



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1762495 B

(45) 授权公告日 2011.04.06

(21) 申请号 200510109980.X

(56) 对比文件

(22) 申请日 2005.09.21

WO 0215903 A2, 2002.02.08, 说明书第 5 页第 4-7 行.

(66) 本国优先权数据

200410077961.9 2004.09.21 CN

审查员 姚张欢

(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 张路平 李又欣

(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 11038

代理人 陈昕

(51) Int. Cl.

A61K 45/08 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/136 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 12 页

(54) 发明名称

含有多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂及其制备工艺

(57) 摘要

治疗帕金森症的长效缓释制剂, 包括有效剂量的多巴胺受体激动剂类药物和生物可降解的药用高分子辅料, 多巴胺受体类药物在缓释制剂中的重量含量为 5-50%, 药用高分子辅料在缓释制剂中的重量含量为 50-95%。

1. 一种治疗帕金森病的长效缓释制剂,包括多巴胺受体激动剂类药物和生物可降解的药用高分子辅料,其中:

多巴胺受体类药物在缓释制剂中的重量含量为 5-30%,药用高分子辅料在缓释制剂中的重量含量为 70-95%;

所述多巴胺受体激动剂类药物为罗替可丁或药用盐;

所述生物可降解药用高分子辅料为聚丙交酯-乙交酯。

2. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,为注射用微球、注射用凝胶或植入体。

3. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,为注射用微球,其中药用高分子辅料为分子量在 5000-100000 道尔顿之间的聚丙交酯-乙交酯。

4. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,所述聚丙交酯-乙交酯中,丙交酯和乙交酯聚合比例在 95 : 5-5 : 95。

5. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,所述聚丙交酯-乙交酯中,丙交酯和乙交酯聚合比例在 75 : 25-25 : 75。

6. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,为注射用缓释微球,且其粒径在 50-200 微米之间。

7. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,其中多巴胺受体激动剂类药物在药用高分子辅料中以固态溶液形式存在。

8. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,其中多巴胺受体激动剂类药物的药用盐为药物成分和无机酸、有机酸或酸性氨基酸形成的盐。

9. 权利要求 8 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,其中,无机酸为盐酸、硫酸、磷酸或硝酸;有机酸为柠檬酸、延胡索酸、马来酸、乙酸、苯甲酸、甲磺酸、萘磺酸或对苯甲磺酸;酸性氨基酸为谷氨酸或天门冬氨酸。

10. 权利要求 1 所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,其中罗替可丁或药用盐为罗替可丁、罗替可丁甲酯、罗替可丁乙酯、罗替可丁苯甲酯、罗替可丁丁酯、罗替可丁异丁酯或它们的盐酸盐。

11. 权利要求 1 ~ 10 任一项所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,其中多巴胺受体激动剂类药物的重量含量为 10-30%,药用高分子辅料的重量含量为 70-90%。

12. 权利要求 1 ~ 10 任一项所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,是注射用微球,且是采用如下方法制备的:用有机溶剂把多巴胺受体激动剂类药物和生物可降解的药用高分子辅料溶解,将有机溶剂相注入到用药用水溶性高分子配制的连续水相中以形成微球,然后挥发掉有机溶剂,过滤得到缓释微球,其中有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙醚或它们的混合溶剂,生物可降解的药用高分子辅料在有机溶剂中的含量 1-30% (w/v),药用水溶性高分子选自聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸钠、聚丙烯酸钠或它们中的一种、两种或两种以上的混合,在水相中的含量为 0.1-5 (w/v)。

13. 权利要求 1 ~ 10 任一项所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,是注射用微球,且是采用如下方法制备的:用有机溶剂溶解多巴胺受体激动剂类药物和生物可降解的药用高分子辅料,采用喷雾干燥法制得微球,其中有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、乙酸

乙酯、二氧六环、乙醚、丙酮、四氢呋喃、冰醋酸或它们中的一种、两种或两种以上的混合。

14. 权利要求 1 ~ 10 任一项所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂, 是注射用微球, 且是采用如下喷雾萃取法制备的: 以有机溶剂把多巴胺受体激动剂类药物和生物可降解的药用高分子辅料充分溶解配制成有机溶液, 将其喷雾至一有机非溶剂或水中, 经萃取而制成微球, 其中

所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、二氧六环、丙酮、四氢呋喃、冰醋酸、乙醚、苯、甲苯或它们中的一种、两种或两种以上的混合,

所述有机非溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、石油醚、烷烃、石蜡油或它们中的一种、两种或两种以上的混合。

## 含有多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂及其制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及多巴胺受体激动剂药物的长效缓释制剂,更具体的、本发明涉及多巴胺类药物的注射用缓释微球、植入体和注射用凝胶及其制备方法,以及使用这类化合物制备用于治疗或辅助治疗与多巴胺受体有关的疾病的方法和治疗帕金森氏类疾病如帕金森病或帕金森综合症(以下统称帕金森症)的长效缓释制剂药物特别是微球的方法。

### 背景技术

[0002] 多巴胺受体激动剂为治疗帕金森症的一类重要药物,目前临床使用的多巴胺受体激动剂有多巴胺激动剂类药物为罗替可丁(rotigotine)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、培高利特( pergolide)、特麦角脲(terguride)、喹高利特(quinagolide)、卡麦角林(cabergoline)及其它们的衍生物或药用盐;处于临床试验阶段的品种有 sumanirole、SLV-308、adrogolide (ABT-431), Dinapsoline 和 BAM-1110 及它们的衍生物或药用盐等。

[0003] 上述药物临床上多采用口服制剂或透皮制剂给药。虽然口服用药方便,但晚期帕金森症患者常常伴随记忆减退,会漏服药物,导致病情恶化;另外、口服给药后浓度波动较大,会导致副作用增加,并出现“开关效应”;胃肠道及肝脏首过效应导致生物利用度降低,如,罗替可丁由于肝首过效应,其口服生物利用度很低,仅为1% -5%,所以不适合于口服剂型。另一方面,普通透皮制剂如软膏、硬膏等透皮吸收存在不足,而且由于透皮吸收影响因素较多,药物吸收常有变动,而且、透皮吸收剂受到皮肤低渗透性的影响,也造成摄入量低,生物利用度低,个体差异大等问题,治疗效果受到限制,尤其对中晚期帕金森病患者,其疗效很受局限。

[0004] 采用非肠道给药如注射给药可以避免首过效应,但是由于罗替可丁、普拉克索等半衰期短,仅有数小时,一日需多次给药。其它的一些药物,虽然半衰期相对长些,但是至少也需要每天或隔天给药,因此也难言有利于向帕金森症患者的给药。

[0005] 因此,希望提供一种多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,最好是不经过口服,而是例如经肌肉或皮下等给药,同时可持续平稳释放药物几周、几个月甚至更长,以最大限度减少帕金森病患者服药的痛苦。

[0006] CN1531428A(WO2002/015903)公开了一种罗替可丁的贮库型(Depot form)缓释制剂,其中使用了将罗替可丁盐酸盐悬浮于油性溶剂得到的所谓“贮库”,可以将给药间隔延长到1日以上。CN1531428A中虽然也通过引用在先文献EP0625069(CN1090172A)提到了可以制备罗替可丁的微粒或者微胶囊(即本发明中的缓释微球)实现缓释,但是对于罗替可丁的微胶囊、缓释微球等的组成、比例等并无任何公开。

[0007] 要实现可以一周、两周甚至一个月乃至更长时间给药一次的长效缓释制剂,不仅要求缓释制剂能够在体内长期稳定地释放药物,使患者在上述给药期间体内能够保持有效的血药浓度,而且还要使该药物注射到体内时不会产生过大的副作用。这就要求制备缓释

制剂时不仅要对药物量的使用范围有严格的要求,而且对辅料的使用及其用量的范围也要求很严格。只有这样,才能真正实现一周或两周以上甚至一个月给患者服药一次,并能达到很好的治疗效果。

[0008] 上述 CN1531428A 和 CN1090172A 对于多巴胺受体激动剂类药物的缓释制剂和辅料并无任何公开,因此,实际上包括罗替可丁的多巴胺受体激动剂类药物长效缓释制剂(给药间隔长达 1 周或 2 周甚至一个月以上)仍然是未知的。

[0009] 本发明人等为了实现多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释目的进行了深入研究,发现通过采用生物可降解高分子均匀包埋药物而成制成注射用缓释微球、植入体和注射用凝胶等,通过经肌肉或皮下给药,可持续平稳释放药物几周至几个月,同时具有生物利用度高,血药浓度波动小,给药次数大大减少等优点。与传统口服制剂相比,可以减少副作用的产生,降低“开关效应”出现的频率,同时显著提高生物利用度,增加患者用药的依从性,最大程度的发挥该类药物的治疗效果。基于以上发现实现了本发明。

### 发明内容

[0010] 本发明的目的就是提供一种多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,具体例如为注射用微球、注射用凝胶和植入体等。本发明能够将药物使用频率从一天一次或多次降低至一周、二周、一个月甚至 2 个月以至更长时间一次,大大减少用药次数,避免了首过效应,提高了药物的生物利用度和治疗效果,从而极大地减轻广大帕金森氏症患者的痛苦,提高其生活质量。

[0011] 上述本发明的目的通过以下所述的技术方案可以得到实现。

[0012] 本发明提供一种多巴胺受体激动剂类药物、特别是罗替可丁的长效缓释制剂如注射用微球、注射用凝胶、植入体等,特别是注射用微球。

[0013] 本发明的更进一步提供多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂对帕金森症患者进行治疗的方法。

[0014] 具体的,本发明涉及:

[0015] 一种治疗帕金森症的长效缓释制剂,包括有效剂量的多巴胺受体激动剂类药物和生物可降解的药用高分子辅料,其中,多巴胺受体类药物在缓释制剂中的重量含量为 5-50%,药用高分子辅料在缓释制剂中的重量含量为 50-95%。

[0016] 多巴胺受体激动剂类药物为罗替可丁、普拉克索、罗匹尼罗、培高利特、卡麦角林、特麦角胺、喹高利特、sumanirole、SLV-308、adrogolide (ABT-431), Dinapsoline 和 BAM-1110 及其它们的衍生物或药用盐中的一种、两种或两种以上的组合。

[0017] 生物可降解药用高分子辅料选自聚丙交酯乙交酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚-3-羟基丁酸酯、聚内酯、聚酸酐、聚羟基丁酸酯羟基戊酸共聚物、聚丙烯葡聚糖、聚乳酸-聚乙二醇和聚羟乙酸-聚乙二醇中的一种、两种或两种以上组合。

[0018] 上述多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,优选为注射用微球、注射用凝胶、植入体等。

[0019] 上述多巴胺受体类药物在缓释制剂中优选是以固体溶液的状态存在。

[0020] 上述长效缓释制剂中,生物可降解药用高分子辅料优选为选自聚丙交酯-乙交酯、聚乳酸、聚己内酯、聚酸酐和聚羟基丁酸酯-羟基戊酸酯共聚物中的一种、两种或两种

以上组合。更优选为聚丙交酯-乙交酯、聚乳酸和聚酸酐中的一种、两种或两种以上组合。尤为优选为聚丙交酯-乙交酯,特别是分子量在 5000-100000 道尔顿之间的聚丙交酯-乙交酯。

[0021] 上述聚丙交酯-乙交酯中,丙交酯和乙交酯聚合比例在 95 : 5-5 : 95,优选 75 : 25-25 : 75。

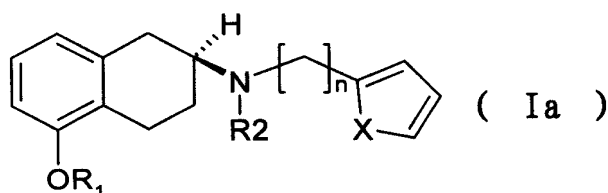
[0022] 多巴胺受体激动剂类药物中,其药用盐为药物成分和无机酸、有机酸或酸性氨基酸形成的盐。

[0023] 其中,无机酸为盐酸、硫酸、磷酸或硝酸;有机酸为柠檬酸、延胡索酸、马来酸、乙酸、苯甲酸、甲磺酸、萘磺酸或对苯甲磺酸;酸性氨基酸为谷氨酸或天门冬氨酸等。

[0024] 更具体的,普拉克索及其衍生物或药用盐为普拉克索的游离碱或普拉克索的二盐酸盐等;罗匹尼罗及其衍生物或药用盐为罗匹尼罗的游离碱或罗匹尼罗的盐酸盐等;培高利特及其衍生物或药用盐为培高利特的游离碱或培高利特的甲磺酸盐等;卡麦角林及其衍生物或药用盐为卡麦角林的游离碱或卡麦角林的二磷酸盐等;特麦角脲及其衍生物或药用盐为特麦角脲的游离碱或特麦角脲的马来酸盐等;喹高利特及其衍生物或其药用盐为喹高利特的游离碱或喹高利特的盐酸盐等;sumanirole 及其衍生物或药用盐为 sumanirole 的游离碱或 sumanirolede 的马来酸盐等;SLV-308 及其衍生物或药用盐为 SLV-308 的游离碱或 SLV-308 的盐酸盐等;adrogolide (ABT-431) 及其衍生物或药用盐为 adrogolide、adrogolide 的盐酸盐或其转化物 A-86929 等;Dinapsoline 及其衍生物或药用盐为 dinapsoline 或 dinapsoline 的氢溴酸盐等;BAM-1110 及其衍生物或药用盐为 BAM-1110 或 BAM-1110 的马来酸盐等。

[0025] 上述多巴胺受体激动剂类药物中,最优选如下通式 (Ia) 所示的罗替可丁及其衍生物或药用盐:

[0026]



