



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105777601 A

(43) 申请公布日 2016. 07. 20

(21) 申请号 201410853661. 9

A61P 9/10(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 12. 26

A61P 9/12(2006. 01)

(71) 申请人 中国人民解放军第二军医大学

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

(72) 发明人 陈建明 余依 张元声 吴婵
高保安 姚建忠 刘文丽 陈丽娜
邓莉 马娟娟

(74) 专利代理机构 上海元一成知识产权代理事
务所(普通合伙) 31268

代理人 赵青

(51) Int. Cl.

C07C 405/00(2006. 01)

A61K 31/5575(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

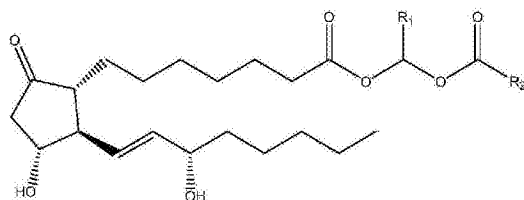
权利要求书3页 说明书16页 附图2页

(54) 发明名称

一种前列地尔衍生物及其药物制剂

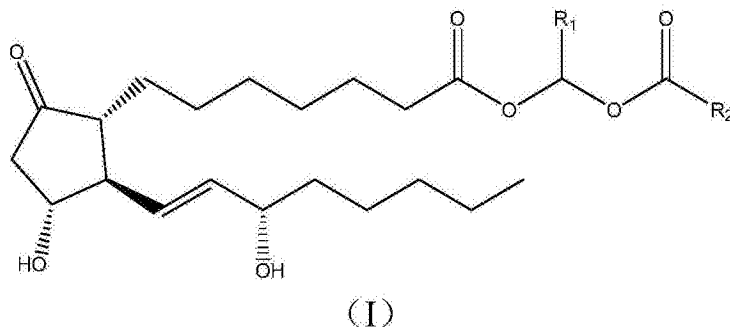
(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域,本发明涉及一种前列地尔的衍生物及其药物制剂,本发明的化合物具有式(I)所示的结构。式中R₁为氢原子、甲基,式中R₂为氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环己基、叔丁基、正丁基。本发明还提供了该化合物的药物制剂,该药物制剂具有包封率高、性质稳定、用于临床治疗安全性高等特点。



(I)

1. 一种前列地尔衍生物,所述的前列地尔衍生物其化学结构如式 (I) 所示:



式 (I) 中,

R_1 为氢原子、甲基;

R_2 为氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环己基、叔丁基、正丁基。

2. 根据权利要求 1 所述的一种前列地尔衍生物,其特征在于,式 (I) 中,

R_1 为甲基、 R_2 为甲基;或者

R_1 为氢原子、 R_2 为正丙基。

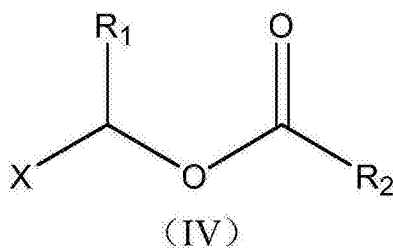
3. 如权利要求 1 所述的一种前列地尔衍生物的合成方法,其特征在于,该合成方法包括以下步骤:

a) 将前列地尔和催化剂溶于有机溶剂中,在冰浴条件下搅拌 0.5 至 2 小时;b) 将有机酸酯溶解在有机溶剂中,缓慢滴加至步骤 a) 的溶液中,室温条件下搅拌反应 10 ~ 40 小时;

c) 反应完毕后,在反应液中加入适量的乙酸乙酯萃取,将有机相转入分液漏斗中,用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性,再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 1-3 次,饱和食盐水洗至中性;

d) 分取有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得目标化合物;

所述的有机酸酯的结构如式 (IV) 所示:



式 (IV) 中, R_1 、 R_2 与目标化合物一致;X 为卤素。

4. 根据权利要求 3 所述的一种前列地尔衍生物的合成方法,其特征在于,所述的反应溶剂为乙醇、乙腈、1,4-二氧六环、四氢呋喃、丙酮中的一种。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的一种前列地尔衍生物的合成方法,其特征在于,所述的催化剂为碳酸氢钠、三乙胺、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、碳酸钠、碳酸钾中的一种。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述的药物制剂以前列地尔衍生物为活性成份,该药物制剂为注射剂,所述的注射剂由下列处方按重量体积比制备:

前列地尔衍生物	0.0001~0.01%
注射用油	0.5~30%
乳化剂	0.1~10%
助乳化剂	0~1%
冻干保护剂	0~30%
等渗调节剂	适量
pH 调节剂	调节至 pH4~9
注射用水	余量。

7. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述的注射用油选自大豆油、中链甘油三酯、茶油、橄榄油、蓖麻油、玉米油一种或两种。

8. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述的乳化剂选自大豆磷脂、蛋黄磷脂、氢化大豆磷脂、氢化蛋黄磷脂、聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰胆碱、聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯中的一种或两种以上。

9. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述助乳化剂选自油酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸和亚麻酸中的任一种或两种以上。

10. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述的冻干保护剂选自葡萄糖、乳糖、半乳糖、果糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、蔗糖、海藻糖中的一种或两种以上。

11. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述的等渗调节剂选自甘油、甘露醇、山梨醇、葡萄糖和氯化钠中的一种或两种以上。

12. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,所述的 pH 值调节剂,选自马来酸、盐酸、酒石酸、氢氧化钠、柠檬酸、三乙醇胺中的一种或两种以上。

13. 根据权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂,其特征在于,该药物制剂为脂质体。

14. 如权利要求 6 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

- A. 将前列地尔衍生物溶解于注射用油中,作为油相;
- B. 将等渗调节剂和冻干保护剂溶于适量注射用水中,作为水相;
- C. 将乳化剂分散于水相或溶于油相;
- D. 将助乳化剂溶于油相;

E. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,或水相在搅拌的条件下加入油相中,在 20~90℃ 的恒温水浴条件下初乳化,得到初乳;

F. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至全量,加入 pH 调节剂调节 pH 在 4~9,得料液;将该料液,过滤、除菌、分装、冻干、封口,得前列地尔衍生物冻干粉针剂;也可将该料液过滤、除菌、分装、封口,得前列地尔衍生物注射液;该注射液也可通过终端灭菌的方式进行灭菌。

