



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101716147 A

(43) 申请公布日 2010.06.02

(21) 申请号 201010034248.1

A61K 47/28(2006.01)

(22) 申请日 2010.01.18

A61K 47/34(2006.01)

(71) 申请人 北京泰德制药有限公司

A61P 7/02(2006.01)

地址 100176 北京市经济技术开发区荣京东街 8 号

A61P 9/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(72) 发明人 刘红星 张扬 程栋 杨青松

王伟 周丽莹 肖莹

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

代理人 曹津燕

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/5575(2006.01)

A61K 47/44(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

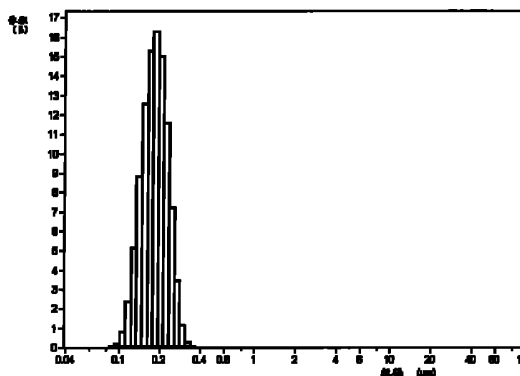
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种前列地尔脂微球制剂

(57) 摘要

本发明提供一种前列地尔脂微球制剂,具体为一种包含稳定剂的前列地尔脂微球制剂,其中该稳定剂包含组分 A 和组分 B,组分 A 选自油酸、油酸钠和胆固醇中的一种或多种;组分 B 选自维生素 E、辅酶 Q10、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯和维生素 C 中的一种或多种。该稳定剂既能保证前列地尔处于相对稳定的弱酸环境中,又能够防止前列地尔氧化降解,还能够降低脂微球制剂的油水两相的界面张力,稳固脂微球的磷脂双分子膜,具有提高活性药物本身的化学稳定性和制剂稳定性的双重作用,从而大大降低了前列地尔的降解率,显著延长药物有效期和贮存期,也避免了已有前列地尔制剂所存在的不良反应、毒副作用以及使用不便等诸多缺陷。



1. 一种包含稳定剂的前列地尔脂微球制剂, 其中该稳定剂包含组分 A 和组分 B, 组分 A 选自油酸、油酸钠和胆固醇中的一种或多种; 组分 B 选自维生素 E、辅酶 Q10、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯和维生素 C 中的一种或多种。

2. 根据权利要求 1 所述的脂微球制剂, 其特征在于, 按重量份数计, 所述组分 A 与组分 B 之比为 5 : 1 ~ 1 : 4。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的脂微球制剂, 其特征在于, 所述脂微球制剂还包含注射用油, 优选包含一种或多种选自大豆油、花生油、氢化玉米油、茶油、芝麻油、红花油、棉籽油、椰子油 C8/C10 甘油三酯、植物油聚乙二醇甘油酯、中链甘油三酯和长链甘油三酯的注射用油。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的脂微球制剂, 其特征在于, 所述脂微球制剂还包含乳化剂, 优选包含一种或多种选自大豆磷脂、卵磷脂、吐温 80、吐温 20、聚乙二醇-8- 甘油辛酸 / 癸酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、椰子油 C8/C10 聚乙二醇甘油酯、杏仁油油酸聚乙二醇甘油酯的乳化剂。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的脂微球制剂, 其特征在于, 所述脂微球制剂还包含注射用甘油。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的脂微球制剂, 其特征在于, 所述脂微球制剂为注射剂, 优选为静脉注射剂。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的脂微球制剂, 其特征在于, 按重量份数计, 所述脂微球制剂包含前列地尔 0.005 ~ 0.05 份, 注射用油 70 ~ 200 份, 乳化剂 15 ~ 50 份、注射用甘油 20 ~ 40 份、稳定剂 1 ~ 5 份, 余量为注射用水。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的脂微球制剂, 其特征在于, 所述脂微球制剂中的脂微球粒径范围为 0.05 ~ 0.4 微米。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的脂微球制剂的制备方法, 该制备方法包括如下步骤:

a. 预热注射用油, 加入乳化剂、稳定剂, 搅拌形成均一的油相;

b. 缓慢加入前列地尔, 高速搅拌使其溶解在油相中;

b. 将注射用甘油用预热的注射用水稀释形成均一的水相;

c. 在高速搅拌条件下, 将油相缓慢滴入水相中, 形成乳液;

d. 在高压条件下, 将乳液匀化至平均粒径低于 0.35 微米。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法, 其特征在于, 所述高速搅拌的转速为 8000 ~ 10000 转 / 分钟; 所述高压为 5000 ~ 15000Psi。