[0027] 所示的化合物或其药用盐,式中  $R_1$  表示氢原子、 $C_1-C_{10}$  烷酰基或芳香酰基(优选氢原子、 $C_2-C_4$  烷酰基或芳香酰基); $R_2$  表示氢原子、 $C_1-C_{10}$  烷基;优选  $C_2-C_4$  烷基;X 表示碳原子或氮原子或氧原子或硫原子;n 为 1-10 之中的任何一个整数(优选 1-3);其药用盐为罗替可丁游离碱和盐酸、醋酯、磷酸、硫酸、乳酸或柠檬酸所成的盐。罗替可丁类药物,优选罗替可丁乙酯、罗替可丁苯甲酯、罗替可丁丙酯、罗替可丁丁酯和罗替可丁异丁酯及其盐酸盐。

[0028] 上述长效缓释制剂中,优选多巴胺受体激动剂类药物的重量含量为 10-40%,药用高分子辅料重量含量为 60-90%;最优选多巴胺受体激动剂类药物与药用高分子辅料的重量比例为 (10-30) : (90-70)。

[0029] 当上述长效缓释制剂为注射用缓释微球时,其粒径优选为 50-200 微米之间。

[0030] 本发明的其他内容和优点通过以下详细叙述可以进一步明确。

## 附图说明

- [0031] 图 1 是各种不同含量下罗替可丁微球差热分析的图示。
- [0032] 图 2 是实施例 1 所得的缓释微球粒径分布图。
- [0033] 图 3 是实施例 1 所得的缓释微球扫描电镜照片。
- [0034] 图 4 是实施例 1 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0035] 图 5 是实施例 2 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0036] 图 6 是实施例 3 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0037] 图 7 是实施例 4 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0038] 图 8 是实施例 5 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0039] 图 9 是实施例 6 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0040] 图 10 是实施例 11 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0041] 图 11 是实施例 13 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0042] 图 12 是实施例 3 所得的缓释微球在体内实验(比格犬)的血液中罗替可丁的浓度变化折线图。
- [0043] 图 13 是实施例 3 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日或累积释放率的折线图与体内实验(比格犬)血液中的罗替可丁浓度变化折线图的比较。图中, □表示血药浓度, ●表示每日释放量。
- [0044] 图 14 是实施例 20 所得的植入剂体外每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0045] 图 15 是实施例 2 2 所得的注射用凝胶体外每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0046] 图 16 是实施例 24 制备的罗替可丁微球(实际含药为 7.8%) 在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0047] 图 17 是实施例 24 所得的罗替可丁微球体内实验(比格犬)血液中的罗替可丁浓度变化折线图。
- [0048] 图 18 是实施例 25 所得的罗替可丁微球(实际含药为 26.5%) 在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0049] 图 19 是实施例 26 所得的罗替可丁微球(实际含药为 34%) 在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中, □表示每日释放量, ●表示累积释放量。
- [0050] 图 20 是实施例 26 所得的罗替可丁微球体内实验(比格犬)血液中的罗替可丁浓度变化折线图。

[0051] 图 21 是实施例 27 所得的罗替可丁微球（实际含药为 41%）在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中，□表示每日释放量，●表示累计释放量。

[0052] 图 22 是实施例 28 所得的罗替可丁微球（实际含药为 43%）在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中，□表示每日释放量，●表示累计释放量。

[0053] 图 23 是实施例 29 所得的罗替可丁微球（实际含药为 47%）在 pH7.4 的模拟释放液中的每日及累积释放率的折线图。图中，□表示每日释放量，●表示累计释放量。

[0054] 实施发明的最佳方式（具体实施方式）

[0055] 本发明治疗帕金森疾病的长效缓释制剂包含有效剂量的多巴胺受体激动剂类药物和适量的生物可降解的药用高分子辅料，具体例如注射用缓释微球、注射用凝胶或植入体等。

[0056] 显然，本发明中的缓释制剂除了上述主要成分即多巴胺受体激动剂药物成分和药用高分子辅料以外，还可以包括其它制剂或给药必须的成分，如溶剂、缓冲剂、等渗剂等，本发明中对此不加限制。在讨论缓释制剂及其比例或含量的时候，均指基于药物成分和药用高分子辅料的总含量计算得到的比例或者含量。

[0057] 其中，多巴胺受体激动剂类药物为罗替可丁、普拉克索、罗匹尼罗、培高利特、卡麦角林、特麦角脲、喹高利特、sumanirole、SLV-30、adrogolide (ABT-431)，Dinapsoline 和 BAM-1110 及其它们的衍生物、或药用盐中的一种、两种或两种以上组合。

[0058] 上述药用盐是多巴胺受体抑制剂类药物和可药用的酸所成的盐。具体来说，可以和无机酸、有机酸或酸性氨基酸成药用盐。其中，无机盐优选为盐酸、硫酸、磷酸或硝酸等；有机酸优选为柠檬酸、延胡索酸、马来酸、乙酸、苯甲酸、甲磺酸、萘磺酸或对苯甲磺酸等；酸性氨基酸优选为谷氨酸或天门冬氨酸等。

[0059] 本发明中的普拉克索及其衍生物或药用盐可以选自 EP186087 和 US4886812 中所披露的相关化合物以及其他文献所披露的其改进的化合物或其药用盐，优选普拉克索的游离碱或二盐酸盐等。

[0060] 罗匹尼罗及其衍生物或药用盐选自 US4452808 中所披露的相关化合物，也可以选自其他文献所披露的罗匹尼罗的衍生物或其药用盐，优选罗匹尼罗的游离碱或盐酸罗匹尼罗等。

[0061] 培高利特及其衍生物或药用盐为选自 US4166182 中所披露的相关化合物，也可以选自其他文献所披露的培高利特的衍生物或其药用盐，优选培高利特的游离碱或甲磺酸培高利特等。

[0062] 卡麦角林及其衍生物或药用盐为选自 US4526892 和 EP888243 中所披露的相关化合物，也可以选自其他文献所披露的卡麦角林的衍生物或其药用盐，优选卡麦角林的游离碱或二磷酸卡麦角林等。

[0063] 特麦角脲及其衍生物或药用盐为选自 US3953454 和 DE3001752 中所披露的相关化合物，也可以选自其他文献所披露的特麦角脲的衍生物或其药用盐，优选特麦角脲的游离碱或马来酸特麦角脲等。

[0064] 喹高利特及其衍生物或其药用盐为选自 US4565818、EP77754 中所披露的相关化合物，也可以选自其他文献所披露的喹高利特的衍生物或其药用盐，优选喹高利特的游离碱或盐酸喹高利特等。

[0065] Sumanirole 及其衍生物或药用盐选自 US5478734 中所披露的相关化合物，也可以



选自其他文献所披露的 Sumanirole 的衍生物或其药用盐, 优选 sumanirole 的游离碱或马来酸 sumanirole 等。

[0066] SLV-308 及衍生物或药用盐选自 W000/29397 中所披露的相关化合物, 也可以选自其他文献所披露的 SLV-308 的衍生物或其药用盐, 优选 SLV-308 的游离碱或其盐酸盐等。

[0067] Adrogolide (ABT-431) 及其衍生物或药用盐选自 W09422858 专利中所披露的相关化合物, 也可以选自其他文献所披露的 adrogolide 的衍生物或其药用盐, 优选 adrogolide 的游离碱、adrogolide 盐酸盐或为 adrogolide 的转化物 A-86929 等。

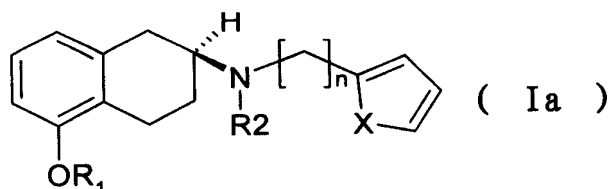
[0068] Dinapsoline 及其衍生物或药用盐为选自 W097/06799 专利中所披露的相关化合物, 也可以选自其他文献所披露的 Dinapsoline 的衍生物或其药用盐, 优选 dinapsoline 游离碱或 dinapsoline 的氢溴酸盐等。

[0069] BAM-1110 及其衍生物或药用盐 US4713457 专利中所披露的相关化合物, 也可以选自其他文献所披露的 BAM-1110 的衍生物或其药用盐, 优选 BAM-1110 的游离碱或 BAM-1110 的马来酸盐等。

[0070] 本发明的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂最优选使用罗替可丁类药物, 即罗替可丁类化合物及其衍生物或其药用盐, 作为所用的活性成分。

[0071] 罗替可丁类化合物的结构如通式 (Ia) 所示:

[0072]



[0073] 式中  $R_1$  表示氢原子、 $C_1-C_{10}$  烷酰基或芳香酰基, 优选氢原子、 $C_2-C_4$  烷酰基或芳香酰基;  $R_2$  表示氢原子、 $C_1-C_{10}$  烷基 (优选  $C_1-C_5$ ),  $X$  表示碳原子或氮原子或氧原子或硫原子;  $n$  为 1-10 的任一整数、优选  $n$  为 1-3 的任一整数,  $n$  最佳为 2; 其药用盐为罗替可丁碱和盐酸、醋酯、磷酸、硫酸、乳酸或柠檬酸所成的盐; 上述罗替可丁及其衍生物优选为罗替可丁、罗替可丁乙酯、罗替可丁丙酯和罗替可丁苯甲酯, 以及罗替可丁丁酯和罗替可丁异丁酯或它们的盐酸盐, 具体如下表中化合物 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 所示:

[0074]

化合物	$R_1$	$R_2$	X	n
I	氢原子	正丙基	S	2
II	乙酰基	正丙基	S	2
III	丙酰基	正丙基	S	2
IV	苯甲酰基	正丙基	S	2
V	丁酰基	正丙基	S	2
VI	异丁酰基	正丙基	S	2

[0075] 如果以化合物 (I) 为罗替可丁作为母核进行命名, 则化合物 (II) ~ (VI) 依次为

罗替可丁乙酯、罗替可丁丙酯、罗替可丁苯甲酯、罗替可丁丁酯和罗替可丁异丁酯。以上述化合物中,最优选罗替可丁,即其中化合物(I),其药用盐优选盐酸罗替可丁。

[0076] 本发明长效缓释制剂中的活性成分不仅可以是上述药物,而且还可以为具有活性的上述药物的代谢物或转化物(例如前药等)。

[0077] 本发明中生物可降解药用高分子辅料选自聚丙交酯、乙交酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚-3-羟基丁酸酯、聚内酯、聚酸酐、聚羟基丁酸酯羟基戊酸共聚物、聚丙烯葡聚糖、聚乳酸-聚乙二醇、聚羟乙酸-聚乙二醇中的一种或其中的两种或两种以上的混合物,其分子量应为2,000-1,000,000道尔顿之间;其中本发明药用高分子辅料优选为聚丙交酯-乙交酯、聚乳酸、聚己内酯、聚酸酐、聚羟基丁酸酯-羟基戊酸酯共聚物其中的一种或其中的两种或两种以上组合。

[0078] 本发明药用高分子辅料,当缓释制剂是注射用微球时,进一步优选为聚丙交酯-乙交酯,其分子量范围可在2000-100,000道尔顿之间,再优选分子量在5000-50000道尔顿之间。其中在聚丙交酯-乙交酯中,丙交酯和乙交酯聚合比例在95:5-5:95之间,优选为75:25-25:75,最优选50:50左右。

[0079] 本发明的药用高分子辅料,当缓释制剂是注射用凝胶或者植入体的时候,优选聚乳酸或聚酸酐,其分子量范围可在2000-1,000,000道尔顿之间。

[0080] 在本发明长效缓释制剂中,多巴胺受体激动剂类药物在缓释制剂中的重量百分含量应为5-50%,优选为10-50%,更优选10-40%,最优选10-30%;药用高分子辅料含量为50-95重量%,优选为50-90重量%,进一步优选60-90重量%,最优选70-90%。

[0081] 如果多巴胺受体激动剂类药物含量少于5重量%,不能保证足够高的血药浓度;反之,如果高于50重量%,则有可能不能保证药物平稳释放,可能造成副作用的发生。

[0082] 这是因为,当多巴胺受体激动剂类药物在缓释制剂中处于一定含量范围内时,这些药物在药用高分子辅料中均匀分布,呈固体溶液状态,可以有效保证药物的平稳释放,反之,如果含量过高,则药物不是以固体溶液的状态存在于制剂中,有可能造成药物释放的不均匀。这一点对于缓释微球来说尤为重要,药物不是以固体溶液的状态存在于微球中,被认为是缓释微球造成药物突释的重要原因。对于本发明的其它缓释制剂如注射用凝胶或者植入体来说,因为并不像微球那样随同血液流动,产生突释的可能性较小,因此对于含量的限制可以适当放宽,但是也以不超过50%为宜。

[0083] 以罗替可丁微球为例进行说明。各种不同含量下按照后述实施例方法制备的罗替可丁缓释微球和罗替可丁本身的差热分析图谱对照如图1所示。图1中,曲线a是罗替可丁载药量30%以下时的曲线原药的差热曲线,曲线b是载药量34%时的曲线,曲线c是载药量47%时的曲线,曲线d是罗替可丁原药的差热曲线。

[0084] 从图1可以发现,罗替可丁是结晶固体,熔点为79~80°C(曲线d)。当微球载药量在30%以内时,罗替可丁与乳酸和羟基乙酸的共聚物有很好的相容性,罗替可丁基本上完全溶解在载体中,形成固体溶液,没有罗替可丁的熔点可被测到(曲线a)。但当载药量增加至34%时,罗替可丁的熔点在73°C开始出现(曲线b),并且随着载药量的增加而上升,如载药量为47%时,罗替可丁的熔点上升至76°C(曲线c),其吸热面积也有增加,这表明当载药量增加至34%以上时,不是所有的罗替可丁以固体溶液存在,部分罗替可丁开始结晶,这样就导致微球不再是均相体系,而有相分离存在,这种相分离将影响微球的物理

