



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107049941 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201610944153.0

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22)申请日 2012.03.28

代理人 白丽 陈建全

(30)优先权数据

2011-080876 2011.03.31 JP

2011-080877 2011.03.31 JP

2011-194203 2011.09.06 JP

2011-194204 2011.09.06 JP

(51)Int.Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 31/5575(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280015805.2 2012.03.28

(71)申请人 富士胶片株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 辻畑茂朝 谷坂浩辉 永田幸三

泉泰之

权利要求书2页 说明书23页

(54)发明名称

含有前列腺素的脂肪乳剂

(57)摘要

本发明提供含有前列腺素的脂肪乳剂,其具有提高的前列腺素稳定性、优异的乳剂稳定性、优异的透明度和长贮存期。本发明提供的脂肪乳剂是pH为4.5-6.0并且包含前列腺素、油成分、卵磷脂、水溶性酸或其盐和水的脂肪乳剂,其中所述卵磷脂的量为所述油成分的质量的0.15倍,所述水溶性酸具有可解离基团且pKa为4.0-6.0。本发明提供的脂肪乳剂是包含前列腺素、油成分、卵磷脂和水的脂肪乳剂,其中所述卵磷脂的量为其中包含的所述前列腺素的质量的500-5,000倍,并且所述卵磷脂的量为其中包含的所述油成分的质量的0.5-10倍。所述脂肪乳剂还包含高级脂肪酸,其量为其中包含的所述卵磷脂的质量的0.06倍。

1. 一种含有前列腺素的脂肪乳剂,所述脂肪乳剂为包含以下成分的脂肪乳剂:
前列腺素化合物,
油成分,
卵磷脂,
pKa为4.0至6.0并且具有可解离基团的水溶性酸或其盐,和
水,
其中以质量计,所述卵磷脂的含量为所述前列腺素化合物的含量的500-5000倍,
以质量计,所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.3-10倍,
所述油成分的含量为基于所述脂肪乳剂的0.1-5质量%,
并且
以质量计,高级脂肪酸的含量为所述卵磷脂的含量的0.06倍或更少。
2. 根据权利要求1所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述卵磷脂的含量为基于整个所述脂肪乳剂的0.4-2质量%。
3. 根据权利要求1所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中以游离态形式存在于水相中的所述前列腺素化合物部分占所述脂肪乳剂中的所述前列腺素化合物的10%或更少。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述油成分的含量为基于整个所述脂肪乳剂的0.2-5质量%。
5. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述油成分的含量为基于整个所述脂肪乳剂的0.1-4质量%。
6. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述脂肪乳剂中的所述水溶性酸或其盐的含量为0.01mmol/L至5mmol/L。
7. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述脂肪乳剂中的所述pKa为4.0至6.0并且具有可解离基团的水溶性酸或其盐为柠檬酸或其盐。
8. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述脂肪乳剂的pH为4.5至6.0。
9. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中通过光散射法测得的所述脂肪乳剂的平均粒径为30-150nm。
10. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述卵磷脂为包含磷脂酰胆碱的蛋黄卵磷脂,所述磷脂酰胆碱的量为98质量%或更多。
11. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述油成分为脂肪酸甘油酯,
所述脂肪酸甘油酯选自中链脂肪酸甘油酯及长链脂肪酸甘油酯,
所述中链脂肪酸甘油酯是具有6-12个碳原子的脂肪酸与甘油的缩合物,
所述长链脂肪酸甘油酯是具有14个或更多个碳原子的脂肪酸与甘油的缩合物。
12. 根据权利要求11所述的含有前列腺素的脂肪乳剂,
其中所述油成分为大豆油。

13. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂，其中所述含有前列腺素的脂肪乳剂为已通过过滤灭菌的含有前列腺素的脂肪乳剂。
14. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂，其中以质量计，所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.45-10倍。
15. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂，其中所述高级脂肪酸为具有10个或更多个碳原子的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸。
16. 根据权利要求1至3中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂，其中所述高级脂肪酸实质上不添加。
17. 一种注射剂，其包含权利要求1至16中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂。
18. 一种载药注射器制剂，其包含注射器，所述注射器装有权利要求1至16中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂或权利要求17所述的注射剂。
19. 制备权利要求17所述的注射剂的方法，其包括通过过滤将权利要求1至16中任一项所述的含有前列腺素的脂肪乳剂灭菌的步骤。

含有前列腺素的脂肪乳剂

[0001] 本申请是申请日为2012年3月28日、发明名称为“含有前列腺素的脂肪乳剂”的中国申请号为201280015805.2的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及可通过静脉注射给药的含有前列腺素的脂肪乳剂、包含所述含有前列腺素的脂肪乳剂的注射剂、以及制备载药注射器制剂 (pre-filled syringe preparation) 的方法。本发明还涉及制备所述注射剂的方法。

背景技术

[0003] 以一种前列腺素E1 (PGE₁) 制剂的形式研发用于静脉注射的脂肪乳剂,并且以“Liple Injection” (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.)、“Palux inj.” (Taisho Pharmaceutical Co.,Ltd.)等名称在市场上销售所述脂肪乳剂。

[0004] 然而,由于作为活性成分的前列腺素E1容易分解,因此将所述前列腺素E1脂肪乳剂贮存于5℃或更低的避光环境中是必要的,并且其法律规定的有效期为1年,这比普通制剂的有效期短。这样的制剂导致了在配送阶段和临床领域中药品管理费用的增加。因此迫切期望开发具有长有效期的制剂。

[0005] 为了增强所述前列腺素E1的稳定性,目前已经进行了多种研究。

[0006] 例如,人们发现通过使用经纯化的磷脂 (参见专利文献1)、通过实质上不掺入高级脂肪酸 (参见专利文献2) 等来提高前列腺素的稳定性。然而,上述文献中描述的方法不被认为在提高前列腺素的稳定性上带来足够的效果,并且一些例子中的脂肪乳剂甚至具有降低的乳剂稳定性。因此需要延长制剂的有效期。

[0007] 在专利文献3中,报道了在特定的乳化剂/油比率下前列腺素的稳定性提高。

[0008] 同时,由于含有前列腺素E1的脂肪乳剂具有乳白色的外观,因此难以发现杂质的夹杂 (发生于安瓿开口上)、微生物的污染或出现在贮藏时生成的粗颗粒。因此,那些脂肪乳剂被认为是在临床领域中极难管理的制剂。

[0009] 专利文献3中描述的方法的确产生了提高前列腺素的稳定性的效果。然而,人们发现由于过量存在的卵磷脂被水解,因此提高长期贮藏性的效果是不足的。同时,已知柠檬酸和特定的氨基酸为脂肪乳剂的稳定剂 (专利文献4)。然而,尽管已知这些稳定剂具有抑制脂肪乳剂变色的作用,但还未确定这些稳定剂具有使装在密封容器中的药物稳定的作用。特别地,由于pH已被调节至6.5-7.5,因此所述稳定剂在这样的pH下不能抑制前列腺素的分解。此外,由于柠檬酸容易导致破乳,因此就实现乳剂稳定性而言,药物必须在pH超过6.0的条件下乳化。

[0010] 然而,已知随着pH增大超过6.0,前列腺素的稳定性快速降低。用专利文献4所述的方法难以获得具有高贮藏稳定性的脂肪乳剂。

[0011] 在这种情况下,需要开发在活性成分 (前列腺素) 的稳定性、乳剂稳定性和透明度方面优异的含有前列腺素的脂肪乳剂。

- [0012] 现有技术文献
- [0013] 专利文献
- [0014] 专利文献1:JP-B-8-18989
- [0015] 专利文献2:JP-A-4-338333
- [0016] 专利文献3:国际公开WO 2009/93650
- [0017] 专利文献4:JP-A-8-81360

发明内容

[0018] 本发明要解决的技术问题

[0019] 尽管专利文献3中描述的方法的确产生了提高前列腺素稳定性的效果,但发现由于过量存在的卵磷脂被水解,因此提高长期贮藏性的效果是不足的。同时还发现在所添加的卵磷脂的量较小的情况下,大部分的前列腺素以游离态形式存在于水相中,因此未充分实现药效。

[0020] 本发明的第一方面的第一目的是提高前列腺素的稳定性并且提供具有优异的乳剂稳定性和长贮存期的脂肪乳剂。第二目的是提供具有高透明度的脂肪乳剂。第三目的是提供各自含有或包含含有前列腺素的脂肪乳剂的注射剂和载药注射器,并且提供制备可被容易灭菌的注射剂的方法。

