

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/485

A61K 9/16

A61P 25/30



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00808568.4

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210031C

[22] 申请日 2000.4.8 [21] 申请号 00808568.4

[30] 优先权

[32] 1999. 4. 9 [33] US [31] 60/128,477

[86] 国际申请 PCT/US2000/009438 2000.4.8

[87] 国际公布 WO2000/061147 英 2000.10.19

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.6

[71] 专利权人 南方研究所

地址 美国阿拉巴马州

[72] 发明人 T·R·蒂斯 J·K·斯塔尔斯

T·M·菲雷尔

审查员 何 瑜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 可注射的缓释纳曲酮微球组合物

[57] 摘要

本发明提供可注射的缓释纳曲酮制剂, 它包含在聚(D, L-丙交酯)中的纳曲酮和少量残留的乙酸乙酯。当肌肉注射给予所述组合物时, 纳曲酮以受控方式在相当长时间内释放。所述组合物用于治疗嗜海洛因者和嗜酒者以减少滥用物质的消耗。

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

1. 一种微球组合物, 它包含:
15-50 重量%的纳曲酮游离碱;
聚(D,L-丙交酯)作为基质, 其中该聚(D,L-丙交酯)的固有粘度范
5 围为 0.3-1.2dL/g; 和
低于 3 重量%的残余量的乙酸乙酯, 其中当通过肌肉注射给予哺
乳动物时, 所述组合物能够在至少 28 天内提供生理有效浓度的纳曲
酮, 用于减少海洛因和酒精中至少一种的消耗, 并且其中所述微球组
合物包含至少 90 重量%的微球其直径范围在 20-100 μ m.
- 10 2. 权利要求 1 的微球组合物, 其中所述纳曲酮游离碱含量为
15-25 重量%, 所述聚(D,L-丙交酯)的固有粘度为 0.3-0.4dL/g.
3. 权利要求 1 的微球组合物, 其中所述纳曲酮游离碱含量为
35-45 重量%, 所述聚(D,L-丙交酯)的固有粘度为 1.0-1.1dL/g.
4. 权利要求 1 的微球组合物, 其中所述微球用甘露糖醇包衣.
- 15 5. 权利要求 1 的微球组合物, 其中所述聚(D,L-丙交酯)是不同
固有粘度的聚(D,L-丙交酯)的混合物.
6. 权利要求 1 的微球组合物, 其中所述组合物是纳曲酮的重量
%或聚(D,L-丙交酯)的固有粘度中至少一项不同的微球的混合物.
7. 权利要求 1 的微球组合物, 其中通过将所述纳曲酮和聚(D,L-
20 丙交酯)的乙酸乙酯溶液引入聚(乙烯醇)的水溶液中, 并通过用水提
取乙酸乙酯分离所得到微球来制备所述微球.
8. 权利要求 1 的微球组合物, 它进一步包含增粘剂.
9. 权利要求 8 的微球组合物, 其中所述增粘剂为羧甲基纤维素.
10. 权利要求 1 的微球组合物, 其中所述纳曲酮游离碱含量为
25 35-45 重量%, 且其中所述组合物在 4 周内每周将所述微球组合物中
所述纳曲酮初始量的 10-40%释放给患者, 同时在所述 4 周内保持至
少为 1ng/ml 的治疗剂量.
11. 权利要求 10 的微球组合物, 其中所述 4 周内只有 1 周的释
放量大于所述纳曲酮初始量的 20%.
- 30 12. 一种注射剂, 它包含权利要求 1 的微球组合物、羧甲基纤维
素和甘露糖醇.
13. 一种注射器, 它包含权利要求 12 的注射剂.

14. 权利要求 1-11 的任一微球组合物在制备用于减少滥用海洛因和酒精中至少一种的患者海洛因和酒精消耗的药物中的用途。

15. 一种减少滥用海洛因和酒精中至少一种的患者海洛因和酒精消耗的药盒，所述药盒包含装在小瓶中的权利要求 1-11 中任一项的
5 微球组合物。

16. 权利要求 15 的药盒，它进一步包括含有甘露糖醇和羧甲基纤维素的稀释剂。

可注射的缓释纳曲酮微球组合物

引言

5 背景

物质滥用疾病对社会来说仍然是一种灾祸。越来越明显的是，因为有一种改变成瘾的基本遗传分布，帮助成瘾个体中断其依赖性或者至少使其成为社会成员而不是从道德上处理物质滥用逐渐地变成被接受的政策。各种方案已被置于公众和私人部分的一定位置。在私人部分中，有象 Alcoholics Anonymous 和 Narcotics Anonymous 的组织，他们在精神社会支持方面起重要作用。另外，有许多私人诊所，他们使用可获得药物的略受限制的功能来提供精神社会支持和医疗。在公众场地，采用各种方式以引起年轻人和父母对物质滥用危险的关注并阻止年轻人去使用药物。而且，有美沙酮方案，它主要进行公众支持。

15 美国物质滥用者的数量是十分惊人的。除了使用其它药物，如迷幻药之外，估计约有一千五百万的人滥用酒精，约有一百三十万的人滥用很多形式的可卡因，约有八十万的人滥用安非他明并且约有五十至八十万的人滥用海洛因。努力减少所列物质和酒精使用者的数量还在继续但效果不佳。治疗过的那些人具有令人担忧的复发记录，只有
20 少部分治疗过的并且仍留在治疗中的人在治疗方案结束后始终保持清白。

不能坚持到底并且复发的一个重要因素是顺从性。重复行为如每天服用一粒药丸不是一件简单的事情，即使患者对服用所述药丸没有任何疑虑。对于那些对所滥用物质具有生理和情感需要的物质滥用者来说，能够坚持治疗是更困难的。对部分患者来说，需要毅力才能继续下去的治疗方法降低了治疗成功的可能性。因此，最重要的是能够减少那些涉及药物治疗，特别是可能涉及频繁服药、监测顺从性和接受特定方案治疗的患者在经济上的困窘程度。

