量可约为 1%,1.5%,2%,2.5%,3%,3.5%,4%,4.5%,5%,5.5%,6%,6.5%,7%,7.5%,8%,8.5%,9%,10%,10.5%,11%,11.5%,12%,12.5%,13%,13.5%,14%,14.5%, 或 15%。

[0021] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐含量约为 20-40%,所述至少一种 PLGA 的重量含量约为 57.5-72.5%,所述至少一种脂肪酸重量含量约为 2.5%-7.5%。

[0022] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐重量含量约为 20-40%,所述至少一种 PLGA 的重量含量约为 57.5%-77.5%,所述至少一种脂肪酸重量含量约为 2.5%。

[0023] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐重量含量约为 30%,所述至少一种 PLGA 的重量含量约为 55.5%-69%,所述至少一种脂肪酸重量含量约为 1-15%。

[0024] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐重量含量约为 30%,所述至少一种 PLGA 的重量含量约为 62.5%-67.5%,所述至少一种脂肪酸重量含量约为 2.5-7.5%。

[0025] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐重量含量约为 30%,所述至少一种 PLGA 的重量含量约为 67.5%,脂肪酸重量含量约为 2.5%。

[0026] 在一些实施方式中,所述至少一种 PLGA 中含有第一种 PLGA 和第二种 PLGA,其中第一种 PLGA 的分子量约为 42000-75000 道尔顿,第二种 PLGA 的分子量约为 15000-35000 道尔顿,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的重量比约为 95:5-5:95。

[0027] 在一些实施方式中,第二种 PLGA 的分子量约为 15000-30000 道尔顿,15000-25000 道尔顿,15000-20000 道尔顿,20000-35000 道尔顿,20000-30000 道尔顿,20000-25000 道尔顿,25000-35000 道尔顿,25000-30000 道尔顿,或 30000-35000 道尔顿。

[0028] 在一些实施方式中,第一种 PLGA 的分子量约为 45000-70000 道尔顿,50000-65000 道尔顿,55000-60000 道尔顿,45000-65000 道尔顿,45000-60000 道尔顿,45000-55000 道尔顿,45000-50000 道尔顿,50000-70000 道尔顿,50000-55000 道尔顿,60000-65000 道尔顿,60000-70000 道尔顿,45000-75000 道尔顿,50000-75000 道尔顿,55000-75000 道尔顿,60000-75000 道尔顿,65000-75000 道尔顿,或 70000-75000 道尔顿。

[0029] 在一些实施方式中,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的重量比可约为 90:10-10:90,85:15-15:85,80:20-20:80,75:25-25:75,70:30-30:70,65:35-35:65,60:40-40:60, 或

55:45-45:55。

[0030] 在一些实施方式中,第一种 PLGA 选自 PLGA (75254A) 和 PLGA (75255A),第二种 PLGA 是 PLGA (50502.5A)。

[0031] 在一些实施方式中,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的重量比约为 50:50。

[0032] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐含量约为 20-40%,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量约为 57.5-72.5%,脂肪酸重量含量约为 2.5%-7.5%。

[0033] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐含量约为 20-40%,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量约为 57.5-77.5%,脂肪酸重量含量约为 2.5%。

[0034] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐含量约为 30%,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量约为 55-69%,脂肪酸重量含量约为 1-15%。

[0035] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐含量约为 30%,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量约为 62.5-67.5%,脂肪酸重量含量约为 2.5-7.5%。

[0036] 在一些实施方式中,相对于组合物总重量,罗替戈汀或其药用盐含量约为 30%,第一种 PLGA 和第二种 PLGA 的含量约为 67.5%,脂肪酸重量含量约为 2.5%。

[0037] 本发明所述组合物中可提供一种化合物(如罗替戈汀)或其药用盐的长效缓释,例如,一种微球制剂,包含罗替戈汀或其药用盐,PLGA,和脂肪酸,该微球具有减少的突释现象,具有非常好的批间一致性,并且解决了微球在给药后 1-4 天释药量低的问题。且动物体内血药浓度个体差异可明显降低。

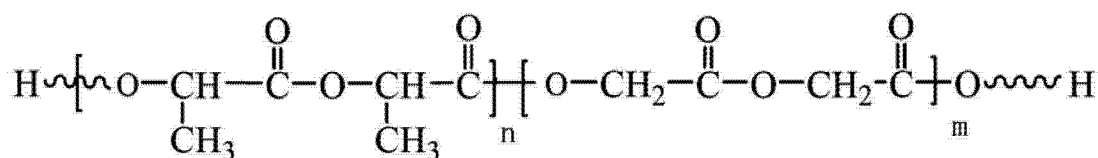
[0038] 本发明所述组合物可降低突释效果,尤其是相对于组合物总重量,化合物(如罗替戈汀)或其药用盐的含量大于 20% 时。化合物(如罗替戈汀)或其药用盐相对于组合物总重量的重量百分比在此也称为“载药量”。

[0039] 本发明所述组合物可长期稳定释药,且没有明显的突释现象,因此实现了长效缓释的目的。

[0040] 本发明中所述 PLGA 又称聚丙交酯乙交酯,英文名称为 Poly(lactide-co-glycolide),其为丙交酯/乙交酯共聚物,其中乙交酯和丙交酯的聚合比可以是任意适当的比例,例如,丙交酯和乙交酯的聚合比可约为 95:5-5:95,例如约 75:25-25:75。

[0041] PLGA 结构可如下:

[0042]



[0043] 其中,n 为 0 或正整数,m 为 0 或正整数,但 n 和 m 不同时为 0。本发明中所述 PLGA 可以被进一步化学修饰。

[0044] 本发明所述的微球是指:由药物均匀溶解和/或分散在聚合物基质中组成的骨架型微球。

[0045] 本发明所述微球粒径范围约 1-250 微米,例如为,10-240 微米,20-230 微米,40-210 微米,50-200 微米,60-190 微米,70-180 微米,80-170 微米,90-160 微米,100-150 微米,110-140 微米,或 120-130 微米。例如,如本发明所述微球粒径约为 10,20,30,40,50,

60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 或 250 微米。

[0046] 本发明所述的微球可以采用本领域微球的常规制备方法制得, 如采用喷雾干燥法、溶剂挥发法以及喷雾萃取法, 但并不受限于本发明列举的方法。

[0047] 当用溶剂挥发法制备本发明的微球时, 首先用有机溶剂把化合物(如罗替戈汀)或其药用盐和 PLGA 及脂肪酸溶解, 配制成有机相。另外, 用水溶性的药用高分子辅料配制连续水相, 将有机相通过细管注入到连续水相中, 在机械搅拌或者超声波的剧烈搅拌作用下, 充分乳化以形成微球, 然后挥发干有机溶剂, 过滤分离所形成的微球, 干燥即得。在必要的情况下, 也可以按照常规方法对微球进行水洗、分级等后处理, 进行减压烘干或者冻干等干燥处理, 然后分装。

[0048] 以上操作中, 有机溶剂可为具有足够挥发性、低残留的低沸点有机溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、以及其任意组合。配制连续水相的水溶性的药用高分子辅料可以为聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸钠和聚丙烯酸钠的一种、两种或两种以上组合, 但不仅限于此。

[0049] 在配制有机相的时候, 化合物(如罗替戈汀)或其药用盐和 PLGA 及脂肪酸在有机溶剂中的含量只要有机溶剂能够溶解, 就没有限制。例如 PLGA 和脂肪酸在有机溶剂中的浓度可约为 1-30% (w/v), 例如为约 5-25% 或 10-20%。

[0050] 在用聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸钠和聚丙烯酸钠中的一种、两种或两种以上组合配制连续水相时, 对于这些聚合物辅料的浓度没有特别限制, 但根据其在水中的溶解度, 在水相中的含量可以为例如 0.01-12.0% (w/v), 例如 0.01-10.0% (w/v), 例如 0.1-5% (w/v)。

[0051] 在将有机相注入水相并剧烈搅拌以形成微球时, 水相和有机相的体积比应足以使有机相在水相中充分分散以形成足够细的粒度和均匀度的微球, 但是如果水相过多, 后处理可能复杂, 成本提高。例如, 有机相与水相的体积比可为约 1:4-1:100, 例如约 1:5, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 或 1:100。

[0052] 也可以采用喷雾干燥法制备微球。例如, 以有机溶剂把化合物(如罗替戈汀)或其药用盐和 PLGA 及其它辅料充分溶解配制成有机溶液; 将有机溶剂过滤, 以常规喷雾干燥法制成微球。在必要的情况下, 也可以按照常规方法对微球进行水洗, 分级等后处理, 然后分装。

[0053] 上述喷雾干燥法制备微球时, 有机溶剂可以使用二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、二氧六环、乙醚、丙酮、四氢呋喃、冰醋酸及其任意组合, 但不仅限于此。

[0054] 在配制有机相的时候, PLGA 在有机溶剂中的含量, 只要有机溶剂能够溶解该辅料就没有限制。例如, PLGA 浓度可为约 1-30% (w/v), 例如为约 5-25% (w/v) 或 10-20% (w/v)。

[0055] 也可以采用喷雾萃取法制备微球, 当采用喷雾萃取法制备微球时, 以“有机溶剂 A”(可以溶解化合物(如罗替戈汀)或其药用盐, PLGA 和脂肪酸)将化合物(如罗替戈汀)或其药用盐和 PLGA 及其它辅料充分溶解配制成有机溶液, 将其喷雾至“有机溶剂 B”(罗替戈汀或其药用盐, PLGA 和脂肪酸在其中溶解度有限)或水中, 经萃取而制成微球。在必要的情况下, 也可按照常规方法对微球进行水洗, 分级等的后处理, 然后分装。

[0056] 上述“有机溶剂A”可选自二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、二氧六环、乙醚、丙酮、四氢呋喃、苯、甲苯、和冰醋酸中的一种或几种。所述的“有机溶剂B”可选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、石油醚、烷烃、和石蜡油中的一种或几种。

[0057] 在配制有机溶液时, PLGA 在“有机溶剂A”中的含量, 只要“有机溶剂A”能溶解该辅料, 就没有限制。例如, 浓度可为约 1-30% (w/v), 例如为约 5-25% (w/v) 或 10-20% (w/v)。

[0058] 从制成的微球的粒径均匀度和操作简便性等来说, 与溶剂挥发法和喷雾萃取法相比, 优选喷雾干燥法。然而, 从降低初始释放的角度来说, 可优选溶剂挥发法。

[0059] 本发明所述微球制备后, 经过粒径分级或者如果粒径足够均匀的话也可以不分级, 清洗、干燥后按照规定剂量分装, 可以制成粉针剂注射剂。

[0060] 本发明还提供了一种用所述组合物制备的粉针注射剂。该粉针注射剂可在使用时在现场(in situ)配成注射剂。粉针剂可以是直接由上述组合物(如本发明所述微球)制成, 使用前用羧甲基纤维素钠注射液将微球混悬均匀。粉针剂也可以是在组合物(如本发明所述微球)中混配适当量的羧甲基纤维素钠、甘露醇、葡萄糖等来制成, 使用前在其中加入适当量的注射用纯水, 制成注射液。

[0061] 本发明还提供了一种采用给予需要治疗的主体有效剂量的上述本发明的组合物来治疗与多巴胺受体有关的疾病和 / 或治疗帕金森氏症的方法。例如, 治疗方法可以用一种组合物给药, 相对于组合物总重量, 含有约 20-35% 的罗替戈汀或其药用盐, 约 2.5-10% 的至少一种脂肪酸, 约 55-77.5% 的至少一种 PLGA, 其中该组合物是以微球形式存在。在另一个实施例中, 治疗方法是用一种组合物给药, 相对于组合物总重量, 其中含有约 30% 的罗替戈汀或其药用盐, 约 2.5% 的至少一种脂肪酸, 约 67.5% 的至少一种 PLGA, 如本发明中所述的由第一种 PLA 和第二种 PLGA 组成的 PLGA, 其中该组合物是以微球形式存在。

[0062] 本发明所述组合物可以对有需要的主体以非肠道形式给药。例如, 该组合物可以以肌肉注射、皮下注射、皮内注射、腹内注射等形式给药。从给药方便角度来说, 所述组合物优选肌肉注射给药或皮下注射给药。