力学性能的,并导致较高的初始释放以及较快的缓释。

[0085] 在罗替可丁的量一致的情况下,微球中的罗替可丁的熔点以及吸热面积都低于或小于纯罗替可丁的熔点以及吸热面积(曲线d),这是由于在微球中的罗替可丁结晶不完善,而且只有部分罗替可丁结晶所导致的。

[0086] 本发明中不仅可以上述单一成分的药物化合物制备成长效缓释制剂、而且还可将上述药物中不同药物成分进行组合,然后和药用高分子辅料制成含两种或两种以上的不同药物成分的缓释效果相同或不同的长效缓释制剂,如注射用长效缓释微球、注射用凝胶或植入体,以实现多种不同药物的协同作用。

[0087] 本发明中所述长效缓释制剂注射用缓释微球、植入体或注射用凝胶,至少可以一周给药一次,优选至少两周给药一次,其中植入体和凝胶优选为至少一个月给药一次。

[0088] 以下对本发明的注射用微球、植入体和注射用凝胶分别介绍。

[0089] 1. 缓释微球

[0090] 本法发明多巴胺受体激动剂类药物的缓释微球(本发明中也称为注射用微球、微球)的制备方法可以采用本领域的常规制备方法进行制备。

[0091] 本发明多巴胺受体激动剂类药物注射用缓释微球的粒径优选1-250微米之间,最佳为50-200微米之间。这样可以保持一定时效、生物降解性和注射入体内后不影响血液循环,因为,粒径过小,难以维持长时间的药效,同时有可能阻塞毛细血管,影响微循环;粒径过大,初期释放太慢,达不到治疗有效血药浓度。

[0092] 本发明缓释微球中,有效成分的载药量不应过低,否则对患者给药时,注射微球的量过大,会给患者造成疼痛等不必要的副作用;如果载药量过大,在对患者给药时,药物突释较为严重,容易造成药物过量。

[0093] 具体来说,药物成分的含量为5-50重量%,优选为10-40重量%,最优选10-30%,药用可降解高分子辅料的量可以为50-95重量%,优选为60-90重量%,最优选70-90重量%。

[0094] 从后述实施例和实验例可以看出,如果多巴胺受体激动剂类药物含量少于5重量%,不能保证足够高的血药浓度;反之,如果高于50重量%,则不能保证药物平稳释放,产生突释,有可能造成副作用的发生。

[0095] 从实施例和实验例还可以看出,比较合适的载药量应当不高于50%,最优选30%以内。结合治疗必须的药物最低血液浓度以及可接受的微球注射量,最优选的载药量为10%至30%。

[0096] 在本发明长效缓释微球中,多巴胺受体激动剂类药物优选为罗替可丁及其衍生物或药用盐,其中罗替可丁及其衍生物为优选为罗替可丁,罗替可丁乙酯,罗替可丁丙酯、罗替可丁丁酯、罗替可丁异丁酯和罗替可丁苯甲酯,其药用盐优选为盐酸盐。

[0097] 在本发明罗替可丁及其衍生物或药用盐的注射用缓释微球中,罗替可丁及其衍生物或药用盐占罗替可丁类药物和药用高分子辅料总重量的5-50%,优选为10-50%,更优选10-40%,最优选10-30%;药用高分子辅料含量比为50-95重量%,优选为50-90重量%,进一步优选60-90重量%,最优选70-90%。

[0098] 在制备本发明罗替可丁及其衍生物或药用盐的微球时,罗替可丁及其衍生物或药用盐应以固态溶液,即活性成分与辅料没有相分离,以均相的形式存在。

[0099] 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。

[0100] 当用溶剂挥发法制备本发明的微球时,首先用有机溶剂把多巴胺受体激动剂类药物和可生物降解的药用辅料溶解,配制成有机相。另外,用水溶性可药用高分子化合物配制连续水相,将有机相通过细管注入到连续相中,在机械搅拌或者超声波作用等剧烈搅拌作用下,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。

[0101] 以上操作中,多巴胺受体激动剂类药物和可生物降解的药用辅料如前所述。有机溶剂从操作角度应为具有足够挥发性、低残留的低沸点有机溶剂,具体说例如二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、以及由它们所组成的混合溶剂等。配制连续水相的药用高分子可以为聚乙烯醇、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。

[0102] 在配制有机相的时候,多巴胺受体激动剂类药物和可降解药用辅料在有机溶剂中的含量只要有有机溶剂能够溶解,就没有限制,不过从可行浓度及粘度的平衡和少用有机溶剂的角度出发,优选浓度为 1-30% (w/v)。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,其浓度没有特别限制,但根据其在水中的溶解度,在水相中的含量优选 0.01-12.0% (w/v),再优选 0.01-10.0% (w/v),更优选 0.1-5% (w/v)。在将有机相注入水相并剧烈搅拌以形成微球时,有机相和水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,后处理复杂,成本提高,从以上角度出发,有机相与水相的体积比大致为 1 : 4 ~ 1 : 100。

[0103] 也可以采用喷雾干燥法制备微球。当采用喷雾干燥法制备多巴胺受体激动剂类药物的缓释微球时,是以有机溶剂把多巴胺受体激动剂类药物和可生物降解的药用辅料充分溶解配制成有机溶液;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。

[0104] 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、冰醋酸及由它们所组成的混合溶剂等,但不仅限于此。

[0105] 在配制有机相的时候,药用辅料在有机溶剂中的含量,只要有有机溶剂能够溶解该辅料,就没有限制,不过从可行浓度和节约有机溶剂的平衡角度出发,优选浓度为 1-30% (w/v)。

[0106] 也可以采用喷雾萃取法制备微球,当采用喷雾萃取法制备多巴胺受体激动剂类药物微球时,是以有机溶剂(可以溶解多巴胺受体激动剂类药物和可生物降解的药用高分子辅料的有机溶剂)把多巴胺受体激动剂类药物和可生物降解的药用高分子辅料充分溶解配制成有机溶液,将其喷雾至一有机非溶剂(多巴胺受体激动剂类药物和可生物降解的药用高分子辅料在其中不溶解的有机溶剂)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,分级等的处理,然后分装。

[0107] 上述喷雾萃取法制备微球时,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、苯、甲苯、冰醋酸以及由它们组成的混合溶剂,但不仅限于

此。所述的有机非溶剂可使用甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、石油醚、烷烃、石蜡油等以及由它们组成的混合非溶剂,但不仅限于此。

[0108] 在配制有机溶液时,药用辅料在有机溶剂中的含量,只要有有机溶剂能溶解该辅料,就没有限制,不过从可行浓度和节约有机溶剂的平衡角度出发,优选浓度为 1-30% (w/v)。

[0109] 制备微球溶剂挥发法和喷雾干燥法相比,从制成的微球的粒径均匀度和操作简便性等来说,优选喷雾干燥法。从降低初始释放的角度来说,优选溶剂挥发法。

[0110] 本发明所述的多巴胺受体激动剂类药物微球制备后,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,使用时在现场 (insitu) 配成注射剂。粉针剂可以是直接由上述微球制成,使用前用注射用生理盐水均匀混悬,制成注射液。也可以在微球中混配规定量的等渗用盐、甘露醇、葡萄糖等,使用前在其中加入规定量的注射用纯水,制成注射液。或者可以先按照注射用量将微球混悬后冻干,使用前再复水。本发明所述的治疗与多巴受体有关的疾病的方法和治疗帕金森氏症的方法是采用上述本发明的多巴胺受体激动剂类药物的注射液给予需要上述治疗的患者来进行的。给药方式只要是可以使用注射剂的,可以不拘使用。例如肌肉注射、皮下注射、皮内注射、腹内注射等。从给药方便角度来说,优选肌肉注射给药及皮下注射给药。

[0111] 本发明所述的多巴胺受体激动剂类药物缓释微球剂的给药剂量,以罗替可丁为例,对于体重 60kg 的患者,以罗替可丁计,每次注射量为 10-400mg,注射体积为 1-5ml,优选的注射体积为:1-3ml。至少每一周或两周注射一次。具体可以根据患者的年龄、体重、疾病状况等实际情况加以适当变化。

[0112] 采用本发明的多巴胺受体激动剂类药物的缓释微球,可以实现不少于一周的间隔,优选不少于两周,更优选不少于 20 天,甚至可以长达 2 个月以上的间隔给药,改善了帕金森氏症患者的生活质量,避免了每日给药的缺陷。

[0113] 通过本发明制备的长效缓释微球,具有包封率高、药物释放持续而稳定,保持了患者体内稳定的有效血药浓度,具有疗效好、副作用低的特点,真正解决了常规制剂带来的不利,同时对帕金森病患者起到了很好的治疗作用。

[0114] 2. 植入剂 (植入体)

[0115] 本发明的植入体所使用的药物以及药用高分子辅料等的要求与上述缓释微球大致相似,因此仅就与之不同之处进行说明。

[0116] 如上所述,因为植入体埋植于局部,因此根据工艺,在保证适度释放的前提下,其中的药物成分含量可以相对较高,但是以不超过 50% 为宜。

[0117] 本发明中的植入剂可以采用本领域常规的制备工艺进行制备,优选采用如下方法进行制备:将多巴胺受体激动剂类药物溶于有机溶剂中,与已充分碾磨的药用高分子辅料混合均匀,然后加热挤出制备成棍状植入体,有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、丁醚、甲乙醚、甲基丁基醚、己烷、庚烷、辛烷或它们的混合物,但不限于此。

[0118] 临床上可以将本发明植入体通过常规的手术或注射进行皮下埋植,药物缓慢从植入体内扩散入血液中,进入循环系统,本发明植入体可实现至少每个月对患者给药一次,甚至可以达到 4-6 月给药一次,极大方便了帕金森患者的用药。

[0119] 3. 注射用凝胶

[0120] 本发明的注射用凝胶所使用的药物以及药用高分子辅料等的要求与上述缓释微球大致相似,因此仅就与之不同之处进行说明。

[0121] 如上所述,因为注射用凝胶注入体内后形成局部的植入体,因此根据工艺,只要可以溶于有机溶剂中,在保证适度释放的前提下,其中的药物成分含量可以相对较高,但是以不超过 50%为宜。

[0122] 本发明的注射用凝胶可以采用本领域常规的制备技术进行制备,优选采用如下方法进行制备:称取适量多巴胺受体激动剂类药物、可降解药用高分子辅料,溶于有机溶剂中混均,制备得到的注射用凝胶。溶剂为 N-甲基吡咯烷酮, DMSO 等可药用有机溶剂,但不限于此两者。临床可将本发明注射用凝胶直接注射入皮下或肌肉,有机溶剂迅速扩散至体液中并被代谢,凝胶在皮下或肌肉中固化形成植入体,药物从植入体中逐渐扩散至体内循环系统。本发明注射用凝胶可以达到两周以上对患者给药一次,用药方便,克服了常规口服给药存在的技术缺陷。

[0123] 实施例

[0124] 以下将通过实施例和实验例来进一步说明本发明所述的多巴胺受体激动剂类药物的长效缓释制剂,但不对本发明构成任何限制。

[0125] 以下实施例中微球的粒径采用本领域技术人员熟悉的 L2000 型全自动激光粒度仪 (Beckman coulter 公司) 测定。浓度采用高效液相色谱法 (HPLC) 测定,方法按照文献方法,例如可以按照如现代应用药学杂志,1993,10(1),51-52;中国医药工业杂志,1999,30(8),363-365 等所公开者。

[0126] 实施例 1

[0127] 将 0.1g 罗替可丁、0.9g 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 25,000)溶于 5ml 二氯甲烷中,在剧烈搅拌(1200-1600rpm)下将其滴至 250ml 0.5% PVA 水溶液中,滴完后继续剧烈搅拌 3-10 分钟,然后降低搅拌速度到 300rpm,挥发溶剂 4-6 小时,过滤,用蒸馏水洗微球三次,冻干。用激光粒径仪测得微球粒径为 1-250  $\mu\text{m}$ ,其粒径分布如图 2 所示,然后过筛,去掉粒径大于 150 微米的微球,分装。图 3 是实施例 1 所得的缓释微球扫描电镜照片。

[0128] 实施例 2

[0129] 称取罗替可丁 0.1g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 13000)0.9g,按实施例 1 的方法制备得含药 10%粒径为 1-250  $\mu\text{m}$  的微球。过筛,去掉粒径大于 150 微米的微球,分装。

[0130] 实施例 3

[0131] 称取罗替可丁 0.2g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 25000)0.8g,按实施例 1 的方法制备得含药 20%,粒径为 1-250  $\mu\text{m}$  的微球,但用 250ml 0.5%羧甲基纤维素的水溶液代替 0.5% PVA 水溶液。过筛,去掉粒径大于 150 微米的微球,分装。

[0132] 实施例 4

[0133] 称取罗替可丁 0.2g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=75:25,分子量为 11000)0.8g,按实施例 1 的方法制备得含药 20%,粒径为 1-250  $\mu\text{m}$  的微球。然后过筛,去掉粒径大于 150 微米的微球,分装。

[0134] 实施例 5

[0135] 称取罗替可丁 0.1g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量为 25000)0.9g, 加二氯甲烷 20ml, 搅拌至充分溶解, 采用常规喷雾干燥法制备微球, 测得粒径为 1-100  $\mu\text{m}$ , 然后分装。

[0136] 实施例 6

[0137] 称取罗替可丁 0.1g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.9g, 加二氯甲烷 10ml, 搅拌至充分溶解, 采用常规喷雾法喷入 200ml 石油醚中, 萃取然后过滤, 干燥制备微球, 测得粒径为 1-100  $\mu\text{m}$ , 然后分装。

[0138] 实施例 7

[0139] 称取罗替可丁 0.1g, 聚己内酯(分子量 45000)0.9g, 按实施例 1 的方法制备得含药 10%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0140] 实施例 8