为了减少顺从性的无常变化，人们努力提供程序释放的方法。这些涉及泵、贴、贮库等。如果释放工具易受患者影响，那么在瘾发作期间，总有一种除掉工具的诱惑。尽管这可能是显示一个人意志力的机会，然而却将患者置于被诱惑屈服的危险中。通过提供缓释药物并

且将该缓释药物引入人体后，避免了诱惑并且使药物按照预定时间表在预定时间内释放。缓释药物可以通过外科手术植入并且必须通过外科手术除去的植入棒或者是可注射的并且经过相当长时间以控释方式释放药物的微球。

- 5 已研制出各种药物的各种缓释微球(微粒)，一些已经商品化。对令人满意的缓释注射剂还存在很多限制：药物释放必须经过相当长的时间释放；在治疗期间，患者体内所保持的药物浓度必须是有效浓度，而且没有达到任何危险水平；药物必须缓慢释放而不是灾难性地一下子释放出来；微球中所使用的高分子基质必须是生物相容性的和生物
- 10 可降解的；任何残留的化学药品必须在最大允许水平以下；所述微球必须是小的并且能够通过带有病人可接受针头的注射器给药；结果必须是可重复的，这要求治疗方法能够精确地控制并且对条件的微小改变不是过度敏感的；注射剂必须能够灭菌；所产生的代谢物必须在允许的水平；以及对于特定药物来说可能是一般性或特异性的其它特
- 15 性。微球的性质对药物和基质的很多性质、方法的选择以及制备和加工微球的条件是敏感的。

现有技术的简述

- Krantzler 等人在 Alcoholism: Clin and Exp Res 1998, 22:1074-1079 中报道了用缓释纳曲酮微粒注射剂治疗嗜酒者。
- 20 Reuning=s 实验室进行了许多关于纳曲酮及其以缓释形式应用的研究：Reuning, 等人, NIDA Re: Monograph Series, Jan. 1976, (4) p43-5; Reuning, 等人, J. Pharmacokinet Biopharm, Aug 1983, 11 (4), p369-87; Reuning, 等人, Drug Metab Dispos Nov-Dec 1989, 17 (6) p583-9; MacGregor 等人, J. Pharm Pharmacol, Jan. 1983, 35 (1)
- 25 p38-42; Reuning, 等人 NIDA Res Monograph Series, 1980, 28, p172-84. 也见 Schwoppe 等人, NIDA Res Monograph Series, 1975, (4), p13-8; Yolles 等人, J Pharm Sci Feb 1975, 64(2) p348-9; Thies, NIDA Res Monograph Series, 1975 (4), p19-20; Schwoppe 等人, NIDA Res Monograph Series, Jan 1976, 4, p13-8; Chiang 等
- 30 人, Clin Pharmacol Ther Nov. 1984 36(5) p704-8; Pitt 等人, NIDA Res Monograph Series, 1981, 28, p232-53; Chiang 等人, Drug Alcohol Depend (SWITZERLAND), Sep 1985, 16 (1) p1-8; Yoburn 等人, J.

Pharmacol Exp Ther, Apr 1986, 237 (1) p126-130; Cha 和 Pitt, J. Control Release, 1989, 8 (3), p259-265; Yamaguchi 和 Anderson, J. Control Release, 1992, 19 (1-3), p299-314.

O-Malley 等人, Psychiatric Annals, Nov 1995, 11, p681-688
5 以及其它许多出版物中描述了纳曲酮在治疗嗜酒者中的应用。

相关的专利包括美国专利 4568559; 4623588; 4897267 和 5486362。美国专利 5407609 中描述了适用于本发明方法使用的方法。

Benita 等人, J Pharm Sci Dec 1984, 73 (12) p1271-4; Spenlehauer 等人, 出处同上, Aug 1986, 75 (8), p750-5 和 Nihant 等人, Oct 1994,
10 11 (10), p1479-84 中描述了 polyactide 在制备包含药物的微球中的应用。

本发明概述

本发明提供可注射的缓释纳曲酮制剂, 它包含治疗有效量的经过相当长时间释放的纳曲酮和由聚合物聚(D, L-丙交酯)组成的基质。微
15 球直径小于 100 μ m 并且可以很容易地通过肌肉注射。根据聚合物的分子量, 聚合物分子量的均匀性, 微球基质的大小和纳曲酮的重量百分数得到不同的释放曲线。通过溶剂提取水包油乳剂来制备微球, 分散的油相是纳曲酮和聚合物的有机溶液。

本发明提供一种微球组合物, 它包含: 15-50 重量%的纳曲酮游离碱; 聚(D, L-丙交酯)作为基质; 低于 3 重量%的残余量的乙酸乙酯,
20 其中当通过肌肉注射给予哺乳动物时, 所述组合物能够在至少 28 天内提供生理有效浓度的纳曲酮, 用于减少海洛因和酒精中至少一种的消耗, 并且其中所述微球组合物包含至少 90 重量%的微球其直径范围在 20-100 μ m。

25 在上述微球组合物中, 纳曲酮游离碱含量为 15-25 重量%, 所述聚(D, L-丙交酯)的固有粘度为 0.3-0.4dL/g。

在上述微球组合物中, 纳曲酮游离碱含量为 35-45 重量%, 所述聚(D, L-丙交酯)的固有粘度为 1.0-1.1dL/g。

具体实施方案的描述

30 本发明提供的可注射缓释纳曲酮制剂可用于治疗嗜酒者、嗜海洛因者和已发现纳曲酮治疗有效的其它适应症。本发明提供能够通过注射器针头和经肌肉给药并在注射部位保留相当长一段时间, 同时持续