[0021] 本发明的第二方面的第一目的是提高前列腺素的稳定性并且提供具有优异的乳剂稳定性和长贮存期的脂肪乳剂。第二目的是提供具有高透明度的脂肪乳剂并且提供表现出高药效的脂肪乳剂。第三目的是提供包含含有前列腺素的脂肪乳剂的注射剂,并且提供制备可被容易灭菌的注射剂的方法。

[0022] 解决所述问题的手段

[0023] 本发明包括以下方面。

[0024] [1]含有前列腺素的脂肪乳剂,所述脂肪乳剂为包含以下成分的脂肪乳剂:

[0025] 前列腺素化合物,

[0026] 油成分,

[0027] 卵磷脂,

[0028] pKa为4.0至6.0并且具有可解离基团的水溶性酸或其盐,和

[0029] 水,

[0030] 其中以质量计,所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.15倍或更多,并且

[0031] 所述脂肪乳剂的pH为4.5至6.0。

[0032] [2][1]的含有前列腺素的脂肪乳剂,

[0033] 其中以0.01mmol/L至5mmol/L的量包含所述水溶性酸或其盐。

[0034] [3][1]或[2]的含有前列腺素的脂肪乳剂,

[0035] 其中所述水溶性酸为柠檬酸。

[0036] [4][1]至[3]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,

[0037] 其中以质量计,所述脂肪乳剂中的所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.3倍或更多。

[0038] [5][1]至[4]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,

- [0039] 其中所述脂肪乳剂中的所述油成分的含量为基于所述脂肪乳剂的0.01-5质量%。
- [0040] [6][1]至[5]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,其特征在于还包含高级脂肪酸,以质量计,所述脂肪乳剂中的所述高级脂肪酸的含量为所述卵磷脂的含量的至多0.06倍。
- [0041] [7][1]至[6]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0042] 其中所述前列腺素化合物为前列腺素E1。
- [0043] [8]含有前列腺素的脂肪乳剂,所述脂肪乳剂为包含以下成分的脂肪乳剂:
- [0044] 前列腺素化合物,
- [0045] 油成分,
- [0046] 卵磷脂,和
- [0047] 水,
- [0048] 其中以质量计,所述卵磷脂的含量为所述前列腺素化合物的含量的500-5000倍,
- [0049] 以质量计,所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.3-10倍,并且
- [0050] 以质量计,所述高级脂肪酸的含量为所述卵磷脂的含量的0.06倍或更少。
- [0051] [9][8]的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0052] 其中所述卵磷脂的含量为基于整个所述脂肪乳剂的0.4-2质量%。
- [0053] [10][8]或[9]的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0054] 其中以游离态形式存在于水相中的所述前列腺素化合物部分占所述脂肪乳剂中的所述前列腺素化合物的10%或更少。
- [0055] [11][8]至[10]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0056] 其中所述油成分的含量为基于整个所述脂肪乳剂的0.2-5质量%。
- [0057] [12][8]至[11]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,其还包含pKa为4.0至6.0并且具有可解离基团的水溶性酸或其盐。
- [0058] [13][12]的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0059] 其中所述脂肪乳剂中的所述水溶性酸或其盐的含量为0.01mmol/L至5mmol/L。
- [0060] [14][8]至[13]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0061] 其中所述脂肪乳剂的pH为4.5至6.0。
- [0062] [15][1]至[14]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0063] 其中通过光散射法测得的所述脂肪乳剂的平均粒径为30-150nm。
- [0064] [16][1]至[15]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0065] 其中所述卵磷脂为包含磷脂酰胆碱的蛋黄卵磷脂,所述磷脂酰胆碱的量为98质量%或更多。
- [0066] [17][1]至[16]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0067] 其中所述油成分为大豆油。
- [0068] [18][1]至[17]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂,
- [0069] 其中所述含有前列腺素的脂肪乳剂为已通过过滤灭菌的含有前列腺素的脂肪乳剂。
- [0070] [19]注射剂,其包含[1]至[18]中任一项的含有前列腺素的脂肪乳剂。
- [0071] [20]载药注射器制剂,其包含注射器,所述注射器装有[1]至[18]中任一项的含有

前列腺素的脂肪乳剂或[19]的注射剂。

[0072] [21]制备[19]或[20]的注射剂的方法,其包括通过过滤将[19]或[20]的含有前列腺素的脂肪乳剂灭菌的步骤。

[0073] 发明效果

[0074] 根据本发明,不仅极大地提高了前列腺素的稳定性,而且提高了脂肪乳剂的乳剂稳定性。此外,发现预料不到的粗颗粒减少的效果。也就是说,根据本发明,可提供可通过静脉注射给药并且与传统产品相比具有极大改善的贮存期的含有前列腺素的脂肪乳剂、注射剂和载药注射器制剂。由于该脂肪乳剂具有提高的透明度,因此能够容易地发现杂质的夹杂,并且就临床领域的药品管理而言,所述制剂也是有效的。此外,可提供产生高药效的含有前列腺素的脂肪乳剂。

[0075] 本发明的实施方式

[0076] 根据本发明第一方面的可静脉给药的含有前列腺素的脂肪乳剂为包含前列腺素化合物、油成分、卵磷脂、pKa为4.0至6.0并且具有可解离基团的水溶性酸或所述酸的盐、和水的脂肪乳剂,并且其特征在于以质量计,所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.15倍或更多,而且所述脂肪乳剂的pH为4.5至6.0。

[0077] 通常广泛认为脂肪乳剂中脂肪酸的存在降低包含在所述脂肪乳剂中的前列腺素的稳定性。然而,本发明的发明人发现了预料不到的效果,即通过使特定的水溶性酸存在于脂肪乳剂中,从而使所述脂肪乳剂中包含的前列腺素的稳定性显著提高。

[0078] 根据本发明第二方面的含有前列腺素的脂肪乳剂为包含前列腺素化合物、油成分、卵磷脂和水的脂肪乳剂,并且其中以质量计,所述卵磷脂的含量为所述前列腺素化合物的含量的500-5000倍,以质量计,所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.3-10倍,并且以质量计,所述高级脂肪酸的含量为所述卵磷脂的含量的0.06倍或更少。

[0079] 根据本发明第二方面的含有前列腺素的脂肪乳剂可静脉给药,并且所述前列腺素化合物、油成分、卵磷脂和水的比例已被限定至特定的范围。由于这些组分的比例在特定的范围内,因此可提供能够满足前列腺素的稳定性、乳剂稳定性、脂肪乳剂的透明度以及药效的药物制剂。

[0080] 在本文中,表述“以质量计,……倍”意指其量为所述组分质量的多少倍。

[0081] <水溶性酸>

[0082] 根据本发明第二方面的脂肪乳剂包含pKa为4.0至6.0并且具有可解离基团的水溶性酸或其盐。

[0083] 优选地,根据本发明第二方面的脂肪乳剂包含所述水溶性酸。

[0084] 在本文中,酸解离常数pKa为在25℃水中测定的值。在多官能团酸(multifunctional acid)的情况下,所述酸可为其中多个酸解离常数中的任一个为4.0至6.0的酸。

[0085] 所述水溶性酸优选为有机酸。更优选为具有2-10个碳原子的羧酸。所述水溶性酸的具体实例包括乙酸(pKa=4.76)、丁酸(pKa=4.63)、苯甲酸(pKa=4.00)、柠檬酸(pKa1=3.15、pKa2=4.77、pKa3=6.40)、琥珀酸(pKa1=4.00、pKa2=5.24)、酒石酸(pKa1=3.2、pKa2=4.8)、苯二甲酸(pKa1=2.94、pKa2=5.41)、延胡索酸(pKa1=2.85、pKa2=4.10)、马来酸(pKa1=1.75、pKa2=5.83)以及苹果酸(pKa1=3.40、pKa2=5.13)。在这些酸中,优选

乙酸和柠檬酸。特别优选柠檬酸。在本文中,酸解离常数 pK_a 的值为在25℃水中测定的值。在多官能团酸的情况下,所述酸可为其中多个酸解离常数中的任一个在所述范围的酸。

[0086] 在本发明的脂肪乳剂中,可以合适的组合使用适当量的氢氧化钠、盐酸、磷酸、磷酸盐、柠檬酸和柠檬酸盐作为pH调节剂,以调节pH至所述值。特别地,优选添加柠檬酸/磷酸缓冲剂或柠檬酸缓冲剂作为pH调节剂,以使pH在贮藏过程中保持在优选范围内的值。