15. 根据权利要求 14 所述的一种前列地尔衍生物的药物制剂的制备方法,其特征在

于,所述的终端灭菌是指采用 :高压蒸汽灭菌,温度为 100 ~ 121℃,时间为 15 ~ 45 分钟。

一种前列地尔衍生物及其药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种前列地尔衍生物及其合成方法,以及该前列地尔衍生物的药物制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 前列地尔,又称前列腺素 E1(PGE1),其化学名称为:(1R,2R,3R)-3-羟基-2-[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸,具有抑制血小板聚集、血栓素 A2 生成、动脉粥样硬化、脂质斑块形成及免疫复合物的作用。能扩张外周血管和冠状血管,降低外周阻力和血压,有保护缺血性心肌,缩小心肌梗死面积等作用。还有排钠、利尿及对肝、肾、肺、胃病均有治疗、保护作用,临床上在心血管疾病、呼吸系统疾病、脑血管疾病、糖尿病并发症、肺动脉高压、肾病、男性不育疾病、肝、肾综合征(HRS) 等许多方面均有应用(王学工,肖明辉,唐晓波等.前列地尔的剂型及研究新进展[J].黑龙江医药,2008,21(6):37-40.)。

[0003] 由于前列地尔的药理作用广泛,国内、外一些药厂和科研机构纷纷进行有关前列地尔的合成和制剂的研究。然而前列地尔化学稳定性差,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。目前上市的主要有前列地尔冻干粉针、前列地尔脂微球注射液、前列地尔冻干乳等。

[0004] 前列地尔的冻干粉针剂给药后,60% -90%的前列地尔在肺部代谢失活,半衰期只有几分钟。为了维持有效的血药浓度,须大剂量长时间(5h 以上)持续静脉维持给药,由此带来一系列如静脉炎、头晕、恶心、呕吐等副作用(王学工,肖明辉,唐晓波等.前列地尔的剂型及研究新进展[J].黑龙江医药,2008,21(6):37-40.)。

[0005] 为了解决前列地尔冻干粉存在的问题,目前常将列地尔制备成脂微球注射液(商品名“凯时”),该制剂对血管炎症部位有高度的亲和性,使前列地尔聚集于病变处,明显减少了前列地尔对血管的刺激和炎性反应,而且降低了在肺部代谢失活,用药量是传统前列地尔粉针剂的十分之一,从而降低毒副作用(余翠琴.凯时的制剂特点[J].中国医院药学杂志.2002,22,(11):691-692.)。

[0006] 脂微球注射液作为目前前列地尔较为理想的载药方式,仍然存在一些尚未解决的技术问题。由于前列地尔自身特殊的理化性质,在水相和油相中的溶解性均较差,因此前列地尔脂微球中有大量的前列地尔未被包裹,因而会造成极大的血管刺激性。而且前列地尔化学稳定性极差,在水以及高于常温条件下特别容易降解生成前列腺素 A1,因此前列地尔脂微球注射液的储存和运输条件苛刻,须在 0℃ 到 5℃ 的环境下储存与运输,有效期也只有一年。

[0007] 中国专利 CN201010168597.2 公开了一种注射用前列地尔冻干乳剂及其制备方法,该专利为了避免前列地尔脂微球苛刻的储存和运输条件,以及降解产物水平高等缺点,发明了注射用前列地尔干乳剂,该产品只需在阴凉处(小于 20℃)保存即可(公开号为 CN101843594A)。该专利为了降低注射用前列地尔冻干乳剂中游离前列地尔的水平,弥补前

列地尔乳剂因游离药物的存在而导致产品稳定性差、血管刺激性大的缺点,在其各实施例中均加入了不同的环糊精衍生物,如 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、羟丙基- β -环糊精等。

[0008] 环糊精作为注射用辅料尚有一定的风险,尤其是 β -环糊精注射给药时,肾毒性较大,会造成肾脏损害,引起溶血及注射部位坏死,在制剂安全方面埋下了未知隐患(王学工,肖明辉,唐晓波等.前列地尔的剂型及研究新进展[J].黑龙江医药,2008,21(6):37-40)。由于前列地尔脂溶性不高,尽管通过环糊精的加入一定程度上增加对药物的包裹,但是仍然解决不了药物的渗漏带来的风险,使用时出现血管炎及血管疼痛等症状(见优帝尔药品说明书,重庆药友制药有限责任公司)。

[0009] 由于上述前列地尔的药物剂型仍未解决前列地尔特殊的物理化学性质带来的问题,国内外一些药厂和科研机构通过前列地尔化学修饰来解决当前的前列地尔制剂存在的问题。例如中国专利 CN200910093400.0 发明了 11 位,15 位连有糖基的前列地尔衍生物,由于保护了两个羟基,达到了稳定目的。同时,所制备的化合物水溶性大大改善,无需加入助溶剂即可形成澄清的水溶液(公开号为 CN101671377A)。但是其水溶液注射剂与脂微球相比不具备血管炎症部位靶向性,药物在体内容易快速失活,体内安全性和有效性不如前列地尔脂微球注射液。又如中国专利申请 CN200980145796.7 公开了一种新型前列腺素 E1 衍生物以及包封了该前列腺素 E1 衍生物的纳米粒子,是由 PGE1 合成了 PGE1 磷酸酯衍生物,其目的在于增加药物体内作用的持续性、缓释性(公开号为 CN102216310A)。由该专利申请可知磷酸酯虽然增加了药物的水溶性,因此仍然存在水溶性药物所存在的血管炎症靶向性低、血管刺激性大的问题。

[0010] 目前本领域一直致力于通过对前列地尔进行化学修饰来寻找新型的前列地尔衍生物,以解决前列地尔制剂——特别是注射剂存在的稳定性差、包封率低、临床应用安全性低等问题。

发明内容

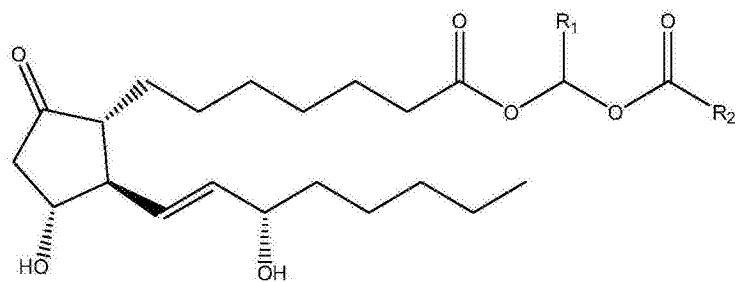
[0011] 本发明的目的在于提供一种新型的前列地尔衍生物,本发明的另一目的在于提供该前列地尔衍生物的稳定性药物制剂