释放并保持治疗有效量纳曲酮至少大约 28 天的灭菌小微粒或微球。发现, 释放曲线对微球中纳曲酮的量、游离碱的应用(与盐相比), 以及聚(D, L-丙交酯)的固有粘度和均匀性(分子量曲线)敏感。释放曲线似乎对微囊包封过程中的条件、微球大小的分布(只要所述组合物基本上由 20-100 μm 的微粒组成), 和聚合物溶剂的剩余量(只要聚合物溶剂的剩余量低于大约 3% (重量比))不太敏感。

通过 SEM 观察到的微球中, 药物基本上均匀地分散在整个基质中。微球中含有低于大约 3% (重量比)的乙酸乙酯, 它是微球制备中所使用的有机溶剂。微球中纳曲酮的含量为 5-50% (重量比)并且可根据微球聚合物基质聚(D, L-丙交酯)的固有粘度来改变。聚合物的固有粘度大约为 0.3-1.2dl/g(毛细管粘度测量法, 氯仿, 聚合物浓度为 0.5g/dl, 30 $^{\circ}\text{C}$)。如果所述基质的固有粘度大约为 0.3-0.4dl/g, 纳曲酮的量将大约为 5-45% (重量比), 通常为 10-40% (重量比), 特别是 10-30% (重量比)。同时, 当固有粘度大约为 1.0-1.2dl/g, 通常为 1.0-1.1dl/g 时, 纳曲酮的量将大约为 35-50% (重量比), 通常大约为 35-45% (重量比)。在大部分情况下, 不使用固有粘度在 0.45-0.95dl/g 范围的聚合物。可使用聚合物和/或微球的混合物以便于在预定时间内释放预定量的纳曲酮。因此, 当将两种具有不同固有粘度的聚合物混合(在微囊包封前)时, 两种不同聚合物的重量百分比可以为 1:99-99:1, 更常见 10:90-90:10, 其中具有较低固有粘度的聚合物(即低分子量聚合物)的量将比具有较高固有粘度的聚合物(高分子量聚合物)的量少。类似地, 由低分子量聚合物制备的纳曲酮微球可以与由高分子量聚合物制备的纳曲酮微球混合, 其中药物的填充量(微球制剂中纳曲酮的重量百分数)可以根据混合在一起的两个或多个微球来变化。对于含有两种不同微球的制剂来说, 混合物的重量比为 5:95-95:5, 其中由低分子量聚合物制备的微球的含量通常大约为 10-65% (重量比)。

90% (重量比)以上微球的直径大约为 20-100 μm 并且约 5% 以上微球的直径大于约 100 μm 。

为了减少聚结, 微球可用抗聚结剂如甘露糖醇来包衣, 抗聚结剂的使用量以微球计算小于大约 10% (重量比), 通常小于大约 5% (重量比), 并且可以小于大约 2% (重量比)。

理想的是，微球在至少 4 周内释放纳曲酮，其中通过监测人的纳曲酮血浆浓度得到的曲线下面积在任一周内都低于大约 40% 并且至少大约为 10%，优选至少大约为 12%。通常，在至少 2 周，优选 3 周内的面积不大于 25%，通常不大于 20%。理想的是，通过曲线下面积测定时，至少大约 75%，优选至少大约 80% 并且不超过 95% 的纳曲酮在最初 4 周释放。通过取名为 WinNonlin Professional (version 2.1, Pharsight, Inc., Mountain View, CA) 的标准药动力学计算机程序来测定曲线下面积。

在适宜的载体中配制制备的微球以便提供大约为 150-350mg 的纳曲酮，通常为 250-350mg 的纳曲酮，特别是 300 ± 15 mg 的纳曲酮。所述载体可以是无菌水、磷酸盐缓冲液或其它用于微球给药的常规载体。可以含有添加剂以便减少微球的粘连，减轻注射的不适，减轻水肿、瘙痒、肿块或其它不适。通常，可以含有载体重量大约 2-10%，特别是载体重量大约 4-7% 的甘露糖醇。其它生理上适宜的添加剂可包括非离子性去垢剂，例如吐温，聚山梨醇酯等（如果包含的话，大约为载体重量 0.05-2%），粘度增加剂，如羧甲基纤维素，约为载体重量的 0.1-1% 和其它适宜的常规添加剂。载体的量通常大约为 1.5-5ml，一般为 2-4ml，特别是 2-3ml，其中较低的量通常涉及多次注射，例如 2。在使用前立即将微球分散在载体中。通常，将微球在具有隔膜

20 膜的无菌小瓶中灭菌后贮存，其中微球可以与载体混合，然后抽入注射器中。通常，注射器针头的内径不大于 18 号。每次通过多次注射给药时，注射部位可以是相同的、相邻的或远离的。

基本上按美国专利 5,407,609 中所述的方法，通过微囊包封过程制备微球。该方法是以乳剂为基础的方法，它涉及制备包含水连续相（水和表面活性剂和/或增稠剂）和疏水分散相（聚合物溶剂，聚合物和药物）的乳剂。在乳剂形成后不久，将聚合物溶剂提取到水提取相中。提取足够量的聚合物溶剂使微球变硬后，通过筛收集微球并洗涤除去残留在微球表面上的任何表面活性剂。然后，将微球在室温下晾干，或者通过冻干法或其它常规干燥方法干燥。

30 为了制备本发明微球，分散相（有机溶液）包含溶解在乙酸乙酯中的大约 1-10%（重量比）的纳曲酮和大约 1-20%（重量比）的聚合物。连续相是由大约 1-10%（重量比）的聚（乙烯醇）和 1-7%（重量比）的乙