[0141] 称取罗替可丁 0.15g, 聚乳酸(分子量 12000)0.85g, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0142] 实施例 9

[0143] 称取罗替可丁 0.15g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 40000)0.85g, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0144] 实施例 10

[0145] 称取罗替可丁甲酯 0.2g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.8g, 按实施例 1 的方法制备得含药 20%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0146] 实施例 11

[0147] 称取罗替可丁乙酯 0.2g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.8g, 按实施例 1 的方法制备得含药 20%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0148] 实施例 12

[0149] 称取罗替可丁丙酯 0.2g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.8g, 按实施例 1 的方法制备得含药 20%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0150] 实施例 13

[0151] 称取罗替可丁苯甲酯 0.2g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.8g, 按实施例 1 的方法制备得含药 20%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0152] 实施例 14

[0153] 称取罗替可丁苯甲酯 0.2g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 40000)0.8g, 按实施例 1 的方法制备得含药 20%, 粒径为 1-250m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0154] 实施例 15

[0155] 称取罗匹尼罗 0.15g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.85g, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250 $\mu$ m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0156] 实施例 16

[0157] 称取罗匹尼罗盐酸盐 0.15g, 研磨粉碎至平均粒度小于 1 微米, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.85g, 分散于 5ml 二氯甲烷中, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250 $\mu$ m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0158] 实施例 17

[0159] 称取普拉克索 0.15g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.85g, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250 $\mu$ m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0160] 实施例 18

[0161] 称取培高利特甲磺酸盐 0.15g, 研磨粉碎至平均粒度小于 1 微米, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.85g, 分散于 5ml 二氯甲烷中, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250 $\mu$ m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0162] 实施例 19

[0163] 称取特麦角脲马来酸盐 0.15g, 研磨粉碎至平均粒度小于 1 微米, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.85g, 分散于 5ml 二氯甲烷中, 按实施例 1 的方法制备得含药 15%, 粒径为 1-250 $\mu$ m 的微球, 过筛, 去掉粒径大于 150 微米的微球, 分装。

[0164] 实施例 20

[0165] 将 1g 罗替可丁溶于 1 毫升二氯甲烷, 与 9g 已充分碾磨的聚酸酐(聚 1,3-二羧基苯氧基丙烷癸二酸共聚物, 分子量约 40,000, 平均粒径约 200 微米)充分混合均匀, 然后加热挤出制备成载药为 10%, 直径为 1 毫米, 长为 30 毫米的棍状植入体。

[0166] 实施例 21

[0167] 将 1g dinapsoline 氢溴酸盐溶于 1 毫升二氯甲烷, 与 9g 已充分碾磨的聚酸酐(聚 1,3-二羧基苯氧基丙烷癸二酸共聚物, 分子量约 40,000, 平均粒径约 200 微米)充分混合均匀, 然后加热挤出制备成载药为 10%, 直径为 1 毫米, 长为 30 毫米的棍状植入体。

[0168] 实施例 22

[0169] 称取罗替可丁 0.15g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50, 分子量 25000)0.85g, 溶于 N-甲基吡咯烷酮中, 制备得到载药量 15% (溶剂不参与计算) 的注射用凝胶。

[0170] 实施例 23

[0171] 称取卡麦角林二磷酸盐 0.15g, 聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=60:40, 分子量 25000)0.85g, 溶于 N-甲基吡咯烷酮中, 制备得到载药量 15% (溶剂不参与计算) 的注射用凝胶。

[0172] 实验例 1: 罗替可丁微球的体外释放试验 1

[0173] 采用实施例 1 至 6 的微球, 通过模拟体内条件进行释放试验。

[0174] 根据本发明人等的研究, 采用一定 pH 值 (pH7.4) 的缓冲溶液 (磷酸钠缓冲溶液),



药物释放行为与体内类似,因此虽然其环境与人体内环境不完全相同,但是大致认为可以表现体内的释放模式(参见实验例3和图13)。

[0175] 实验仪器:恒温振荡器、离心机。

[0176] 实验条件:温度: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ,转速:30rpm。

[0177] 实验方法:精密称取实验样品约1mg,置于容积为5ml的具盖塑料离心管中,加5ml释放介质(pH=7.4磷酸钠缓冲溶液)置于恒温振荡器中,保持一定的温度和转速,按时取样。

[0178] 取样方法:离心管在3600rpm条件下离心20min,精确吸取3ml溶液,同时向离心管中再补加3ml的释放介质,取出液用HPLC检测。

[0179] 取样时间点(天):0、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30等(不同微球取样时间范围不一定相同),其中第0天是指给药当天的给药前的药物浓度。

[0180] 实施例1-6的微球在pH7.4的条件下体外释放效果图分别见附图4~9。实施例1-6所得微球的试验结果归纳如下表1。

[0181] 表1

[0182]

样品号	含药量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	取值 方式	释放百分数(%)								
			0	1	2	4	6	8	10	12	14
实施例1	100	当天	0	5.8	1.6	1.2	2.0	3.2	3.7	3.4	3.8
		累积	0	5.8	7.4	9.8	13.8	20.2	27.6	34.5	42.1
实施例2	100	当天	0	11.5	11.2	6.1	6.5	5.7	5.1	4.7	3.5
		累积	0	11.5	22.7	35.0	48.1	59.5	69.7	79.1	86.1
实施例3	200	当天	0	3.7	5.7	11.4	11.1	7.3	5.1	4.3	3.0
		累积	0	3.7	9.4	32.2	54.4	69.0	79.2	88.0	94.0
实施例4	200	当天	0	13.1	1.5	6.1	5.6	3.9	3.5	3.4	2.6
		累积	0	13.1	14.6	26.9	38.0	45.7	52.8	59.5	64.7
实施例5	100	当天	0	34.0	8.0	4.0	5.0	4.5	4.3	4.0	3.5
		累积	0	34.0	42.0	50.0	60.0	69.0	77.5	85.5	92.4
实施例6	100	当天	0	44.8	11.9	6.5	4.0	3.0	2.9	-	1.7
		累积	0	44.8	56.7	70.7	78.7	84.7	90.5	-	97.2

[0183] 表1(续)

[0184]

样品号	含药量 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	取值 方式	释放百分数 (%)							
			16	18	20	22	24	26	28	30
实施例 1	100	当天	2.7	3.1	3.5	3.5	4.2	3.6	3.1	1.9
		累积	47.5	53.6	58.8	65.8	72.7	81.0	94.3	98.0
实施例 2	100	当天	-	1.8	-	1.5				
		累积	-	93.3	-	99.3				
实施例 3	200	当天	1.7							
		累积	97.4							
实施例 4	200	当天	-	1.5	-	1.8	-	2.3	-	1.7
		累积	-	70.9	-	78.2	-	87.4	-	94.2
实施例 5	100	当天	-	1.8	-	1.0				
		累积	-	95.8	-	100				
实施例 6	100	当天	-	0.65						
		累积	-	99.8						

[0185] 注：表中当天释放量是由到当天的累积释放量计算得到的。具体来讲，推定在 2 次测定间隔中药物释放速度不变。以公式表示，当天释放量 = (以当天的累积释放量 - 前次测得的累积释放量)  $\div$  当次测定与前次测定相隔天数。

[0186] 例如实施例 1 中，第 0 天的释放量是 0，第 1 天的累积释放量为 5.8，第 1 天的当天释放量 =  $(5.8 - 0) \div (1 - 0) = 5.8$ 。第 2 天的释放量 7.4。第 2 天的当天释放量 =  $(7.4 - 5.8) \div (2 - 1) = 1.6$ 。第 4 天的释放量 9.8 第 4 天的当天释放量  $(9.8 - 7.4) \div (4 - 2) = 1.2$  依此类推。

[0187] 由上表可以看出，本发明罗替可丁的缓释微球的释放可以在长达两周以上的时间内稳定释放。因此对于帕金森症的患者来说，可以大大减少给药次数，同时有效控制了剂量，避免了副作用的出现。

[0188] 实验例 2、罗替可丁微球的体外释放试验 2

[0189] 采用实验例 1 相同方法，对实施例 11 和 13 所得的微球进行同样测定，不同之处在于取样时间点（天）为 0、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36 和 38 天。

[0190] 实施例 11 和 13 的微球在 pH7.4 的条件下体外释放效果图分别见附图 10 和 11，从图中可见，本发明罗替可丁的缓释微球的稳定释放时间甚至可以超过 30 天。

[0191] 实验例 3 缓释微球的体内释放实验

[0192] 血浆样品的分析方法

[0193] 血浆样品的预处理精密取血浆样品 500  $\mu\text{L}$  置具塞试管中，加入内标溶液 (1ng/mL 苯海拉明甲醇 - 水 (50 : 50, v/v) 溶液) 100  $\mu\text{L}$ ，加入 100  $\mu\text{L}$  甲醇 - 水 (50 : 50, v/v) 和 100  $\mu\text{L}$  1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液，混匀；加入 3mL 正己烷 - 二氯甲烷 - 异丙醇 (300 : 150 : 15, v/v/v)，涡流混合 1min，往复振荡 15min (240 次 / 分)，离心 5min (3500rpm)，取上层有机相于另一试管中，25 $^{\circ}\text{C}$  氮气流下吹干，残留物加入 100  $\mu\text{L}$  流动相溶解，涡流混合，取 20  $\mu\text{L}$  进行 LC/MS/MS 分析。

[0194] 色谱条件 色谱柱 :Zorbax Extend-C<sub>18</sub> 柱,5 μm 粒径,150×4.6mm I. D., 美国 Agilent 公司;流动相:乙腈-水-甲酸(300:300:6, v/v/v);流速:0.7mL/min;柱温:37℃;进样量:20 μL。

[0195] 质谱条件 离子源:离子喷雾离子化源;离子喷射电压:5000V;温度:450℃;源内气体 1(GS1, N<sub>2</sub>) 压力:50psi;气体 2(GS2, N<sub>2</sub>) 压力:50psi;气帘气体(N<sub>2</sub>) 压力:15psi;正离子方式检测;扫描方式为多重反应监测(MRM);DP 电压:56V;碰撞气(N<sub>2</sub>) 压力:3psi;用于定量分析的离子反应分别为 m/z 317.1 → m/z 147.1(MD102) 和 m/z 256.1 → m/z 167.1(苯海拉明)。

[0196] 工作曲线的制备 取空白血浆 0.5mL, 加入 MD102 标准系列溶液 100 μL, 配制成相当于血浆浓度为 0.01, 0.03, 0.10, 0.30, 1.00 和 2.00ng/mL 的血浆样品按《中华人民共和国药典》2000 年版二部“血浆样品的分析方法”项下依法操作, 制备标准曲线。以血浆中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, 即为标准曲线。

[0197] 实验方法:

[0198] 健康 beagle 犬 3 只, 一雌两雄, 体重 9-11kg, 自由进食, 自由饮水。以罗替可丁 5.5mg/kg 的剂量经犬肌肉注射给药, 于给药后按既定时间点经犬前肢静脉取血 3mL, 置肝素化试管中, 6000rpm 离心 10min, 分离血浆, -20℃ 保存, 按上述分析方法进行测定。

[0199] 图 12 是实施例 3 所得的缓释微球在体内实验(比格犬)的血液中罗替可丁的浓度变化折线图。

[0200] 图 13 是实施例 3 所得的缓释微球在 pH7.4 的模拟释放液中的每日或累积释放率的折线图与体内实验(比格犬)血液中的罗替可丁浓度变化折线图的比较。

[0201] 从图 12 可见, 本发明缓释微球在至少两周可以实现平稳释放。

[0202] 实验例 4 植入体体外释放试验

[0203] 试验方法:

[0204] 实验仪器:恒温振荡器、离心机。

[0205] 实验条件:温度:37±0.5℃, 转速:30rpm。

[0206] 实验方法:精密称取实施例 20 的埋植剂样品约 0.1g, 置于容积为 5ml 的具盖塑料离心管中, 加 5ml 释放介质(pH = 7.4 磷酸钠缓冲溶液)置于恒温振荡器中, 保持一定的温度和转速, 按时取样 3ml, 并补加释放介质 3ml。

[0207] 取样时间点(天):0、1、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77、84、91、98、105, 其中第 0 天是指给药当天的给药前的药物浓度。见表 2。

[0208] 表 2

[0209]

样品号	取值方式	释放百分数 (%)								
		0	1	7	14	21	28	35	42	49
实施例 20	当天	0	1.2	0.84	0.72	0.81	0.75	0.94	1.8	2.2
	累积	0	1.2	6.24	11.28	16.95	22.2	28.78	41.38	57.23
	取值方式	释放百分数 (%)								
		56	63	70	77	84	91	98	105	
	当天	1.72	0.91	0.72	0.62	0.48	0.32	0.25	0.22	
	累积	69.27	75.64	80.68	85.02	88.38	90.62	92.37	93.31	

[0210] 从上述实验结果可以看出,本发明植入体可以持续释放两个月以上。

[0211] 实验例 5、注射用凝胶的体外释放试验

[0212] 试验方法:

[0213] 实验仪器:恒温振荡器、离心机。

[0214] 实验条件:温度:37±0.5℃,转速:30rpm。实验方法:精密称取实施例 22 所得的注射用凝胶溶液样品约 0.1ml,置于容积为 5ml 的具盖塑料离心管中,加 5ml 释放介质 (pH = 7.4 磷酸钠缓冲溶液)置于恒温振荡器中,保持一定的温度和转速,按时取样 3ml,并补加释放介质 3ml。

[0215] 取样时间点(天):0、1、2、5、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、38、42、45,其中第 0 天是指给药当天的给药前的药物浓度。见表 3。

[0216] 表 3

[0217]