一种前列地尔脂微球制剂

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种前列地尔脂微球制剂,特别是一种包含稳定剂的前列地尔脂微球制剂。

背景技术

[0002] 前列地尔(PGE₁),又名前列腺素E₁,化学名称为(1R,2R,3R)-3-羟基-2[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸,属于天然前列腺素(prostaglandin, PG)类似物,是一种活性极强的内源性生理活性物质,在人体各种组织细胞内均能合成。

[0003] PGE₁具有多种药理活性:可明显扩张外周和冠脉血管,改善血液动力学和血液流变学;抑制血小板凝集,降低血小板的高反应和血栓素A(TXA)水平;抑制血管平滑肌细胞的游离Ca²⁺,抑制血管交感神经末梢释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌舒张,改善微循环;激活脂蛋白酶及促进甘油三酯水解,降低血脂和血黏度等。在血栓性静脉炎、闭塞性动脉硬化、慢性动脉闭塞症如血栓性闭塞性脉管炎、慢性动脉粥样硬化症所致的肢体慢性溃疡、微血管循环所致的四肢静息性疼痛等的治疗中都取得了很好的疗效。

[0004] 前列地尔的化学稳定性极差,对水、热不稳定,很容易降解。在胃肠道内易被代谢失活,不宜口服给药,通常采用静脉滴注的方式给药。因此研究者开发了一些可以保持前列地尔稳定性的新剂型。目前的制剂主要有冻干粉针、注射用乳剂、脂质体等。

[0005] 中国专利CN1562041A、CN1903206A和CN1195990A公开了关于前列地尔注射乳剂的冻干制剂的制造方法。研究发现,乳剂属于热力学不稳定体系,冻干保护剂的加入会降低药物的稳定性,而且冻干乳剂复原成乳剂后,乳粒较大,吸收效果差。另外,冻干粉针还存在注射处疼痛的问题,且给药繁琐、临床应用不便,同时也增加了成本。有研究者采用环糊精包合PGE₁的方法提高其温度稳定性,但是未能解决注射处疼痛的问题。中国专利CN1611221公开了一种含有前列地尔的注射剂,该注射剂无需溶解、使用相对方便,但其所使用的溶剂主要为乙醇和聚乙二醇。中国专利CN1449759A报道了采用空白脂质体中加入PGE₁溶液制备PGE₁脂质体的方法,但是其包封率较低。中国专利CN101474150公开了一种稳定的前列地尔注射乳剂及其制备方法,该制备方法中提高了乳化剂泊洛沙姆188(F-68)的用量来改变乳剂的稳定性,但是泊洛沙姆188(F-68)属于高分子合成辅料,在静脉注射剂中的用量和纯度均有一定的限度,高于限度使用会产生降压和溶血等副作用,同时会增加注射时的疼痛程度。

[0006] 脂微球制剂是一种新型的“药物导弹”型靶向制剂,它是通过将药物溶于脂肪油并经磷脂乳化分散于水相而制成的,由平均粒径为0.2微米左右的粒子组成的一种微粒分散体系。脂微球是新型靶向药物制剂,可选择性地在病变部位聚积、将治疗药物最大限度地运送到靶区,使治疗药物在靶区的浓度超出传统制剂的数倍至数百倍,治疗效果明显提高;同时药物在正常组织的分布量极少,药物的毒副作用和不良反应明显减轻,达到高效低毒的效果。