酸乙酯组成的水溶液。提取相是水。通常，所使用纳曲酮的量将超过微球中纳曲酮终量的大约 20-50% (重量比)。温度可以为室温，通常大约为 15-30℃。

- 5 收集并干燥后，微球可以在室温，特别是在大约 0-20℃ 不含氧和水的环境下贮存，或者分成等分量分装到适宜的容器中并灭菌。可以使用各种灭菌方法，γ射线法是适宜的方法。

- 可以使用相对简单的装置来制备微球。当使用贮运器盛装不同的液体、管线、泵、阀门和均化器时，该系统是容易装配的。另外，可包含各种监测装置，如流量计、温度监控器、粒度监控器等。将有机溶液泵入安装到均化器中的第一个管子中。同样地，将水溶液(连续相)泵入也安装到均化器中的第二个管子中。通过控制连接均化器的两根管子中液体的流速，控制两种液体的比例及其在均化器中的停留时间。均化器的流出物(水包油乳剂)通过含有流动水的第三个管子流出。水提取乳滴中的聚合物溶剂乙酸乙酯形成微球。流速比也控制引入第三个管子中乳剂和水的量。第三个管子的长度和合并液体的流速控制水提取步骤的停留时间。然后，通过两个或多个筛将微球按大小排列并因此分离微球，该方法可将预定大小范围之外的微球淘汰。

- 本发明制剂的主要用法是肌肉注射，尽管皮下注射也可以使用。患者通常是物质滥用者，如酒精和海洛因滥用者，但本发明组合物也可适用于其它适应症，如肥胖。适宜量的本发明制剂直接注射到方便
- 20 的部位，如臀肌。然后，可监测患者的纳曲酮血浆浓度以确保所述量在至少大约 1ng/ml，优选至少大约 2ng/ml 的治疗范围。当纳曲酮血浆浓度低于治疗范围时，可接着注射并且在治疗期间将该方法重复进行。

- 25 对于嗜海洛因者来说，患者通常按照许多不同方法中的任一方法，通过使用丁丙诺啡、可乐定、纳曲酮等来去毒并用纳洛酮检查。对纳洛酮有反应表明患者没有完全去毒。也发现，大约 10% 经口服纳曲酮测试的人有不良反应，这有可能自己消除或者不能使用纳曲酮。另外，有一些关于使用高剂量纳曲酮导致肝毒性的报道，可能是因为
- 30 高剂量代谢物 6β-纳曲醇具有肝毒性。所以肝脏受到伤害的患者，例如感染丙肝的患者可能被排除在治疗外。此外发现，在超过本发明组合物所使用浓度下给药时，纳曲酮是安全的。对于嗜酒者来说，一旦

确定患者对纳曲酮没有不良反应，本发明制剂即可注射给予患者。发现纳曲酮增强嗜酒者对酒精消化量和狂欢次数的控制。

因为有了具有长期即大于 28 天，特别是大于大约 32 天释放能力的微球，可以分段给药，所以通过周期性注射给药，可以获得相加作用。通过这种方式，可以在首次剂量后给予较小的剂量，因为继续从先前注射的微球中释放的药物加到由后给予微球释放的药物中，或者可以在不增加所给予微球量的情况下提高纳曲酮浓度。前提条件是，微球注射后大于约 28 天，通常至少大约 36 天，更常见至少大约 42 天以超过 1ng/ml 血，优选超过 1.5ng/ml 血，更优选超过 2ng/ml 血的浓度连续释放。通过该方法，保护作用大大增强，因为患者不断地受到保护浓度下纳曲酮的保护并且可以提供抑制对 50mg 挑战剂量的海洛因或相当剂量的不同药物，例如芬太尼反应的纳曲酮浓度。

以说明而不是限制本发明的方式，提供下列实施例。

实施例

微囊包封方法涉及通过溶剂提取来进行微囊包封。将纳曲酮无水碱、聚(D,L-丙交酯)和乙酸乙酯合并并与水和表面活性剂一起加到均化器管线内。得到乳剂后，再加入水并开始提取过程。通过冷冻干燥方法，将产品纳曲酮微球在广口瓶中干燥。用 2.5Mrad 照射量的 γ 射线灭菌，并监测生物载货量、抑制细菌和抑制真菌作用。

将适宜量的干燥纳曲酮微球称重并加到空的 5-cc 小瓶中、用橡胶塞盖紧、用铝盖密封并密封到箔袋中以便于运输和灭菌。在包含 2ml 含 0.5% 羧甲基纤维素、0.1% 聚山梨醇酯 80 和 5% 甘露糖醇的稀释剂的小瓶中重新悬浮微球。用 18 号针头将该悬浮液抽到 3-cc 注射器中。立即进行肌肉内注射以防微球沉下。注射可包括一或两次注射 2-4ml，通常总量不超过 4ml。

控制大小分布使得每批 90% (体积比) 微球粒度 $>40\mu\text{m}$ 并 $<90\mu\text{m}$ 。体外释放特性由 37℃ 下最初 72 小时的释放百分数定义。

下文包括微囊包封纳曲酮的描述。

步骤 1:

通过将乙酸乙酯与低分子量聚(D,L-丙交酯)在安装有 PTFE-涂层搅拌棒的 8 升生物反应器烧瓶中混合来制备 2.5% (重量比) 的聚合物溶液。最少需要 4 小时将聚合物全部溶解。测定聚合物溶液及其烧瓶

的重量并且如果需要，再加入乙酸乙酯以便使溶液的量达到预定重量。

步骤 2:

通过将 PVA 分 3-4 批混合在天碱水中并在 90℃ 下搅拌来制备 2%
5 (重量比) 的聚(乙烯醇) (PVA) 溶液。然后将各批混合物冷却至室温，
再加入水以便调节蒸气损失。成功地完成 Millipake 200-升装置的过
滤前完整性测试后，将所述溶液过滤并倾入 36 升生物反应器烧瓶中。
将烧瓶及其内含物称重，将 2.5% (重量比) 的乙酸乙酯加到所述 PVA
溶液中并用马达驱动的 PTFE 叶轮将该溶液搅拌至少 30 分钟。

