

非麦角碱类多巴胺受体激动剂缓释制剂的研究进展

张淑丽^{1,2}, 杨海龙², 汤宇^{2*}

1. 天士力控股集团有限公司天士力研究院, 天津 300410

2. 江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223003

摘要: 帕金森病是常见的神经系统变性疾病, 药物治疗仍是目前临床上控制和缓解其症状的主要方法。多巴胺受体激动剂作为治疗帕金森病的新型手段, 不仅能在早期改善患者临床症状, 而且在晚期显著延缓和减轻运动并发症, 因此受到药物研发人员越来越多的关注。持续、稳定的多巴胺受体刺激是控制帕金森病的有效手段, 基于此理论, 多巴胺受体激动剂缓释制剂发展迅速, 主要对其缓释剂型及研究进展进行综述。

关键词: 多巴胺受体激动剂; 缓释剂型; 帕金森病; 运动并发症

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)06-1279-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.046

Research progress on sustained-release preparations of non-ergoline dopamine receptor agonists

ZHANG Shu-li^{1,2}, Yang Hai-long², TANG Yu²

1. Tasly Academy, Tasly Holding Group. Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Jiangsu Tasly Diyi Pharmaceutical Co., Ltd, Huaian 223003, China

Abstract: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease. At present, drug therapy is still the main method to control and relieve its symptoms in clinic. As a new treatment for Parkinson's disease, dopamine receptor agonists can not only improve the clinical symptoms of patients in the early stage, but also significantly delay and attenuates motor complications in advanced stage of Parkinson's disease, which has attracted more and more attention of drug researchers. Continuous dopamine-receptor stimulation is an effective therapy to control Parkinson's disease. Based on this theory, the sustained-release systems of dopamine receptor agonist have developed rapidly. The research progress on dopamine receptor agonists sustained-release preparation is reviewed in this paper.

Key words: dopamine receptor agonists; sustained-release preparation; Parkinson's disease; motor complications

帕金森病是由于黑质中多巴胺能神经元细胞凋亡或变性引起的渐进性锥外系运动障碍疾病, 典型临床症状表现为动作迟缓、肌肉强直及静止性震颤等。近年来, 50岁以上帕金森病患者发病呈逐年上升趋势, 且男性患病概率高于女性患者(比例约为1.6:1)^[1]。左旋多巴能补充帕金森病患者黑质中多巴胺缺乏, 明显改善患者运动症状, 因此多巴胺替代疗法成为临床上治疗帕金森病最有效最基本的方法。但长期应用左旋多巴后, 不仅药物疗效明显下降, 还会出现多种与左旋多巴相关的不良反应, 表现为运动障碍、症状波动、神经系统异常等, 成

为致残的主要原因^[2-3]。大量研究表明左旋多巴运动并发症的产生可能与帕金森病患者纹状体中多巴胺受体长期受到非生理性或“脉冲样”刺激有关, 这是由于左旋多巴体内半衰期(90 min)短, 需要频繁给药, 导致体内血药浓度峰谷现象明显, 从而产生脉冲样刺激^[4]。因此, 1998年Chase等提出了持续多巴胺能刺激治疗帕金森病的新理念, 而缓控释制剂由于释放平稳, 血药浓度波动小, 能更好的控制帕金森病病情发展而成为持续多巴胺能刺激理念的主要研究方向, 随后左旋多巴缓释剂型被研发出来, 但未得到明显改善^[5]。

收稿日期: 2020-04-16

作者简介: 张淑丽(1988—), 女, 硕士, 主要从事缓控释制剂研发工作。E-mail: zhangshulihao@163.com

*通信作者 汤宇(1976—), 男, 博士, 主要从事缓控释制剂研发工作。E-mail: 18630996976@163.com

基于左旋多巴临床上严重的不良反应，多巴胺受体激动剂逐渐受到研究者的重视。多巴胺受体激动剂是一类在分子构象上与多巴胺相似，直接作用于多巴胺受体，且无左旋多巴副作用的药物，因此逐渐成为早期帕金森病治疗的一线用药，且在帕金森病晚期作为左旋多巴的辅助药物，能减少左旋多巴的用量，从而减缓运动障碍并发症的发生。相较于左旋多巴，帕金森病受体激动剂主要具有以下优点：（1）不依赖内源性多巴胺及其合成酶（多巴脱羧酶）的存在，可以绕过变性的神经元而直接激动多巴胺受体；（2）半衰期较左旋多巴长，对多巴胺受体产生较持久的刺激，有利于克服症状的波动；（3）通过抑制兴奋性氨基酸和自由基的过度释放，刺激多巴胺受体，减少多巴胺的合成、释放和代谢发挥神经元保护作用^[6-10]。