[0063] 本发明所述组合物可实现至少约两周的给药间隔, 如约三周、四周、五周等。

附图说明

[0064] 图 1 实施例 1 的含单一 PLGA 的微球(理论载药量 20%) 体外释放效果图

[0065] △表示每天释放量 ■表示累计释放量

[0066] 图 2 实施例 2 的含单一 PLGA 的微球(理论载药量 25%) 体外释放效果图

[0067] △表示每天释放量 ■表示累计释放量

[0068] 图 3 实施例 3 的含单一 PLGA 的微球(理论载药量 30%) 体外释放效果图

[0069] △表示每天释放量 ■表示累计释放量

[0070] 图 4 实施例 4 的含单一 PLGA 的微球(理论载药量 35%) 体外释放效果图

[0071] △表示每天释放量 ■表示累计释放量

[0072] 图 5 实施例 5 的含单一 PLGA 的微球(理论载药量 40%) 体外释放效果图

[0073] △表示每天释放量 ■表示累计释放量

[0074] 图 6 实施例 3 和实施例 8 的微球的体内浓度曲线

- [0075] ◆表示实施例 3 微球(PLGA75254A) 体内释放药时曲线
- [0076] ▲表示实施例 8 微球(含 2.5% 硬脂酸和 PLGA75254A) 体内释放药时曲线
- [0077] 图 7 实施例 6 的含单一 PLGA 和硬脂酸的微球(理论载药量 20%) 体外释放效果图
- [0078] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0079] 图 8 实施例 7 的含单一 PLGA 和硬脂酸的微球(理论载药量 25%) 体外释放效果图
- [0080] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0081] 图 9 实施例 8 的含单一 PLGA 和硬脂酸的微球(理论载药量 30%) 体外释放效果图
- [0082] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0083] 图 10 实施例 9 的含单一 PLGA 和硬脂酸的微球(理论载药量 35%) 体外释放效果图
- [0084] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0085] 图 11 实施例 10 的含单一 PLGA 和硬脂酸的微球(理论载药量 40%) 体外释放效果图
- [0086] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0087] 图 12 实施例 11 的含 2.5% 辛酸(C8) 的微球体外释放效果图
- [0088] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0089] 图 13 实施例 12 的含 2.5% 木蜡酸(C24) 微球体外释放效果图
- [0090] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0091] 图 14 实施例 13 的含 0.5% 硬脂酸的微球体外释放效果图
- [0092] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0093] 图 15 实施例 14 的含 1% 硬脂酸的微球体外释放效果图
- [0094] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0095] 图 16 实施例 15 的含 5% 硬脂酸的微球体外释放效果图
- [0096] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0097] 图 17 实施例 16 的含 10% 硬脂酸的微球体外释放效果图
- [0098] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0099] 图 18 实施例 17 的含 15% 硬脂酸的微球体外释放效果图
- [0100] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0101] 图 19 含 PLGA50502.5A 的微球体内药时曲线
- [0102] 图 20 实施例 18 的含两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=95:5) 的微球体外释放效果图
- [0103] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0104] 图 21 实施例 19 的含两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50) 的微球体外释放效果图
- [0105] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0106] 图 22 实施例 20 的含两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=5:95) 的微球体外释放效果图
- [0107] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0108] 图 23 实施例 21 的含硬脂酸(1%) 和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50) 的微球体外释放效果图

- [0109] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0110] 图 24 实施例 22 的含硬脂酸(2.5%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50)的微球体外释放效果图
- [0111] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0112] 图 25 实施例 23 的含硬脂酸(7.5%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50)的微球体外释放效果图
- [0113] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0114] 图 26 实施例 24 的含硬脂酸(10%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50)的微球体外释放效果图
- [0115] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0116] 图 27 实施例 25 的含辛酸(2.5%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50)的微球体外释放效果图
- [0117] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0118] 图 28 实施例 26 的含木蜡酸(2.5%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=50:50)的微球体外释放效果图
- [0119] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0120] 图 29 实施例 27 的含硬脂酸(2.5%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=95:5)的微球体外释放效果图
- [0121] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0122] 图 30 实施例 28 的含硬脂酸(2.5%)和两种不同分子量 PLGA (75254A:50502.5A=5:95)的微球体外释放效果图
- [0123] △表示每天释放量 ■表示累计释放量
- [0124] 图 31 含硬脂酸(2.5%)且两种不同分子量 PLGA 按不同重量比例组合的微球体内药时曲线
- [0125] ◆表示 75254A:50502.5A=50:50 (2.5%硬脂酸)微球体内药时曲线
- [0126] ▲表示 75254A:50502.5A=70:30 (2.5%硬脂酸)微球体内药时曲线
- [0127] —表示 75254A:50502.5A=80:20 (2.5%硬脂酸)微球体内药时曲线
- [0128] ■表示 75254A:50502.5A=90:10 (2.5%硬脂酸)微球体内药时曲线
- [0129] 图 32 实施例 22 罗替戈汀微球体外体内相关性图
- [0130] 图 33 按实施例 3 制备的 5 批微球体外释放效果图
- [0131] 图 34 按实施例 8 制备的 5 批微球体外释放效果图
- [0132] 图 35 按实施例 14 制备的 5 批微球体外释放效果图
- [0133] 图 36 按实施例 16 制备的 5 批微球体外释放效果图
- [0134] 图 37 按实施例 11 制备的 5 批微球体外释放效果图
- [0135] 图 38 按实施例 12 制备的 5 批微球体外释放效果图

具体实施方式

- [0136] 以下通过非限制性实施例来进一步说明本发明。
- [0137] 实施例 1 单一 PLGA 制备微球(理论载药量 20%)

[0138] 称取罗替戈汀 0.3104g 和 PLGA75254A1.2083g, 加二氯甲烷 7.5ml 搅拌溶解, 在搅拌 (1200-2000rpm) 下用蠕动泵 (100rpm) 加入至 750ml 0.5%PVA 水溶液中, 乳化 2min 后, 降低搅拌速度挥发溶剂 5h, 将所得溶液经 1200 目筛过滤收集微球, 并以纯化水冲洗 1200 目筛上微球 3~5 遍后, 冻干, 经 100 目筛过筛后, 即得最终的微球。

[0139] 实施例 2 单一 PLGA 制备微球 (理论载药量 25%)

[0140] 称取罗替戈汀 0.3752g 和 PLGA75254A1.1291g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0141] 实施例 3 单一 PLGA 制备微球 (理论载药量 30%)

[0142] 称取罗替戈汀 0.4522g 和 PLGA75254A1.0511g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0143] 实施例 4 单一 PLGA 制备微球 (理论载药量 35%)

[0144] 称取罗替戈汀 0.5268g 和 PLGA75254A0.9790g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0145] 实施例 5 单一 PLGA 制备微球 (理论载药量 40%)

[0146] 称取罗替戈汀 0.6043g 和 PLGA75254A0.9019g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0147] 试验例 1

[0148] 取实施例 1-5 微球, 通过模拟体内条件进行体外释放试验。

[0149] 试验条件: 温度: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 转速: 50rpm

[0150] 色谱条件与系统适用性试验用十八烷基键合硅胶为填充剂, 以 0.3% 磷酸水溶液 (取 3mL 磷酸, 用水稀释至 1000mL) - 乙腈 (66:34) 为流动相; 柱温为 35°C , 检测波长为 223nm, 罗替戈汀峰与其他峰的分离度应符合规定。理论塔板数按罗替戈汀峰计算不低于 10000。

[0151] 试验方法: 照释放度测定法 (《中国药典》2005 年版二部附录 X D) 测定。分别精密称定上述微球各 3 份, 每份约 6mg, 分别置于 10mL 具塞离心管中, 加入含 0.2%SDS 释放介质磷酸盐缓冲液 9.0mL, 振摇至混悬后, 放入 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水浴振荡器中, 以 $50 \pm 3\text{rpm}$ 的速度振荡, 分别于 3h、1d、2d、4d、6d、8d、10d、12d、14d、16d、18d、20d 取出离心管, 在 $5-8^{\circ}\text{C}$ 下, 以 3600rpm 的转速离心 10min。待离心结束后, 取上清液 6mL 作为供试液, 同时补充相同温度的释放介质 6.0mL, 振摇至混悬后放回水浴振荡器中振荡, 取上述供试液用 HPLC 测定, 按外标法计算累积释放量, 在 pH7.4 的条件下, 体外释药 数据见表 1, 体外释药曲线见附图 1-5。

[0152] 表 1 不同理论载药量考察结果

[0153]

载药量	20%		25%		30%		35%		40%	
时间(天)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)
0.125	1.33	1.33	1.63	1.63	2.00	2.00	3.24	3.24	4.97	4.97
1	5.24	5.24	7.19	7.19	9.53	9.53	13.65	13.65	20.45	20.45
2	8.87	3.63	10.18	2.99	13.53	4.00	18.47	4.82	31.14	10.69
4	23.61	7.37	19.55	4.69	22.90	4.68	27.1	4.32	42.30	5.58
6	40.39	8.39	35.48	7.97	40.65	8.88	37.44	5.17	62.32	10.01
8	65.91	12.76	61.06	12.79	63.87	11.61	53.3	7.93	77.80	7.74
10	86.91	10.50	80.66	9.80	75.85	5.99	67.32	7.01	86.18	4.19
12	91.18	2.14	90.72	5.03	86.74	5.44	80.8	6.74	90.86	2.34
14	95.63	2.22	97.85	3.57	94.75	4.01	86.18	2.69	93.79	1.47
16	96.22	0.30	97.99	0.07	98.74	2.00	92.86	3.34	94.56	0.38
18							96.79	1.97		

[0154] 罗替戈汀微球 0.125 和 1 天的释放量与药物在体内的突释有一定的相关性,体外释放量高,药物在体内的突释高。

[0155] 由表 1 和图 1-5 可以看出,随着微球的载药量从 20% 增加至 40%,罗替戈汀 0.125 天的释放量从 1.33% 增加至 4.97%,1 天的累积释放量从 5.24% 增加至 20.45%,即微球在 0.125 天和 1 天两个时间点的药物释放明显增加。表 1 显示随着载药量的增加,罗替戈汀微球的体内突释将会增加。

[0156] 试验例 2 罗替戈汀微球的体内释放试验

[0157] 样品:实施例 3 微球

[0158] 血浆样品处理:加入 100 μ l 内标溶液(500ng/mL 地西洋),100 μ l 乙腈:水(75:25),100 μ l 1M Na_2CO_3 ,涡流混合 2min,加入 3ml 提取剂(正己烷:二氯甲烷:异丙醇 = 2:1:0.1),涡流 10min,离心 10min (3600rmin^{-1}),取上层有机相于另一试管中,压缩空气流下 35℃ 吹干,加入 100 μ l 乙腈:水(1mM 醋酸铵)(75:25)复溶。进样 10 μ l,记录色谱图。

[0159] 色谱条件:

[0160] 流动相(A):(1mM NH_4Ac)水(B):乙腈;梯度洗脱 0-0.8min:B70-90%,0.8-3.5min:B90-90%,3.5-3.6min:B90-70%,3.6-7.5min:B70-70%;流速:0.35ml/min;柱温:35℃;进样量:10 μ l。

[0161] 质谱条件:

[0162] 离子源:离子喷雾离子化源;离子喷射电压:5500V;温度:500℃;GS1:50psi;GS2:50psi;气帘气(CUR)压力:15psi;碰撞气(CAD)压力:8psi;正离子方式检测;扫描方式为多反应监测(MRM);罗替戈汀及地西洋的 DP 电压分别是 50 和 88V,CE 分别为 36V 和 47V,CXP 均为 10V,用于定量分析的离子反应分别是 316.2/147.1 (罗替戈汀)和 256.1/167.1

(地西洋)。

[0163] 工作曲线的制备

[0164] 取空白血浆 0.2ml, 加入罗替戈汀标准系列溶液 100 μ l, 内标 (500ng/mL 地西洋) 100 μ l, 制备成相当于血浆浓度为 0.05, 0.25, 1.00, 2.50, 5.00, 12.5ng/mL 的样品, 血浆样品按《中国药典》2005 年版二部中的“血浆样品分析法”操作, 建立标准曲线; 以待测物浓度为横坐标, 待测物与内标物的峰面积比值为纵坐标, 用加权 ($w = 1/x^2$) 最小二乘法进行回归运算, 求得的直线回归方程为标准曲线。

[0165] 试验方法:

[0166] 健康 beagle 犬 3 只, 一雌两雄, 体重 9-11kg, 自由进食, 自由饮水。取微球以罗替戈汀 5.5mg/kg 的剂量经犬肌肉注射给药, 于给药后按 0h 和 1h, 3h, 6h, 24h, 48h, 96h, 144h, 192h, 240h, 288h, 336h, 384h, 432h, 480h 经犬前肢静脉取血 3mL, 置肝素化试管中, 6000rpm 离心 10min, 分离血浆, -20°C 保存, 按上述分析方法进行测定, 体内释放见图 6。表 1 数据表明, 实施例 3 制备的微球, 在 0.125 天和 1 天的累积释放量分别为 2.00% 和 9.53%。从图 6 可以看出, 该微球在犬体内先有一个明显的突释, 然后血药浓度下降, 96 小时后, 血药浓度增加, 至 192 小时达到 $C_{\max}$ 。0.125 天和 1 天的血药浓度明显高于 $C_{\max}$, 说明由实施例 3 制备的微球存在明显的突释现象。

[0167] 实施例 6 单一 PLGA+ 硬脂酸制备微球 (理论载药量 20%)

[0168] 称取罗替戈汀 0.3104g 和 PLGA75254A1.1603g, 硬脂酸 0.0370g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0169] 实施例 7 单一 PLGA+ 硬脂酸制备微球 (理论载药量 25%)

[0170] 称取罗替戈汀 0.3712g 和 PLGA75254A1.0891g, 硬脂酸 0.0379g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0171] 实施例 8 单一 PLGA+ 硬脂酸制备微球 (理论载药量 30%)

[0172] 称取罗替戈汀 0.4522g 和 PLGA75254A1.0136g, 硬脂酸 0.0371g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0173] 实施例 9 单一 PLGA+ 硬脂酸制备微球 (理论载药量 35%)

[0174] 称取罗替戈汀 0.5258g 和 PLGA75254A0.9790g, 硬脂酸 0.0374g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0175] 实施例 10 单一 PLGA+ 硬脂酸制备微球 (理论载药量 40%)

[0176] 称取罗替戈汀 0.6083g 和 PLGA75254A0.8619g, 硬脂酸 0.0367g, 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0177] 试验例 3

[0178] 取实施例 6-10 微球, 按试验例 1 方法进行体外释放试验。体外释药数据见表 2, 体外释药曲线见附图 7-11。

[0179] 表 2 含硬脂酸的不同理论载药量考察结果

[0180]

载药量	20% (硬脂酸 2.5%)		25% (硬脂酸 2.5%)		30% (硬脂酸 2.5%)		35% (硬脂酸 2.5%)		40% (硬脂酸 2.5%)	
时间 (天)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)	累积释放量(%)	每天释放量(%)
0.125	0.51	0.51	0.64	0.64	0.84	0.84	2.24	2.24	3.58	3.58
1	2.84	2.84	3.19	3.19	3.35	3.35	6.27	6.27	10.29	10.29
2	5.77	2.93	6.24	3.05	6.64	3.28	10.49	4.22	25.14	14.85
4	17.02	5.63	14.34	4.05	16.12	4.74	20.12	4.82	39.27	7.07
6	35.39	9.19	30.99	8.33	31.00	7.44	33.44	6.66	55.68	8.21
8	60.97	12.79	53.52	11.27	58.82	13.91	53.3	10.00	72.89	8.61
10	81.24	10.14	75.23	10.86	74.63	7.91	67.32	7.01	82.34	4.73
12	89.75	4.26	86.24	5.51	85.60	5.48	82.68	7.68	89.51	3.59
14	92.45	1.35	90.95	2.36	92.50	3.45	88.53	2.93	92.97	1.73
16	95.29	1.42	94.64	1.85	96.63	2.06	92.49	1.98	95.26	1.15
18	97.65	1.18			98.20	0.79	95.28	1.40	96.34	0.54

[0181] 将表 2 数据和表 1 数据进行比较,加入硬脂酸后,载药量为 20%-40% 罗替戈汀微球,0.125 天的释放量从 1.33%-4.97% 降为 0.51%-3.58%,1 天的累积释放量从 5.24%-20.45% 降为 2.84%-10.29%,提示加入硬脂酸可以有效地降低突释效应。

[0182] 试验例 4 罗替戈汀微球的体内释放试验

[0183] 样品:实施例 8 微球

[0184] 按试验例 2 方法进行体内药动学试验。释放结果见图 6。从图 6 可以看出,加入硬脂酸后降低了突释效应,但同时 1-4 天的释药量低。

[0185] 实施例 11 含辛酸且单一 PLGA 制备微球

[0186] 称取罗替戈汀 0.4520g, PLGA75254A1.0119g 和辛酸 0.0371g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0187] 实施例 12 含木蜡酸且单一 PLGA 制备微球

[0188] 称取罗替戈汀 0.4489g, PLGA75254A1.0130g 和木蜡酸 0.0373g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0189] 试验例 5 加入含不同碳原子数脂肪酸对罗替戈汀微球释药的影响

[0190] 取实施例 11-12 微球,按试验例 1 方法进行体外释放试验。体外释放数据见表 3,体外释放曲线见图 12-13。

[0191] 表 3 含不同碳原子数脂肪酸罗替戈汀微球考察结果

[0192]

	7525 4A 2.5%辛酸 (C8)		7525 4A 2.5%木蜡酸 (C24)	
时间 (天)	累积释放量 (%)	每天释放量 (%)	累积释放量 (%)	每天释放量 (%)
0.125	1.01	1.01	1.14	1.14
1	2.84	2.84	4.02	4.02
2	4.35	1.51	6.25	2.23
4	11.91	3.78	13.23	3.49
6	32.64	10.36	27.50	7.14
8	59.65	13.51	52.89	12.70
10	71.05	5.70	74.47	10.79
12	86.32	7.64	90.87	8.20
14	92.34	3.01	94.66	1.90
16	94.65	1.16	96.48	0.91
18	96.58	0.96	99.82	1.67

[0193] 表 3 数据和表 1 (30% 载药量) 数据进行比较。相比于没有脂肪酸的罗替戈汀微球, 罗替戈汀微球中加入碳原子数为 8 的辛酸和碳原子数为 24 的木蜡酸后, 在 0.125 天的释放量 and 1 天的累积释放量分别从 2.00% 和 9.53% 降为 1.01%-1.14% 和 2.84%-4.02%, 说明均可有效降低突释。由表 2 (碳原子数为 18 的硬脂酸) 和表 3 结果可知碳原子数在 8-24 的脂肪酸均可有效降低突释。

[0194] 实施例 13 含 0.5% 硬脂酸和单一 PLGA 的微球

[0195] 称取罗替戈汀 0.4528g, PLGA75254A1.0432g 和硬脂酸 0.0078g (0.5%), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0196] 实施例 14 含 1% 硬脂酸和单一 PLGA 的微球

[0197] 称取罗替戈汀 0.4528g, PLGA75254A1.0362g 和硬脂酸 0.0158g (1%), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0198] 实施例 15 含 5% 硬脂酸和单一 PLGA 的微球

[0199] 称取罗替戈汀 0.4528g, PLGA75254A0.9751g 和硬脂酸 0.0758g (5%), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0200] 实施例 16 含 10% 硬脂酸和单一 PLGA 的微球

[0201] 称取罗替戈汀 0.4492g, PLGA75254A0.9028g 和硬脂酸 0.1532g (10%), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0202] 实施例 17 含 15% 硬脂酸和单一 PLGA 的微球

[0203] 称取罗替戈汀 0.4528g, PLGA75254A0.8261g 和硬脂酸 0.2258g (15%), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0204] 试验例 6

[0205] 取实施例 13-17 微球, 按试验例 1 方法进行体外释放试验。

[0206] 体外释药结果见表 4, 图 14-18。

[0207] 表 4 含不同含量硬脂酸的罗替戈汀微球考察结果

[0208]

时 间 (天)	0.5%硬脂酸		1%硬脂酸		5%硬脂酸		10%硬脂酸		15%硬脂酸	
	累积释 放 量 (%)	每天释 放 量 (%)	累积释 放 量 (%)	每天释 放 量 (%)	累积释 放 量 (%)	每天释 放 量 (%)	累积释 放 量 (%)	每天释 放 量 (%)	累积释 放 量 (%)	每天释 放 量 (%)
0.125	1.91	1.91	1.20	1.20	0.75	0.75	1.16	1.16	1.26	1.26
1	10.96	10.96	5.70	5.70	3.02	3.02	2.25	2.25	1.90	1.90
2	15.39	4.43	12.41	6.72	5.14	2.12	2.89	0.64	2.51	0.60
4	30.08	7.34	25.28	6.43	13.06	3.96	7.52	2.32	3.85	0.67
6	42.41	6.16	35.45	5.09	30.47	8.70	22.02	7.25	5.94	1.04
8	62.09	9.84	59.46	12.00	53.68	11.61	30.15	4.06	10.58	2.32
10	74.55	6.23	76.06	8.30	70.96	8.64	53.79	11.82	23.07	6.24
12	86.67	6.06	89.89	6.91	88.44	8.74	68.48	7.34	45.68	11.30
14	92.35	2.84	93.96	2.04	93.18	2.37	78.77	5.15	67.12	10.72
16	97.43	2.54	96.42	1.23	96.51	1.67	88.89	5.06	79.97	6.42
18			98.73	1.16			90.88	0.99	87.42	3.73
20							92.91	1.02	90.38	1.48

[0209] 比较表 4 和表 1 结果, 可以看出, 硬脂酸含量为 0.5% 时, 罗替戈汀在 0.125 天的释放量和 1 天的累积释放量为 1.91% 和 10.96%, 与不含硬脂酸的实施例 3 微球比较无明显变化, 说明加入的硬脂酸的量小于或等于 0.5% 时无明显降低突释效果; 当硬脂酸含量大于 0.5%, 如为 1-15% 时, 罗替戈汀 0.125 天的释放量和 1 天的累积释放量降低为 0.75%-1.26% 之间和 1.90%-5.70% 之间, 可有效降低药物的突释。表 4 数据和图 14-18 还显示, 随着硬脂酸含量的增加, 药物的释放随之延缓。

[0210] 试验例 7 PLGA50502.5A 制备微球体内试验

[0211] 按实施例 3 的方法, 用 PLGA50502.5A 替换实施例 3 中的 PLGA75254A 其它条件不变, 制备微球, 体内试验方法同试验例 2 方法, 结果见图 19。

[0212] 由图 19 可以看出, PLGA50502.5A 微球前期释药速度较快, 释药周期较短。

[0213] 实施例 18 两种不同分子量 PLGA 组合 (95:5) 的罗替戈汀微球

[0214] 称取罗替戈汀 0.4504g 和 PLGA75254A 0.9973g, PLGA50502.5A 0.0521g (重量比 95:5), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0215] 实施例 19 两种不同分子量 PLGA 组合 (50:50) 的罗替戈汀微球

[0216] 称取罗替戈汀 0.4489g 和 PLGA75254A 0.5261g, PLGA50502.5A 0.5256g (重量比 50:50), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0217] 实施例 20 两种不同分子量 PLGA 组合 (5:95) 的罗替戈汀微球

[0218] 称取罗替戈汀 0.4508g 和 PLGA75254A 0.0519g, PLGA50502.5A 0.9968g (重量比 5:95), 按实施例 1 的方法制备, 即得罗替戈汀微球。

[0219] 试验例 8 不同重量比高分子组合对微球释药的影响

[0220] 取实施例 18-20 微球,按试验例 1 方法进行体外释放试验。体外释药结果见表 5,图 20-22。

[0221] 表 5 两种不同分子量 PLGA 组合制备微球体外释药数据

[0222]

	PLGA7525 4A : PLGA 5050 2.5A=95:5		PLGA7525 4A: PLGA 5050 2.5A=50:50		PLGA 7525 4A: PLGA 5050 2.5A=5:95	
时 间 (天)	累 积 释 放 量 (%)	每 天 释 放 量 (%)	累 积 释 放 量 (%)	每 天 释 放 量 (%)	累 积 释 放 量 (%)	每 天 释 放 量 (%)
0.125	2.22	2.22	2.58	2.58	2.90	2.90
1	9.10	9.10	12.32	12.32	16.12	16.12
2	15.72	6.62	23.86	11.54	29.13	13.02
4	29.36	6.82	45.44	10.79	53.34	12.11
6	52.30	11.47	63.26	8.91	73.25	9.95
8	64.32	6.01	74.28	5.51	89.49	8.12
10	75.29	5.49	82.98	4.35	95.26	2.89
12	86.16	5.44	91.44	4.23	97.31	1.02
14	92.51	3.17	97.26	2.91	99.30	0.99
16	95.96	1.73	99.23	0.99		
18	98.29	1.16				