10 步骤 3:

每产生 15gm 药品，至少将 8 升水转移到 50 加仑不锈钢储水池中，
加盖并贮存。

步骤 4:

通过搅拌下将纳曲酮加到聚合物溶液中制备纳曲酮分散相溶液。
15 将该溶液至少搅拌 1 小时直至纳曲酮溶解。

步骤 5:

为了安装连续微囊包封装置，将分散相、连续相、提取相和泵调
整到特定流速，例如分别为 25gm/min, 125gm/min 和 2000gm/min，来
制备制剂 F-1。然后将分散相针头用分散相溶液灌注并将分散相泵的
20 流速通过旁路装置确定。然后开动提取相的泵，填充提取管线并消除
气泡。然后打开连续相的泵并让 PVA 流入提取管道中。然后打开均化
器并将搅拌速度调到 $650 \pm 20 \text{ rpm}$ 。然后打开分散相针头的阀门并打开
分散相的泵使分散相溶液流入含有 PVA 溶液的均化器内。开始批量生
产。均化后，乳剂从均化器管线内流出并流入含有流动水的管线中，
25 由此从微球中提取乙酸乙酯。

然后将微球的水悬浮液收集到安装有搅拌马达和叶轮的 50 加仑
不锈钢存储槽中。将微球在 $500 \pm 50 \text{ rpm}$ 转速下搅拌直至储水池充满
25-50%。然后通过使用离心泵，将微球悬浮液通过包含 125- μm 和
20- μm 串联筛的 RBF-12 Vorti-Sieve 振荡筛板移动。如果筛堵塞了，
30 那么将它们除去并用一组新的干净筛代替。然后将 20- μm 筛用水冲洗，
冲洗液流入 80 加仑不锈钢洗涤浴缸中并连续搅拌同时收集剩余物。
最后的分散相溶液通过均化器后，关闭分散相泵并关闭分散相针头

阀。这是批量生产的结果。将最后量的分散相溶液均化、提取并经筛过滤。

然后，将水泵过该筛 10 分钟以洗涤微球。将 20 μ m 筛上的微球漂洗到 80 加仑不锈钢洗涤浴缸中并在 500 $\pm$ 50rpm 转速下连续搅拌最少 3 小时。然后使用离心泵将微球通过另一包含 125- μ m 和 20- μ m 串联筛的 RBF-12 Vorti-Sieve 振荡筛板。将 20- μ m 筛上的微球通过用水冲洗转移到收集容器中。以估计产量为依据，将微球用水稀释，制备 15 % 的固体悬浮液。将悬浮液连续搅拌同时将内含物分装到 1 升冻干烧瓶中使得各烧瓶中包含估计 20gm 微球。冷冻干燥后，将微球通过 125- μ m 筛干法过筛。然后将微球称重并分装到琥珀色玻璃瓶中。

然后将瓶子盖紧、密封并包装在含有硅胶干燥剂的塑料袋中。塑料袋在 2-8 $^{\circ}$ C 下贮存。

微球符合预先规定的关于填充量、大小分布、理论产量和残留乙酸乙酯量的验收标准后，将它们包装(做为单次剂量)到 5-cc 火石玻璃小瓶中。然后，将该小瓶用 PTFE 涂层橡胶塞盖紧、用顶端开放的铝盖密封、贴标签并密封到各箔袋中。

下文是描述药盒详细制备方法及成分的指导路线。

1、 使用 18 号针头，将 2.0cc 稀释剂抽到 3cc 注射器中并加到含微球的小瓶中。将该针头和注射器丢弃掉。

20 2、 将小瓶强烈振摇 30 分钟以便使微球悬浮。

3、 另取一新的 18 号针头放在新的 3-cc 注射器上。

4、 倒置小瓶的同时将微球悬浮液抽到注射器中。

5、 将微球再注入小瓶中。

6、 将步骤 4 和 5 再重复两次。

25 7、 将该针头和注射器丢弃掉。

8、 另取一新的 18 号针头放在新的 3-cc 注射器上。

9、 倒置小瓶的同时将微球悬浮液抽到注射器中。抽出小瓶上的针头。

10、 除掉悬浮液中的气泡并尽快给药以防微球下沉。

30 下表显示的是所制备微球的参数和微球在体外和在体内的性质和性能。在体内研究中，通过用 18 号针头肌肉注射给予狗大约 2ml 含有下表所示重量微球的溶液。在指定时间监测纳曲酮的血浆浓度。在

体外研究中，将微球保存在 37℃，pH7.4 的 0.01M 磷酸盐缓冲液中并在指定时间测定微球中残留的纳曲酮。

标号	Dog ID	纳曲酮填充量, 目标重量%	纳曲酮填充量, 实际重量%	微囊包封 效率, %	温度, ℃	聚合物的固有 粘度, 1/g	平均粒 度, μm
92	2062-HM	50	38.3	77		1.07	57.76
	2067-HM						
	2073-IM						
142	2063-JM	50	42.5	85		1.07	44.36
	2066-JM						
	2070-KM						
118*	2065-FM	60	49.0	82	22	1.07	39.78
	2072-FM						
	2075-CM						
					* 连续相是在室温 (22℃) 下 用 3% 乙酸乙酯饱和的水		