多巴胺受体激动剂根据结构特征分为麦角碱类和非麦角碱类，其中麦角碱类主要包括溴隐亭、卡麦角林、二氢麦角隐亭、麦角乙脎、培高利特；非麦角碱类主要包括普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀、吡贝地尔、阿扑吗啡。由于麦角碱类多巴胺受体激动剂具有严重的心瓣膜损害，目前临床上已较少应用。本文主要就非麦角碱类多巴胺受体激动剂及其缓释制剂进行综述。

1 盐酸普拉克索缓释片

普拉克索是一种高选择性非麦角类多巴胺受体激动剂，对多巴胺 D2 亚族受体（D2、D3、D4 受体）有较好亲和力，其中与 D3 受体亲和力最高，是对 D2 受体亲和力的 100 倍^[11]，可单独用于帕金森病早期或晚期与多巴胺合用的各种帕金森病异动症的治疗。普拉克索是目前国内外帕金森病诊疗指南推荐的一线用药，经过十余年的临床应用，现已在全球超过 50 个国家被批准使用。

普拉克索最早用于治疗帕金森病的剂型为盐酸普拉克索片，由德国勃林格殷格翰药业有限公司研发，剂量为 0.25 mg/片，每日 3 次口服。随后该公司又将盐酸普拉克索均匀分散在以羟丙甲纤维素、乙基纤维素为基质的凝胶骨架中，开发了盐酸普拉克索缓释片。口服给药后，在接触消化液条件下，表层药物首先溶解释放，然后基质开始膨胀，形成一个类似黏性果冻状物，持续释放药物超过 24 h^[12]。研究发现该缓释剂型与每日 3 次的速释剂型具有生物等效性，大多数患者（大于 80%）可以在 24 h 内从普拉克索速释剂型转换为缓释剂型，而无需调整

剂量。在改善日常活动和运动症状的双盲研究中，对于单独用于早期帕金森病患者以及作为左旋多巴辅助治疗用于晚期帕金森病患者，普拉克索缓释剂型疗效均与速释剂型相似，且显著优于安慰剂组^[13-14]。

1 次/d、方便服用是盐酸普拉克索缓释片最主要的优势，这一优势能够改善患者的用药依从性，以便更好地改善、控制症状。盐酸普拉克索缓释片于 2009 年率先在欧洲上市，2017 年经国家食品药品监督管理局（CFDA）批准在我国上市。目前国内齐鲁制药有限公司、天津红日药业股份有限公司、力品药业（厦门）有限公司等多家药企仿制普拉克索缓释片，且已提交上市申请。

2 罗匹尼罗缓释片

罗匹尼罗为作用于中枢及外周多巴胺 D2/D3 受体的新型非麦角碱类多巴胺受体激动剂，其既可单独用于早期帕金森病患者，延缓运动障碍症状的发生，也可与左旋多巴复方制剂联合应用于晚期帕金森病患者，使左旋多巴用量减少，从而减轻晚期患者的残障程度^[15]。

罗匹尼罗缓释片是采用 Geomatrix 技术，将罗匹尼罗置于两侧由半渗透性屏障组成的核心中制备而成，由英国葛兰素史克研发，2008 年在美国上市，2015 年通过 CFDA 批准在国内上市，商品名为力备，剂量包括 2、4、8 mg，每日给药 1 次^[16]。目前国内西安汉丰药业有限责任公司对其进行仿制，且已获批进入临床。

3 罗替戈汀缓释制剂

罗替戈汀是一种新型的非麦角类选择性多巴胺受体激动剂，通过激动 D3/D2/D1 受体而产生抗帕金森作用，药理研究表明罗替戈汀具有明显的抗帕金森作用和神经保护作用，目前罗替戈汀缓释剂型主要有已上市的透皮贴剂和在研缓释微球两种。

3.1 罗替戈汀透皮贴剂

罗替戈汀透皮贴剂商品名为优普洛（英文名 Neupro），由德国 Schwarz 公司研制，该药最早于 2006 年在欧洲上市，2018 年经 CFDA 批准在国内上市，是目前市场中唯一一种仅以透皮贴剂上市的药物。Neupro 有 4 种规格，分别为 2、4、6、8 mg（以罗替戈汀计），24 h 给药 1 次，可以单独用于早期帕金森病患者以及晚期作为多巴胺治疗的辅助用药^[17]。罗替戈汀透皮贴剂的出现使罗替戈汀成为迄今为止第 1 个以贴剂剂型出现的化学实体，且实现了真正意义上的持续多巴胺能刺激。