[0223] 由表 5 和图 20-22 可以看出,当微球内 PLGA50502.5A 含量从 5% 增加到 95% 时,微球 1-4 天的释药量增加,其中罗替戈汀 1 天累积释放量从 9.10% 增加到 16.12%,4 天累积释放量从 29.36% 增加到 53.34%;当两种不同分子量的 PLGA 重量比 (PLGA75254A:PLGA50502.5A) 为 50:50 时,与表 1 实施例 3 数据相比,1-4 天的药物释放量增加,其中罗替戈汀 1 天累积释放量从 9.53% 增加到 12.32%,4 天累积释放量从 22.90% 增加到 45.44%,同时释放周期平稳。

[0224] 实施例 21 含硬脂酸 (1%) 且两种不同分子量 PLGA 组合 (50:50) 的罗替戈汀微球

[0225] 称取罗替戈汀 0.4507g, PLGA75254A0.5170g 及 PLGA50502.5A0.5177g (重量比 50:50) 和硬脂酸 0.0155g (1%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0226] 实施例 22 含硬脂酸 (2.5%) 且两种不同分子量 PLGA 组合 (50:50) 的微球

[0227] 称取罗替戈汀 0.4491g, PLGA75254A0.5060g 及 PLGA50502.5A0.5055g (重量比 50:50) 和硬脂酸 0.0371g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0228] 实施例 23 含硬脂酸 (7.5%) 且两种不同分子量 PLGA 组合 (50:50) 的微球

[0229] 称取罗替戈汀 0.4510g, PLGA75254A0.4680g 及 PLGA50502.5A0.4701g (重量比 50:50) 和硬脂酸 0.1119g (7.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0230] 实施例 24 含硬脂酸(10%)且两种不同分子量 PLGA 组合(50:50)的微球

[0231] 称取罗替戈汀 0.4503g, PLGA75254A0.4479g 及 PLGA50502.5A0.4501g (重量比 50:50)和硬脂酸 0.1520g (10%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0232] 实施例 25 含辛酸(2.5%)且两种不同分子量 PLGA 组合(50:50)的微球

[0233] 称取罗替戈汀 0.4490g, PLGA75254A0.5101g 及 PLGA50502.5A0.5091g (重量比 50:50)和辛酸 0.0380g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0234] 实施例 26 含木蜡酸(2.5%)且两种不同分子量 PLGA 组合(50:50)的微球

[0235] 称取罗替戈汀 0.4520g, PLGA75254A0.5055g 及 PLGA50502.5A0.5062g (重量比 50:50)和木蜡酸 0.0379g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0236] 实施例 27 含硬脂酸(2.5%)且两种不同分子量 PLGA 组合(95:5)的微球

[0237] 称取罗替戈汀 0.4507g, PLGA75254A0.9621g 及 PLGA50502.5A0.0505g (重量比 95:5)和硬脂酸 0.0369g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0238] 实施例 28 含硬脂酸(2.5%)且两种不同分子量 PLGA 组合(5:95)的微球

[0239] 称取罗替戈汀 0.4514g, PLGA75254A0.0501g 及 PLGA50502.5A0.9610g (重量比 5:95)和硬脂酸 0.0370g (2.5%),按实施例 1 的方法制备,即得罗替戈汀微球。

[0240] 试验例 9 含不同含量硬脂酸且不同分子量 PLGA 组合的罗替戈汀微球体外试验

[0241] 取实施例 21-24 微球,体外释放试验方法同试验例 1,结果见表 6 及图 23-26。

[0242] 表 6 含不同含量硬脂酸且两种不同分子量 PLGA 组合微球体外释药数据

[0243]

	7525 4A : 5050 2.5A =50:50 (1%硬脂酸)		7525 4A : 5050 2.5A =50:50 (2.5%硬脂酸)		7525 4A : 5050 2.5A =50:50 (7.5%硬脂酸)		7525 4A : 5050 2.5A =50:50 (10%硬脂酸)	
时间(天)	累积释放 量 (%)	每天释放 量 (%)	累积释放 量 (%)	每天释放 量 (%)	累积释放 量 (%)	每天释放 量 (%)	累积释放 量 (%)	每天释放 量 (%)
0.125	1.96	1.96	1.02	1.02	0.91	0.91	1.13	1.13
1	9.19	9.19	6.32	6.32	5.18	5.18	2.87	2.87
2	22.80	13.61	17.78	11.46	11.46	6.28	5.78	2.91
4	41.53	9.36	39.17	10.69	31.83	10.18	11.24	2.73
6	65.49	11.98	60.00	10.42	53.15	10.66	24.45	6.61
8	77.74	6.12	75.37	7.68	70.41	8.63	50.47	13.01
10	89.90	6.08	85.71	5.17	81.12	5.36	67.76	8.65
12	93.04	1.57	92.61	3.45	88.77	3.83	77.49	4.86
14	97.38	2.17	96.14	1.77	92.85	2.04	84.64	3.58
16	99.56	1.09	99.22	1.54	96.26	1.70	89.79	2.57
18							93.67	1.94
20							95.82	1.08

[0244] 将表 6 及图 23-26 与表 5 实施例 19 结果比较,可以看出,当两种分子量 PLGA75254A 与 50502.5A 的组合重量比为 50:50,微球中加入含量为 2.5-7.5% 的硬脂酸时,突释明显降低,累积药物释放曲线更为接近线性。

[0245] 试验例 10 含不同分子量的脂肪酸且不同分子量 PLGA 组合的罗替戈汀微球体外试验

[0246] 取实施例 22、25、26 微球,体外释放试验方法同试验例 1,结果见表 7 及图 24、27、28。

[0247] 表 7 含不同分子量的脂肪酸且不同分子量 PLGA 组合的微球体外释药数据

[0248]

时 间 (天)	7525 4A : 5050 2.5A=50:50 (2.5%辛酸)		7525 4A : 5050 2.5A=50:50 (2.5%硬脂酸)		7525 4A : 5050 2.5A=50:50 (2.5%木蜡酸)	
	累 积 释 放 量 (%)	每天释放量 (%)	累 积 释 放 量 (%)	每天释放量 (%)	累 积 释 放 量 (%)	每天释放量 (%)
0.125	0.92	0.92	1.02	1.02	1.13	1.13
1	8.27	8.27	6.32	6.32	7.48	7.48
2	21.86	13.59	17.78	11.46	15.66	8.18
4	37.41	7.77	39.17	10.69	29.35	6.85
6	53.26	7.93	60.00	10.42	48.02	9.33
8	67.35	7.04	75.37	7.68	70.91	11.45
10	82.98	7.81	85.71	5.17	84.08	6.59
12	91.44	4.23	92.61	3.45	91.22	3.57
14	94.26	1.41	96.14	1.77	95.54	2.16
16	97.16	1.45	99.22	1.54	97.49	0.98

[0249] 将表 7 和图 24、27、28 与表 5 实施例 19 结果比较,可以看出在处方中加入含量为 2.5% 的辛酸、硬脂酸和木蜡酸时,均可降低突释,药物从微球中的释放曲线趋于线性,结果提示:碳原子数在 8-24 的脂肪酸均可以达到药物释放平稳的需求。

[0250] 试验例 11 含硬脂酸(2.5%)且不同分子量 PLGA 以不同重量比组合的罗替戈汀微球体外试验

[0251] 取实施例 22、27、28 微球,体外释放试验方法同试验例 1,结果见表 8 及图 24、29、30。

[0252] 表 8 含硬脂酸且不同分子量 PLGA 以不同重量比组合的微球体外释药数据

[0253]

时 间 (天)	7525 4A : 5050 2.5A=50:50 (2.5%硬脂酸)		7525 4A : 5050 2.5A=95:5 (2.5%硬脂酸)		7525 4A : 5050 2.5A=5:95 (2.5%硬脂酸)	
	累积释放量(%)	每天释放 量 (%)	累积释放量 (%)	每天释放 量 (%)	累积释放量 (%)	每天释放 量 (%)
0.125	1.02	1.02	0.96	0.96	1.24	1.24
1	6.32	6.32	5.19	5.19	11.18	11.18
2	17.78	11.46	10.46	5.27	24.13	12.95
4	39.17	10.69	25.47	7.50	50.45	13.16
6	60.00	10.42	44.25	9.39	70.25	9.90
8	75.37	7.68	66.29	11.02	84.49	7.12
10	85.71	5.17	79.25	6.48	93.26	4.39
12	92.61	3.45	88.19	4.47	96.10	1.42
14	96.14	1.77	94.51	3.16	99.28	1.59
16	99.22	1.54	98.80	2.14		

[0254] 从表 8 和图 29、30 可以看出,当硬脂酸含量为 2.5%,两种分子量 PLGA75254A 与 50502.5A 的重量比为 95:5 时,1-4 天的药物释放量偏低,而重量比为 5:95 时,1-4 天的药物释放量偏高,且到第 10 天时累积释放已达 93.26%,释放周期短;两种分子量 PLGA75254A 与 50502.5A 的重量比为 50:50 时,药物释放相对平稳,可持续释放 14 天。试验例 12 含硬脂酸(2.5%)且 PLGA75254A 与 PLGA50502.5A 按不同重量比混合的微球的体内试验

[0255] 将实施例 8 中的 PLGA 换成 PLGA75254A 和 PLGA50502.5A 不同比例(90:10,80:20,70:30,50:50)制备微球,体内释放试验方法同试验例 2,结果见图 31。

[0256] 由体内释放(图 31)可以看出,两种不同分子量 PLGA 按不同重量比混合后,随着 PLGA50502.5A 含量的增加,微球 1-4 天的释药量增加,体内释药曲线趋于平稳,当两种分子量 PLGA 重量比为 50:50 时,体内释药曲线平稳且无明显突释效应。

[0257] 以上研究结果表明,两种不同分子量的 PLGA 按不同重量比混合后可有效弥补单一 PLGA 的缺点,即分子量 15000-30000 的 PLGA (PLGA2.5A)可提高微球 1-4 天的释药量,而分子量 42000-75000 的 PLGA (PLGA4A)能够保证药物的释药周期,从而获得体内释药平稳的微球。

[0258] 试验例 13 含 2.5%硬脂酸且 PLGA75255A 和 PLGA50502.5A 按不同重量比混合的微球的体外试验

[0259] 将实施例 8 中的 PLGA 换成 PLGA (75255A)和 PLGA (50502.5A)不同比例混合(90:10,80:20,70:30)制备微球,体外释药试验方法同试验例 1,体外释药数据见表 9。表 9 不同分子量的 75255A 和 50502.5A 组合(含硬脂酸)制备微球体外释药数据

[0260]

时间/天	7525 5A:5050 2.5A =90:10 (2.5%硬脂酸)		7525 5A:5050 2.5A =80:20 (2.5%硬脂酸)		7525 5A:5050 2.5A =70:30 (2.5%硬脂酸)	
	累积释放量 (%)	每天释放量 (%)	累积释放量 (%)	每天释放量 (%)	累积释放量 (%)	每天释放量 (%)
0.125	1.44	1.44	1.53	1.53	1.61	1.61
1	4.28	4.28	6.23	6.23	7.64	7.64
2	8.73	4.45	11.70	5.47	15.74	7.09
4	24.29	7.78	28.96	8.63	30.21	7.74
6	42.41	9.06	43.30	7.17	47.89	8.84
8	63.49	10.54	65.68	11.19	63.17	7.64
10	75.38	5.95	74.35	4.33	72.48	4.66
12	84.65	4.64	80.81	3.23	81.97	4.75
14	90.45	2.90	90.57	4.88	89.30	3.66
16	94.83	2.19	95.78	2.61	92.56	1.63
18	97.87	1.52	98.21	1.22	94.65	1.05
20					95.81	0.58