标号	纳曲酮剂 量, mg	微球 剂量	载 体, ml	血浆中纳 曲 酮, ng/ml) (hrs)					
				1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48
92	165	430.8	1.8	6.8	2.79	1.82	0.73	0.82	0.81
	147	383.8	1.8	6.33	4.14	2.34	0.64		0.86
	202.5	528.7	1.7	9.66	5.28	2.41	0.89	1.13	0.61
142	135	317.6	1.8	6.22	4.14	2.27	0.67	1.24	1.23
	165	388.2	1.8	5.19	3.5	2.33	0.68	0.72	1.04
	191.3	566.5	1.7	17.28	8.79	3.21	1.35	1.02	0.84
118	165	336.7	1.8	15.56	7.39		1.25	1.81	1.8
	133.5	272.4	1.9	7.6	4.04	1.77	0.79	0.71	0.9

	225	459.2	1.8	13.02	6.62	3.2	1.02	1.41	1.28
--	-----	-------	-----	-------	------	-----	------	------	------

标号	血浆中纳曲酮, ng/ml							
	3天	7天	11天	14天	18天	21天	29天	35天
92	1.17	24.95	5.14	3.99	3.27	3.63	1.38	0.7
	0.62	18.04	11.13	7.22	4.87	3.42	1.8	1.55
	1.29	40.1	17.71	7.74	4.43	4.2	1.26	NA
142	1.55	30.35	7.7	2.79	1.74	1.31	0.99	0.86
	1.03	23.3	5.82	2.38	2.1	2.15	1.46	0.87
	1.14	32.27	11.98	2.73	7.18	5.74	1.8	NA
118e	2.44	45.3	7.17	4.65	1.22	0.48	BQL	
	1.02	28.4	1.98	0.71	BQL			
	2.21	35.01	5.63	2.07	1.44	0.54	BQL	
BQL=低于定量水平								

狗血浓度分析

用 HPLC 和电化学检测器分析狗血浆中的纳曲酮。评价空白狗血浆以及峰血浆。血样提取后, 血浆中存在的内源性化合物不干扰纳曲酮和5 和内标的测定。描绘本方法关于线性、准确度、精密度和灵敏度方面的特性。本方法线性范围为狗血浆中纳曲酮含量为 0.5-10ng/ml。本方法精密度高, 标准品的理论浓度和计算浓度之间的差异百分数小于 15%。最低检测限为 0.5ng/ml。狗的所有药动力学研究血样都用本方法评价。

- 10 用芬太尼激发狗以便测定纳曲酮是否减弱了狗对芬太尼的反应。在纳曲酮循环浓度<0.2ng/ml 下观察到 0.01、0.02 和 0.04mg/kg 芬太尼对犬呼吸的作用。当静脉内使用时, 芬太尼使清醒狗产生与使用 0.5-8mg/kg 吗啡时相同的 EEG 抑制作用。用鸦片制剂连续激发并且每周15 确认未治疗对照狗产生最小反应所需要的鸦片制剂的递增剂量。然后将所确认的剂量给予缓慢释放纳曲酮的治疗狗。当用鸦片制剂激发时, 测定所选择的四个监测参数: 疼痛移转; 机敏; 呼吸速度和瞳孔直径。用芬太尼连续治疗的对照狗所达到机敏等级 5 时需要更高的剂量。首次芬太尼的剂量为 50μg 并且每周相继剂量为 60、70、110、150、

180、220、240 和 280 μ g.

制剂 F-1 的数据可概述如下:

制剂F-1治疗狗进行鴉片物质激发研究的概述

狗种	狗序号	F-1 标号	给予鴉片 物质激发 后的天数	鴉片物质激发前和激发后的结果				兽医评价
				瞳孔大小, cm	机械状态 ¹	尿胆反射 ²	给药前 给药后	
对照	2521			1.2	3	+	+	使用最适度以下剂量的鴉片物质
对照	2530			1.2	3	+	+	使用最适度以下剂量的鴉片物质
F-1	2520	J437-041	1	1.0	3	+	+	完全阻断
F-1	2503	J437-041	1	1.2	3	+	+	完全阻断
对照	2521			1.2	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
对照	2530			1.0	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
F-1	2520	J437-041	8	1.0	3	+	+	完全阻断
F-1	2503	J437-041	8	1.4	3	+	+	完全阻断
对照	2521			1.2	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
对照	2530			1.0	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
F-1	2507	J554-045	12	1.0	3	+	+	部分阻断
F-1	2518	J554-045	12	1.2	3	+	+	部分阻断
对照	2521			1.2	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
对照	2530			0.9	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
F-1	2520	J437-041	15	0.9	3	+	+	部分阻断
F-1	2503	J437-041	15	1.4	3	+	+	部分阻断
对照	2521			1.2	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
对照	2530			1.0	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
F-1	2507	J554-045	19	1.2	3	+	+	最低限度阻断
F-1	2518	J554-045	19	1.2	3	+	+	最低限度阻断
对照	2521			1.2	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
对照	2530			1.0	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
F-1	2507	J554-045	26	1.0	3	+	+	部分阻断
F-1	2518	J554-045	26	1.0	3	+	+	最低限度阻断
对照	2521			1.2	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
对照	2530			1.0	3	+	+	获得全年鴉片物质反应
F-1	2507	J554-045	33	1.0	3	+	+	部分阻断
F-1	2518	J554-045	33	1.0	3	+	+	部分阻断