[0012] 为解决上述问题,本发明对前列地尔结构中的羧基进行化学修饰,提供一种新型前列地尔的酯化衍生物,并研制了一种含有该新型前列地尔衍生物作为活性成分的注射剂。

[0013] 本发明的技术方案如下:

[0014] 本发明的第一方面,提供了一种前列地尔衍生物,所述的前列地尔衍生物其化学结构如式(I)所示:

[0015]



(I)

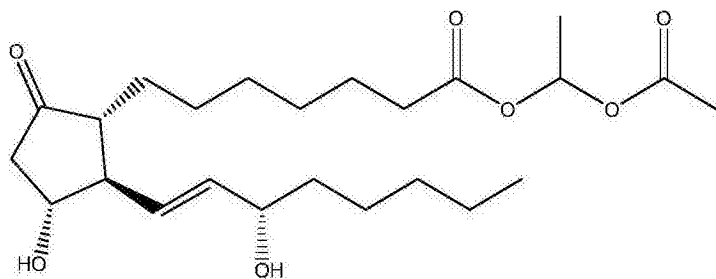
[0016] 式 (I) 中,

[0017] R_1 为氢原子、甲基;

[0018] R_2 为氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环己基、叔丁基、正丁基。

[0019] 本发明的优选化合物, 具有如式 (II)、式 (III) 所示的化合物, 优选的前列地尔衍生物其化学结构如式 (II) 所示, 其中 R_1 为甲基; R_2 为甲基:

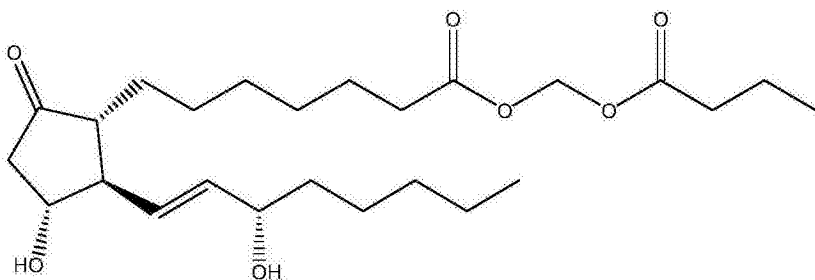
[0020]



(II)

[0021] 优选的前列地尔衍生物其化学结构如式 (III) 所示, 其中 R_1 为氢原子; R_2 为正丙基:

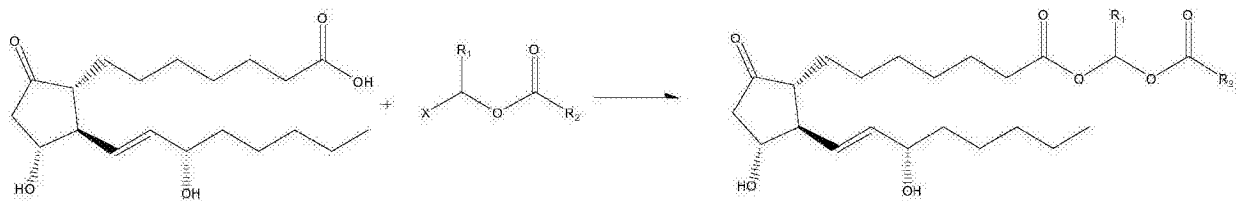
[0022]



(III)

[0023] 本发明的第二方面, 提供了上述的前列地尔衍生物的合成方法, 反应流程如下:

[0024]



(IV)

[0025] 该合成方法包括以下步骤:

[0026] a) 将前列地尔和催化剂溶于有机溶剂中,在冰浴条件下搅拌 0.5 至 2 小时;

[0027] b) 将具有化合物 (IV) 结构的有机酸酯溶解在有机溶剂中,缓慢滴加至步骤 a) 的溶液中,室温条件下搅拌反应 10 ~ 40 小时;

[0028] c) 反应完毕后,在反应液中加入适量的乙酸乙酯萃取,将有机相转入分液漏斗中,用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性,再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 1-3 次,饱和食盐水洗至中性;

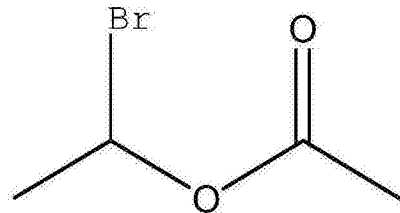
[0029] d) 分取有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得目标化合物。

[0030] 本发明所述的前列地尔衍生物的合成方法,有机酸酯为结构式 (IV) 所示化合物,其中的取代基 R₁、R₂ 与目标化合物一致;X 为卤素。

[0031] 式 (IV) 中,R₁为氢原子、甲基;R₂为氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环己基、叔丁基、正丁基;X 为碘、氯、溴原子。

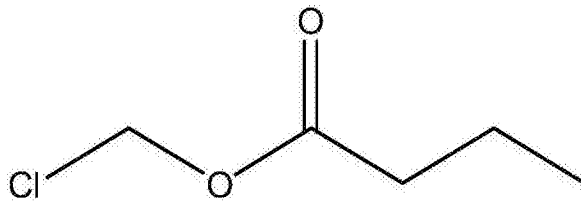
[0032] 制备式 (II) 化合物时,有机酸酯的结构如下:

[0033]



[0034] 制备式 (III) 化合物时,有机酸酯的结构如下:

[0035]



[0036] 本发明所述的前列地尔衍生物的合成方法,反应溶剂为乙醇、乙腈、1,4-二氧六环、四氢呋喃、丙酮中的一种。

[0037] 本发明所述的前列地尔衍生物的合成方法,催化剂为碳酸氢钠、三乙胺、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、碳酸钠、碳酸钾中的一种。

[0038] 本发明的第三方面,提供了一种前列地尔衍生物的药物制剂,所述的药物制剂以本发明所述的前列地尔衍生物为活性成份。

[0039] 优选的,本发明提供一种含有该前列地尔衍生物的注射剂,由下列处方按重量体积比制备:

[0040]

式 (I) 的化合物	0.0001~0.01%
注射用油	0.5~30%
乳化剂	0.1~10%
助乳化剂	0~1%
冻干保护剂	0~30%
等渗调节剂	适量
pH 调节剂	调节至 pH4~9
注射用水	余量