[0261] 由表 9 可以看出,PLGA(75255A) 和 PLGA(50502. 5A) 以不同重量比混合后,制备的微球的释药特性与 PLGA(75254A) 和 PLGA(50502. 5A) 制备的微球的释药特性相似,随微球内 PLGA(50502. 5A) 含量的增加,微球 1-4 天释药量随之增加,其中,当 75255A:50502. 5A 重量比从 90:10 变化到 70:30 时,1 天的累积释放量从 4. 28%增加到 7. 64%,4 天的累积释放量从 24. 29%增加到 30. 21%。由于微球中含有 2. 5%的硬脂酸,微球 0. 125 和 1 天的药物释放量较小,表明该微球的体内突释小。

[0262] 试验例 14 罗替戈汀微球体外体内相关性试验

[0263] 以实施例 22 的微球体外累积释放数据和体内释药数据作相关性图,见图 32(线性方程为 $y = 1.2137x - 3.7464$, $r = 0.9943$)。由图 32 可以看出,罗替戈汀微球体外药物释放时间与体内吸收百分率具有较好相关性,表明选择的体外释放条件进行微球体外释放的评价可用于预测微球体内释药情况。

[0264] 试验列 15PLGA 分子量的测定

[0265] 仪器与试剂

[0266] Agilent1100 型高效液相色谱仪(包括四元泵、柱温箱、自动进样器、RID 检测器、HP-ChemStation 带 GPC 软件)、色谱柱: **Styragel**[®] HT3(7. 8x300mm, 10 μ m、分子量范围:500-30000, **Styragel**[®] 6E(7. 8x300mm, 10 μ m、分子量范围:5000-600000)、四氢呋喃(色谱纯, SK CHEMICAL, G6EE3H)、聚苯乙烯分子量标准品(Fluka,1226627) 测定样品:PLGA75255A, PLGA75254A, PLGA75252. 5A(Lakeshore Biomaterials 公司)

[0267] 样品分子量的测定采用分子排阻色谱法。因高分子 PLGA 为脂溶性的,且无紫外吸收,故采用四氢呋喃为溶剂及流动相,示差折光检测器进行检测;因高分子 PLGA 分子量 (M_w) 约为 50000,选择的色谱柱的分子量范围应包含此范围,并尽可能使所测样品分子量分布范围处于中间位置,因此,选择 **Styragel**[®] HT3(7. 8x300mm, 10 μ m, 分子量范围:500-30000) 色谱柱与 **Styragel**[®] 6E(7. 8x300mm, 10 μ m、分子量范围:5000-600000) 色谱柱串联使用;因 PLGA 的性质与聚苯乙烯类似,故选择的是 Fluka 公司提供的包含样品分子

量范围的聚苯乙烯混标标准品（分子量范围：500-2500000）。

[0268] 测定方法

[0269] 取测定样品适量，加流动相制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液，振摇，作为供试品溶液。另取聚苯乙烯分子量标准品 1 套，（3 瓶，每瓶为含 4 种标准分子量的混标），加流动相制成 1.0mg/ml 的溶液，作为对照品溶液。照分子排阻色谱法（中国药典 2005 版二部附录 VH）测定，采用凝胶色谱柱，以四氢呋喃为流动相，柱温：30℃，流速为 1.0ml/min，示差折光检测器；检测器温度 35℃。取乙腈适量，用流动相稀释 500 倍，取稀释后溶液 20 μl，注入液相色谱仪，记录色谱图，理论板数按乙腈峰计不少于 10000。

[0270] 取上述对照品溶液各 20 μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，由 GPC 软件计算回归方程。取供试品溶液 20 μl，同法测定，用 GPC 软件算出供试品的重均分子量、数均分子量及分子量分布。测定结果，如表 10、11、12。

[0271] 表 10PLGA 分子量测定结果

[0272]

批号	PLGA 5050 2.5A (kDa)	PLGA 7525 4A (kDa)	PLGA 7525 5A (kDa)
1	24	49	67
2	23	53	66
3	23	51	67

[0273] Lakeshore Biomaterials 公司 PLGA 检验报告，结果见表 11，

[0274] 表 11PLGA 分子量检验报告

[0275]

批号	PLGA 5050 2.5A (kDa)	PLGA 7525 4A (kDa)	PLGA 7525 5A (kDa)
1	26	51	67
2	26	54	68
3	28	42	72

18

[0276] 表 12PLGA 分子量分布

[0277]

PLGA	分子量分布
PLGA 5050 2.5A	15000-35000
PLGA 7525 4A	42000-58000
PLGA 7525 5A	55000-75000

[0278] 本发明的某些 PLGA 分子量见表 12。

[0279] 试验例 16 批间一致性

[0280] 按实施例 3、8、11、12、14、16 的方法分别制备 5 批微球，按试验例 1 方法进行体外释放实验，实施例 3 制备的 5 批微球体外释药曲线见图 33。