发明内容

[0007] 针对目前前列地尔制剂中普遍存在的稳定性差、有效期短的问题,本发明的目的是通过提高活性药物本身的化学稳定性和制剂稳定性的双重作用,提供一种能够显著延长药物有效期且避免已有制剂存在的缺陷的前列地尔脂微球注射剂及其制备方法。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 一种包含稳定剂的前列地尔脂微球制剂,其中该稳定剂包含组分 A 和组分 B,组分 A 选自油酸、油酸钠和胆固醇中的一种或多种;组分 B 选自维生素 E、辅酶 Q10、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯和维生素 C 中的一种或多种。其中,按重量份数计,组分 A 与组分 B 之比可以为 5 : 1 ~ 1 : 4。

[0010] 上述脂微球制剂还可以包含注射用油,优选包含一种或多种选自大豆油、花生油、氢化玉米油、茶油、芝麻油、红花油、棉籽油、椰子油 C8/C10 甘油三酯、植物油聚乙二醇甘油酯、中链甘油三酯(例如碳原子数为 8 ~ 12 的甘油三酯)和长链甘油三酯(例如碳原子数为 14 ~ 20 的甘油三酯)的注射用油。

[0011] 上述脂微球制剂还可以包含乳化剂,优选包含一种或多种选自大豆磷脂、卵磷脂、吐温 80、吐温 20、聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、椰子油 C8/C10 聚乙二醇甘油酯、杏仁油油酸聚乙二醇甘油酯的乳化剂。

[0012] 上述脂微球制剂还可以包含注射用甘油。

[0013] 上述脂微球制剂可以为注射剂,优选为静脉注射剂。

[0014] 在本发明所述的脂微球制剂的一个具体实施方案中,按重量份数计,脂微球制剂包含前列地尔 0.005 ~ 0.05 份,注射用油 70 ~ 200 份,乳化剂 15 ~ 50 份、注射用甘油 20 ~ 40 份、稳定剂 1 ~ 5 份,余量为注射用水。

[0015] 本发明的脂微球制剂中的脂微球粒径范围可以为 0.05 ~ 0.4 微米。

[0016] 本发明所述的脂微球制剂的制备方法可以包括如下步骤:

[0017] a. 预热注射用油,加入乳化剂、稳定剂,搅拌形成均一的油相;

[0018] b. 缓慢加入前列地尔,高速搅拌使其溶解在油相中;

[0019] b. 将注射用甘油用预热的注射用水稀释形成均一的水相;

[0020] c. 在高速搅拌条件下,将油相缓慢滴入水相中,形成乳液;

[0021] d. 在高压条件下,将乳液匀化至平均粒径低于 0.35 微米。

[0022] 其中,优选地,高速搅拌的转速为 8000 ~ 10000 转/分钟;高压为 5000 ~ 15000Psi。

[0023] 具体地,本发明所述的前列地尔脂微球制剂的制备方法包括如下步骤:

[0024] a. 称取处方量的原料药、各种辅料;

[0025] b. 将处方量的注射用油预热,加入乳化剂、稳定剂,手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入前列地尔原料药,高速搅拌使其均匀地溶解在油相中;

[0026] c. 将注射用甘油用适量的预热注射用水稀释后形成均一的水相;

[0027] d. 将上述水相倒入到搅拌器内,在高速搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,均匀分散后形成乳白色的初乳;

[0028] e. 取上述初乳转移到高压乳匀机内,匀化至平均粒径达 0.35 微米以下,调 pH 值,

除菌过滤,所得的脂微球制剂灌装于安瓿中,充氮气,即得。

[0029] 更具体地,本发明所述的用于静脉给药的脂微球制剂的制备方法包括如下步骤:

[0030] a、称取各种原料前列地尔 5 ~ 50mg、注射用油 70 ~ 200g、乳化剂 15 ~ 50g、注射用甘油 20 ~ 40g、稳定剂 1 ~ 5g、其余为注射用水;

[0031] b、将乳化剂、稳定剂加入到预热至 60 ~ 70℃的注射用油中,手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入前列地尔原料药,高速搅拌使其均匀地溶解在油相中;

[0032] c、将注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃的注射用水稀释后形成均一的水相;

[0033] d、将上述水相倒入到搅拌器内,在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,搅拌 10 分钟,均匀分散后形成乳白色的初乳;