[0041] 本发明所述的注射用油,选自大豆油、中链甘油三酯、茶油、橄榄油、蓖麻油、玉米油一种或两种。

[0042] 本发明所述的乳化剂,选自大豆磷脂、蛋黄磷脂、氢化大豆磷脂、氢化蛋黄磷脂、聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰胆碱、聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯中的一种或两种以上。

[0043] 本发明所述助乳化剂,选自油酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸和亚麻酸中的任一种或两种以上。

[0044] 本发明所述的冻干保护剂,选自葡萄糖、乳糖、半乳糖、果糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、蔗糖、海藻糖中的一种或两种以上。

[0045] 本发明所述的等渗调节剂,选自甘油、甘露醇、山梨醇、葡萄糖和氯化钠中的一种或两种以上。

[0046] 本发明所述的 pH 值调节剂,选自马来酸、盐酸、酒石酸、氢氧化钠、柠檬酸、三乙醇胺中的一种或两种以上。

[0047] 本发明的第四方面,提供了上述的前列地尔衍生物注射剂的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0048] G. 将前列地尔衍生物溶解于注射用油中,作为油相;

[0049] H. 将等渗调节剂和冻干保护剂溶于适量注射用水中,作为水相;

[0050] I. 将乳化剂分散于水相或溶于油相;

[0051] J. 将助乳化剂溶于油相;

[0052] K. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,或水相在搅拌的条件下加入油相中,在 20~90℃ 的恒温水浴条件下初乳化,得到初乳;

[0053] L. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至全量,加入 pH 调节剂调节 pH 在 4~9,得料液;将该料液,过滤、除菌、分装、冻干、封口,得前列地尔衍生物冻干粉针剂;也可将该料液过滤、除菌、分装、封口,得前列地尔衍生物注射液;该注射液也可通过终端灭菌的方式进行灭菌。

[0054] 本发明所述注射剂的制备方法中,所述的终端灭菌是指采用:高压蒸汽灭菌,温度为 100~121℃,时间为 15~45 分钟。

[0055] 本发明提供前列地尔衍生物冻干粉针剂,冻干前其各种配方的百分含量均为重量体积比,例如克/毫升,千克/升等。

[0056] 本发明前列地尔衍生物注射剂也可以是一种脂质体制剂。

[0057] 所述的脂质体制剂的制备方法可以参见教科书（崔福德．药剂学：第七版 [M]．北京：人民卫生出版社，2011）。

[0058] 本发明制备的前列地尔衍生物注射剂与现有的市售前列地尔注射用脂肪乳相比具有以下特点：

[0059] 1. 由于形成了酯结构，并被包裹在脂微球中，药物可在病变处缓慢释放，延长了药物作用时间。

[0060] 2. 本发明前列地尔衍生物的脂溶性较前列地尔显著提高，能使前列地尔衍生物大部分被包裹在脂微球中，从而提高了该注射剂的包封率。包封率的提高可达到：①降低游离药物的水平，从而降低血管刺激性；②药物绝大部分存在于脂微球中，增加了药物的化学稳定性；③由于药物不易渗漏，药物可随脂微球进入血管炎症部位，提高了药物的靶向治疗效果。

[0061] 3. 该注射剂制备工艺简单，能满足工业化大生产的要求；所用各种辅料生物相容性好，安全性高；本制剂不需要苛刻的储存和运输条件要求，能够大大的降低生产和流通成本；治疗效果显著优于现有上市产品，能很好的满足临床治疗的需求，具有广阔的市场前景。

附图说明

[0062] 图 1 为前列地尔衍生物 (II) 注射剂组血管刺激性实验组织切片图。

[0063] 图 2 为前列地尔衍生物 (III) 注射剂组血管刺激性实验组织切片图。

[0064] 图 3 为生理盐水组血管刺激性实验组织切片图。

具体实施方式

[0065] 现结合实施例和附图，对本发明作详细描述，但本发明的实施不仅限于此。本发明所用试剂和原料均市售可得或可按文献方法制备。

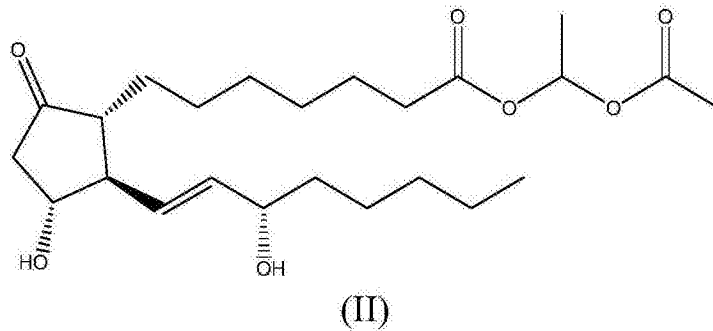
[0066] 本发明前列地尔原料购自吉林英联生物制药股份有限公司。

[0067] 下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。

[0068] 实施例 1：本发明化合物制备例

[0069] 将 25mg 前列地尔和 21 μ l 三乙胺加入 10ml 丙酮中，冰浴条件搅拌 2 小时。用适量丙酮溶解乙酸-1-溴乙酯 35 μ l，缓慢滴加至上述反应液中，继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 50ml 乙酸乙酯萃取，将有机相转入分液漏斗中，用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性，再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次，饱和食盐水洗至中性。分取有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (II)，化学名为：1-乙酰氧乙基-7-(1R, 2R, 3R,)-3-羟基-2(E)-3(S)-3-羟基-1-辛烯基-5-氧代环戊烷庚酸酯，相对于原料前列地尔收率为 84.8%。

[0070]



[0071] ^1H NMR ((CD_3) $_2\text{CO}-d_6$, 300MHz) δ : 6.67 (1H, q), 5.50-5.49 (2H, m), 4.00-3.89 (2H, m), 1.98-1.91 (5H, m), 1.89 (3H, s), 1.30-1.16 (19H, m), 0.76-0.74 (6H, m)。

[0072] 实施例 2 : 本发明化合物制备例

[0073] 将 200mg 前列地尔和 168 μl 三乙胺加入 40ml 乙腈中, 冰浴条件搅拌半小时, 用适量乙腈溶解乙酸-1-溴乙酯 280 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 200ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (II), 相对于原料前列地尔收率为 84.5%。

[0074] 实施例 3 : 本发明化合物制备例

[0075] 将 100mg 前列地尔和 88 μl DBU 加入 30ml 乙腈中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量乙腈溶解乙酸-1-溴乙酯 140 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (II), 相对于原料前列地尔收率为 84.2%。