样品号	取值方式	释放百分数 (%)								
		0	1	2	5	7	10	13	16	19
实施例 22	当天	0	8.2	2.6	2.2	2.1	2.2	2.1	2.5	2.8
	累积	0	8.2	10.8	17.4	21.6	28.2	34.8	42.3	50.7
	取值方式	释放百分数 (%)								
		22	25	28	31	34	38	42	45	
	当天	2.7	2.2	2.1	1.5	1.2	1.6	1.4	1.2	
	累积	58.8	65.4	71.7	76.2	79.8	86.2	91.8	95.4	

[0218] 从上述实验结果可以看出,本发明凝胶可以持续释放 45 天以上。

[0219] 实施例 24

[0220] 称取罗替可丁 0.08g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 25000)0.92g,按实施例 1 的方法制备得含药 8% (实际含药为 7.8%),粒径为 1-250m 的微球,过筛,去掉粒径大于 180 微米的微球,分装。

[0221] 罗替可丁微球(实际含药为 7.8%)在 pH7.4 的条件下体外释放效果图见图 16。

[0222] 将本缓释微球对比格犬进行体内释放试验。罗替可丁剂量为 2.75mg/kg(按比格犬体重十公斤计算,折算后相当于一个体重 65 公斤成人一次注射 1150 毫克含药 7.8% 的微球)。微球混悬于注射用生理盐水中,肌注给药,在 1 到 30 日内,取血,HPLC-MS 检测,血药浓度为 0.05~0.4ng/ml。证明本缓释微球在至少 30 日可以实现平稳释放,但药物血液浓度比较低,难以满足治疗帕金森病患者特别是发展期患者的血液浓度的要求(>0.5ng/

mL),增加给药量将因注射量过大导致患者的不适和痛苦。

[0223] 图 17 是实施例 24 所得的罗替可丁微球(实际含药为 7.8%)体内实验(比格犬)血液中的罗替可丁浓度变化折线图

[0224] 实施例 25

[0225] 称取罗替可丁 0.30g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 45000)0.70g,按实施例 1 的方法制备得含药 30%(实际含药为 26.5%),粒径为 1-250m 的微球,过筛,去掉粒径大于 200 微米的微球,分装。

[0226] 罗替可丁微球(实际含药为 26.5%)在 pH7.4 的条件下体外释放效果图见图 18。

[0227] 实施例 26

[0228] 称取罗替可丁 0.4g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 45000)0.6g,按实施例 1 的方法制备得含药 40%(实际含药为 34%),粒径为 1-250m 的微球,过筛,去掉粒径大于 200 微米的微球,分装。

[0229] 罗替可丁微球(实际含药为 34%)在 pH7.4 的条件下体外释放效果图见图 19。

[0230] 将本缓释微球对比格犬进行体内释放试验。罗替可丁剂量为 5.5mg/kg(按比格犬体重十公斤计算,折算后相当于一个体重 65 公斤成人一次注射 520 毫克含药 34%的微球),微球混悬于注射用生理盐水中,肌注给药,在 1 到 11 日内,取血,HPLC-MS 检测,血药浓度为 28~0.05ng/ml。实验结果表明当载药量比较高(>30%)时,微球在 24 小时内的初始释放量比较大,导致实验动物有较强烈的呕吐等副反应,而且药物血液浓度随时间下降较快,缓释效果不佳。

[0231] 图 20 是实施例 26 所得的罗替可丁微球(实际含药为 34%)体内实验(比格犬)血液中的罗替可丁浓度变化折线图

[0232] 实施例 27

[0233] 称取罗替可丁 0.50g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 45000)0.50g,按实施例 1 的方法制备得含药 50%(实际含药为 41%),粒径为 1-250m 的微球,过筛,去掉粒径大于 200 微米的微球,分装。

[0234] 罗替可丁微球(实际含药为 41%)在 pH7.4 的条件下体外释放效果图见图 21。

[0235] 实施例 28

[0236] 称取罗替可丁 0.50g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=75:25,分子量 35000)0.50g,按实施例 1 的方法制备得含药 50%(实际含药为 43%),粒径为 1-250m 的微球,过筛,去掉粒径大于 200 微米的微球,分装。

[0237] 罗替可丁微球(实际含药为 43%)在 pH7.4 的条件下体外释放效果图见图 22。

[0238] 实施例 29

[0239] 称取罗替可丁 0.60g,聚丙交酯-乙交酯(丙交酯:乙交酯=50:50,分子量 45000)0.40g,按实施例 1 的方法制备得含药 60%(实际含药为 47%),粒径为 1-250m 的微球,过筛,去掉粒径大于 200 微米的微球,分装。

[0240] 罗替可丁微球(实际含药为 47%)在 pH7.4 的条件下体外释放效果图见图 23。

[0241] 本发明采用生物可降解高分子包埋的多巴胺受体激动剂药物,制成长效缓释制剂,如注射用微球、注射用凝胶、植入体,可以达到两周以上的间隔给药一次,特别是植入体可以达到 1 个月以上给药一次,极大方便了对于帕金森症和其它与多巴胺受体有关的疾病