[0034] e、取上述初乳加入预热至 60 ~ 70℃的注射用水,注射用水达全量,转移到高压乳匀机内,匀化 5 ~ 8 次,取样测定粒径直至平均粒径达 0.35 微米以下,调 pH 值为 4.5 ~ 5.9,通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌,所得的脂微球制剂灌装于安瓿中,充氮气,即得。

[0035] 本发明人经过长期的研究与筛选,研发出了包含稳定剂的前列地尔脂微球制剂,该稳定剂既能保证前列地尔处于相对稳定的弱酸环境中,又能够防止前列地尔氧化降解,还能够降低脂微球制剂中油水两相的界面张力,稳固脂微球的磷脂双分子膜,具有提高活性药物本身的化学稳定性和制剂稳定性的双重作用,从而大大降低了前列地尔的降解率,显著延长药物的有效期和贮存期,也避免了已有的前列地尔制剂中存在的不良反应、毒副作用以及使用不便等诸多缺陷。

[0036] 本发明制备的脂微球制剂的粒径范围在 50 纳米 ~ 400 纳米之间,属于纳米乳范畴。外观不透明,呈乳状。安全性试验结果表明,本发明制备的脂微球制剂无菌、热原检查合格,且无溶血性、无刺激性,符合临床用药对安全性和稳定性的要求。

附图说明

[0037] 图 1 为本发明的前列地尔脂微球制剂的粒径及其分布图。

具体实施方式

[0038] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明的内容所实现的技术均属于本发明的范围。显然,根据本发明的内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明的基本技术思想的前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0039] 实施例 1

[0040] 将 80g 注射用大豆油预热至 60 ~ 70℃,加入 20g 精制大豆磷脂、1g 稳定剂(质量比为油酸:辅酶 Q10 = 1 : 1),手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入 7mg 前列地尔原料药,在 60 ~ 70℃下高速搅拌(8000 转 / 分钟)3 分钟,使其均匀溶解在油相中;将 20g 注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃的注射用水稀释后形成均一的水相;将上述水相倒入到搅拌器内,在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,搅拌 10 分钟,均匀分散后形成乳白色的初乳;将初乳加到预热至 60 ~ 70℃的注射用水中达全量,转移到高压乳匀机内,于 5000 ~ 15000Psi 压力下均质 5 ~ 8 次,取样测定粒径至平均粒径达 0.35 微米以下,调 pH 为 4.5 ~ 5.9,通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌,所得的脂微球制剂灌装于安瓿中,

充氮气,即得。

[0041] 实施例 2

[0042] 将 100g 注射用大豆油预热至 60 ~ 70℃,加入 25g 精制大豆磷脂、1.5g 稳定剂(质量比为胆固醇:维生素 E = 1 : 1),手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入 7mg 前列地尔原料药,在 60 ~ 70℃下高速搅拌(8000 转 / 分钟)3 分钟,使其均匀溶解在油相中;将 20g 注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃的注射用水稀释后形成均一的水相;将上述水相倒入到搅拌器内,在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,搅拌 10 分钟,均匀分散后形成乳白色的初乳;将初乳加到预热至 60 ~ 70℃的注射用水中达全量,转移到高压乳匀机内,于 5000 ~ 15000Psi 压力下均质 5 ~ 8 次,取样测定粒径至平均粒径达 0.35 微米以下,调 pH 为 4.5 ~ 5.9,通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌,所得的脂微球制剂灌封于安瓿中,充氮气,即得。

[0043] 实施例 3

[0044] 将 100g 注射用大豆油预热至 60 ~ 70℃,加入 20g 精制卵磷脂和聚氧乙烯蓖麻油的混合物(质量比为 5 : 1)、2g 稳定剂(质量比为油酸钠:维生素 C = 1 : 1),手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入 15mg 前列地尔原料药,在 60 ~ 70℃下高速搅拌(8000 转 / 分钟)3 分钟,使其均匀溶解在油相中;将 25g 注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃的注射用水稀释后形成均一的水相;将上述水相倒入到搅拌器内,在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,搅拌 10 分钟,均匀分散后形成乳白色的初乳;将初乳加到预热至 60 ~ 70℃的注射用水中达全量,转移到高压乳匀机内,于 5000 ~ 15000Psi 压力下均质 5 ~ 8 次,取样测定粒径至平均粒径达 0.35 微米以下,调 pH 为 4.5 ~ 5.9,通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌,所得的脂微球制剂灌封于安瓿中,充氮气,即得。