[0087] 多种此类水溶性酸可组合使用。

[0088] 可以盐的形式包含所述水溶性酸,或所述水溶性酸可构成缓冲体系。盐的种类没有特别的限制,并且其实例包括碱金属盐或碱土金属盐。优选钠盐、钾盐或钙盐。

[0089] 优选地,包含在所述脂肪乳剂中的所述水溶性酸或其盐的量为0.001mmol/L至50mmol/L。其含量更优选为0.005mmol/L至10mmol/L,特别优选0.01mmol/L至5mmol/L。通过调节其含量在所述范围内,从而充分实现了稳定前列腺素的效果并且能够保持乳剂稳定性。因此所述范围是优选的。

[0090] <前列腺素化合物>

[0091] 在构成本发明的脂肪乳剂的成分中,所述前列腺素化合物的实例包括前列腺素E1 (PGE₁)、前列腺素A₂ (PGA₂)、前列腺素D₂ (PGD₂)、前列腺素E₂ (PGE₂)、前列腺素F_{1 α} (PGF_{1 α})、前列腺素I₂ (PGI₂),以及它们的衍生物。在本发明的这些前列腺素化合物中,优选在脂肪乳剂中需求很大的前列腺素E₁ (PGE₁)。在使用PGE₁的情况下,本发明特别有效。

[0092] 多种前列腺素可组合使用。

[0093] 本发明的含有前列腺素的脂肪乳剂包含前列腺素化合物。具体地,本发明的每种脂肪乳剂中所述前列腺素化合物的含量优选为0.00001-0.01质量%,更优选为0.0001-0.005质量%,甚至更优选为0.0003-0.001质量%。

[0094] 在本发明的第二方面中,以游离态形式存在于水相中的前列腺素化合物部分占包含在所述脂肪乳剂中的前列腺素化合物的比例优选为10%或更少,更优选0.1-10%,甚至更优选0.1-8%,特别优选0.1-6%。已知在含有前列腺素的脂肪乳剂中,表现出药效的前列腺素化合物被包含在脂肪颗粒中,并且因此防止了所述前列腺素化合物在肺部失活,并增强了对发炎部位的靶向性质。因此,通过降低以游离态形式存在于水相中的前列腺素占所述脂肪乳剂中包含的全部前列腺素化合物的比例,可防止药效降低。顺便地,可通过透析或超滤来分离水相中的游离前列腺素。

[0095] <卵磷脂>

[0096] 本发明的脂肪乳剂包含卵磷脂。

[0097] 在本文中,所述卵磷脂为单独的磷脂酰胆碱或为至少包含磷脂酰胆碱的混合物。

[0098] 所述包含磷脂酰胆碱的混合物通常为除磷脂酰胆碱外还可包含磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、N-酰基磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酸、神经鞘磷脂、神经乙醇胺(sphingoethanolamine)等的混合物。

[0099] 所述卵磷脂可为合成产品或来源于天然物质的卵磷脂。其实例通常包括蛋黄卵磷脂(来源于蛋黄的卵磷脂;下文中同样适用)、大豆卵磷脂、棉籽卵磷脂、油菜籽卵磷脂和玉米卵磷脂。本发明中使用的卵磷脂优选为蛋黄卵磷脂和大豆卵磷脂。更优选为蛋黄卵磷脂。优选通过纯化蛋黄卵磷脂而得到的纯化蛋黄卵磷脂,并且更优选高纯度蛋黄卵磷脂。本发明中的卵磷脂优选为蛋黄卵磷脂,其包含磷脂酰胆碱并且具有96%或更高的磷脂酰胆碱含

量,并且更优选为具有98质量%或更高的磷脂酰胆碱含量的蛋黄卵磷脂。所述卵磷脂适用于通过静脉注射给药的脂肪乳剂中。

[0100] 对于具有98质量%或更高的磷脂酰胆碱含量的蛋黄卵磷脂,可使用Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2007 (Yakuji Nippo Ltd.)中列举的名称为“高纯度蛋黄卵磷脂”的产品。具体地,其实例包括PC-98N(由Q.P.Corp.生产)。

[0101] 以质量计,根据本发明第一方面的脂肪乳剂中的卵磷脂的含量优选为前列腺素化合物的含量的100-20,000倍,更优选500-10,000倍,特别优选1,000-5,000倍。同时,基于所述脂肪乳剂,卵磷脂的含量期望为0.1质量%或更高,优选0.2质量%或更高,更优选0.3质量%或更高,甚至更优选0.5质量%或更高,特别优选1.2质量%或更高。其含量优选为3质量%或更低,更优选2质量%或更低。当卵磷脂的含量在该范围内时,乳剂稳定性高,且所述脂肪乳剂的以游离态形式存在于水中的前列腺素的量少,从而产生高药效。因此该卵磷脂含量范围是优选的。

[0102] 根据本发明第二方面的脂肪乳剂的特征在于以质量计,卵磷脂的含量为前列腺素化合物的含量的500-5,000倍。以质量计,卵磷脂的含量优选为前列腺素化合物的含量的1,000-5,000倍,特别优选2,000-4,500倍。此外,本发明的脂肪乳剂中的卵磷脂的含量优选为0.4-2质量%,更优选0.5-1.9质量%,特别优选0.6-1.8质量%。当卵磷脂的含量在该范围内时,可提高乳剂稳定性,并且可降低以游离态形式存在于水中的前列腺素化合物占所述脂肪乳剂中全部前列腺素的比例,从而产生高药效。因此该卵磷脂含量范围是优选的。

[0103] <油成分>

[0104] 本发明的脂肪乳剂包含油成分。

[0105] 作为本发明中使用的油成分,其优选使用脂肪酸甘油酯(单甘油酯、二甘油酯、三甘油酯、以及其两种或更多种的混合物)。

[0106] 作为脂肪酸甘油酯,可使用中链脂肪酸甘油酯或长链脂肪酸甘油酯。

[0107] 所述中链脂肪酸甘油酯是具有6-12个碳原子的脂肪酸与甘油的缩合物,并且其实例包括TCG-M(Kokyu Alcohol Kogyo)、Crodamol GTCC(Croda Japan)、Coconard MK(Kao)、Coconard RK(Kao)、Sunfat MCT-7(Taiyo Kagaku)、Deriosu(Cognis Japan)、Panasate(Nippon Oil&Fats)、Miglyol 810(Mitsuba Trading)、Miglyol 812(Mitsuba Trading)、Myritol 318(Cognis Japan)和Panasate 810(Yuka Sangyo)。

[0108] 所述长链脂肪酸甘油酯是具有14个或更多个碳原子的脂肪酸与甘油的缩合物,并且其实例包括大豆油、橄榄油、芝麻油、油菜籽油、花生油、葵花油、玉米油、红花油和棉籽油。在这些长链脂肪酸甘油酯中,优选大豆油、橄榄油和芝麻油。特别优选大豆油。

[0109] 这些脂肪酸甘油酯可在通过水蒸汽蒸馏等进行进一步纯化后使用。

[0110] 就使得容易保持乳剂稳定性和透明度同时防止卵磷脂水解而言,根据本发明第一方面的脂肪乳剂中的油成分的含量优选为基于所述脂肪乳剂的0.01-10质量%,更优选0.01-5质量%,特别优选0.01-2质量%。同时,就进一步减少产生的粗颗粒以达到所述脂肪乳剂可通过静脉注射给药的程度而言,所述油成分的含量优选为基于所述脂肪乳剂的0.01-10质量%,更优选0.01-5质量%,特别优选2-5质量%。

[0111] 就使得容易保持乳剂稳定性和透明度同时防止卵磷脂水解而言,根据本发明第二方面的脂肪乳剂中的油成分的含量期望地为基于所述脂肪乳剂的0.04-5质量%,优选0.1-

5质量%，更优选0.2-5质量%，甚至更优选0.2-3质量%，特别优选0.2-2质量%。同时，就进一步减少产生的粗颗粒以达到所述脂肪乳剂可通过静脉注射给药的程度而言，所述油成分的含量优选为基于所述脂肪乳剂的0.04-10质量%，更优选0.2-7质量%，甚至更优选0.2-5质量%，特别优选2-5质量%。

[0112] <卵磷脂与油成分的质量比>

[0113] 在根据本发明第一方面的脂肪乳剂中，就抑制粒径随时间推移的改变以及实现乳剂稳定性而言，以质量计，所述卵磷脂的含量优选为所述油成分的含量的0.15-50倍，更优选0.5-20倍，特别优选0.7-10倍，最优选0.7-6倍。同时，就进一步减少产生的粗颗粒以达到所述脂肪乳剂可通过静脉注射给药的程度而言，以质量计，所述卵磷脂的含量优选为所述油成分的含量的0.15-50倍，更优选0.2-10倍，特别优选0.3-1倍，最优选0.3-0.7倍。