的患者的用药。

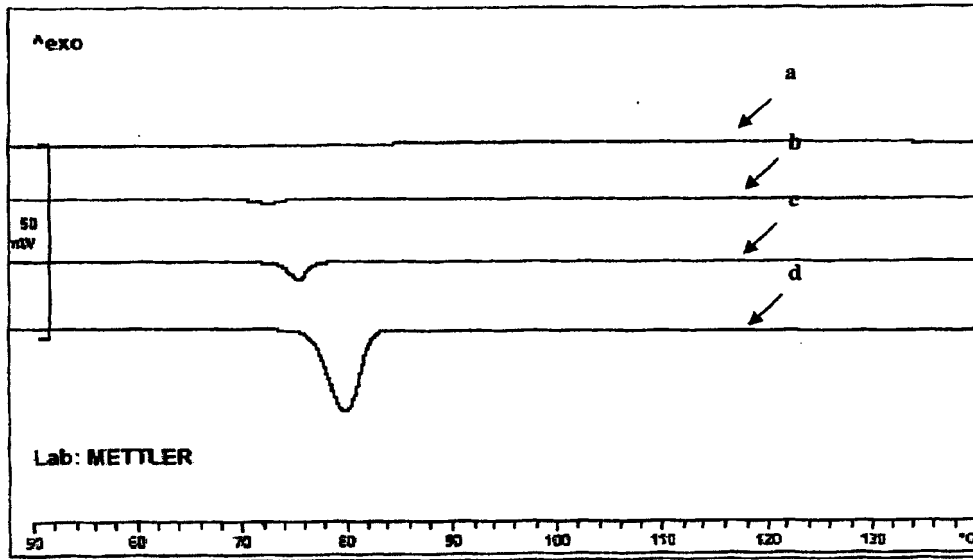


图 1

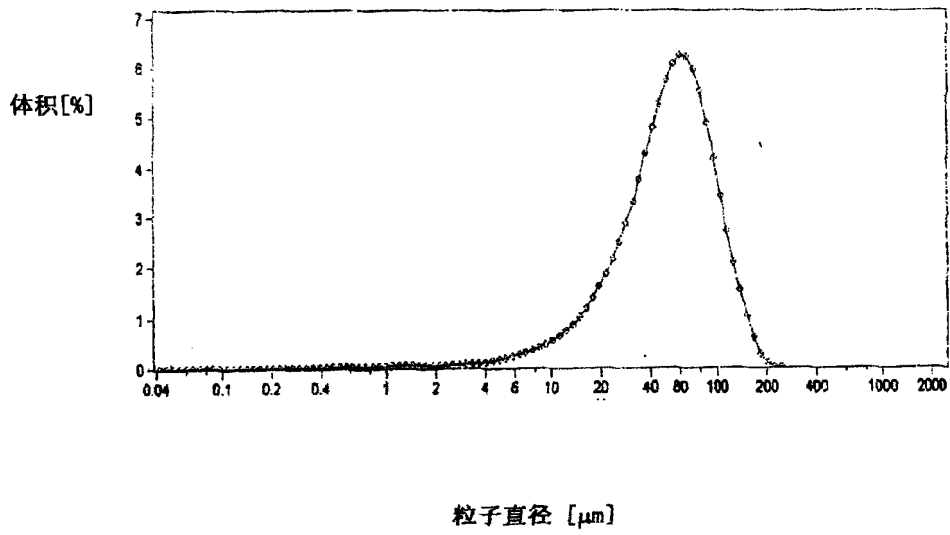


图 2

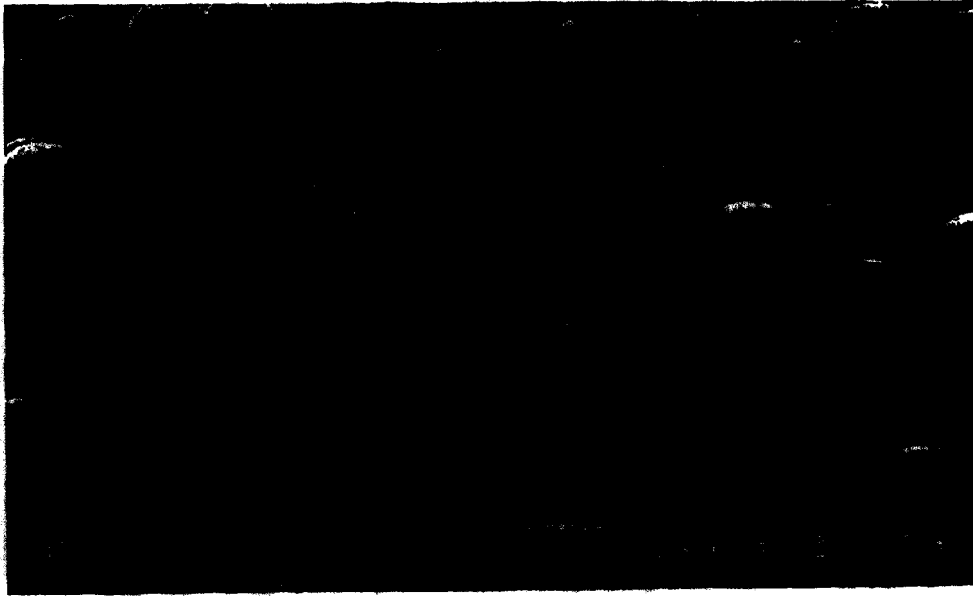


图3

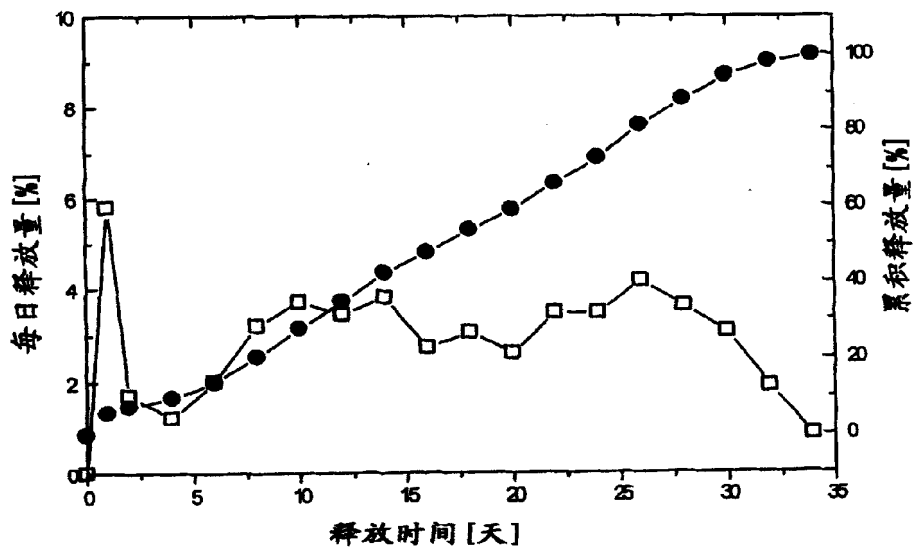


图4



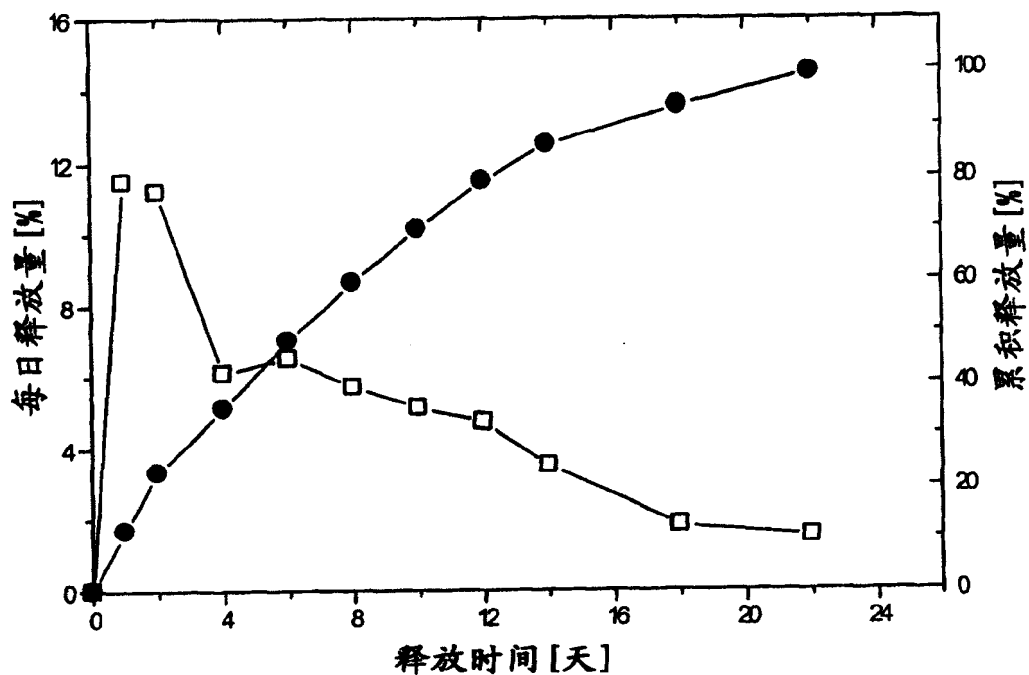


图 5

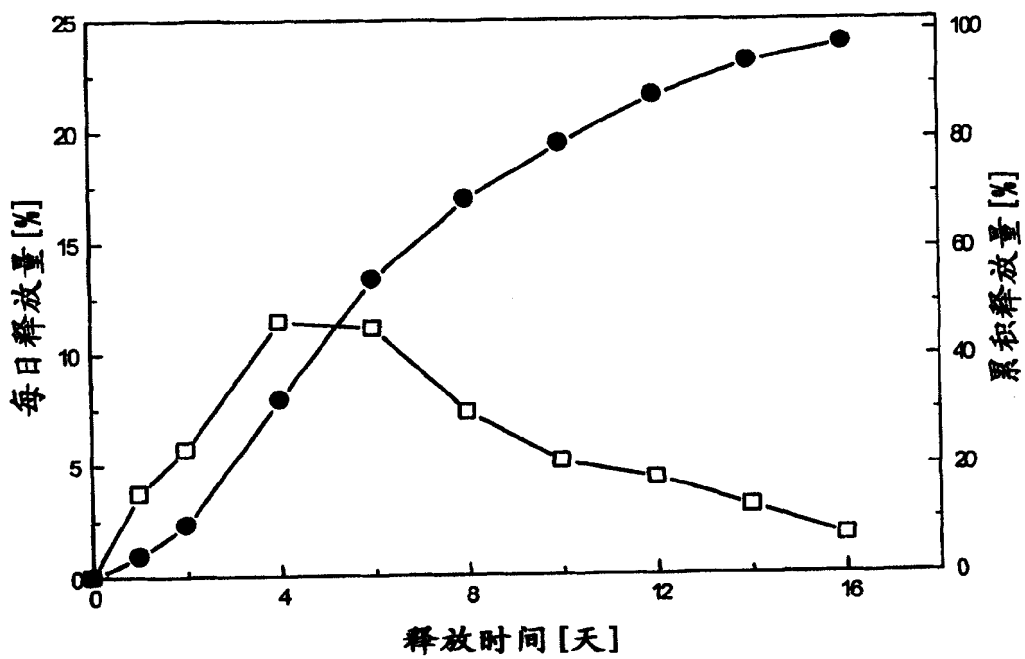


图 6

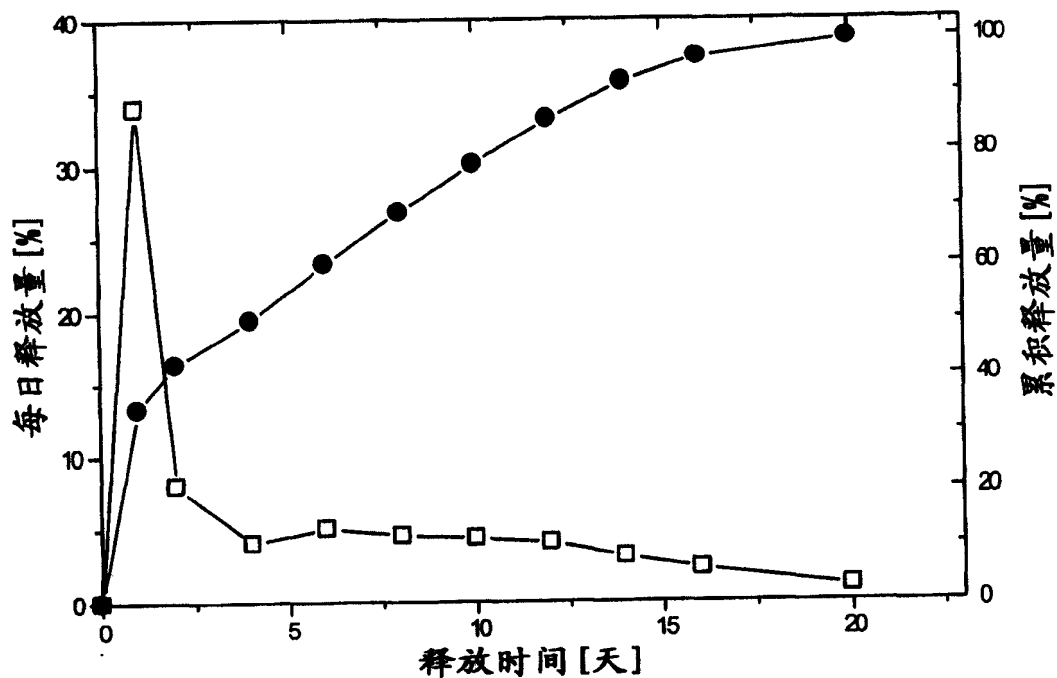


图 7

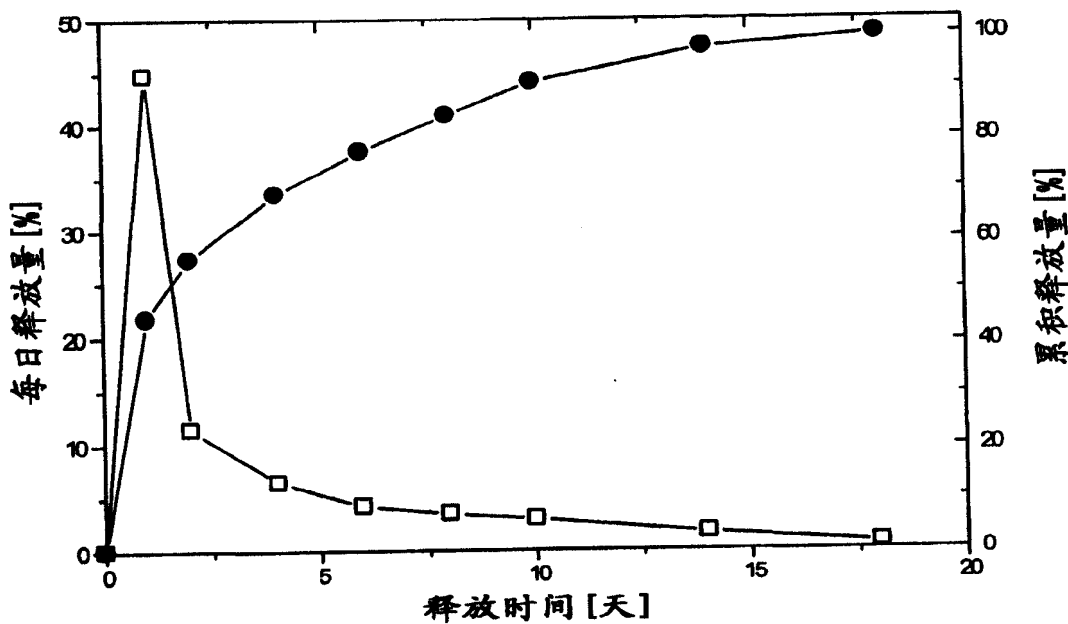