[0045] 实施例 4

[0046] 将 120g 注射用大豆油和椰子油 C8/C10 甘油三酯的混合物(质量比为 3 : 2)预热至 60 ~ 70℃,加入 25g 精制卵磷脂、2g 稳定剂(质量比为油酸:抗坏血酸棕榈酸酯 = 3 : 1),手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入 20mg 前列地尔原料药,在 60 ~ 70℃下高速搅拌(8000 转 / 分钟)3 分钟,使其均匀溶解在油相中;将 30g 注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃的注射用水稀释后形成均一的水相;将上述水相倒入到搅拌器内,在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,搅拌 10 分钟,均匀分散后形成乳白色的初乳;将初乳加到预热至 60 ~ 70℃的注射用水中达全量,转移到高压乳匀机内,于 5000 ~ 15000Psi 压力下均质 5 ~ 8 次,取样测定粒径至平均粒径达 0.35 微米以下,调 pH 为 4.5 ~ 5.9,通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌,所得的脂微球制剂灌封于安瓿中,充氮气,即得。

[0047] 实施例 5

[0048] 将 150g 注射用大豆油和茶油的混合物(质量比为 5 : 2)预热至 60 ~ 70℃,加入 30g 聚氧乙烯氢化蓖麻油、4g 稳定剂(质量比为油酸:胆固醇:辅酶 Q10 = 2 : 1 : 1),手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入 30mg 前列地尔原料药,在 60 ~ 70℃下高速搅拌(8000 转 / 分钟)3 分钟,使其均匀溶解在油相中;将 35g 注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃的注射用水稀释后形成均一的水相;将上述水相倒入到搅拌器内,在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中,搅拌 10 分钟,均匀分散后形成乳白色的初乳;将初乳加到预热至 60 ~ 70℃的注射用水中达全量,转移到高压乳匀机内,于 5000 ~ 15000Psi 压力下

均质 5 ~ 8 次, 取样测定粒径至平均粒径达 0.35 微米以下, 调 pH 为 4.5 ~ 5.9, 通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌, 所得的脂微球制剂灌封于安瓿中, 充氮气, 即得。

[0049] 实施例 6

[0050] 将 180g 注射用大豆油、氢化玉米油和花生油的混合物 (质量比为 4 : 1 : 1) 预热至 60 ~ 70℃, 加入 40g 精制大豆磷脂、4.5g 稳定剂 (质量比为油酸 : 胆固醇 : 维生素 E = 1 : 1 : 1), 手持搅拌形成均一的油相后缓慢加入 40mg 前列地尔原料药, 在 60 ~ 70℃ 下高速搅拌 (8000 转 / 分钟) 3 分钟, 使其均匀溶解在油相中; 将 40g 注射用甘油用适量的预热至 60 ~ 70℃ 的注射用水稀释后形成均一水相; 将上述水相倒入到搅拌器内, 在 10000 转 / 分钟的搅拌条件下将油相缓慢滴入水相中, 搅拌 10 分钟, 均匀分散后形成乳白色的初乳; 将初乳加到预热至 60 ~ 70℃ 的注射用水中达全量, 转移到高压乳匀机内, 于 5000Psi ~ 15000Psi 压力下均质 5 ~ 8 次, 取样测定粒径至平均粒径达 0.35 微米以下, 调 pH 为 4.5 ~ 5.9, 通过 0.45 微米的微孔滤膜过滤除菌, 所得的脂微球制剂灌封于安瓿中, 充氮气, 即得。