[0114] 根据本发明第二方面的脂肪乳剂的特征在于以质量计，所述卵磷脂的含量为所述油成分的含量的0.3-10倍。以质量计，所述卵磷脂与所述油成分的质量比更优选为0.7-8倍，特别优选1-5倍。当卵磷脂的含量在此范围内时，可抑制所述卵磷脂的水解，并且所述脂肪乳剂具有高的乳剂稳定性，并且以游离态形式存在于水中的前列腺素的量降低，从而产生高药效。因此该卵磷脂含量范围是优选的。同时，就进一步减少产生的粗颗粒以达到所述脂肪乳剂可通过静脉注射给药的程度而言，所述油成分的含量优选为基于所述脂肪乳剂的0.3-10质量%，更优选0.3-1质量%，特别优选0.3-0.7质量%。

[0115] <高级脂肪酸>

[0116] 为了提高乳剂稳定性的目的，可将高级脂肪酸加入到本发明的脂肪乳剂中。

[0117] 所述高级脂肪酸为具有10个或更多个碳原子的脂肪酸，并且可为饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸。在本发明中，所述高级脂肪酸起到用于提高所述脂肪乳剂的乳剂稳定性的乳化助剂的作用。用于本发明的高级脂肪酸的实例包括油酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸和亚麻酸。特别优选油酸。

[0118] 根据本发明第一方面的脂肪乳剂优选包含高级脂肪酸，并且以质量计，所述高级脂肪酸的含量为所述卵磷脂的含量的0.06倍或更少。以质量计，所述高级脂肪酸的含量优选为所述卵磷脂的含量的0.0001-0.06倍，更优选0.0001-0.03倍，特别优选0.0001-0.01倍。最优选实质上不添加高级脂肪酸。

[0119] 在根据本发明第二方面的脂肪乳剂中，为了提高乳剂稳定性的目的可加入高级脂肪酸。然而，以质量计，其含量为所述卵磷脂的含量的0.06倍或更少，优选0.0001-0.06倍。在高级脂肪酸的质量比超过0.06的情况下，尽管乳剂稳定性提高，但前列腺素的稳定性降低。也就是说，不可能获得延长的贮存期。

[0120] 就抑制前列腺素分解而言，所述高级脂肪酸与所述卵磷脂的质量比更优选为0.0001-0.03，特别优选0.0001-0.01。最优选实质上不添加高级脂肪酸。

[0121] 在本文中，表述“实质上不添加高级脂肪酸”意指不特意加入任何高级脂肪酸。例如，通过油成分或磷脂分解而产生的游离高级脂肪酸以及偶然混入并包含的游离高级脂肪酸是排除在外的。

[0122] <乳化剂和分散剂>

[0123] 在本发明的脂肪乳剂中，为了提高乳剂稳定性的目的还可添加乳化剂或分散剂。

[0124] 所述乳化剂的实例包括泊洛沙姆(聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物)、聚乙二醇35蓖麻

油、聚乙二醇40氢化蓖麻油、聚乙二醇60氢化蓖麻油、聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇三硬脂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、12-羟基硬脂酸/聚氧乙烯酯、d- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、失水山梨醇/脂肪酸酯和倍半油酸山梨坦。

[0125] 所述分散剂的实例包括人血清白蛋白、精制明胶、聚乙烯吡咯烷酮、熊脱氧胆酸、熊脱氧胆酸盐、脱氧胆酸和脱氧胆酸盐。

[0126] 只要这些添加剂不影响所述脂肪乳剂的稳定性,对这些乳化剂和分散剂的添加量没有特别的限制。然而,在添加乳化剂或分散剂的情况下,以质量计,其量通常为所述油成分的量的0.1倍或更高,并且以质量计,其量优选为20倍或更少,更优选10倍或更少,甚至更优选5倍或更少。

[0127] <其他成分>

[0128] 本发明的脂肪乳剂可视需要包含等渗剂(如甘油、葡萄糖或氯化钠)、抗氧化剂(如抗坏血酸及其盐、二丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、 α -生育酚或D-山梨醇)以及pH调节剂(氢氧化钠、盐酸或磷酸)。

[0129] <脂肪乳剂的粒径>

[0130] 本发明的每种脂肪乳剂(乳化后立即获得)通过动态光散射法测得的平均粒径优选为30-150nm,更优选30-120nm,特别优选30-100nm。通过调节所述脂肪乳剂使其具有在上述范围内的粒径,从而提高了所述脂肪乳剂的透明度,并且因此使发现杂质的夹杂或微生物的污染变得容易。因此,在临床领域,可容易地发现其中已经出现涉及其用途的任何制剂。此外,由于所述脂肪乳剂可通过过滤灭菌,因此就减少分解产物而言,所述粒径范围也是优选的。在将本发明的脂肪乳剂通过过滤灭菌的情况中,只要所述脂肪乳剂的粒径在所述范围内,则所述脂肪乳剂可通过过滤介质以通过过滤灭菌而不堵塞所述过滤介质。

[0131] 可通过使用以下所述的任意乳化剂并且通过控制处理压力和处理次数来得到所述粒径。

[0132] 可用市售粒度分布分析仪等测量所述脂肪乳剂的粒径。已知用于分析粒度分布的方法为光显微术、共聚焦激光显微术、电子显微镜术、原子力显微镜检查、静态光散射法、激光衍射法、动态光散射法、离心法、电脉冲计数法、色谱法、超声波衰减法等。根据各原理的设备在市场上有售。

[0133] 就粒径范围以及容易测量而言,用于本发明中的粒径测量的方法优选光散射法,更优选动态光散射法或激光衍射法。应用动态光散射法的市售测量装置的实例包括 Nanotracc UPA (Nikkiso Co., Ltd.)、动态光散射型粒度分布分析仪 LB-550 (Horiba Ltd.) 以及用于稠密系统 (thick system) 的粒度分析仪 FPAR-1000 (Otsuka Electronics Co., Ltd.)。

[0134] 特别地,本发明中的脂肪乳剂的粒径是用 FPAR-1000 测得的值。具体地,把通过 CONTIN 法获得的散射强度分布的中间粒径作为所述粒径。

[0135] <脂肪乳剂的pH>

[0136] 本发明的每种脂肪乳剂的pH优选为4.5-6.0,更优选4.8-5.8,特别优选5.0-5.5。通过调节其pH至所述范围内,能够进一步增强前列腺素的稳定性。在其pH低于4.5的情况下,不仅前列腺素具有降低的稳定性,而且在有些情况下所述脂肪乳剂具有降低的乳剂稳

定性。另一方面,在其pH超过6.0的情况下,前列腺素的稳定性随着pH增加而降低。

[0137] 顺便说明,在25℃下测量氢离子当量浓度指数pH的值。

[0138] <制备脂肪乳剂的方法>

[0139] 例如,本发明的脂肪乳剂可通过视需要向前列腺素化合物、油成分和卵磷脂的混合物中添加水来制备。尽管对制备本发明的脂肪乳剂的方法没有特别限制,但特别优选的方法为以下述的方式组合使用两种或更多种乳化剂,所述方式例如:将所述混合物使用常规乳化剂乳化(在乳化过程中利用剪切例如搅拌器、叶轮、均匀混合器或连续流动式剪切装置),并将得到的乳剂通过高压匀浆器。通过使用高压匀浆器,可将乳化颗粒转化为甚至更细微的液滴。

[0140] 所述高压匀浆器的实例包括具有室(具有供待处理液体的固定通道)的室式高压匀浆器以及具有均质阀(homogenizing valve)的均质阀式高压匀浆器。在这些匀浆器中,均质阀式高压匀浆器广泛用于制备特别是食品、化妆品等的乳化领域,因为所述供待处理液体的通道的宽度可被容易调节,并且因此可在大范围内任意设定操作期间的压力和流速。与此相反,室式高压匀浆器在需要超高压的应用中使用,因为其中容易构建用于升高压力的机制,但操作的自由度低。

[0141] 所述室式高压匀浆器的实例包括Microfluidizer(Microfluidics Corp.)、Nanomizer(Yoshida Kikai Co.,Ltd.)和Ultimizer(Sugino Machine Ltd.)。