对照	2521		芬太尼, 187.5	1.2	0.9	3	5	+	D ₁ (-)	获得全部鸡片物质反应
对照	2530		芬太尼, 175	1.0	0.8	3	5	+	D ₁ (-)	获得全部鸡片物质反应
F-1	2520	J437-041	芬太尼, 180	1.0	1.0	3	4	+	+	部分阻断
F-1	2503	J437-041	芬太尼, 180	1.2	1.2	3	2	+	+	部分阻断
对照	2521		芬太尼, 225	1.2	1.0	3	5	+	-	获得全部鸡片物质反应
对照	2530		芬太尼, 215	1.0	0.9	3	5	+	-	获得全部鸡片物质反应
F-1	2520	J437-041	芬太尼, 220	1.0	1.0	3	4	+	+	部分阻断
F-1	2503	J437-041	芬太尼, 220	1.4	1.0	3	4	+	-	部分阻断
对照	2521		芬太尼, 250	1.2	0.9	3	5	+	-	获得全部鸡片物质反应
F-1	2520	J437-041	芬太尼, 240	1.0	0.9	4	4	+	+	部分阻断
F-1	2503	J437-041	芬太尼, 240	1.2	1.4	3	4	+	+	部分阻断
对照	2521		芬太尼, 280	1.2	0.9	3	5	+	-	获得全部鸡片物质反应
对照	2530		芬太尼, 280	1.0	0.9	3	5	+	D	获得全部鸡片物质反应
F-1	2520	J437-041	芬太尼, 280	1.0	0.8	3	4	+	+	部分阻断
F-1	2503	J437-041	芬太尼, 280	1.2	1.0	3	5	+	D	最低限度阻断

注释:

¹对照: 是没有用纳曲酮治疗的对照药。

F-1: 是给予15mg/kg纳曲酮的对照药, 抑制剂F-1的药。

²分值解释: 机械状态评分

1 激动
2 不安静
3 睡着(长期睡着)
3.5 能够站着但不坐着
4 睡着了但不坐着
5 躺着

³符号解释: 鸡片反射评分

+ 阳性反应
D 反射降低
- 不反射

下列研究采用人患者对不同给药方案和许多不同制剂的纳曲酮释放过程的反应进行测定。

给药组志愿受试者的人生物利用度和安全性

(mg 微球化的纳曲酮/2 或 4ml 注射载体)

5

Group

制剂	1	2	3	4	5	6
F-1	150 mg/2ml	300 mg 2 × 2ml	300 mg 在 4ml	-	300 mg 2 × 2 ml	-
F-2	150 mg/2ml	150 mg/2ml	-	-	-	-
F-3	150 mg/2ml	150 mg/2ml	-	-	-	-
F-4	150 mg/2ml	150 mg/2ml	-	300 mg 在 4 ml	-	-
F-1'	-	-	-	-	-	150 mg/2ml

如上所述, 按照 FDA 标准制备人用微球。分析所有的反应物和产物以确保各批具有适宜的组成、无热源反应并且可供人用。利用 HPLC/MS 分析病人的纳曲酮和 6β-纳曲醇。用纳洛酮作为内标并将血浆样品提取到乙醚中。在 4-天内测定 5 条标准曲线。测定日间和日内重复性、再注射稳定性、benchtop 稳定性、冻/熔稳定性、冷冻稳定性和在 -20℃ 下放置长达 4 天的贮存稳定性。已确定纳曲酮的线性区域为 0.50-50ng/ml, 并且 6β-纳曲醇为 2-100ng/ml。纳曲酮和 6β-纳曲醇定量限分别为 0.50-ng/ml 和 2.0ng/ml。也测定精密度/准确性和特异性。

所使用的 6 种制剂具有下列名称和组成:

F-1 具有 25 % 纳曲酮目标填充量(实际填充量为 17±3 %)的聚(D, L-丙交酯)(固有粘度为 0.37dl/g)

F-1' 具有 50 % 纳曲酮目标填充量(实际填充量为 38 %)的聚(D, L-丙交酯)(固有粘度为 0.37dl/g)

F-2 具有 50 % 纳曲酮目标填充量(实际填充量为 40±3 %)的聚(D, L-丙交酯)(固有粘度为 1.07dl/g)

F-3 F-1 和 F-2 微球的 50:50 组合物(按纳曲酮的重量计算)

F-4 按 90:10 使用分别在 F-1 和 F-2 中使用的聚(D,L-丙交酯)的组合物,它具有 50% 纳曲酮目标填充量(实际填充量为 $40 \pm 3\%$)。

大小分布为各批 90% (体积比) 粒度 $>50\mu\text{m}$ 并且 $<70\mu\text{m}$ 。

临床样本的血浓度分析

- 5 利用 HPLC/MS 分析人血浆中的纳曲酮和 6β -纳曲醇。用纳洛酮作为内标并将血浆样品提取到乙醚中。在 4-天内测定 5 条标准曲线。测定日间和日内重复性、再注射稳定性、benchtop 稳定性、冻/熔稳定性、冷冻稳定性和在 -20°C 下放置长达 4 天的贮存稳定性。已确定纳曲酮的线性区域为 $0.50\text{--}50\text{ng/ml}$, 并且 6β -纳曲醇为 $2\text{--}100\text{ng/ml}$ 。纳曲酮和 6β -纳曲醇定量限分别为 $0.5\text{--}gn/ml$ 和 2.0ng/ml 。也测定精密
- 10 度/准确性和特异性。用该方法评价全部的人临床药动学研究样本。

- 通过将第一天单次给予 50-mg 片剂所得到的 AUC 数据外推至如果每天一片, 经过 31 天后预期的 AUC 数据来测定制剂 F-1' 的 AUC 数据。将该 AUC 值与注射组(第 3 组)的 AUC 值对比, 其中在所述注射组中,
- 15 5 名患者通过单次注射 4-ml 微球制剂 F-1', 得到 300mg 微囊包封的纳曲酮, 并且他们具有 31 天的血浆浓度数据。

下表列出口服后纳曲酮和 6β -纳曲醇的平均 AUC 水平并与 F-1 比较。

第3治疗组。

所有组 片剂 (50 mg)		F-1 第 3 组 F-1 (300 mg) 在 4 ml		比值 F-1/片剂	
	AUC 0-24h	AUC 0-23d	AUC 0-32d	% dev	
		外推			
	[$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$]	[$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$]	[$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$]		
纳曲酮					
平均值	27.8	888.0	1051.6	118.3	1.18
最小值	4.5	144.8	419.8		2.90
最大值	99.2	3173.0	2384.29		0.75
6 β -纳曲醇					
平均值	610.1	19521.9	3663.9	18.8	0.47
最小值	402.4	12876.8	1202.7		0.09
最大值	985.0	31521.2	9240.9		0.29