[0051] 比较例 1

[0052] 将 5mg 前列地尔和 2.4g 油酸加入到预热的大豆油 100g 中, 搅拌, 至前列地尔完全溶解得油相。将注射用卵磷脂 18g 和注射用甘油 22g 与适量预热至 60℃ 的注射用水分散均匀得水相。将油相缓慢加入水相中, 于高速搅拌机中搅拌 10 分钟 (10000 转 / 分钟), 使油相均匀分散在水相中, 得乳白色初乳, 将初乳加注射用水至 1000mL, 移至高压均质机内, 于 5000 ~ 15000Psi 压力下均质 3 次, 继续调节乳液 pH 至 4.0 ~ 6.0, 充氮罐装, 旋转式热压灭菌, 即得前列地尔注射乳液。

[0053] 比较例 2

[0054] 将 5mg 前列地尔和 1.2g 维生素 E 加入到预热的大豆油 100g 中, 搅拌至前列地尔完全溶解得油相。将注射用卵磷脂 18g 和注射用甘油 22g 与适量预热至 60℃ 的注射用水分散均匀得水相。将油相缓慢加入水相中, 于高速搅拌机中搅拌 10 分钟 (10000 转 / 分钟), 使油相均匀分散在水相中, 得乳白色初乳, 将初乳加注射用水至 1000mL, 移至高压均质机内, 于 5000 ~ 15000Psi 压力下均质 3 次, 继续调节乳液 pH 至 4.0 ~ 6.0, 充氮罐装, 旋转式热压灭菌, 灭菌后即出现油水相分层的现象, 制得乳剂极其不稳定。

[0055] 以下试验例为对上述实施例制备的脂微球制剂进行的理化性质及安全性检测试验。

[0056] 试验例 1 : 药物粒径的测定

[0057] 对本发明的脂微球制剂的粒径及分布进行了测定, 具体方法如下: 取本发明制备的脂微球制剂用静态蒸发光散射粒径分析仪 (LS13320, Beckman Coulter, 美国), 测定所得的脂微球制剂的粒径及其分布, 结果见图 1。

[0058] 由图 1 可见, 所得的静脉注射用脂微球制剂的粒径大小符合正态分布。静脉注射用脂微球制剂的粒径小于 183nm, 90% 的粒径小于 242nm。该测定结果符合静脉注射用脂微球制剂的相关要求。

[0059] 试验例 2 : 稳定性试验

[0060] 采用恒温加速试验法, 分别在 25℃、40℃ 下进行加速试验, 测定实施例和比较例在加速条件下的稳定性。前列地尔降解率的结果如表 1 和 2 所示:

[0061] 表 1 25℃ 加速试验中实施例与比较例制备的制剂的稳定性比较

[0062]

时间(天)	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 1
3	2%	2.76%	2.58%	3.01%	2.95%	3.23%	14.5%
5	5.61%	7.12%	6.96%	8.01%	7.72%	8.5%	22.29%
7	8.34%	9.44%	8.7%	9.98%	9.25%	11.35%	28.89%
10	13.92%	15.1%	15.34%	17.42%	17.03%	19.66%	39.52%

[0063] 表中的百分比为前列地尔的降解百分率。

[0064] 表 2 40℃加速试验中实施例与比较例制备的制剂的稳定性比较

[0065]

时间(天)	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 1
10	1.79%	1.56%	1.87%	1.92%	2.01%	2.21%	9.73%
20	4.21%	3.96%	4.33%	4.78%	4.97%	5.11%	19.05%
30	7.45%	6.7%	7.68%	7.92%	7.99%	8.13%	27.68%
40	11.36%	10.34%	11.89%	12.34%	12.67%	13.01%	32.23%
50	14.21%	12.55%	14.99%	15.22%	16.01%	17.85%	36.73%

[0066] 表中的百分比为前列地尔的降解百分率。

[0067] 由表 1 和 2 可见:按照本发明制备的前列地尔脂微球注射液,与按照市售产品处方及其工艺制备的比较例 1 相比,由于加入了稳定剂,使前列地尔处于一个相对稳定的弱酸环境中,能够防止前列地尔的氧化降解,大大降低了其化学不稳定性;同时研究还表明该稳定剂还能发挥降低本发明的脂微球制剂的油水两相的界面张力,牢固脂微球的磷脂双分子膜的作用,即稳定剂对活性成分前列地尔以及脂微球制剂起到了双重稳定作用,因此大大降低了主药前列地尔的降解百分率,从而延长了前列地尔的贮存有效期。