[0142] 所述均质阀式高压匀浆器的实例包括Gaulin型匀浆器(PVA Inc.)、Rannie型匀浆器(Rannie Inc.)、高压匀浆器(Niro Soavi S.p.A.)、匀浆器(Sanwa Engineering Ltd.)、高压匀浆器(Izumi Food Machinery Co.,Ltd.)以及超高压匀浆器(Ika Company)。

[0143] 使用高压匀浆器的分散过程被认为是归因于当液体在高速下通过非常窄(小)的间隙时产生的高剪切力。所述剪切力的大小与压力大致成比例。也就是说,压力越高,则剪切力越高,即施加于在液体中分散的颗粒的分散力。然而,由于高速流动的液体的动能大部分转化为热,因此随着压力增加,液体的温度升高。因此有些情况下,由于升高的温度,分散液体的组分变质并且颗粒的复凝聚(re-agglomeration)加速。因此,尽管高压匀浆器具有最佳压力点,但认为该最佳点取决于待分散的物质以及目标粒径而变化。在本发明中,优选在50MPa或更高,更优选50-250MPa,甚至更优选100-250MPa的匀浆器压力下进行处理。通过在该范围内的高压条件下进行分散过程,可调节乳剂以使其具有所述粒径。因此所述压力范围是优选的。优选地,在穿过所述室后,应将所述乳剂30s内,优选3s内通过穿过任意冷却器进行冷却。

[0144] 用于获得微细乳化颗粒的另一有效方法为使用超声波匀浆器。具体地,已知的方法为使用常规乳化剂乳化混合物(在乳化过程中使用如上所述的剪切),然后以15-40kHz的频率向乳剂传送超声波。大功率超声波匀浆器的实例包括超声波匀浆器US-1200T、RUS-1200T和MUS-1200T(均由Nihonseiki Kaisha Ltd.制造)以及超声波处理器UIP2000、UIP-4000、UIP-8000和UIP-16000(均由Hielscher GmbH制造)。通过在以下条件下使用这些大功率超声波传送器中的任一种,所述混合物可被精细地乳化:25kHz或更低、优选15-20kHz的频率,以及分散部分中100W/cm²或更高、优选120W/cm²的能量密度。

[0145] 超声波匀浆器可与上述的超高压匀浆器组合使用。也就是说,通过使用常规乳化剂乳化混合物(在乳化过程中使用剪切),然后将得到的乳剂用超高压匀浆器进行分散处

理,提高了用超高压匀浆器的分散效率,并且可减少回数(number of passes)。此外,减少了粗颗粒,使得获得高品质乳剂成为可能。此外,通过在用超高压匀浆器乳化后进一步进行超声处理,可减少粗颗粒。也可以任意期望的顺序重复进行这些步骤,例如交替进行超高压下的分散过程和超声处理。

[0146] <制剂的形式>

[0147] 本发明还涉及包含含有前列腺素的脂肪乳剂的注射剂。

[0148] 只要制剂适合用作注射剂,对于包含脂肪乳剂的该制剂的形式没有限制。其具体实例包括装入容器(如安瓿、小瓶、载药注射器和袋)中的制剂。

[0149] 可就待装入的含有前列腺素的脂肪乳剂的量以及使用方便而言适当地选择此类容器的容量、材料以及形状。优选减少占用空间的气体,或在填充过程中进行氮气置换,因为由此进一步提高稳定性。

[0150] 此外,优选那些容器的内表面已用硅涂层(silicoating)等处理。

[0151] 在那些制剂中,安瓿制剂或载药注射器制剂是优选的。更优选的为载药注射器制剂。

[0152] 本发明还涉及载药注射器制剂,其中所述注射器已装有含有前列腺素的脂肪乳剂或注射剂。

[0153] 载药注射器制剂为这样的注射器,其中已装有使用量的具有使用时浓度的制剂,以避免制备时稀释中的错误或者服用错的药物的错误,或者防止由于安装使用(installment use)或由于贮存的细菌污染、活性降低等。就降低感染的风险以及提高医务人员的劳动生产力而言,这样的载药注射器制剂也是优选的。

[0154] 对于用于所述注射剂和所述载药注射器制剂的注射器没有特别限制,并且通常已知的注射器可为适合的。

[0155] 依照本发明的注射器可由注射器筒、垫圈等构成。所述注射器筒优选为圆柱体,其中一端的开口(底端开口)已配有垫圈,并且所述圆柱体在另一端(前端开口)具有排出口,通过该排出口,通过推动所述垫圈排出所述含有前列腺素的脂肪乳剂。使用前,所述排出口通常配有盖子,这样可用所述盖子和所述垫圈保留所述药物制剂。柱塞杆可已连接至所述垫圈。可根据所要装的药物制剂(含有前列腺素的脂肪乳剂)的体积适当地确定从所述注射器筒的底端至盖子端的距离以及所述注射器筒的内径。

[0156] 用于本发明的注射器筒和柱塞杆的材料实例包括常规塑料或玻璃。所述塑料的实例包括聚烯烃(如聚乙烯和聚丙烯)以及环状聚烯烃(cyclic polyolefins)。可根据临床上使用的所述制剂的量适当地确定容量。其具体实例包括具有1-20mL容量的注射器。

[0157] 根据需要,由玻璃或塑料制成的注射器筒可用硅酮等通过烘烤或施加涂层液进行处理,从而降低垫圈的滑动阻力以促进所述垫圈在所述注射器筒内运动。就便于连接至注射器针头或血管导管而言,已形成排出口的前端开口优选应具有对应于欲与之连接的装置的形状的路厄端(lure tip)形状。

[0158] 对于本发明使用的盖子没有特别限制。然而,用弹性体(如橡胶或热塑性弹性体)制成的盖子是优选的。所述垫圈可优选具有用于连接至柱塞杆的工具(如螺纹元件)。可将柱塞杆和垫圈模塑以相互结合。

[0159] 当给药该制剂时,可使用作为注射剂的本发明的脂肪乳剂并进行静脉注射,或可

通过用输液(如生理盐水)适当稀释后滴注给药。

[0160] 用于灭菌所述脂肪乳剂的方法的实例包括高压蒸汽灭菌和过滤灭菌。就抑制脂肪乳剂在灭菌过程中经历药物分解或破乳而言,所述脂肪乳剂优选通过过滤灭菌。在制备所述脂肪乳剂前将液体成分本身通过过滤灭菌或将液体成分和/或固体成分的溶液通过过滤灭菌也是优选的。

[0161] 本发明还涉及制备所述注射剂的方法,所述方法包括通过过滤将所述含有前列腺素的脂肪乳剂灭菌的步骤。

[0162] 通常,可在已制备含有前列腺素的脂肪乳剂后进行过滤灭菌。

[0163] 在过滤灭菌中优选使用孔径为0.01-0.22 μm 的过滤介质。更优选孔径为0.1-0.22 μm 的用于过滤灭菌的过滤介质。市售的过滤介质可用于过滤灭菌。所述用于过滤灭菌的过滤介质的具体实例包括Sartopore 2和Sartobran(Sartorius StedimJapan)、Durapore(Millipore Japan)、Fluorodyne II、Supor、Fluorodyne EX、Ultipor N66和Posidyne(Pall Japan)。

[0164] 当进行过滤灭菌时,可使用压滤器施加压差,并且所述压差优选为0.01MPa至1MPa,更优选0.05MPa至0.3MPa。本文中的术语“压差”意指过滤中上游侧(内侧)和下游侧(外侧)的压力差。通常,所述下游侧的压力为大气压。

[0165] 这些条件可根据所使用的前列腺素化合物、油成分和卵磷脂的浓度,可包含的添加剂的种类和浓度等进行适当的选择。

实施例

[0166] 在下文中参考实施例对本发明进行更详细的解释,但是本发明不应被解释为仅限于以下实施例。

[0167] 在说明书中,除非有另外说明,“%”表示“质量%”。

[0168] 实施例1-1

[0169] 将前列腺素E1(前列地尔(Alprostadi1),由Daiichi Fine Chemical Co.,Ltd.生产)以10mg/mL的浓度溶于乙醇。将其42 μL 部分(就前列腺素E1而言为420 μg)与0.252g大豆油(由Kaneda Co.,Ltd.生产)和0.504g高纯度蛋黄卵磷脂PC-98N(由Q.P.Corp.生产)混合。通过将根据日本药典的浓缩甘油(由Kao Corp.生产)与纯净水混合单独得到的2.5质量%的甘油水溶液加入上述混合物中(其加入量使得总量为60mL),并且搅拌所得的混合物。将混合物用均相搅拌器(15,000rpm,12分钟)处理以将所述成分大致分散,并且进一步用室式高压匀浆机处理以使混合物乳化。将柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液加入乳剂中以使最终浓度为0.5mM,并调节乳剂的pH至5.0。从而制得分散液1-1。