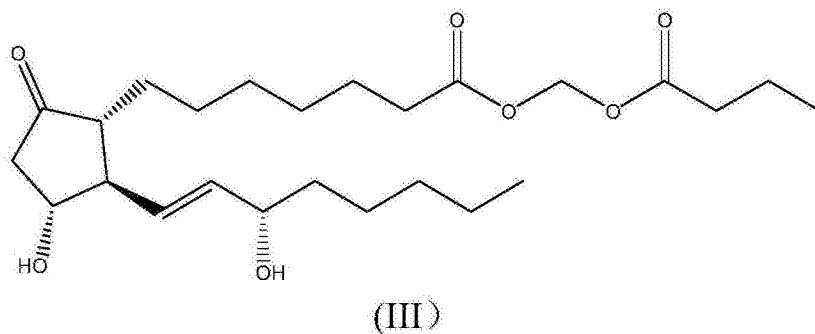
[0076] 实施例 4 : 本发明化合物制备例

[0077] 将 50mg 前列地尔和 44 μl DBU 加入 20ml 乙腈中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量乙腈溶解乙酸-1-溴乙酯 70 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (II), 相对于原料前列地尔收率为 86.7%。

[0078] 实施例 5 : 本发明化合物制备例

[0079] 将 25mg 前列地尔和 21 μl 三乙胺加入 10ml 乙醇中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量乙醇溶解丁酸氯甲酯 21 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 10h。在反应液中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 1 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (III), 化学名为: 丁酰氧甲基-7-(1R, 2R, 3R,)-3-羟基-2(E)-3(S)-3-羟基-1-辛烯基-5-氧代环戊烷庚酸酯, 相对于原料前列地尔收率为 89.5%。

[0080]



[0081] $^1\text{H NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO-d}_6$, 300MHz) δ : 6.72 (2H, s), 5.50-5.49 (2H, m), 4.00-3.89 (2H, m), 1.95-1.90 (7H, m), 1.28-1.15 (21H, m), 0.87-0.85 (6H, m)。

[0082] 实施例 6: 本发明化合物制备例

[0083] 将 200mg 前列地尔和 178 μl DBU 加入 40ml 丙酮中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量丙酮溶解丁酸氯甲酯 240 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 300ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (III), 相对于原料前列地尔收率为 84.7%。

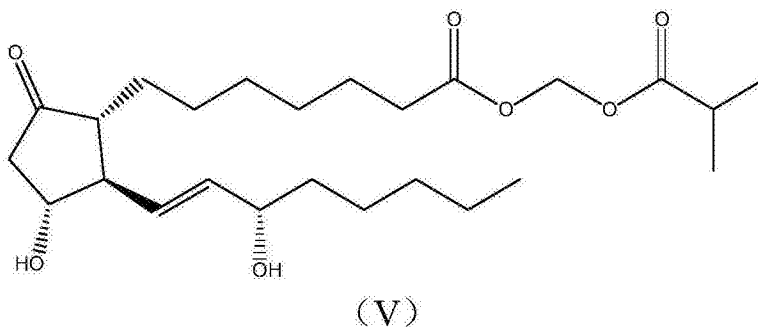
[0084] 实施例 7: 本发明化合物制备例

[0085] 将 100mg 前列地尔和 10mg 碳酸氢钠加入 20ml 1,4-二氧六环中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量 1,4-二氧六环溶解丁酸氯甲酯 84 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 100ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (III), 相对于原料前列地尔收率为 87.5%。

[0086] 实施例 8: 本发明化合物制备例

[0087] 将 25mg 前列地尔和 21 μl 三乙胺加入 10ml 四氢呋喃中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量四氢呋喃溶解异丁酸氯甲酯 21 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 40h。在反应液中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (V), 化学名为: 异丁酰氧甲基-7-(1R,2R,3R,)-3-羟基-2(E)-3(S)-3-羟基-1-辛烯基-5-氧代环戊烷庚酸酯, 相对于原料前列地尔收率为 83.7%。

[0088]

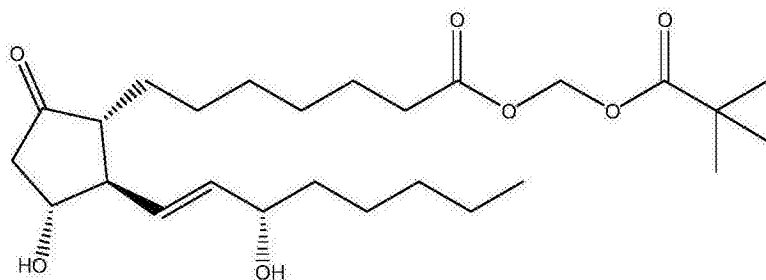


[0089] $^1\text{H NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO-d}_6$, 300MHz) δ : 6.72 (2H, s), 5.50-5.49 (2H, m), 4.00-3.89 (2H, m), 1.95-1.90 (6H, m), 1.32-1.19 (19H, m), 1.10 (6H, d), 0.87 (3H, t)。

[0090] 实施例 9 : 本发明化合物制备例

[0091] 将 100mg 前列地尔和 15mg 碳酸钾加入 30ml 丙酮中, 冰浴条件搅拌半小时。用适量丙酮溶解特戊酸碘甲酯 220 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 200ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (VI), 化学名为: 叔丁基甲酰氧甲基-7-(1R, 2R, 3R,)-3-羟基-2(E)-3(S)-3-羟基-1-辛烯基-5-氧代环戊烷庚酸酯, 相对于原料前列地尔收率为 78.7%。

[0092]



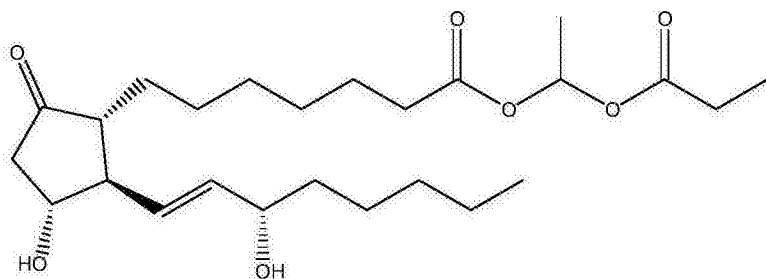
(VI)