[0068] 试验例 3:本发明制剂的无菌检查:

[0069] 取以本发明方法制备脂微球制剂,按照无菌检查法(中国药典 2000 版附录 XI D)检查,以本发明方法制备的脂微球制剂的无菌检查合格。

[0070] 试验例 4:本发明制剂的热原检查:

[0071] 取以本发明方法制备脂微球制剂,按照热原检查法(中国药典 2000 版附录 XI D)检查,以本发明方法制备的脂微球制剂的热原检查合格。

[0072] 试验例 5 本发明制剂的血管刺激性试验

[0073] 试验方法:选取新西兰白种雄性兔(NZW)4 只,体重 3.0~3.8kg,均于左后耳缘静脉缓慢注射提高稳定性的前列地尔脂微球制剂 100 μg/只,右耳缘静脉缓慢注射 10%的葡萄糖注射液 100 μg/只,每天一次,连续注射三天,于注射第一次开始,每天观察注射部位有无水肿、红斑。末次注射 2 小时后,将含有饱和氯化钾的溶液注入心脏,使兔猝死。马上

从侧耳部,每一只连续切取含有耳缘静脉的约 $5\times 15\text{mm}$ 的组织共4片,固定于10%中性缓冲福尔马林液中,将固定后的组织,按常法包埋,切成薄片HE染色,在光学显微镜下观察。

[0074] 试验结果:本发明的提高稳定性的前列地尔脂微球制剂,给兔耳缘静脉每日注射一次,连续三天,4只兔耳注射部位未见有红肿和红斑发生。病理组织学观察,兔耳表皮结构正常。表皮下乳头层及网织层无炎细胞渗出、无出血,血管内无血栓形成。附件结构正常。

[0075] 试验例6:本发明制剂的溶血性试验:

[0076] 试验方法:取试管7支,1~5管分别加入0.1mL、0.2mL、0.3mL、0.4mL、0.5mL的提高稳定性的前列地尔脂微球制剂,并用10%的葡萄糖注射液稀释至2.5mL,6号试管中加入10%葡萄糖注射液2.5mL、7号试管中加入蒸馏水2.5mL(完全溶血对照)。最后每管均加入2%兔红细胞悬液2.5mL,轻轻摇匀,置37℃水浴中,分别记录15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、4小时各管的溶血和凝集情况。

[0077] 试验结果:本发明制备的提高稳定性的前列地尔脂微球制剂1~5管在4小时内均未引起溶血和凝集反应。

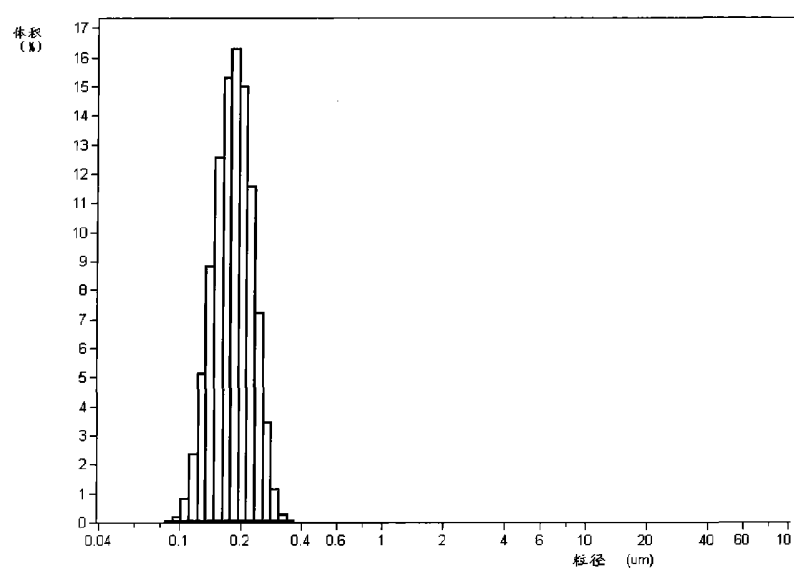


图 1