[0170] 实施例1-2至1-11,比较例1-1、1-2和1-4以及参比例1-3

[0171] 依照表1-1中所示的配方,以与实施例1-1相同的方式制备分散液1-2至1-15。顺便地,比较例1-1、1-2和1-4以及参比例1-3中的盐酸的量为添加以得到如该表中所示的pH值的酸的量。

[0172] 比较例1-4;对应于现有药物

[0173] 除了依照表1-1中所示的配方制备分散液1-16外,进行如实施例1-1中的相同操作。顺便地,以这样的方式使用油酸:预先将给定量的酸溶解于大豆油中,并且乳化,之后用

氢氧化钠调节pH至5.3。

[0174] 对脂肪乳剂的评价

[0175] <粒径测量>

[0176] 在乳化后,立即将表1-1中所示的实施例和比较例中制备的分散液(脂肪乳剂)各自用纯净水稀释10-100倍。将用光散射粒度分布分析仪(FPAR-1000,由Otsuka Electronics Co.,Ltd.生产)通过CONTIN法得到的散射强度分布的中间粒径记录为粒径。

[0177] <pH>

[0178] 用小型pH计(由HORIBA生产)各自检查表1-1中所示的实施例和比较例中制备的分散液在未稀释状态的pH。测量值被记录为pH。

[0179] <粒径变化>

[0180] 从分散液1-1至1-11和1-13至1-16中各自取出2mL部分,并引入硅化小瓶(silicoated vial,CS-10,由Fuji Glass Co.,Ltd.生产)中,将该瓶装备橡胶塞,并用铝密封。将这些分散液在40℃下贮存14天,然后进行如上所述的粒径测量。根据下述标准评价与制备后立即测量的粒径所产生的变化,并且其结果在表1-1中显示。

[0181] A:未观察到粒径增长。

[0182] B:粒径增长为10nm或更少。

[0183] C:粒径增长为大于10nm但小于20nm。

[0184] D:粒径增长为20nm或更大。

[0185]

[表 1]
表 1-1

	脂肪乳剂中的含量， %		组分成比		酸		初始性质		一段时间后的 评价	
	A)卵磷脂 PC-98N	B)油成分 大豆油	卵磷脂/PGE ₁ (以质量计)	卵磷脂/油 (以质量计)		量 mM	pH	粒径 nm		
实施例 1-1	分散液 1-1	0.84	0.42	1200	2	柠檬酸	0.5	5.0	63	A
实施例 1-2	分散液 1-2	0.84	0.84	1200	1	柠檬酸	0.5	5.0	114	A
实施例 1-3	分散液 1-3	0.84	1.68	1200	0.5	柠檬酸	0.5	5.0	117	A
实施例 1-4	分散液 1-4	0.18	0.1	257	1.8	柠檬酸	0.5	5.0	54	B
实施例 1-5	分散液 1-5	1.8	0.1	2571	18	柠檬酸	0.5	5.0	47	C
实施例 1-6	分散液 1-6	1.8	0.45	2571	4	柠檬酸	0.5	5.0	99	A
实施例 1-7	分散液 1-7	1.8	1.8	2571	1	柠檬酸	0.5	5.0	93	A
实施例 1-8	分散液 1-8	0.84	0.42	1200	2	柠檬酸	0.25	5.0	99	A
实施例 1-9	分散液 1-9	0.84	0.42	1200	2	柠檬酸	2	5.0	102	A
实施例 1-10	分散液 1-10	1.8	3.6	2903	0.5	柠檬酸	1.5	5.3	89	A
实施例 1-11	分散液 1-11	1.8	4.0	2903	0.45	柠檬酸	1.5	5.3	93	A
比较例 1-1	分散液 1-13	0.18	0.1	257	1.8	盐酸	适量	5.0	53	D
比较例 1-2	分散液 1-14	1.8	0.1	2571	18	盐酸	适量	5.0	49	D
参比较例 1-3	分散液 1-15	0.84	0.42	1200	2	乳酸	0.5	5.0	96	D
比较例 1-4	分散液 1-16	1.8	10	2571	0.2	油酸	8.5	5.3	225	A

[0186] 实施例1-12至1-20和比较例1-5至1-7

[0187] <PGE₁保留的评价>

[0188] 从分散液1-1至1-7、1-10和1-11以及比较分散液1-13、1-14和1-16中各自取出2mL部分,并引入硅化小瓶(CS-10,由Fuji Glass Co.,Ltd.生产)中,将该瓶装备橡胶塞,并用铝密封。将这些分散液在40℃下贮存7天或14天,并且然后通过高效液相色谱法检测前列腺素E1的量。在该定量分析检测中,1-萘酚被用作内标。使用以下等式计算PGE₁保留(%).其结果在表1-2中显示。

[0189]
$$\text{PGE}_1 \text{保留}(\%) = [(\text{一段时间后的PGE}_1 \text{浓度}) / (\text{初始PGE}_1 \text{浓度})] \times 100$$

[0190] [表2]

[0191] 表1-2

		PGE ₁ 保留, %		
		40°C, 7 天	40°C, 14 天	
[0192]	实施例 1-12	分散液 1-1	92%	86%
	实施例 1-13	分散液 1-2	92%	85%
	实施例 1-14	分散液 1-3	93%	85%
	实施例 1-15	分散液 1-4	88%	80%
	实施例 1-16	分散液 1-5	92%	85%
	实施例 1-17	分散液 1-6	93%	86%
	实施例 1-18	分散液 1-7	94%	87%
	实施例 1-19	分散液 1-10	92%	88%
	实施例 1-20	分散液 1-11	93%	87%
	比较例 1-5	分散液 1-13	90%	62%
	比较例 1-6	分散液 1-14	83%	44%
	比较例 1-7	分散液 1-16	74%	56%

[0193] 如表1-1中的实施例所示,已添加有柠檬酸的分散液1-1至1-11和1-16随时间推移经历了在可接受范围内的粒径增长或没有粒径的增长,并且发现这些分散液为稳定的乳剂。另一方面,在其中已使用了具有低pKa的酸(25℃下乳酸的pKa为3.79)的分散液1-12至1-15中,观察到粒径的增长并且未实现长期稳定性。

[0194] 此外,如表1-2中的实施例所示,发现添加有柠檬酸的分散液1-1至1-7、1-10和1-11产生了预料不到的前列腺素本身稳定性提高的效果。从与对应于现有药物的分散液1-16的对比中可推测,实施例中的那些分散液的贮存期至少为现有药物的贮存期的3倍。另一方面,其中使用具有低pKa的盐酸的分散液1-13和1-14在贮存初期比对应于现有药物的分散液1-16具有更高的前列腺素保留,但发现在14天后前列腺素保留表现出大幅降低。

[0195] 此外,如表1-1所示,本发明的分散液1-1至1-11各自具有150nm或更小的粒径,并且表现为半透明的状态。因此,本发明的含有前列腺素的脂肪乳剂不仅具有延长的贮存期,而且由于它们的高透明度而被预期有助于涉及包含杂质等的药品管理。

[0196] <对于稀释液的粗颗粒的目测评价>

[0197] 以适当的量从分散液1-1、1-7、1-10以及1-11中各自取样,并且将其置于5mL小瓶(无色且透明)中,并且用纯净水稀释1-6次。将每个小瓶置于荧光灯和位于离所述灯1m或更远的距离的裸眼之间,并且从小瓶的侧面目测检查稀释液。在该检查中,依照以下关于在液体中观察到的目测可辨认颗粒的程度的标准对稀释液的粗颗粒进行目测评价。其结果在表1-3中显示。

- [0198] D: 清楚观察到沉淀。
- [0199] C: 观察到少量细微颗粒。
- [0200] B: 仅略微观察到细微颗粒。
- [0201] A: 无目测可辨认颗粒。

[0202]

[表 3]
表 1-3

	脂肪乳剂中的含量, %		组分组成比 卵磷脂/油 (质量比)	酸		初始性质		粗颗粒的目 测评价结果
	A) 卵磷脂 PC-98N	B) 油成分 大豆油		量 mM	pH	粒径 nm		
	实施例 1-21	0.84		0.42	2.0	柠檬酸	0.5	
实施例 1-22	1.8	1.8	1.0	柠檬酸	0.5	5.0	93	B
实施例 1-23	1.8	3.6	0.5	柠檬酸	1.5	5.3	89	A
实施例 1-24	1.8	4.0	0.45	柠檬酸	1.5	5.3	93	A