[0281] 实施例 8 制备的 5 批微球体外释药曲线见图 34。

[0282] 实施例 14 制备的 5 批微球体外释药曲线见图 35。

[0283] 实施例 16 制备的 5 批微球体外释药曲线见图 36。

[0284] 实施例 11 制备的 5 批微球体外释药曲线见图 37。

[0285] 实施例 12 制备的 5 批微球体外释药曲线见图 38。

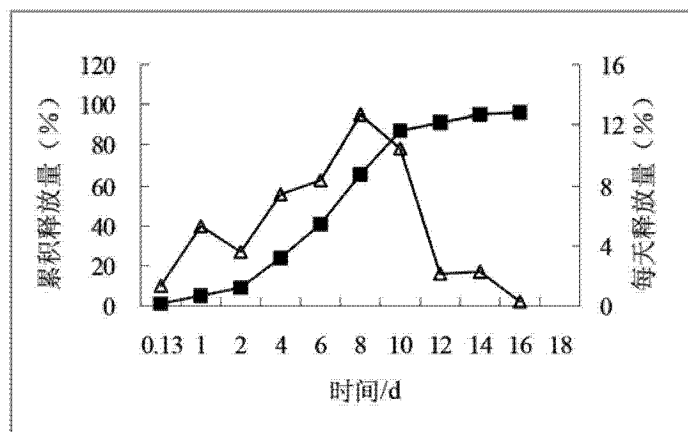


图 1

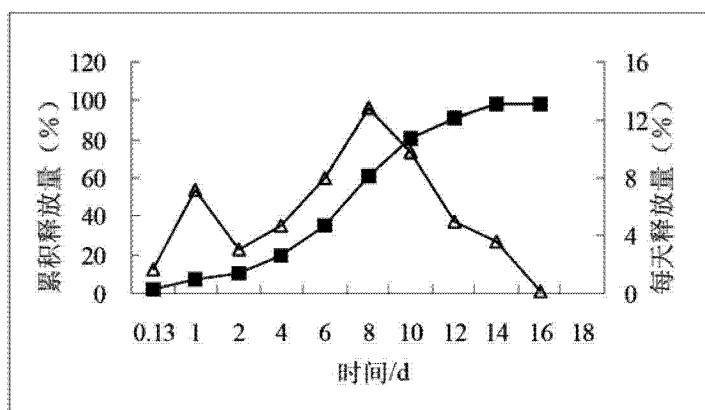


图 2

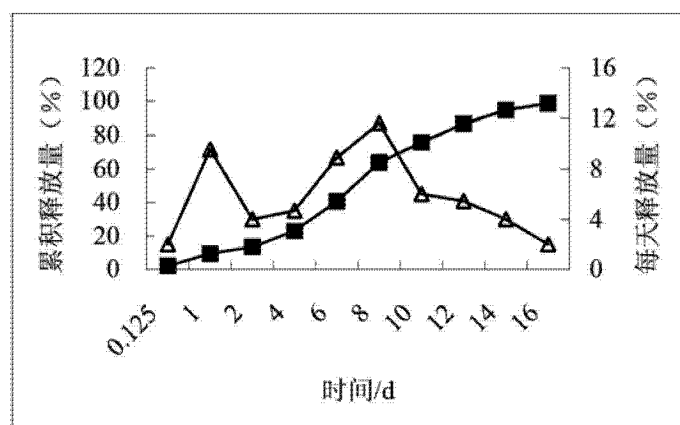


图 3

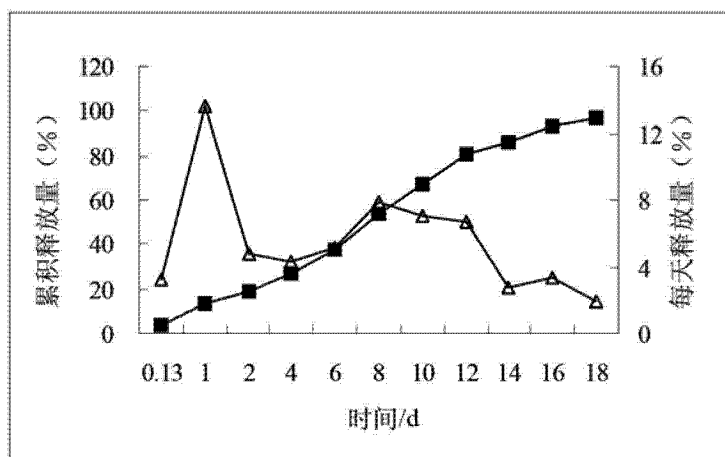


图 4

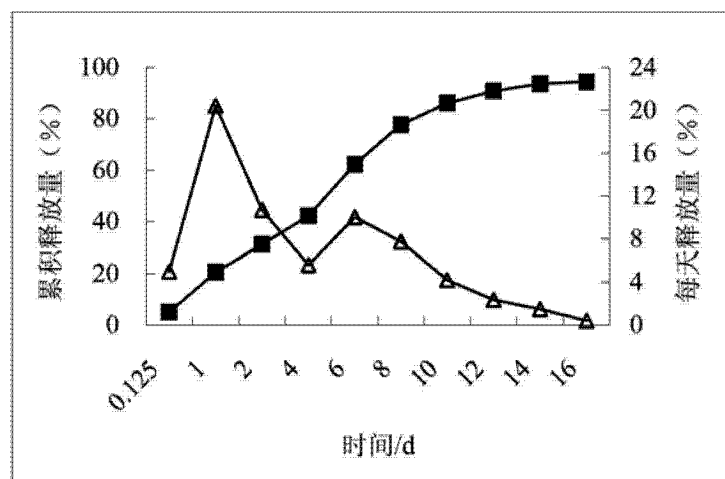


图 5

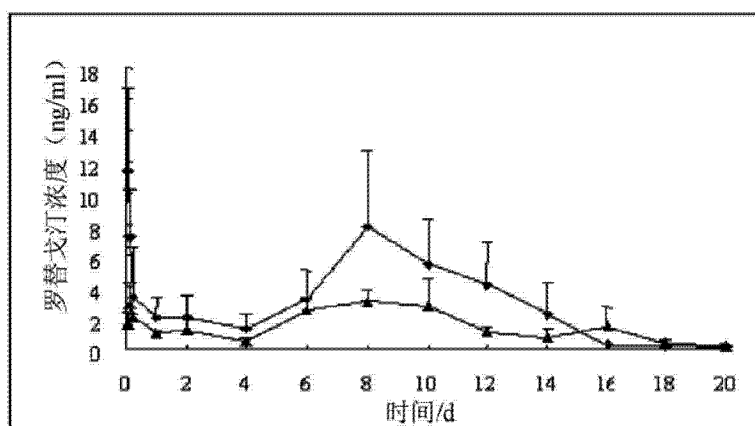


图 6

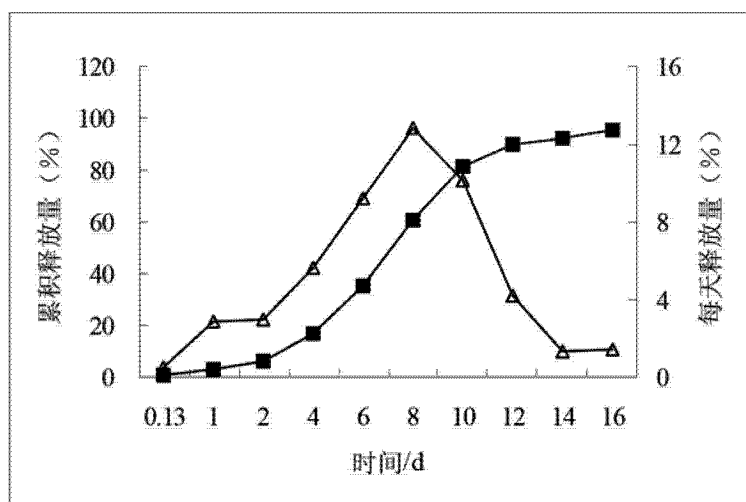


图 7

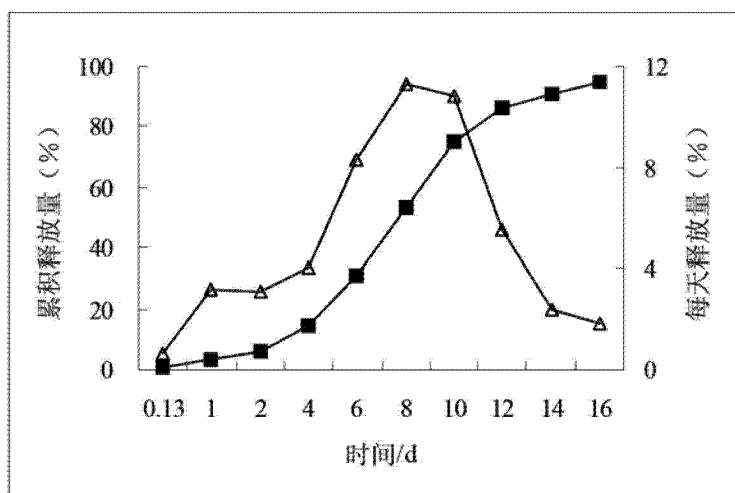


图 8

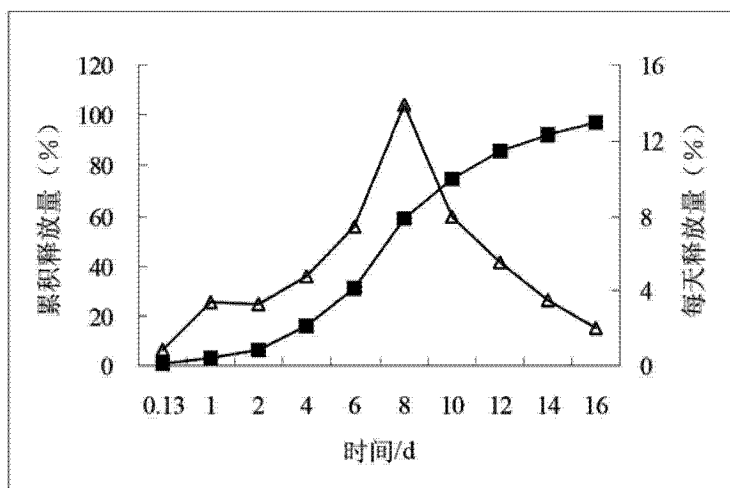


图 9

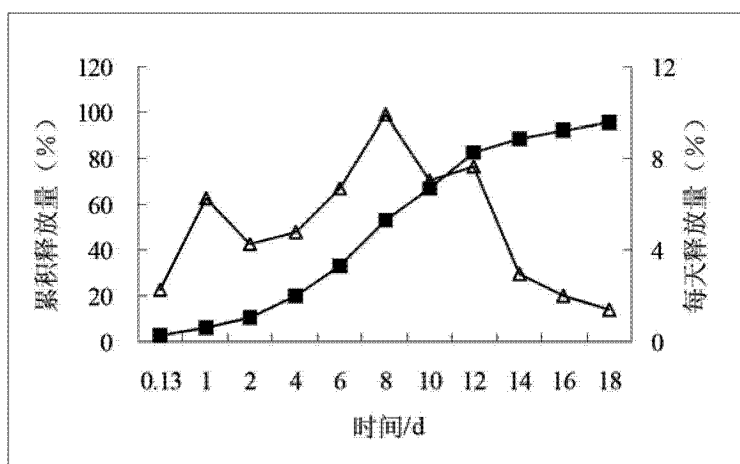


图 10