[0093] $^1\text{H NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO-d}_6$, 300MHz) δ : 6.72 (2H, s), 5.50-5.49 (2H, m), 4.00-3.89 (2H, m), 1.95-1.90 (5H, m), 1.28-1.19 (19H, m), 1.07 (9H, s), 0.87 (3H, t)。

[0094] 实施例 10 : 本发明化合物制备例

[0095] 将 20mg 前列地尔和 22 μl IDBU 加入 10ml 丙酮中, 冰浴条件搅拌 1 小时, 用适量丙酮溶解丙酸 1-溴-乙酯 29 μl , 缓慢滴加至上述反应液中, 继续在室温条件下搅拌反应 20h。在反应液中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 将有机相转入分液漏斗中, 用浓度为 3% 的柠檬酸水溶液洗涤至略酸性, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 饱和食盐水洗至中性。分取有机层, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得黄色油状液体为前列地尔衍生物 (VII), 化学名为: 丙酰氧甲基-7-(1R, 2R, 3R,)-3-羟基-2(E)-3(S)-3-羟基-1-辛烯基-5-氧代环戊烷庚酸酯, 相对于原料前列地尔收率为 76.4%。

[0096]



(VII)

[0097] $^1\text{H NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO-d}_6$, 300MHz) δ : 6.67 (2H, s), 5.50-5.49 (2H, m), 4.00-3.89 (2H, m), 1.98-1.91 (7H, m), 1.30-1.13 (22H, m), 0.87 (3H, t)。

[0098] 实施例 11 : 本发明药物制剂实例

- [0099] 1. 将 1mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 5g 注射用大豆油中作为油相；
- [0100] 2. 将 20g 蔗糖和 50g 乳糖溶于适量注射用水中作为水相；
- [0101] 3. 将 1g 大豆磷脂和 0.1g 油酸溶于油相；
- [0102] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 20℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0103] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用马来酸调节 pH 至 4，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口，得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0104] 实施例 12 : 本发明药物制剂实例

- [0105] 1. 将 5mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 30g 注射用大豆油中作为油相；
- [0106] 2. 将 20g 甘露醇和 300g 半乳糖溶于适量注射用水中作为水相；
- [0107] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 0.1g 棕榈酸溶于油相；
- [0108] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 60℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0109] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用氢氧化钠调节 pH 至 7，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0110] 实施例 13 : 本发明药物制剂实例

- [0111] 1. 将 25mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 30g 注射用大豆油和 30g 中链甘油三酯的混合物中作为油相；
- [0112] 2. 将 20g 山梨醇和 200g 果糖溶于适量注射用水中作为水相；
- [0113] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 0.1g 硬脂酸溶于油相；
- [0114] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 70℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0115] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用氢氧化钠调节 pH 至 7，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口，得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0116] 实施例 14 : 本发明药物制剂实例

- [0117] 1. 将 5mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 80g 注射用大豆油中作为油相；
- [0118] 2. 将 50g 海藻糖和 12g 蛋黄磷脂溶于适量注射用水中作为水相；
- [0119] 3. 将 0.1g 硬脂酸和 0.1g 棕榈酸溶于油相；
- [0120] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 90℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0121] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用酒石酸调节 pH 至 4，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口，得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0122] 实施例 15 : 本发明药物制剂实例

- [0123] 1. 将 5mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 20g 注射用大豆油和 20g 中链甘油三酯的混合物中作为油相；

- [0124] 2. 将 20g 山梨醇和 30g 木糖醇溶于适量注射用水中作为水相；
- [0125] 3. 将 12g 氢化大豆磷脂和 0.1g 油酸溶于油相；
- [0126] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 80℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0127] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用柠檬酸 pH 至 5，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口，得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0128] 实施例 16：本发明药物制剂实例

- [0129] 1. 将 5mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 80g 注射用大豆油中作为油相；
- [0130] 2. 将 20g 葡萄糖和 40g 蔗糖溶于适量注射用水中作为水相；
- [0131] 3. 将 12g 氢化蛋黄磷脂和 0.1g 油酸溶于油相；
- [0132] 4. 将水相在搅拌的条件下加入油相中，在 70℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0133] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 6.5，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口，得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0134] 实施例 17：本发明药物制剂实例

- [0135] 1. 将 5mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 50g 注射用大豆油和 50g 中链甘油三酯中作为油相；
- [0136] 2. 将 100g 山梨醇和 200g 海藻糖溶于适量注射用水中作为水相；
- [0137] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 5g 油酸溶于油相；
- [0138] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 50℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0139] 5. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，用酒石酸调节 pH 至 5，并经过滤器进行无菌过滤、分装、冻干、封口，得前列地尔衍生物冻干粉针剂。

[0140] 实施例 18：本发明药物制剂实例

- [0141] 1. 将 100mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 300g 蓖麻油中作为油相；
- [0142] 6. 将 80g 山梨醇溶于适量注射用水中作为水相；
- [0143] 7. 将 60g 聚乙二醇 - 二硬脂酰磷脂酰胆碱和 10g 油酸溶于油相；
- [0144] 2. 将油相在搅拌的条件下加入水相中，在 60℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化，得到初乳；
- [0145] 3. 将初乳通过均质机均质，得到均匀的乳状液，然后用注射用水定容至 1000ml，柠檬酸调节 pH 至 5.5，并经过滤器进行过滤、分装、封口，高压蒸汽灭菌，温度为 121℃，时间 15 分钟，得前列地尔衍生物注射液。

[0146] 实施例 19：本发明药物制剂实例

- [0147] 1. 将 5mg 前列地尔衍生物 (III) 溶于 100g 玉米油中作为油相；
- [0148] 2. 将 70g 氯化钠溶于适量注射用水中作为水相；
- [0149] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 5g 聚乙二醇 - 二硬脂酰磷脂酰胆碱溶于水相；

[0150] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,在 40℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化,得到初乳;

[0151] 5. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至 1000ml,用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 6,并经过滤器进行无菌过滤、分装、封口,得前列地尔衍生物注射液。

[0152] 实施例 20 :本发明药物制剂实例

[0153] 1. 将 50mg 前列地尔衍生物 (III) 溶于 110g 橄榄油中作为油相;

[0154] 2. 将 50g 葡萄糖溶于适量注射用水中作为水相;

[0155] 3. 将 100g 聚乙二醇 12- 羟基硬脂酸酯和 10g 亚麻酸溶于油相;

[0156] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,在 30℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化,得到初乳;