纳曲酮

5 平均比值为 1.18 (0.75-2.9)。

6 β -纳曲醇

平均比值为 0.17 (0.09-0.29)。

数据表明, 无论每天一次服用 50-mg 片剂, 连续服用一个月, 还是通过每月一次肌肉注射微球制剂 F-1' 给予 300mg 微囊包封的纳曲酮, 活性纳曲酮的释放量很可能是可比的。

10

F-1'制剂和片剂的总药动学参数概况于下表中：
平均值±SD 药动学参数一览表

F-1'	片剂
30 mg IM	50 mg 口服给药

	NAL	6-β MBTAB	NAL	6-β MBTAB
T_{max} , hr	106.8±147.5	380±266.6	1.3±0.7	1.4±0.7
C_{max}	6.1±4.6	15.6±14.2	7.7±6.5	69.8±27.2
T_{LAST} , hr	768±0	768±0	8.9±4.8	24.0±0
C_{LAST}	0.71±0.32	2.82±1.38	0.97±0.46	12.07±5.32
AUC_{0-LAST}	±1051.6±792.6	3663.9±3196	27.8±22.5	610.1±151.4

5

接受 F-1 治疗的受试者药动学参数概述如下：

微球制剂 F-1 (纳曲酮数据)

150 mg 纳曲酮在 2 ml 载体中	300 mg 纳曲酮在 2×2 ml 载体中	300 mg 纳曲酮在 4 ml 载体中
----------------------	------------------------	----------------------

C_{max} , ng/ml	1.8	7.9	3.5	3.5	14.1	6.1	3.3
T_{max} , hr	504	31.2	4	1	312	216	1
$C_{day 31}$, ng/ml	0.7	0.4	0.7	0.9	0.8	0.2	1.0

10

F-1' 的总血浆浓度显示，第一个峰浓度出现在 1-4 小时并且第二个峰浓度出现在 2-3 周。第一个峰浓度可能反映注射后容易获得的微球表面或其附近的纳曲酮。注射后，微球吸收液体形成孔，纳曲酮通过该孔溶出，因此保持连续释放药物。在 2-3 周出现的第二个峰浓度可能反映微球的生物降解并且也可能是最初的药团崩解后，在贮存部

15

位产生表面积较大的纳曲酮，因此导致纳曲酮血浆浓度暂时升高。在给药后 1 个月的间隔期，纳曲酮连续释放提供了药物通过血流从贮存部位到达阿片受体的驱动力。该驱动力将确保受体在 1 个月的给药间隔期内仍被阻断。

- 5 测定制剂 F-1' 曲线下面积数据，结果显示：无论每月 1 次注射 300mg 还是每天 1 次口服 50mg，在 1 个月内药物连续释放并且纳曲酮的释放量是可比的。

- 10 如下描绘所述数据的特性。假设癖嗜者治疗的通常剂量为 50mg/天，将单次给予 50-mg 片剂后的 AUC 外推至 32 天。另外，如先前临床研究中所证明的那样，假设单次或多次给药后纳曲酮及其代谢物的药动力学参数之间没有差异。注射 F-1' 后， $AUC_{0-32\text{天}}$ 与每天 50mg 口服给药 32 天后的 AUC 类似。口服给药后代谢物的量比纳曲酮高 22 倍。对于 F-1' 来说，代谢物/纳曲酮之比为 3.5。口服给药后的维持时间 (T_{last}) 平均为 8.9 小时。对于持续释放制剂来说，纳曲酮在血浆中的含量是
- 15 恒定的并在有效浓度范围之内。

在下表和附图中阐述其它数据。

AUC ₀₋₃₁ vs AUC _{0-inf}					
微球制剂	患者序号	剂量, mg 纳曲酮	AUC _{0-31d} [$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$]	AUC _{0-inf} [$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$]	比值, %
F-1	11	300	1160±689	1712±462	67
F-2	2	150	970	1002	97
F-3	2	150	471	623	76
F-4	5	300	1632±213	1982±194	82
F-1'	5	150	750±294	868±215	86

- 20 上表显示，纳曲酮在 31 天内的释放量占最初注射纳曲酮总量的大部分。

从上述结果中明显可见，体内可长期提供生理有效浓度的纳曲酮。这样，可以避免与要求每天给予一粒药丸有关的顺从性问题。避免了监测确定患者是不是每日服用了丸剂。由于患者可以较好地控制酗酒并且不会从海洛因中获得欣快，所以他们能够较好地处理物质滥

用问题。因为患者将丧失服用海洛因和酗酒勇气，并且将能够较好地应付少量的酒，因此可以更加有效地进行忠告。这样，患者将能够行使职责并履行他们对家庭和社会的责任。

5 本发明缓释纳曲酮减少了对由 6β -纳曲醇代谢物所引起的肝毒性的担心。由于避免了每天给药所引起的高首过代谢并保持供给恒定剂量的纳曲酮，降低了 6β -纳曲醇的浓度。也避免了每天服一片时，因最初纳曲酮浓度高引起的高首过代谢。当维持患者一个月治疗作用所需要的药物的量减少时，需要给予纳曲酮的量减少。

10 本说明书中所提到的所有出版物和专利申请都引入本文供参考，参考范围与各出版物或专利申请引入本文供参考时所特指的范围相同。

现已充分描述了本发明，显然，本领域任一普通技术人员都可以在不违背附加权利要求精神和范围的条件下作出很多改变和改进。