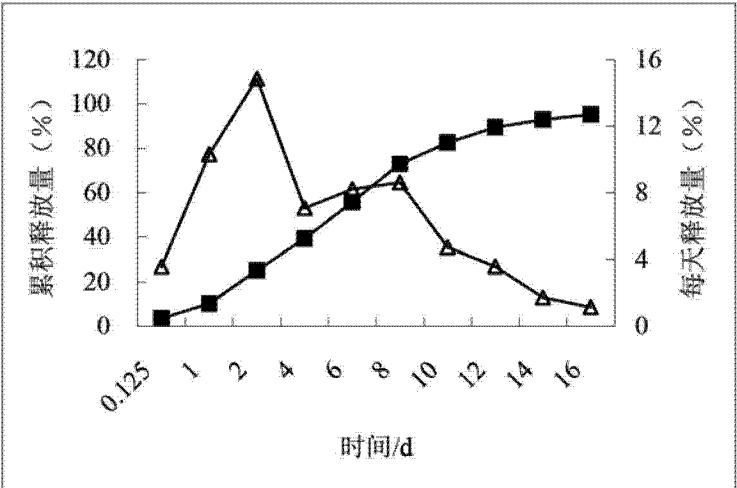


图 11

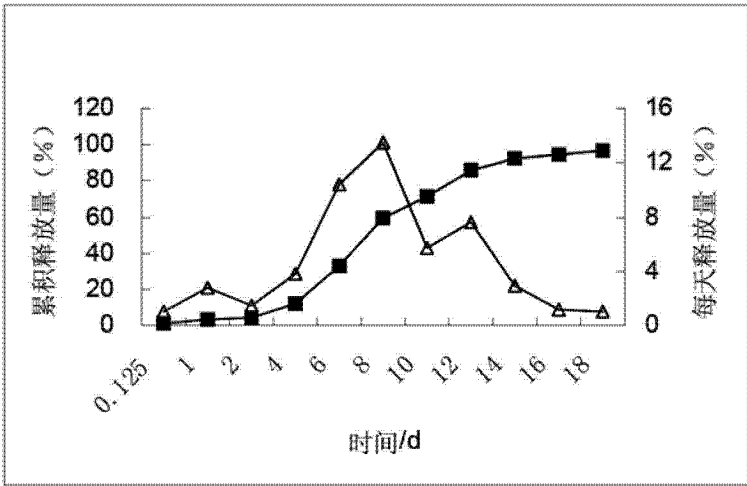


图 12

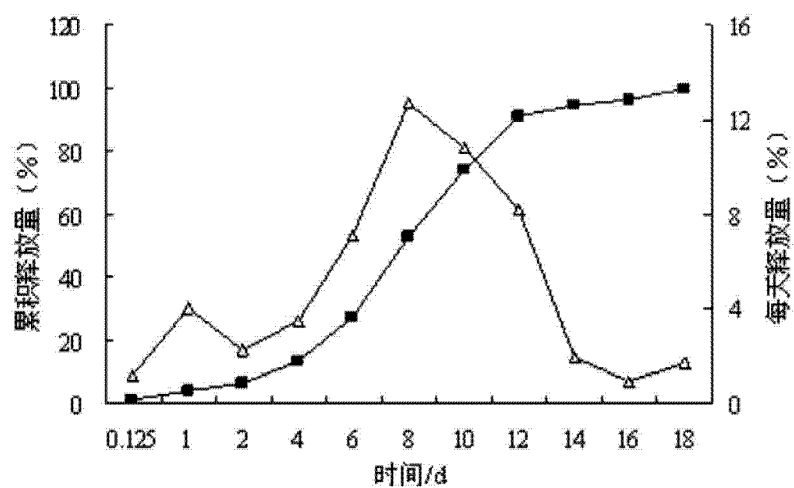


图 13

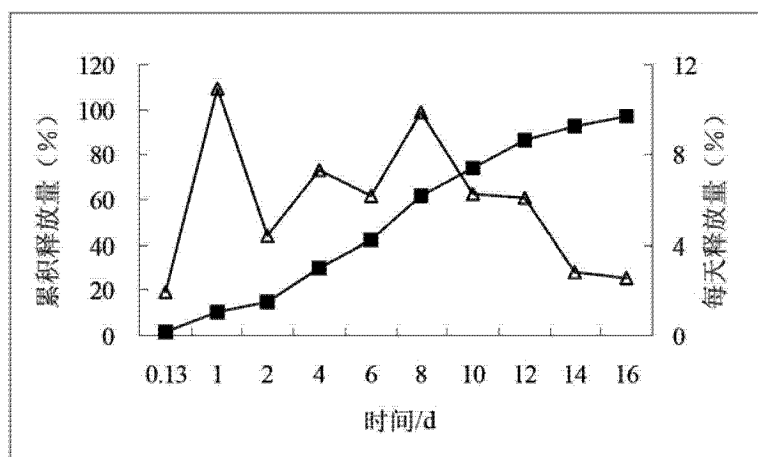


图 14

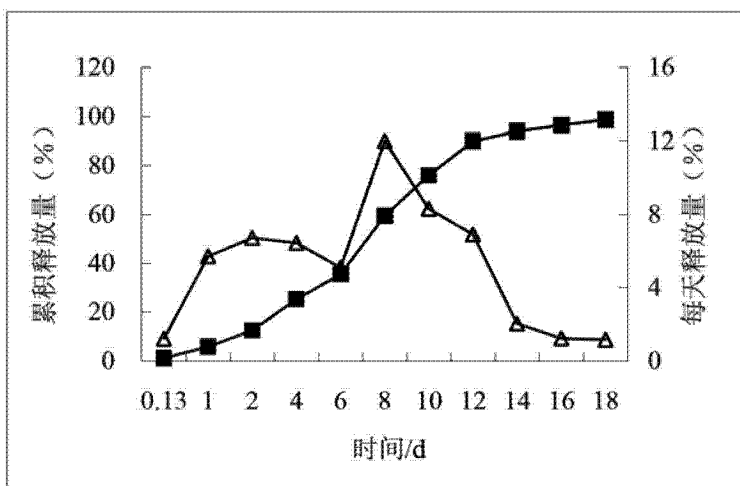


图 15

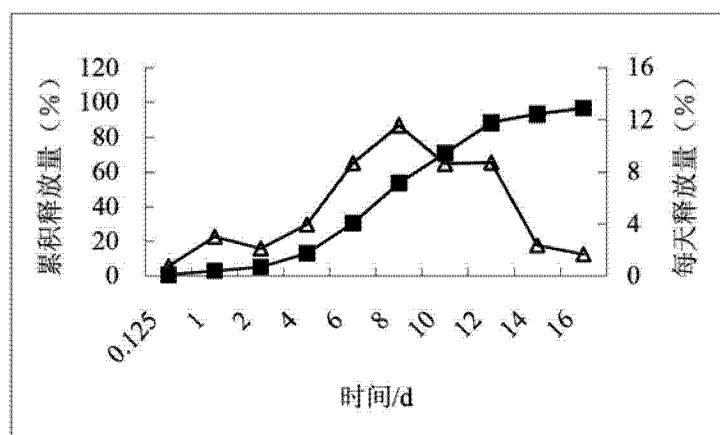


图 16

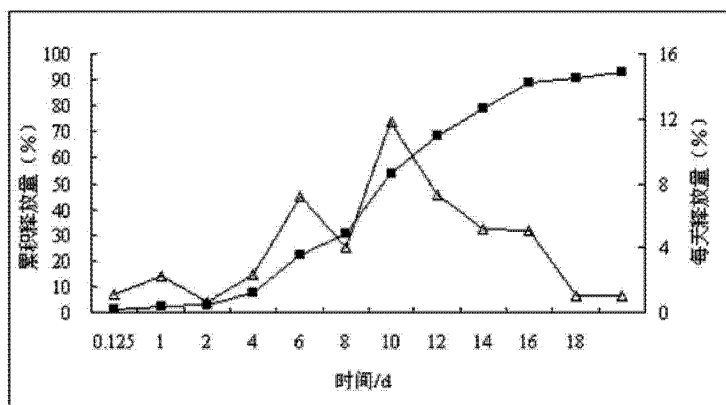


图 17

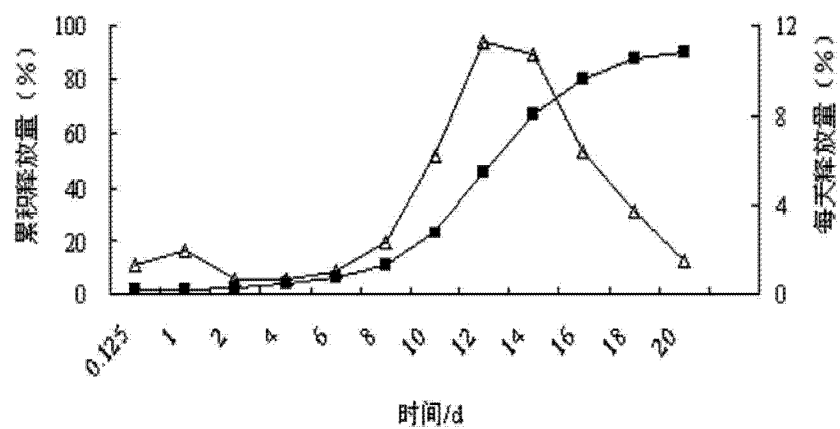


图 18

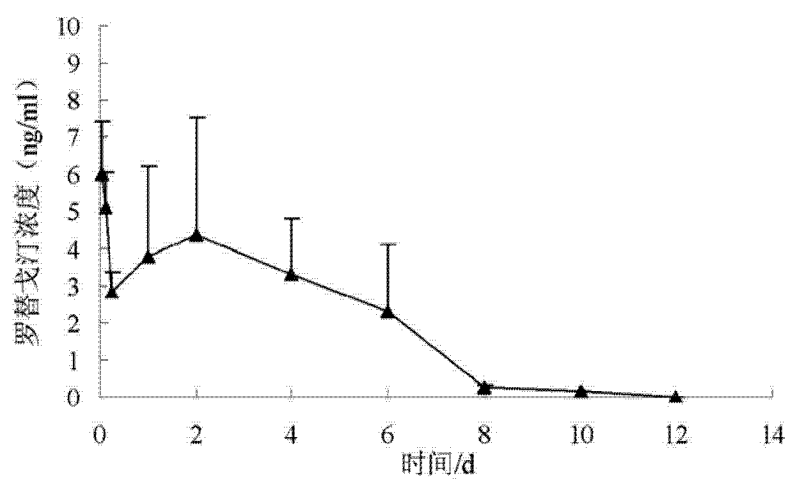


图 19

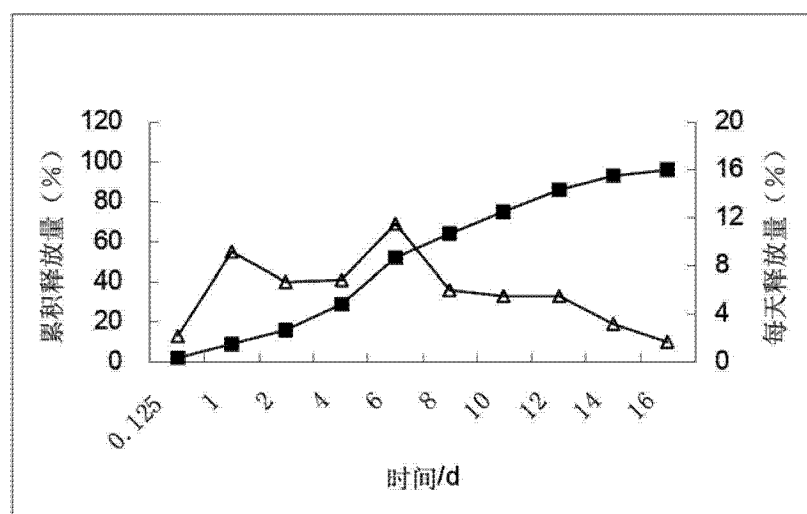


图 20

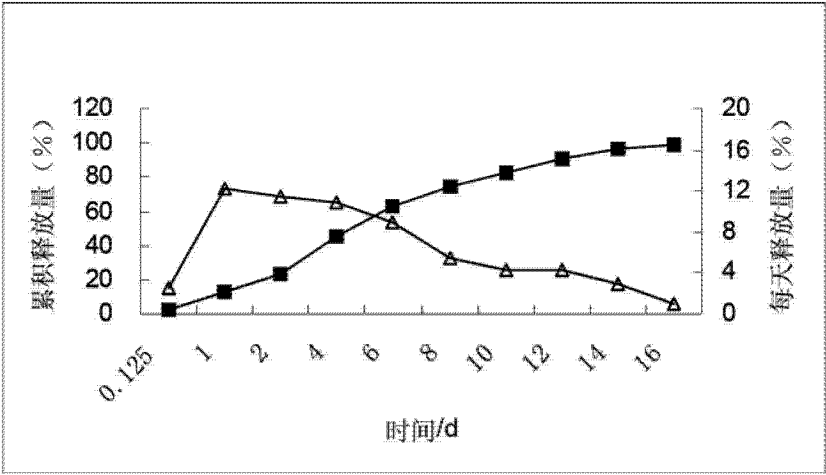


图 21

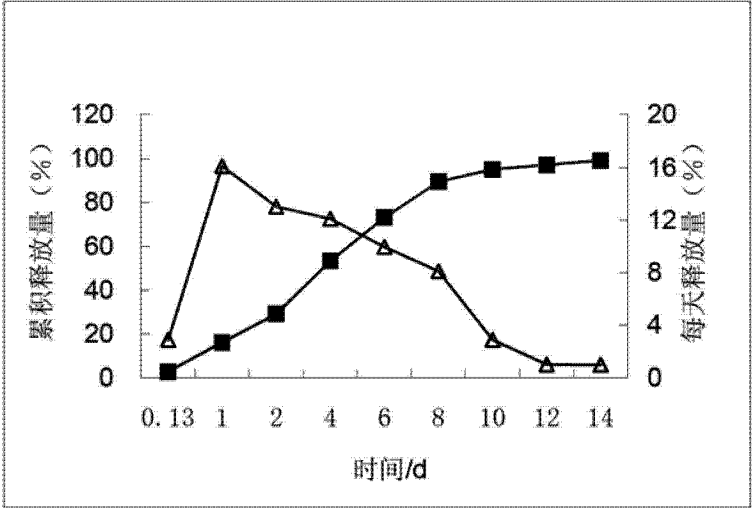


图 22

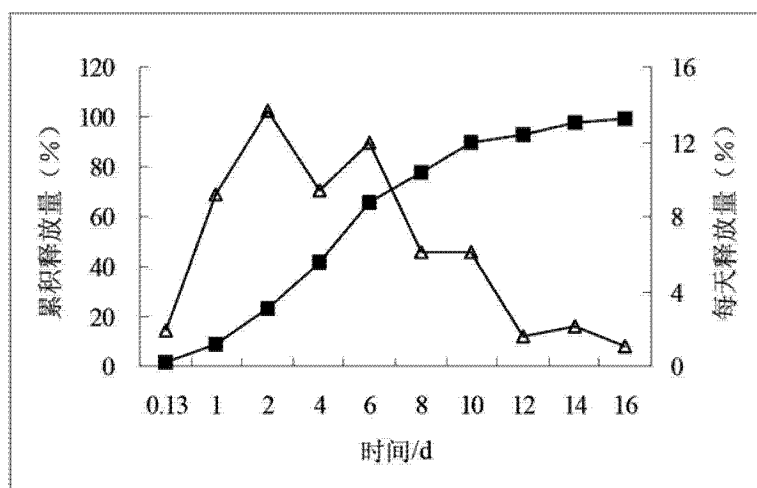


图 23

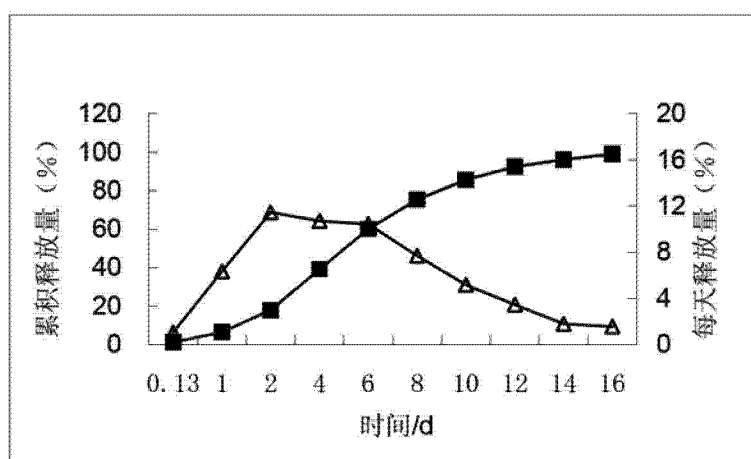


图 24