[0203] <安瓿制剂和载药注射器稳定性评价>

[0204] 将分散液1-10在40℃下贮存7天,并且以与实施例1-19中所述相同的方式检查PGE₁保留,除了容器被表1-4中所示的容器替换之外。所得到的结果在表1-4中显示。

[0205]

[表 4]
表 1-4

	容器			PGE ₁ 保留, %
	类型	产品	制造商	
实施例 1-25	载药注射器	CZ 注射器	Daikyo Seikyo	40°C, 7 天
实施例 1-26	安瓿	常规安瓿	Fuji Glass	93%
实施例 1-27	安瓿	硅化安瓿	Fuji Glass	93%
实施例 1-28	安瓿	常规安瓿 (白安瓿(ampoule white), 1 mL, OP-B)	Namicos	93%
实施例 1-29	安瓿	硅酮处理安瓿 (白安瓿(ampoule white), 1 mL, OP-B)	Namicos	92%

[0206] <分散液的灭菌>

[0207] 从分散液1-10中取出10mL部分,并引入硅化小瓶(CS-10,由Fuji Glass Co.,Ltd.生产)中,将该瓶装备橡胶塞,并用铝密封。使用高压灭菌器(高压灭菌器SP200;Yamato

Scientific Co.,Ltd.)，在使小瓶在121℃下保持1分钟的条件下进行高压蒸汽灭菌。检查液体的外观，并且作为结果，观察到油滴的分离。

[0208] 将500毫升的分散液1-10进行过滤灭菌，其中Sartopore 2(直径,47mm;孔径,0.2μm;Sartorius Stedim Japan)被用于灭菌的过滤介质，并且用压滤器施加0.2MPa的压差。全部分散液可通过过滤灭菌而不导致阻塞。以如上所述的相同方式检查经灭菌的分散液的外观、粒径、pH和PGE₁含量。作为结果，未观察到与过滤前测定的状态或值的明显变化。

[0209] 实施例2-1

[0210] 将前列腺素E₁(前列地尔,由Daiichi Fine Chemical Co.,Ltd.生产)以10mg/mL的浓度溶于乙醇。将其42μL部分(就前列腺素E₁而言为420μg)与0.252g大豆油(由Kaneda Co.,Ltd.生产)和0.504g高纯度蛋黄卵磷脂PC-98N(由Q.P.Corp.生产)混合。通过将根据日本药典的浓缩甘油(由Kao Corp.生产)与纯净水混合单独得到的2.5质量%的甘油水溶液加入上述混合物中(其加入量使得总量为60mL),并且搅拌所得的混合物。将混合物用均相搅拌器(15,000rpm,12分钟)处理以将所述成分大致分散,并且进一步用室式高压匀浆器处理以使混合物乳化。将柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液加入乳剂以使最终浓度为0.5mM,并调节乳剂的pH至5.0。从而制得分散液2-1。

[0211] 实施例2-2至2-10、参比例2-1和2-2以及比较例2-3和2-4

[0212] 依照表1中所示的配方,以与实施例2-1相同的方式获得分散液2-2至2-14。顺便地,实施例2-8以及比较例2-3和2-4中的盐酸的量为添加以得到如该表中所示的pH值的酸的量。

[0213] 比较例2-5

[0214] 除了如表2-1所示改变大豆油和高纯蛋黄卵磷脂的量外,进行与实施例2-1中所述的相同操作,添加油酸,并且以基于所述分散液的0.24%的量乳化,并且用氢氧化钠代替柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液来调节pH至5.3。从而得到分散液2-15。顺便地,分散液2-15为对应有药物的分散液。

[0215] 对脂肪乳剂的评价

[0216] <粒径测量>

[0217] 在乳化后,立即将表2-1中所示的实施例和比较例中制备的分散液(脂肪乳剂)各自用纯净水稀释10-100倍。将用光散射粒度分布分析仪(FPAR-1000,由Otsuka Electronics Co.,Ltd.生产)通过CONTIN法得到的散射强度分布的所述中间粒径记录为粒径。

[0218] <pH>

[0219] 用小型pH计(由HORIBA生产)各自检查表2-1中所示的实施例和比较例中制备的分散液在未稀释状态的pH。测量值被记录为pH。

[0220] <耐贮性测试>

[0221] 从如表2-1所示的实施例和比较例中制备的分散液中各自取出2mL部分,并且引入硅化小瓶(CS-10,由Fuji Glass Co.,Ltd.生产)中。将该小瓶配备橡胶塞,并用铝密封。将这些分散液在40℃下贮存7天或14天,然后进行下列测试。

[0222] <PGE₁保留的评价>

[0223] 通过高效液相色谱法检查处于刚制备好的状态的分散液和已在40℃下贮存7天或

14天的分散液的前列腺素E1的量。在该定量分析检查中,1-萘酚被用作内标。使用以下等式计算PGE₁保留。

[0224] $\text{PGE}_1\text{保留}(\%) = [(\text{一段时间后的PGE}_1\text{浓度}) / (\text{初始PGE}_1\text{浓度})] \times 100$

[0225] <游离脂肪酸含量增长的测定>

[0226] 取出1mL部分的分散液并引入20mL小瓶中。向其中加入5mL液体混合物,所述液体混合物为2-丙醇/庚烷/0.5M硫酸=40/10/1(以体积计)。搅拌所述液体并混合在一起。在10分钟之后,向其中加入3mL庚烷和3mL纯净水,并且将所述成分通过颠倒混合在一起。将得到的混合物放置15分钟,然后取出3mL上层液体并且引入10mL小瓶中。向其中加入1mL液体混合物,所述液体混合物为0.02质量%尼罗蓝水溶液/乙醇=1/9(以体积计)。将所述液体搅拌并混合在一起。将得到的液体混合物用0.02M氢氧化钠滴定,并且使用以下等式计算游离脂肪酸的量。将所述脂肪酸的量转化为油酸的浓度以计算基于整个脂肪乳剂的含量(以质量%计)。未经历在40°C下贮存14天的分散液与经历所述贮存的分散液的浓度(以质量%计)差如表2-1所示。

[0227] 顺便地,15mmol/L的油酸庚烷溶液被用作参比溶液,并且V表示所滴定的量。

[0228] $\text{游离脂肪酸的量}(\text{meq/L}) = [V(\text{样品})] / [V(\text{参比溶液})] \times 15$

[0229] 未经过贮存的实施例2-1至2-10、参比例2-1和2-2以及比较例2-3和2-4的分散液各自具有低于检出限(n.d.)的游离脂肪酸含量,而未经过贮存的比较例2-5的分散液具有对应于已添加的油酸的量的游离脂肪酸含量。

[0230]

[表 5]
表 2-1

	脂肪乳剂中的含量, %		组分组成比		酸		初始性质		稳定性评价		
	A)卵磷脂	B)油成分	卵磷脂/ PGE ₁ (质量比)	卵磷脂/ 油 (质量比)		量 mM	pH	粒径 nm	PGE ₁ 保留, %		
	PC-98N	大豆油							40°C, 7 天	40°C, 14 天	
实施例 2-1	0.84	0.42	1200	2.0	柠檬酸	0.5	5.0	112	92%	85%	0.0072%
实施例 2-2	0.84	0.84	1200	1.0	柠檬酸	0.5	5.0	114	92%	85%	n.d.
实施例 2-3	0.84	1.68	1200	0.5	柠檬酸	0.5	5.0	117	93%	85%	0.0071%
实施例 2-4	0.42	0.21	600	2.0	柠檬酸	0.5	5.0	101	91%	84%	n.d.
实施例 2-5	1.8	0.225	2571	8.0	柠檬酸	0.5	5.0	82	93%	83%	0.0175%
实施例 2-6	1.8	0.45	2571	4.0	柠檬酸	0.5	5.0	99	93%	86%	0.0106%
实施例 2-7	1.8	1.8	2571	1.0	柠檬酸	0.5	5.0	93	94%	87%	0.0142%
实施例 2-8	0.84	0.42	1200	2.0	盐酸	适量	5.0	64	91%	80%	0.0160%
实施例 2-9	1.8	3.6	2903	0.5	柠檬酸	1.5	5.3	89	92%	88%	0.0077%
实施例 2-10	1.8	4.0	2903	0.45	柠檬酸	1.5	5.3	93	93%	87%	0.0077%
参比例 2-1	0.18	0.1	257	1.8	柠檬酸	0.5	5.0	94	90%	80%	n.d.
参比例 2-2	1.8	0.1	2571	18.0	柠檬酸	0.5	5.0	59	92%	78%	0.0362%
比较例 2-3	0.18	0.1	257	18	盐酸	适量	5.0	53	90%	62%	0.0064%
比较例 2-4	1.8	0.1	2571	18.0	盐酸	适量	5.0	49	83%	44%	0.0778%
比较例 2-5	1.8	10.0	2571	0.18	油酸	8.5	5.3	227	74%	56%	0.0159%