III期随机、双盲、多中心、长期安慰剂对照临床研究表明罗替戈汀透皮贴剂能显著改善早期帕金森病患者症状，并在晚期辅助多巴胺治疗时，有效缩短“关”期时间，延长“开”期时间，且能明显缓解运动障碍。2008年罗替戈汀透皮贴剂由于析晶问题被Schwarz公司从美国市场召回，由此发现了罗替戈汀另外一种晶型（晶型II）的存在。随后，Schwarz公司采用冷链制造、运输和储存的办法防止罗替戈汀晶型转变，且每次处方保质期不超过1个月。2012年，经欧洲药品管理局（EMA）和美国食品药品监督管理局（FDA）批准，罗替戈汀透皮贴剂经处方优化，采用更稳定的晶型II重新进入市场，单剂量随机试验结果显示新型贴剂与原始冷链运输贴剂具有生物等效性，黏度相似^[18-19]。罗替戈汀透皮贴剂改变了帕金森病的治疗模式，极大地方便了老年患者的使用，减少了胃肠道不良反应的发生和食-药相互作用，具有恒定的血药浓度，实现了多巴胺能神经元的持续刺激。然而，罗替戈汀透皮贴剂在不同个体之间由于透皮吸收的差异会存在血药浓度的波动，导致个体之间的疗效差异，且同一个体不同部位吸收也存在差异。另外，部分患者长期使用会出现皮肤过敏、瘙痒等症状。

3.2 罗替戈汀长效缓释微球

微球通常是指将药物分散在天然或合成高分子聚合物中形成的微粒分散体系，是实现药物缓释、长时间维持治疗浓度的有效剂型。山东绿叶制药有限公司采用乳化溶剂挥发法将罗替戈汀包埋于生物可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）中，制备成可持续释药长达14d的缓释微球。该微球通过肌肉注射给药后，药物随着聚合物降解持续、稳定释放，形成对多巴胺受体的持续稳定刺激，从而实现持续多巴胺能刺激治疗帕金森病。体内药动学研究结果表明大鼠和食蟹猴单次肌肉注射给药后，18、13d后仍能检测到，且食蟹猴连续3次给药后，罗替戈汀在体内无明显积蓄，说明罗替戈汀微球在体内持续缓慢释药，能持续对多巴胺受体进行刺激，从而保证疗效，且多次给药体内无明显积蓄，血药浓度较平稳。体内药效学结果表明肌肉注射给予罗替戈汀微球可显著增加6-羟基多巴胺致帕金森病模型大鼠对侧旋转行为，药效可维持14d，并且在第8天内连续观察24h，发现罗替戈汀微球药效较为平稳，表明罗替戈汀微球可全面实现持续多巴胺能刺激治疗帕金森病^[20]。此外，该公司研究发现罗替

戈汀微球与左旋多巴联用时，治疗效果与单独使用左旋多巴是等同的，同时可有效降低帕金森大鼠异动症的发生或改善大鼠已出现的异动症^[20-21]。该公司开发的罗替戈汀微球有4种规格，分别为14、28、56、84mg/瓶，该项目中2周一次注射剂型在中国、美国、欧洲、日本进行同步注册，目前均已进入III期临床，该制剂将是世界上首个真正实现持续多巴胺能刺激治疗帕金森病的长效制剂，也是国际上首个用于神经退行性疾病治疗的长效缓释制剂。

3.3 其他

近年也有很多学者尝试探索罗替戈汀药物新剂型及进行处方优化，以期实现更优的生物利用度。

Honeywell-Nguyen等^[22]以罗替戈汀为模型药物，用蔗糖月桂酸酯（L-595）和八氧乙烯月桂酸酯（PEG-8-L）作为基质制备了罗替戈汀刚性和弹性囊泡，并利用流动扩散细胞模型研究了囊泡在体外对人体皮肤的药物渗透量，最终确定L-595-PEG-8-L（50:50）时获得最大药物通量 $[214.4 \pm 27.8 \text{ ng}/(\text{h} \times \text{cm}^2)]$ 的弹性囊泡为最佳。