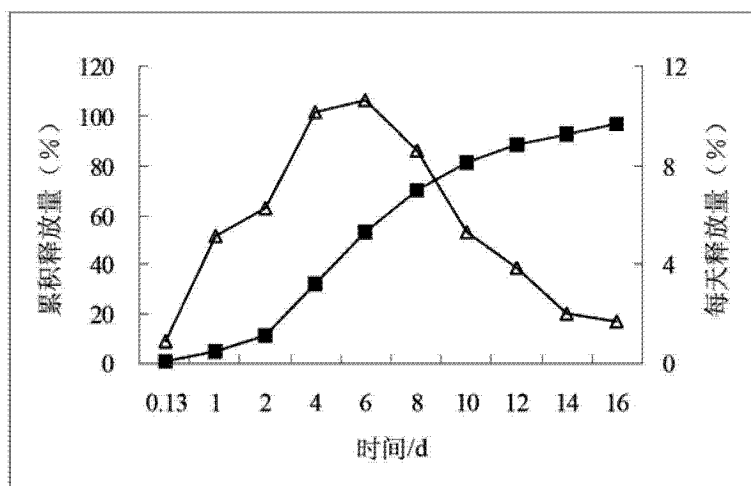


图 25

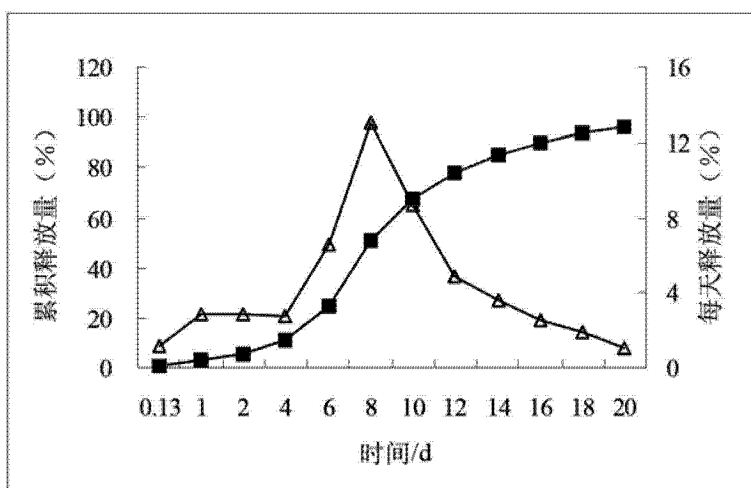


图 26

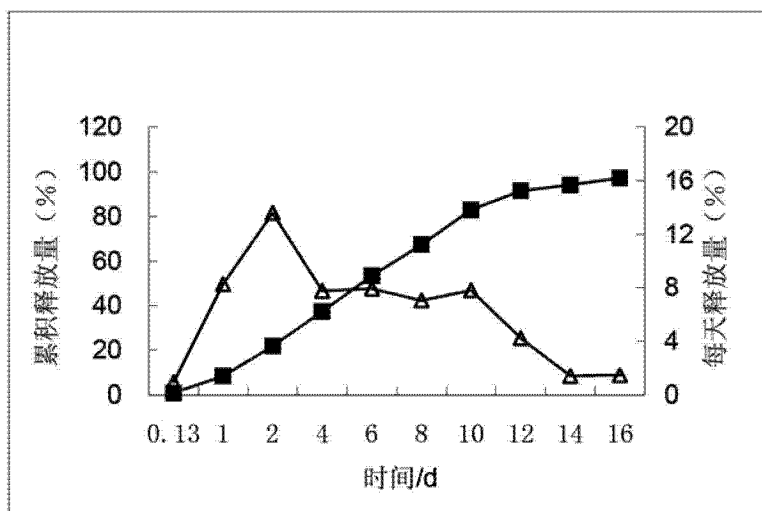


图 27

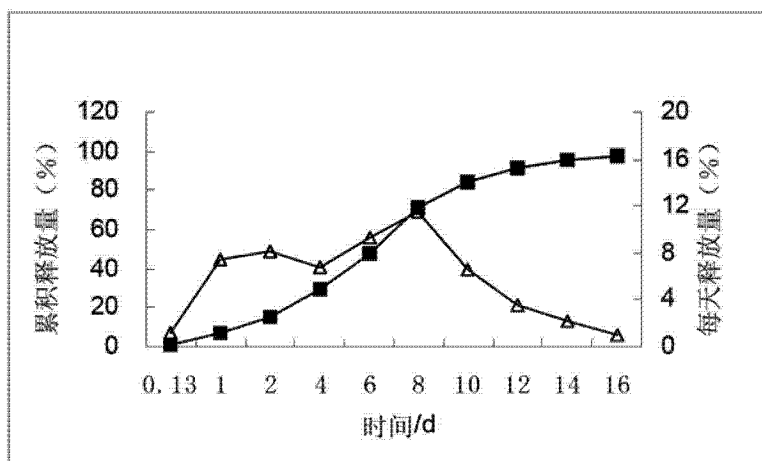


图 28

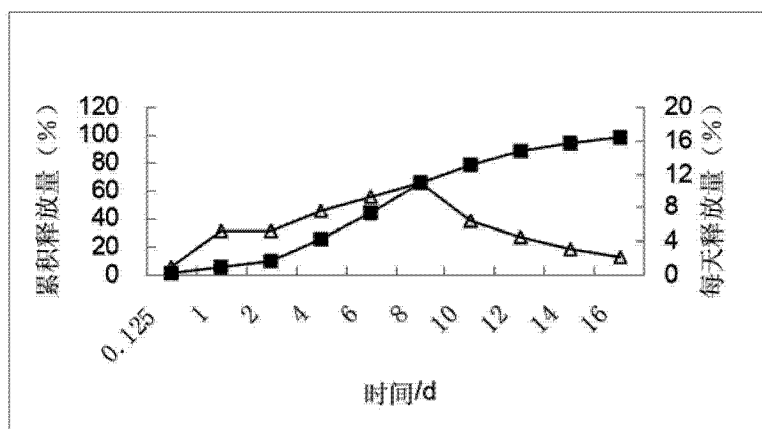


图 29

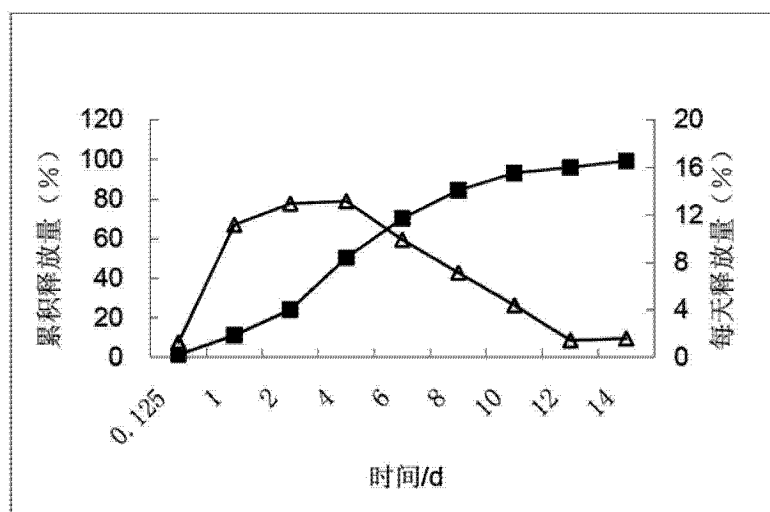


图 30

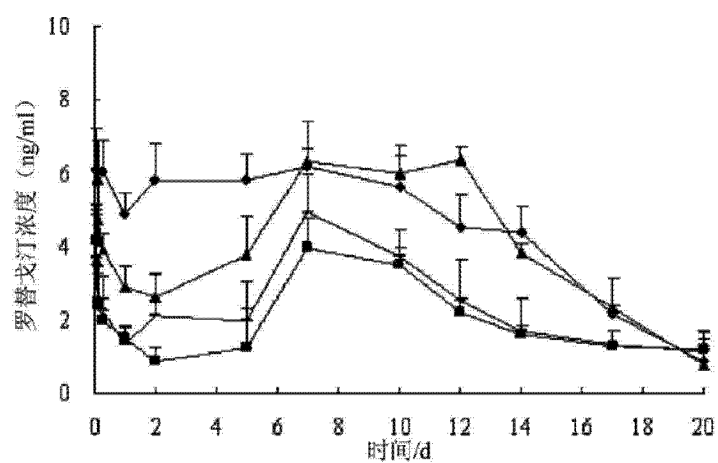


图 31

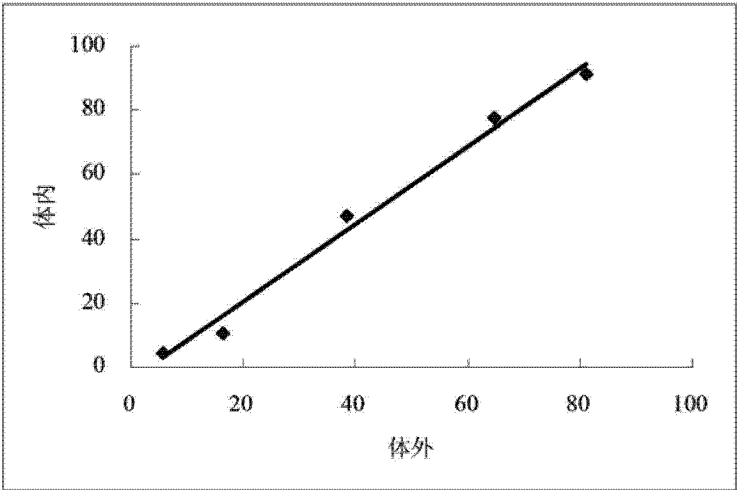


图 32

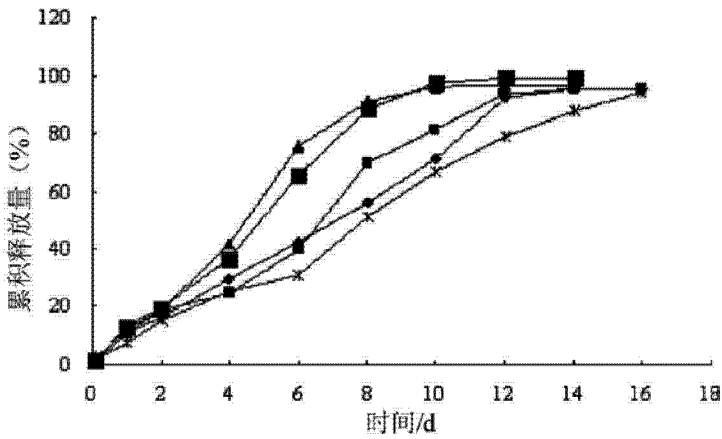


图 33

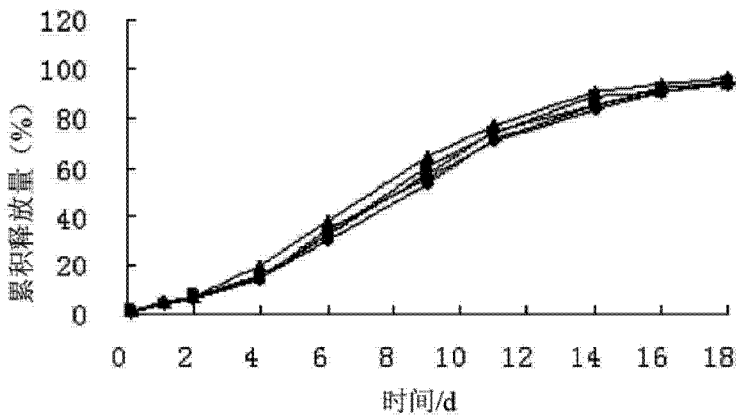


图 34

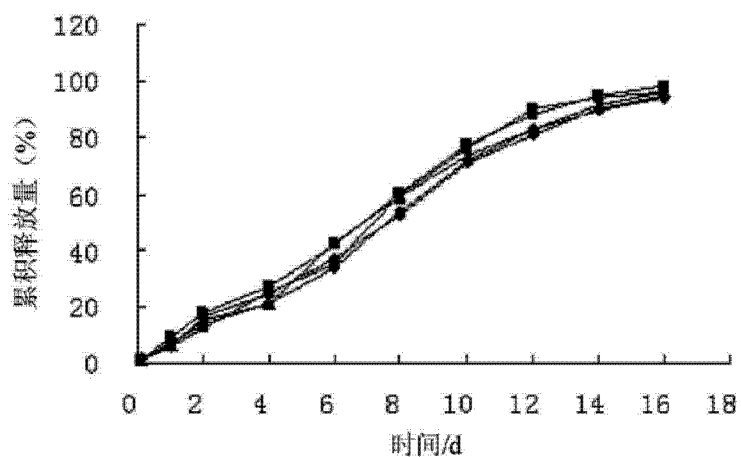


图 35

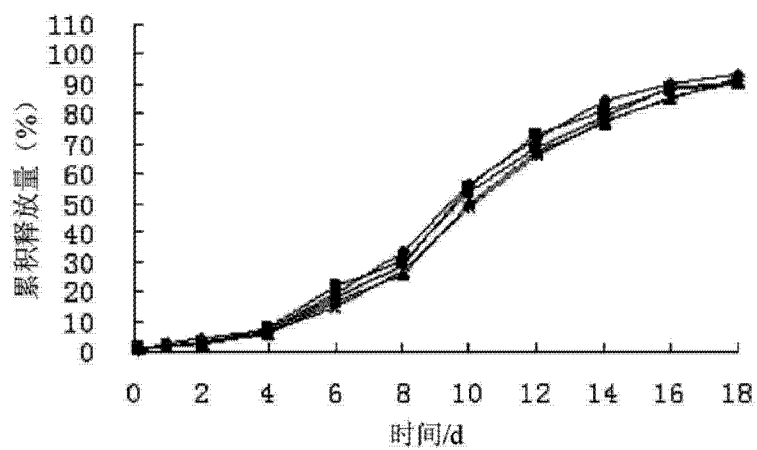


图 36

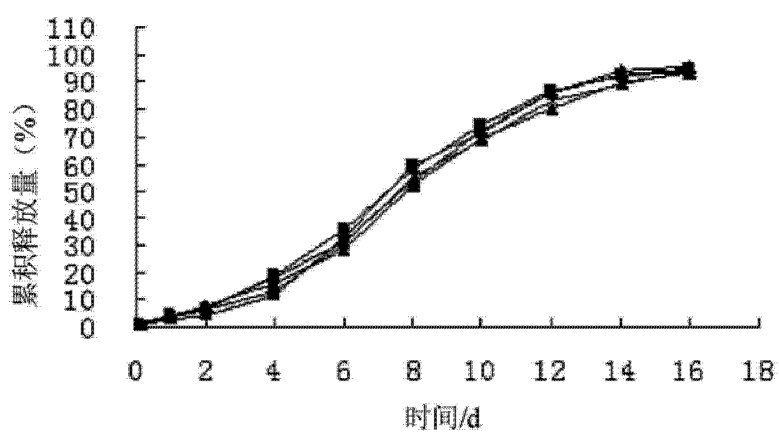


图 37

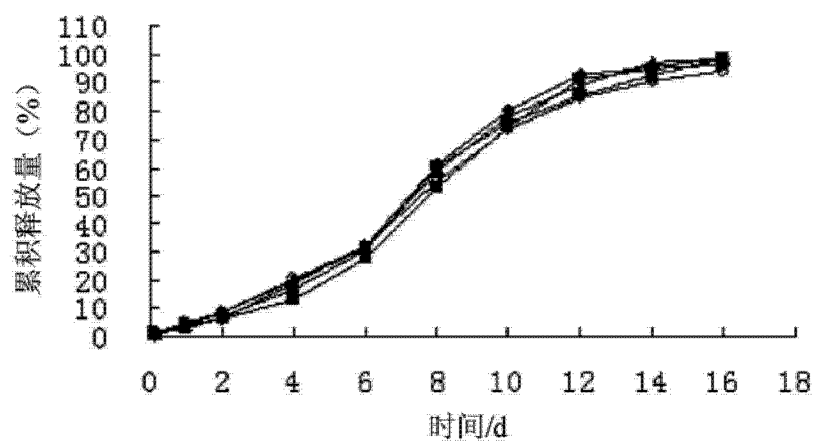


图 38