图 8

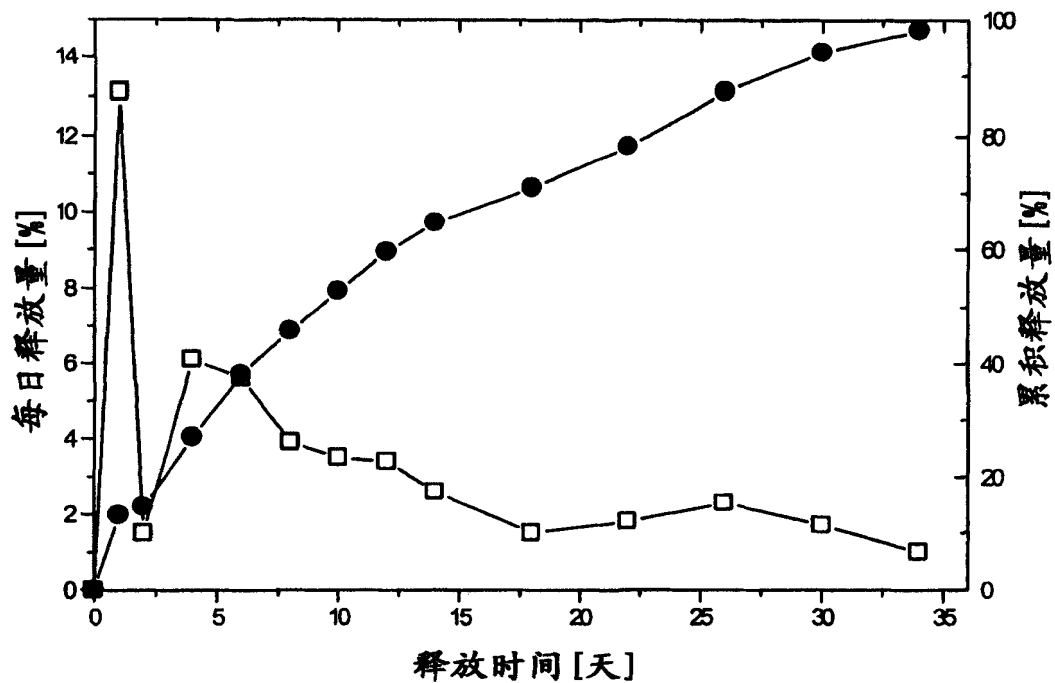


图 9

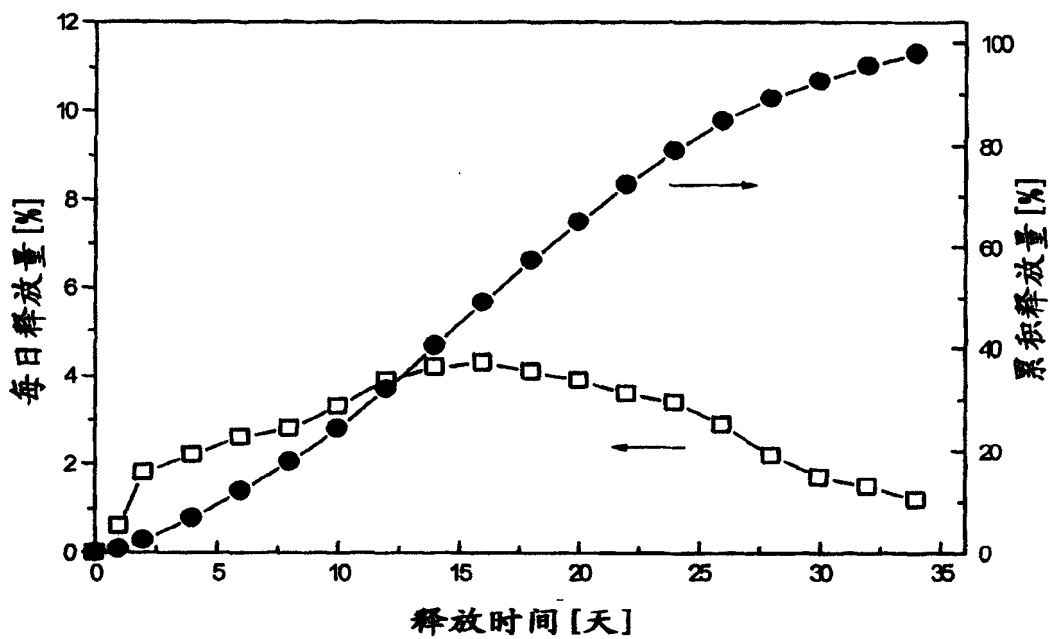


图 10

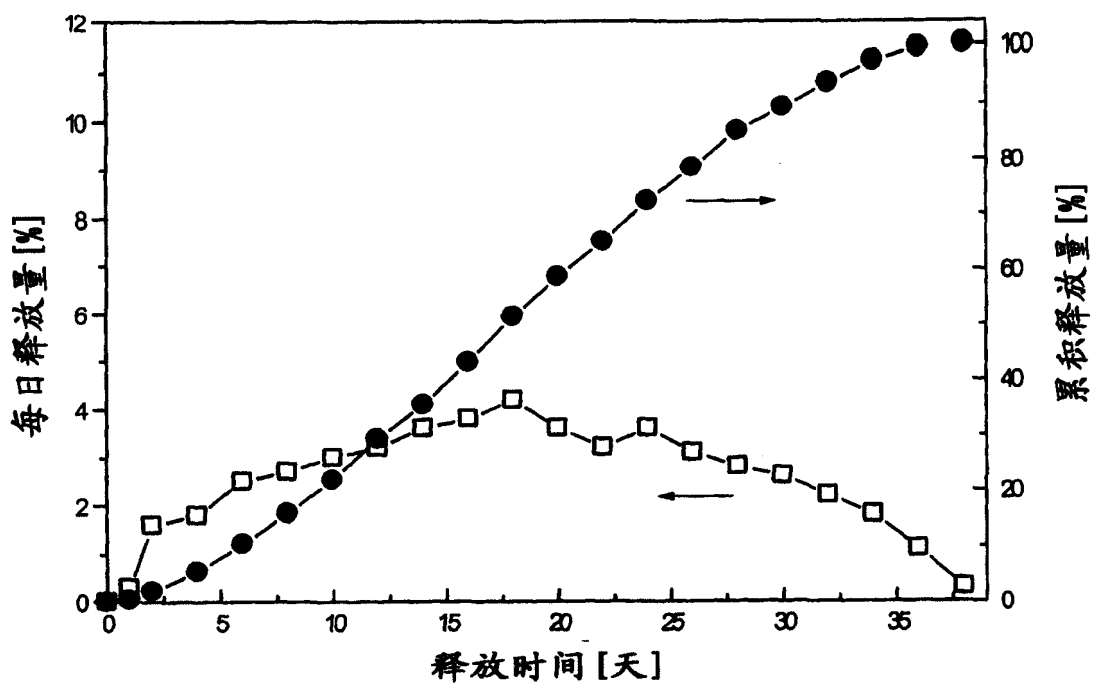


图 11

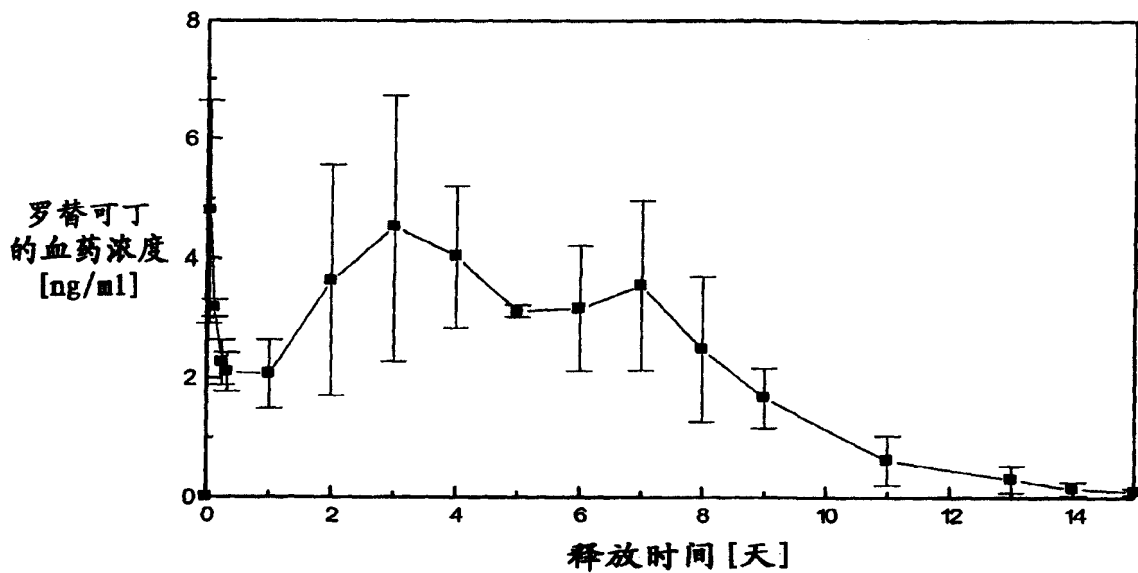


图 12

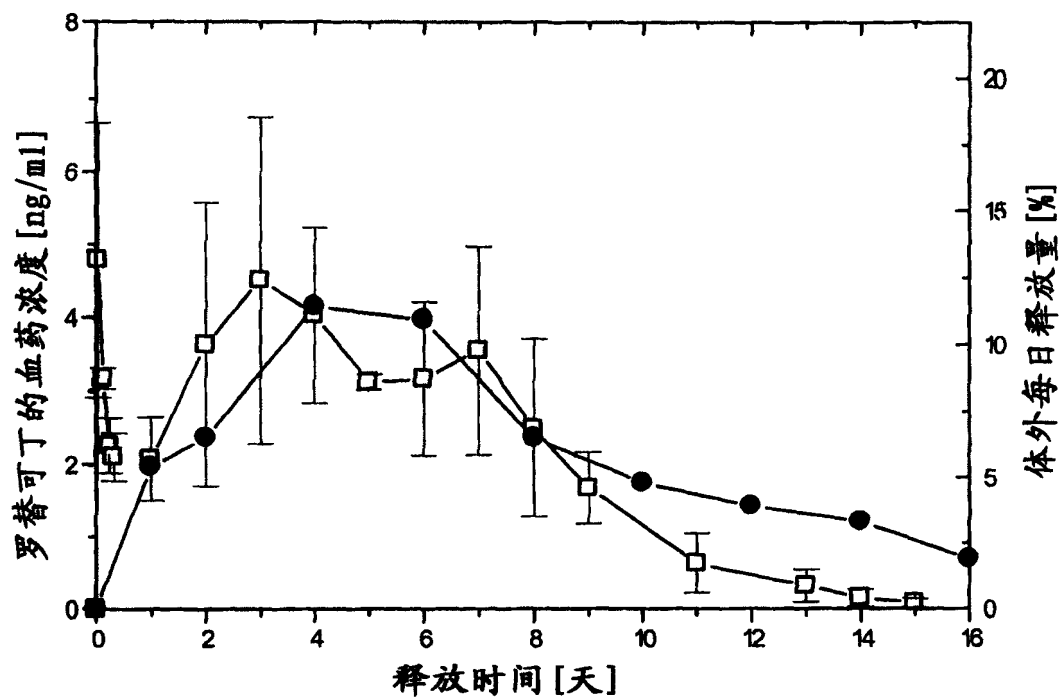


图 13

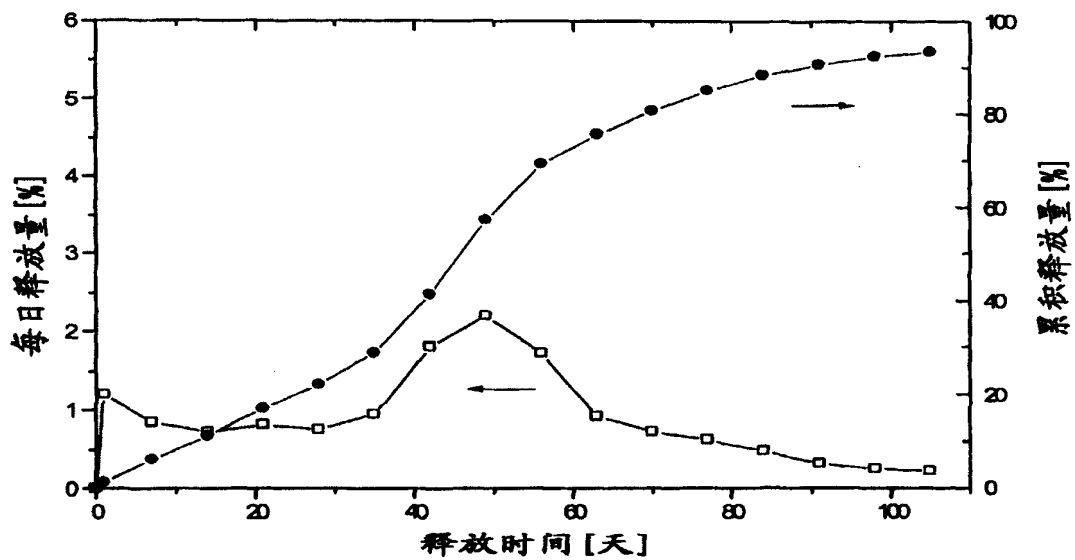


图 14

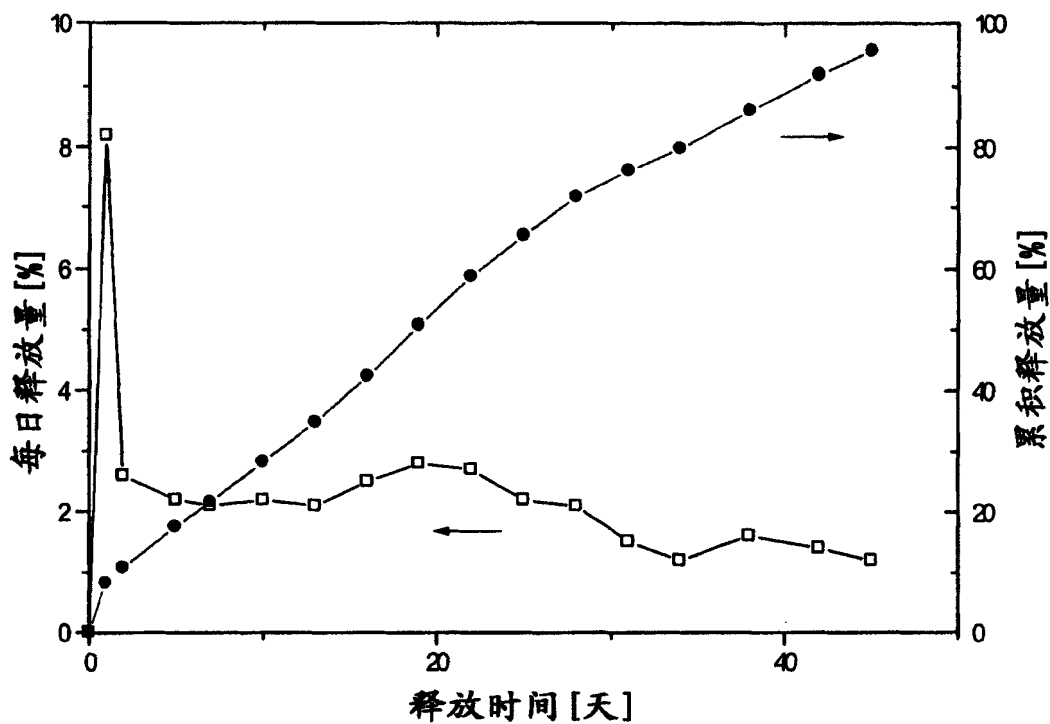


图 15