Nugroho等^[23-24]采用离子导入技术增加贴剂中罗替戈汀的透皮通量，并通过调整电流强度改变药物通量实现个性化给药。试验进一步研究了影响离子导入药物通量的因素，包括贴剂中罗替戈汀的浓度差异、用四乙基铵（TEA⁺）或四丁基铵（TBA⁺）代替Na⁺、改变接触相温度以及分别用人真皮和角质层作为研究对象时药物通量的差异。结果显示随着罗替戈汀的浓度和电流强度的增加，离子导入通量呈线性增加；分别用相对分子质量较高的TEA⁺和TBA⁺代替Na⁺作为共离子时，TEA⁺作为共离子能显著增加离子导入通量，而相对分子质量更高的TBA⁺则无明显增加；受体相温度分别为室温（20℃）和32℃时，显示离子导入通量分别为（53.2±50）、（80.2±14.4）nmol/(h×cm²)，说明温度升高会增加离子导入通量；分别用人真皮和人角质层作为研究对象时，真皮的离子导入通量小于角质层^[25]。最终研究者们认为离子导入技术用于10~15cm²的罗替戈汀透皮贴剂是提高罗替戈汀治疗效果行之有效的方法。

Li等^[26]利用羟丙基纤维素和卡波姆934为辅料制备罗替戈汀成膜凝胶，并用裸鼠皮肤进行体外渗透实验，用家兔进行药动学研究，由于这些模型与人体存在差异，不能准确预测药物在人体的渗透性能，因此所报道凝胶制剂的临床疗效有待进一步研究。

4 吡贝地尔缓释片

吡贝地尔属于非儿茶酚类多巴胺类似物，能部分激动多巴胺 D2/D3 受体。其抗帕金森病的原理主要是透过血脑屏障，激活黑质纹状体通路 D2 受体、中脑皮质和边缘叶通路 D3 受体，从而提高多巴胺受体的兴奋性，恢复多巴胺与乙酰胆碱二者平衡^[27]。与其他多巴胺受体激动剂相比，吡贝地尔虽为多巴胺受体部分激动剂，但其临床疗效较其他多巴胺受体激动剂并不差，且由于部分激动减少了对多巴胺受体的过度刺激，从而会一定程度上减少运动障碍发生的概率。药理学结果显示吡贝地尔在体内迅速吸收，血药浓度在口服 1 h 后达到峰值，由于首效应明显，吡贝地尔口服生物利用度较低^[28]。

吡贝地尔口服缓释片由法国施维雅研发，商品名泰舒达，于 1969 年在欧洲上市，成为多巴胺受体激动剂中首批治疗帕金森病成功上市的药物，广泛用于欧洲、北美、亚洲等国家。泰舒达剂量为 50 mg/片，3~5 片/d，分 3~5 次服用，可单独使用，也可与左旋多巴联用。在帕金森病早期，使用吡贝地尔可以延迟服用左旋多巴的时间，降低运动并发症的风险；在帕金森病晚期，加用吡贝地尔可以减少左旋多巴的服用剂量，且能明显改善患者并发症及患者淡漠情绪^[29]。目前国内宁夏康亚药业有限公司、开封白云制药有限公司、四川华星药业有限公司等对其缓释片进行仿制研发，且已获批进入临床阶段。

Demirel 等^[30]以山嵛酸甘油酯作为固体脂质载体材料，聚山梨酯 80 为表面活性剂，采用热均质方法制备吡贝地尔微粒或亚微粒。在体内外帕金森病模型研究中，发现吡贝地尔固体脂质微粒能够实现控释，且生物利用度较单纯吡贝地尔高，能够实现良好的抗帕金森效果。

5 阿扑吗啡

阿扑吗啡是最早用于治疗帕金森病且对多巴胺受体无特异选择性的非麦角类多巴胺受体激动剂。由于阿扑吗啡体内半衰期（40 min）短，在体内被迅速吸收，极适合制备成注射液进行静脉滴注^[31]。目前市售阿扑吗啡剂型有舌下含片、鼻喷剂和注射液，暂无缓释剂型。Auritec 公司曾在 2013 年 1 月份在其官网上公布正在研发阿扑吗啡皮下注射长效缓释制剂，而后一直未见后续进展报道，2016 年 5 月该研发项目已从其研发管线中去除。Altea Therapeutics 公司曾尝试制备阿扑吗啡透皮贴剂，并于

2007 年在美国进行临床试验，但至今未见后续报道。

6 结语

由于多巴胺受体激动剂独特的药理机制，使其在临床应用中越来越广泛，而长效多巴胺受体激动剂能够持续刺激多巴胺受体，避免对纹状体突触后膜多巴胺受体产生脉冲样刺激，对预防和延缓运动并发症的发生更具理想效果，因此，将会有越来越多具有特定优势的多巴胺受体缓释制剂被研发。