[0157] 5. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至 1000ml,用氢氧化钠调节 pH 至 8,并经过滤器进行过滤、分装、封口,高压蒸汽灭菌,温度为 121℃,时间 15 分钟,得前列地尔衍生物注射液。

[0158] 实施例 21 :本发明药物制剂实例

[0159] 1. 将 25mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 100g 注射用大豆油中作为油相;

[0160] 2. 将 40g 山梨醇溶于适量注射用水中作为水相;

[0161] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 6g 亚油酸溶于油相;

[0162] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,在 20℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化,得到初乳;

[0163] 5. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至 1000ml,用氢氧化钠调节 pH 至 9,并经过滤器进行过滤、分装、封口,高压蒸汽灭菌,温度为 121℃,时间 15 分钟,得前列地尔衍生物注射液。

[0164] 实施例 22 :本发明药物制剂实例

[0165] 1. 将 25mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 70g 茶油中作为油相;

[0166] 2. 将 20g 甘油溶于适量注射用水中作为水相;

[0167] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 1g 亚油酸溶于油相;

[0168] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,在 20℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化,得到初乳;

[0169] 5. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至 1000ml,用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 7,并经过滤器进行过滤、分装、封口,高压蒸汽灭菌,温度为 121℃,时间 15 分钟,得前列地尔衍生物注射液。

[0170] 实施例 23 :本发明药物制剂实例

[0171] 1. 将 25mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 90g 注射用大豆油中作为油相;

[0172] 2. 将 20g 山梨醇溶于适量注射用水中作为水相;

[0173] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 0.1g 亚油酸溶于油相;

[0174] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中,在 20℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化,得到初乳;

[0175] 5. 将初乳通过均质机均质,得到均匀的乳状液,然后用注射用水定容至 1000ml,

用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 7, 并经过滤器进行过滤、分装、封口, 高压蒸汽灭菌, 温度为 100℃, 时间 45 分钟, 得前列地尔衍生物注射液。

[0176] 实施例 24 : 本发明药物制剂实例

[0177] 1. 将 25mg 前列地尔衍生物 (II) 溶于 100g 注射用大豆油中作为油相 ;

[0178] 2. 将 20g 甘露醇溶于适量注射用水中作为水相 ;

[0179] 3. 将 12g 蛋黄磷脂和 10g 亚油酸溶于油相 ;

[0180] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中, 在 20℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化, 用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 7, 得到初乳 ;

[0181] 5. 将初乳通过均质机均质, 得到均匀的乳状液, 然后用注射用水定容至 1000ml, 用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 7, 并经过滤器进行过滤、分装、封口, 高压蒸汽灭菌, 温度为 121℃, 时间 15 分钟, 得前列地尔衍生物注射液。

[0182] 实施例 25 : 本发明药物制剂实例

[0183] 1. 将 100mg 前列地尔衍生物 (III) 溶于 300g 注射用大豆油中作为油相 ;

[0184] 2. 将 50g 山梨醇溶于适量注射用水中作为水相 ;

[0185] 3. 将 100g 聚乙二醇 - 二硬脂酰磷脂酰胆碱和 0.1g 亚油酸溶于油相 ;

[0186] 4. 将油相在搅拌的条件下加入水相中, 在 20℃ 的恒温水浴条件在高速搅拌使其初乳化, 得到初乳 ;

[0187] 5. 将初乳通过均质机均质, 得到均匀的乳状液, 然后用注射用水定容至 1000ml, 用氢氧化钠和酒石酸调节 pH 至 7, 并经过滤器进行过滤、分装、封口, 高压蒸汽灭菌, 温度为 105℃, 时间 45 分钟, 得前列地尔衍生物注射液。

[0188] 实验例 26 : 前列地尔衍生物及 PGE1 油水分配系数的测定

[0189] 实验方法

[0190] 分别取 5 种前列地尔衍生物与 PGE1 适量, 溶于水饱和的正辛醇中, 使成饱和状态, 静置后离心 (3000d/min, 10min)。精密吸取上清液 0.5ml 于 10ml 具塞试管中, 加入 pH7.4 的磷酸盐缓冲溶液 5ml, 于 25℃ 空气振荡器中振摇 24h, 静置后吸取上层油相和下层水相, 离心 (14000r/min, 15min), 分别进样, 记录峰面积, 按外标法以峰面积检测前列地尔衍生物浓度, 按照公式计算油水分配系数。计算公式如下 :

[0191] $\log P \text{ 值} = \log(C_{\text{油}} / C_{\text{水}})$

[0192] ($\log P$ 值为油水分配系数 ; $C_{\text{油}}$ 为分配平衡时测得取前列地尔衍生物在正辛醇中的浓度, $C_{\text{水}}$ 为分配平衡时测得取前列地尔衍生物在水相中的浓度。) 实验结果

[0193] 表 1 前列地尔衍生物及 PGE1 油水分配系数的测定

[0194]

样品	外观	logP 值
PGE1	白色固体	0.72
前列地尔衍生物 (II)	黄色油状	4.19
前列地尔衍生物 (III)	黄色油状	4.87

前列地尔衍生物 (V)	黄色油状	4.94
前列地尔衍生物 (VI)	黄色油状	5.63
前列地尔衍生物 (VII)	黄色油状	4.57

[0195] 结果分析

[0196] 五种前列地尔衍生物油水分配系数均大于前列地尔,亲脂性大幅增加。

[0197] 实验例 27 :前列地尔衍生物注射剂与相关制剂不同 pH 条件下包封率对比试验

[0198] 样品来源

[0199] ①本发明的前列地尔衍生物注射剂

[0200] 选取实施例 17、18、19。

[0201] ②市售前列地尔注射液(乳剂)

[0202] 北京泰德制药股份有限公司,规格 1ml:5 μ g,商品名为“凯时”。

[0203] ③注射用前列地尔冻干乳

[0204] 根据中国专利 CN201010168597.2(公开号为 CN101843594A) 实施例 1 制备的冻干乳,命名为“冻干例”,作为对比例,实验时将其用注射用水复溶。实验方案

[0205] 分别精密移取 1mL 五种样品于已处理好的透析袋中,两端夹紧后放入装有 100mL pH = 3、4、5、6、7、8、9 含 5%吐温的缓冲液的烧杯中,室温下置于磁力搅拌上搅拌,定时取透析液用高效液相色谱法测定其中的药物含量,透析液中的药物含量不变时取出透析袋,将透析袋内的液体完全转移至 10mL 量瓶中,用异丙醇破乳并定容,测定药物含量 W。计算包封率,包封率的计算公式为 $w/w_{total} \times 100\%$ (w_{total} 为透析前测得样品药物含量),结果见表 2。