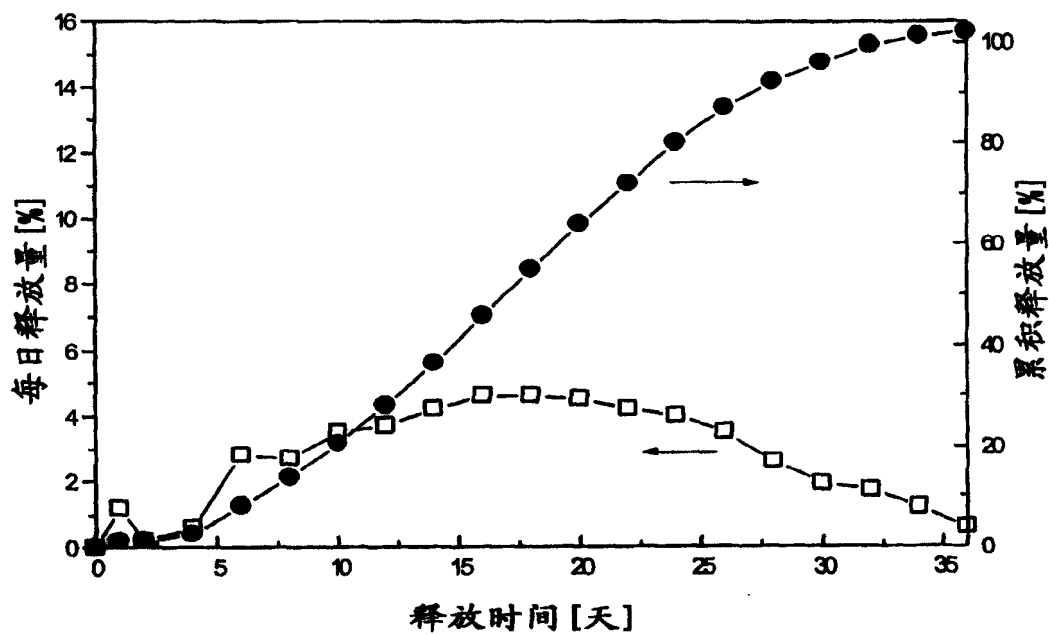


图 16

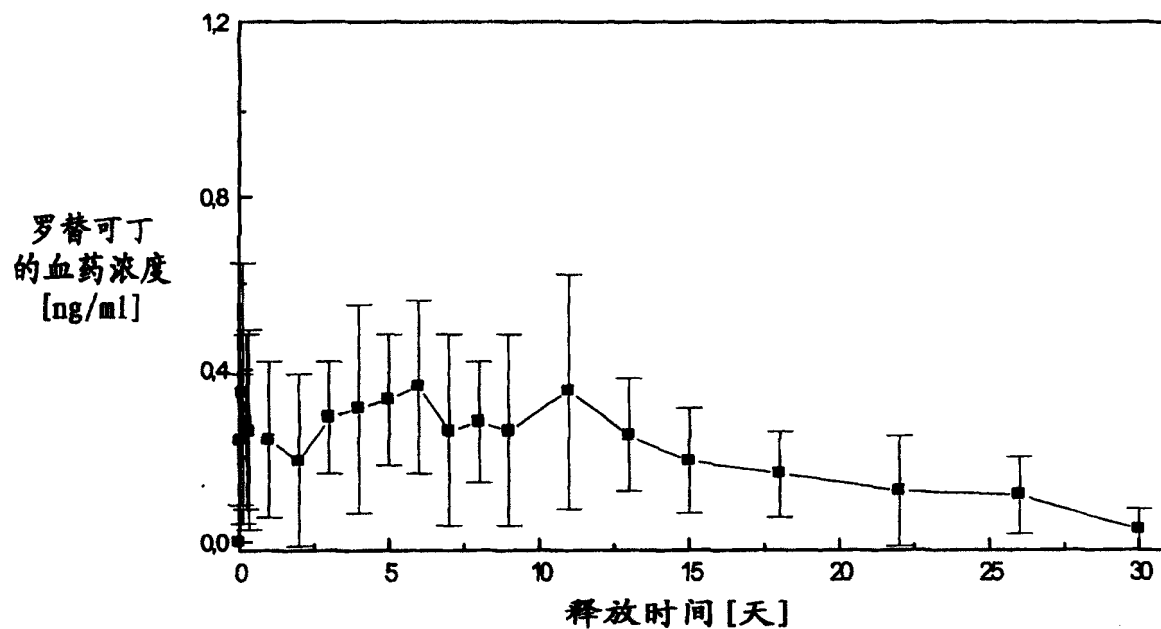


图 17

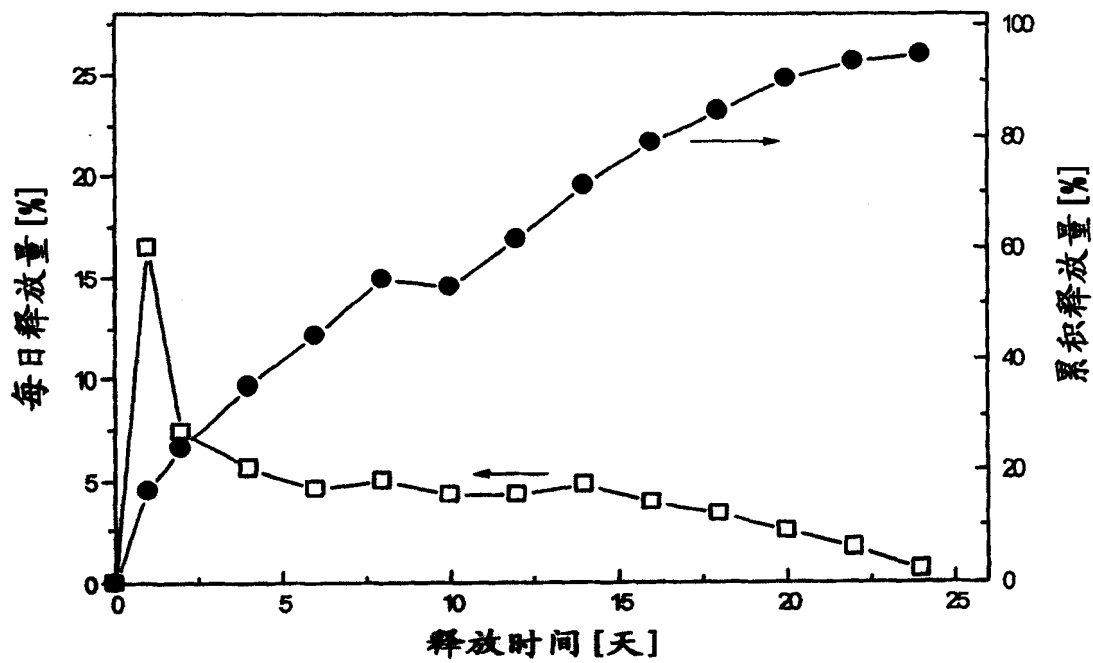


图 18

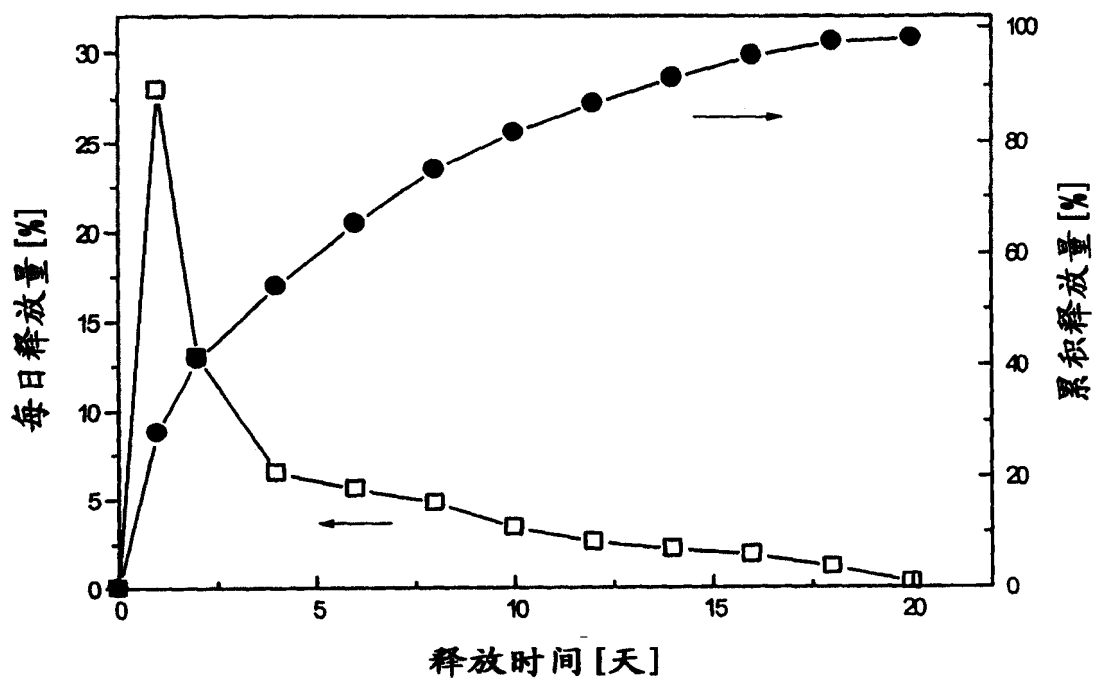


图 19

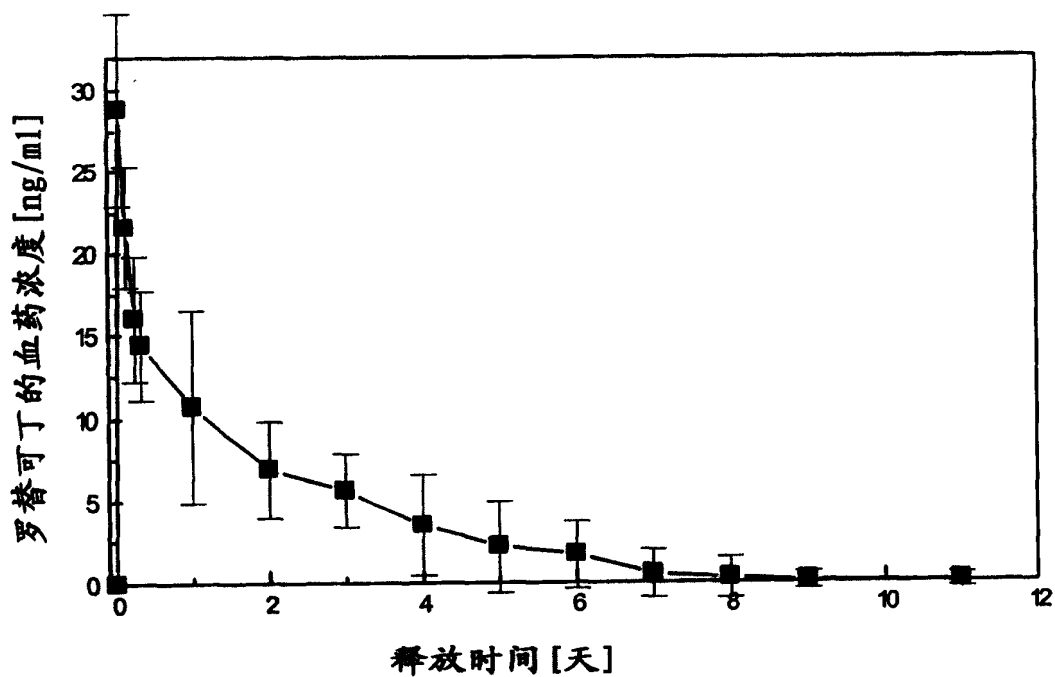


图 20



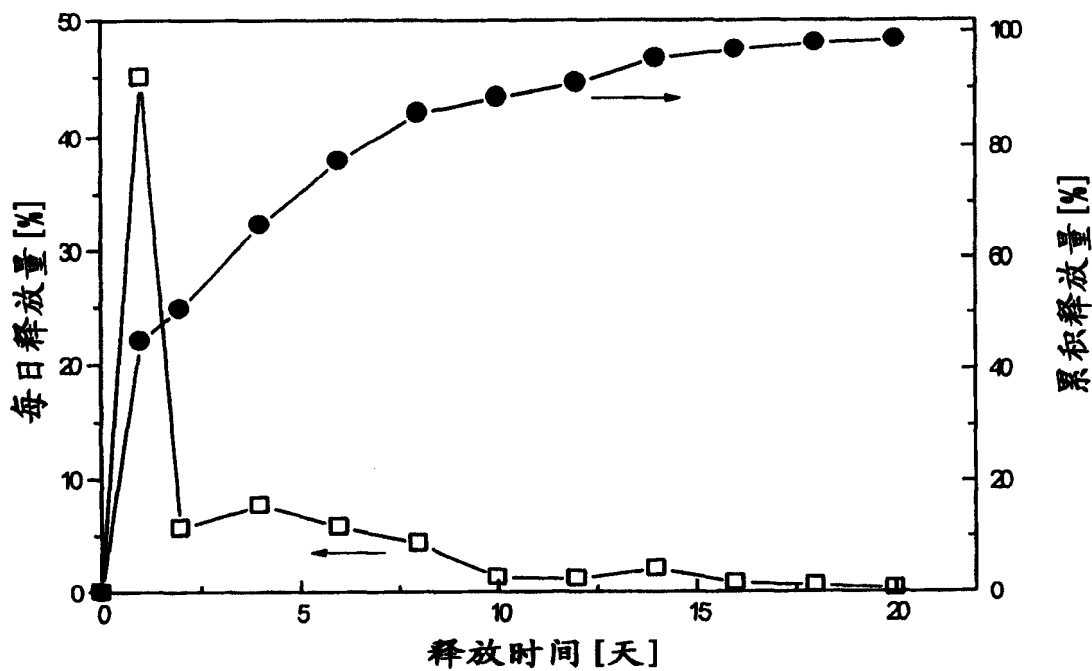


图 21

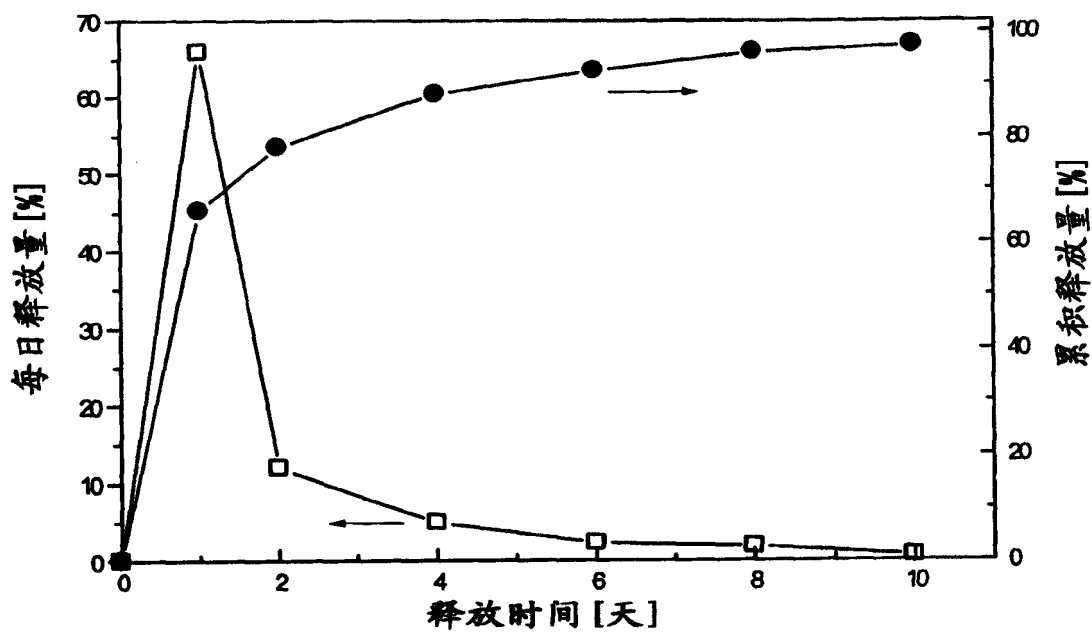


图 22

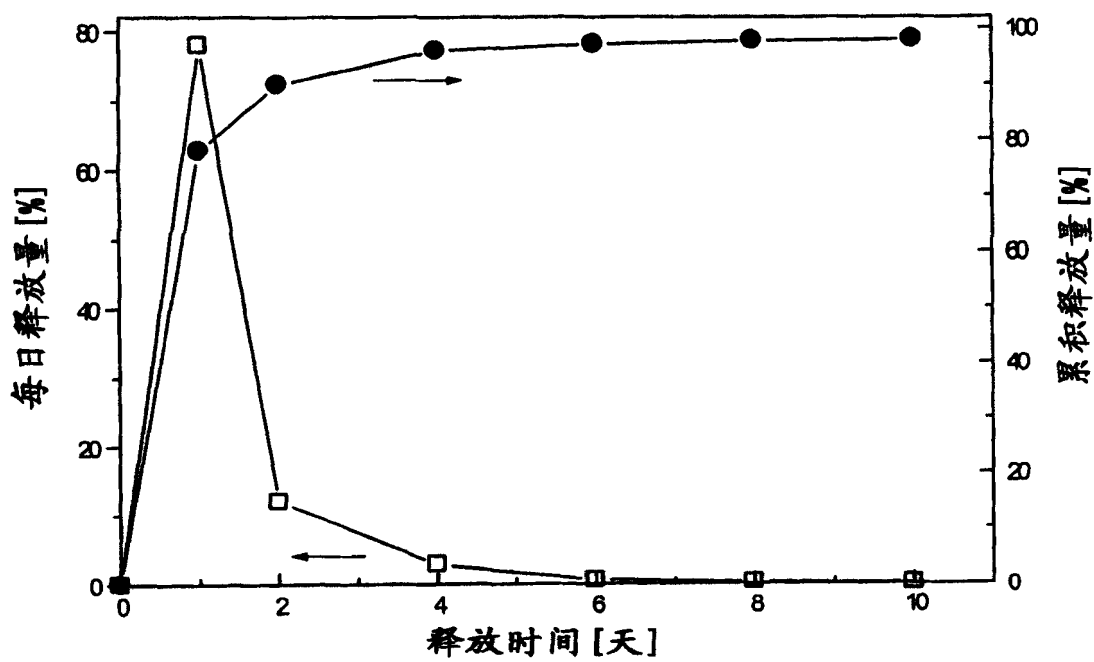


图 23