参考文献

- [1] McAfee D A, Hadgraft J, Lane M E. Rotigotine: the first new chemical entity for transdermal drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 586-593.
- [2] Scott B, Borgman A, Engler H, et al. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile [J]. *Acta Neurol Scand*, 2000, 102(1): 37-43.
- [3] Shulman L M. Gender differences in Parkinson's disease [J]. *Gen Med*, 2007, 4(1): 8-18.
- [4] Chen L, Togasaki D M, Langston J W, et al. Enhanced striatal opioid receptor-mediated G-protein activation in L-DOPA treated dyskinetic monkeys [J]. *Neurosci*, 2005, 132(2): 409-420.
- [5] Nutt J G, Obeso J A, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease [J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(Suppl 10): 109-115.
- [6] 江丽欢. 多巴胺受体激动剂的药理研究进展 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(2): 232-234.
- [7] Hassan M N, Thakar J H. Dopamine receptors and Parkinson's disease [J]. *Int J Med Chem*, 2011, 12(2/3): 1-16.
- [8] Gille G, Rausch W D, Hung S T, et al. Pergolide protects dopaminergic neurons in primary culture under stress conditions [J]. *J Neural Transm*, 2002, 109(5/6): 633-643.
- [9] Le W D, Jankovic J. Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? [J]. *Drugs Aging*, 2001, 18(6): 389-396.
- [10] Schapira A H V. Neuroprotection in PD-a role for dopamine agonists? [J]. *Neurology*, 2003, 61(6): 34-42.
- [11] Frampton J E. Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson's disease [J]. *Drugs*, 2014, 74(18): 2175-2190.
- [12] 王鲁宁, 邹永明, 刘丽欣. 普拉克索: 帕金森病治疗的新选择 [J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(1): 1-4.
- [13] Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2011, 77(8): 759-766.
- [14] Schapira A H V, Barone P, Hauser R A, et al. Extended-

- release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2011, 77(8): 767-774.
- [15] Onofrij M, Bonanni L, De Angelis M V, *et al.* Long half-life and prolonged-release dopamine receptor agonists: a review of ropinirole prolonged-release studies [J]. *Parkinsonism and Relat D*, 2009, 15(Suppl 4): 85-92.
- [16] Conte U, Maggi L. Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility [J]. *Biomaterials*, 1996, 17(9): 889-896
- [17] McAfee D A, Hadgraft J, Lane M E. Rotigotine: the first new chemical entity for transdermal drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 586-593.
- [18] Perez-Lloret S, Rey M V, Ratti P L, *et al.* Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 27(1): 81-95.
- [19] 张晓军, 范巧云, 韩学文. 罗替戈汀透皮贴剂的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 67-70.
- [20] 王爱萍, 刘万卉, 孙考祥, 等. 治疗帕金森病的多巴胺受体激动剂罗替戈汀的制剂研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(16): 1881-1896.
- [21] Wang A, Wang L, Sun, K, *et al.* Preparation of rotigotine loaded microspheres and their combination use with L-DOPA to modify dyskinesia as in 6-OHDA-lesioned rats [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(9): 2367-2376.
- [22] Honeywell-Nguyen PL, Arenja S, Bouwstra JA, Skin penetration and mechanisms of action in the delivery of the D2-agonist rotigotine from surfactant-based elastic vesicle formulations[J]. *Pharm Res*, 2003, 20: 1619-1625.
- [23] Nugroho A K, Li G L, Danhof M, *et al.* Transdermal iontophoresis of rotigotine across human stratum corneum in vitro: influence of pH and NaCl concentration [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(5): 844-850.
- [24] Nugroho A K, Li G, Grossklaus A, *et al.* Transdermal iontophoresis of rotigotine: influence of concentration, temperature and current density in human skin *in vitro* [J]. *J Control Release*, 2004, 96(1): 159-167.
- [25] Ackaert O W, Eikelenboom J, Wolff H M, *et al.* Comparing different salt forms of rotigotine to improve transdermal iontophoretic delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(2): 304-310.
- [26] Li X, Zhang R, Liang R, *et al.* Preparation and characterization of sustained-release rotigotine film-forming gel [J]. *Int J Pharm*, 2014, 460(1): 273-279.
- [27] Millan M J. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D(2)/D(3)receptor agonist and alpha2-adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(2): 229-273.
- [28] Perez-Lloret S, Rascol O. Piribedil for the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson disease [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(8): 703-717.
- [29] Thobois S, Lhommée E, Klinger H, *et al.* Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil [J]. *Brain*, 2013, 136(5): 1568-1577.
- [30] Demirel M, Yazan Y, Müller R H. Formulation and *in vitro-in vivo* evaluation of piribedil solid lipid micro- and nanoparticles [J]. *J Microencapsulation*, 2001, 18(3): 359-371.
- [31] Deleu D, Hanssens Y, Northway M G. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease [J]. *Drug Aging*, 2004, 21(11): 687-709.