[0231] 实施例2-11与2-12和比较例2-6

[0232] <游离前列腺素含量的测定>

[0233] 分别将40mL部分的分散液2-1与2-6和比较分散液2-11各自引入小瓶中,并且向其中添加0.2mL pH为5.0的0.1M柠檬酸缓冲液。将透析管Spectra/Por2(分级分子量(fractional molecular weight),12-14K)用纯净水水化,并将2.5质量%的甘油水溶液以

每20g所述分散液1mL的量装入所述透析管中。将该管浸入所述分散液中,并且在100rpm和室温下实施搅拌24小时。

[0234] 通过HPLC测定透析前和透析后的所述分散液中的前列腺素E1浓度,并且从通过透析的浓度变化计算水相中的游离PGE₁的浓度。得到的结果如表2所示。

[0235] <血压降低测试>

[0236] 向12周龄的自发性高血压大鼠给药仲丁硫巴比妥(inactin)以使大鼠麻醉。麻醉后,将大鼠固定在温板上,并且将插管插于其股动脉中。将该部位用纱线缝合。将股动脉插管连接至压力传感器,并且开始连续监测每5秒的平均血压。

[0237] 在血压开始稳定后,通过股动脉插管各自给药分散液2-1与2-6和比较分散液2-11,并且检测血压变化。测量给药前测量的血压在给药各分散液后降低的最大量。得到的结果如表2所示。

[0238] [表6]

[0239] 表2-2

[0240]

		游离 PGE ₁ %	给药前血压 mmHg	血压的降低 mmHg
实施例 2-11	分散液 2-1	6%	153.6±21.5	45.5±15.3
实施例 2-12	分散液 2-6	3%	163.2±11.4	45.3±10.4
比较例 2-6	分散液 2-11	20%	159.2±13.8	41.1±17.9

[0241] 如表2-1给出的结果所示,其中磷脂与油成分的质量比(表2-1中的A/B)大于10的分散液2-12和2-14在40℃下贮存2周后明显具有减少的前列腺素E1保留。这些分散液具有随时间推移产生的游离脂肪酸的量大的问题;因此认为过量存在的卵磷脂已经历水解。因此认为,随着贮存稳定性测试的时期变长,不仅前列腺素的稳定性降低,而且脂肪乳剂在乳化状态方面的分散稳定性降低。

[0242] 如表2给出的结果所示,其中卵磷脂的含量少于0.4质量%的分散液2-11包含大量以游离态形式存在于所述相中的前列腺素E1。分散液2-11在降低血压中效果较差,并且表现出降低的药效。这被认为是由于包含前列腺素E1的脂肪乳剂仅当前列腺素以分散胶体的形式存在于油颗粒中时表现出高药效。

[0243] 另一方面,本发明的脂肪乳剂(分散液2-1至2-10)给出其中游离前列腺素的含量低并且贮存后前列腺素保留高的结果。这些结果表明,这些脂肪乳剂的稳定性是对应于现有药物的分散液2-15的稳定性的3倍或更多,并且所述脂肪乳剂预期获得极大的贮存期的延长。此外,本发明的脂肪乳剂明显具有高的乳剂稳定性并且产生的游离脂肪酸的量降低。另外,分散液2-1至2-10各自为具有150nm或更小的粒径的分散液,并且为半透明的。因此,容易检测在所述分散液中的杂质夹杂。

[0244] <对于稀释液的目测评价>

[0245] 以适当的量对分散液2-1、2-7、2-9以及2-10各自取样,并且将其置于5mL小瓶中(无色且透明)中,并且用纯净水稀释1-6次。将每个小瓶置于荧光灯和位于离所述灯1m或更

远的距离的裸眼之间,并且从小瓶的侧面目测检查稀释液。在该检查中,依照以下关于在液体中观察到的目测可辨认颗粒的程度的标准对稀释液进行评价。得到的结果在表2-3中显示。

- [0246] D: 清楚观察到沉淀。
- [0247] C: 观察到少量细微颗粒。
- [0248] B: 仅略微观察到细微颗粒。
- [0249] A: 无目测可辨认颗粒。

[0250]

[表 7]
表 2-3

实施例	分散液	脂肪乳剂中的含量, %		组分组成比		酸		初始性质		粗颗粒的目测评价结果
		A)卵磷脂 PC-98N	B)油成分 大豆油	卵磷脂/ PGE ₁ (质量比)	卵磷脂/ 油 (质量比)	量 mM		pH	粒径 nm	
实施例 2-13	分散液 2-1	0.84	0.42	1200	2.0	柠檬酸	0.5	5.0	112	C
实施例 2-14	分散液 2-7	1.8	1.8	2571	1.0	柠檬酸	0.5	5.0	93	B
实施例 2-15	分散液 2-9	1.8	3.6	2903	0.5	柠檬酸	1.5	5.3	89	A
实施例 2-16	分散液 2-10	1.8	4.0	2903	0.45	柠檬酸	1.5	5.3	93	A

[0251] <安瓿制剂和载药注射器制剂稳定性评价>

[0252] 实施例2-17至2-21

[0253] 将分散液2-9在40℃下贮存7天,并且以与实施例2-9中所述相同的方式检查PGE₁保留,除了待填充的容器被表2-4中所示的容器替换之外。所得到的结果在表2-4中显示。

[0254]

[表 8]
表 2-4

	容器			PGE ₁ 保留, %
	类型	产品	制造商	
实施例 2-17	载药注射器	CZ 注射器	Daikyo Seikyo	40°C, 7 天 93%
实施例 2-18	安瓿	常规安瓿	Fuji Glass	93%
实施例 2-19	安瓿	硅化安瓿	Fuji Glass	93%
实施例 2-20	安瓿	常规安瓿 (白安瓿(ampoule white), 1 mL, OP-B)	Namicos	93%
实施例 2-21	安瓿	硅酮处理安瓿 (白安瓿(ampoule white), 1 mL, OP-B)	Namicos	92%

[0255] <分散液的灭菌>

[0256] 从分散液2-9中取出10mL部分,并引入硅化小瓶(CS-10,由Fuji Glass Co.,Ltd.生产)中,将该瓶装备橡胶塞,并用铝密封。使用高压灭菌器(高压灭菌器SP200;Yamato Scientific Co.,Ltd.),在使小瓶在121℃下保持1分钟的条件下进行高压蒸汽灭菌。检查液体的外观,并且作为结果,观察到油滴的分离。

[0257] 将500毫升的分散液2-9进行过滤灭菌,其中Sartopore 2(直径,47mm;孔径,0.2 μ m;Sartorius Stedim Japan)被用作用于灭菌的过滤介质,并且用压滤器施加0.2MPa的压差。全部分散液可通过过滤灭菌而不导致阻塞。以如上所述的相同方式检查经灭菌的分散液的外观、粒径、pH和PGE1含量。作为结果,未观察到与过滤前测定的状态或值的明显变化。

[0258] 工业适用性

[0259] 也就是说,根据本发明,可提供可通过静脉注射给药并且与传统产品相比具有极大改善的贮存期的含有前列腺素的脂肪乳剂、注射剂以及载药注射器制剂。此外,由于该脂肪乳剂具有提高的透明度,因此能够容易地发现杂质的夹杂,并且所述脂肪乳剂也可为在临床领域的药品管理方面有效的制剂。而且,可提供获得高药效的含有前列腺素的脂肪乳剂。

[0260] 尽管本发明已详细描述并且参考其具体实施方式,但本领域技术人员明显能够在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行多种改变和修改。

[0261] 本申请基于2011年3月31日提交的日本专利申请(申请号:2011-080876)、2011年3月31日提交的日本专利申请(申请号:2011-080877)、2011年9月6日提交的日本专利申请(申请号:2011-194203)以及2011年9月6日提交的日本专利申请(申请号:2011-194204),其内容援引加入本文。