实验结果

[0206] 表 2 前列地尔衍生物注射剂与相关制剂不同 pH 条件下包封率对比试验

[0207]

样品	pH = 3	pH = 4	pH = 5	pH = 6	pH = 7	pH = 8	pH = 9
实施例 17	99.21%	99.12%	98.98%	98.89%	98.83%	98.87%	98.64%
实施例 18	99.61%	99.52%	99.34%	99.25%	99.23%	99.12%	98.75%
实施例 19	99.31%	99.13%	99.03%	98.87%	98.78%	98.27%	98.21%
凯时	98.12%	98.02%	96.33%	86.64%	61.32%	51.54%	50.21%
冻干例	98.23%	98.14%	96.13%	87.64%	67.23%	60.31%	56.12%

[0208] 结果分析

[0209] 从结果中可以看出,五个样品在 pH = 3 ~ 5 条件下包封率无明显变化,随着 pH 值增大,凯时和冻干例样品包封率下降明显,前列地尔衍生物注射剂稍有下降。人体血液的正常 pH 值是在 7.35—7.45,在 pH = 7 ~ 8 条件下,凯时和冻干例样品包封率下降约 40 ~ 50%,说明有大量药物从乳滴中渗漏出来,而前列地尔衍生物注射剂在 pH = 7 ~ 8 条件下

包封率基本无变化,由此可知与市售两种前列地尔注射剂产品相比前列地尔衍生物注射剂进入人体后药物渗漏大大减少,从而大幅度的降低了血管刺激性,提高了药物治疗效果,临床应用更安全。

[0210] 实验例 28 :前列地尔衍生物注射剂与相关制剂的稳定性对比试验

[0211] 样品来源

[0212] ①本发明的前列地尔衍生物注射剂

[0213] 所选实施例 11、12、13 为冻干粉针,所选实施例 22、23、24 为注射液。

[0214] ②市售前列地尔注射液(乳剂)

[0215] 购自北京泰德制药股份有限公司,规格 1ml:5 μ g,商品为名”凯时”。

[0216] ③注射用前列地尔冻干乳

[0217] 根据中国专利 CN201010168597.2(公开号为 CN101843594A) 实施例 1 制备的冻干乳,命名为“冻干例”,作为对比例。

[0218] 实验方案

[0219] 采用恒温加速试验法,在 40 $^{\circ}$ C 和 60 $^{\circ}$ C 下加速试验,测定前列地尔衍生物注射剂和两种前列地尔注射剂在加速条件下的稳定性。在第 0 天、第 5 天、第 10 天分别测定样品药物含量,以第 0 天药物含量为 100%计,计算第 5 天、第 10 天时样品的含量百分比,结果见表 3、表 4。

[0220] 实验结果

[0221] 表 3 40 $^{\circ}$ C 条件下前列地尔衍生物注射剂与相关制剂的稳定性对比试验

[0222]

时间(天)	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 22	实施例 23	实施例 24	凯时	冻干例
0	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
5	99.67%	99.78%	99.59%	99.13%	98.94%	98.86%	93.13%	99.13%
10	99.54%	99.46%	99.28%	98.40%	98.35%	98.13%	88.12%	98.45%

[0223] 表 4 60 $^{\circ}$ C 条件下前列地尔衍生物注射剂与相关制剂的稳定性对比试验

[0224]

时间(天)	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 22	实施例 23	实施例 24	凯时	冻干例
0	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
5	98.73%	98.82%	99.31%	98.54%	98.35%	98.46%	81.25%	98.67%
10	97.95%	98.14%	98.34%	97.23%	97.32%	97.32%	73.65%	97.62%

[0225] 结果分析

[0226] 在 40 $^{\circ}$ C 加速试验中前列地尔衍生物注射液和冻干例样品药物含量稍有下降,前列地尔衍生物冻干粉针药物含量基本不变,凯时注射液样品药物含量下降明显。

[0227] 在 60 $^{\circ}$ C 进行加速试验中前列地尔衍生物注射液和冻干例样品药物含量小幅下降,凯时注射液样品药物含量大幅下降,前列地尔衍生物冻干粉针药物含量较 40 $^{\circ}$ C 略微减少,但仍然少于其他三种样品。综上可知前列地尔衍生物冻干粉针和前列地尔衍生物注射液稳定都显著高于相关同类制剂。

[0228] 实验例 29 :前列地尔衍生物注射剂血管刺激性试验

[0229] 样品来源

[0230] 取实施例 14 前列地尔衍生物 (II) 注射剂和实施例 19 前列地尔衍生物 (III) 注射剂作为实验制剂。

[0231] 实验方案

[0232] 家兔 6 只, 体重 2.0 ~ 3.0kg, 随机分成两组, 药物用生理盐水适当稀释, 给药剂量为 0.5 μ g/kg (以前列地尔计), 通过兔右耳缘静脉以约 1.0mL/min 的速度给药, 给药 1 次, 同时左耳给予等体积的生理盐水作为对照。给药前及给药后 24h 对动物和注射部位进行肉眼观察, 观察耳局部血管刺激情况。观察结束后处死兔子, 取注射部位近身端一小段组织, 放入 10% 甲醛溶液中固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜下进行组织病理学检查。

[0233] 结果分析

[0234] 根据给药期间及给药后对兔耳给药部位血管肉眼观察可知, 前列地尔衍生物 (II) 及 (III) 注射剂组给药部位及周围组织无红肿、充血、变色等刺激现象发生, 与对照兔耳无明显差异; 血管病理学检查结果见图 1 ~ 3, 根据病理切片可知, 前列地尔衍生物 (II) 注射剂组及前列地尔衍生物 (III) 注射剂组耳缘静脉管壁完整, 血管无明显扩展, 管壁及官周无明显炎症细胞浸润, 管腔内未见血栓形成等病变与对照兔耳无明显差别, 说明实验条件下前列地尔衍生物注射剂对血管未见明显的损伤和刺激。

[0235] 以上已对本发明创造的较佳实施例进行了具体说明, 但本发明创造并不限于所述实施例, 熟悉本领域的技术人员在不违背本发明创造精神的前提下还可作出种种的等同的变型或替换, 这些等同的变型或替换均包含在本申请权利要求所限定的范围内。

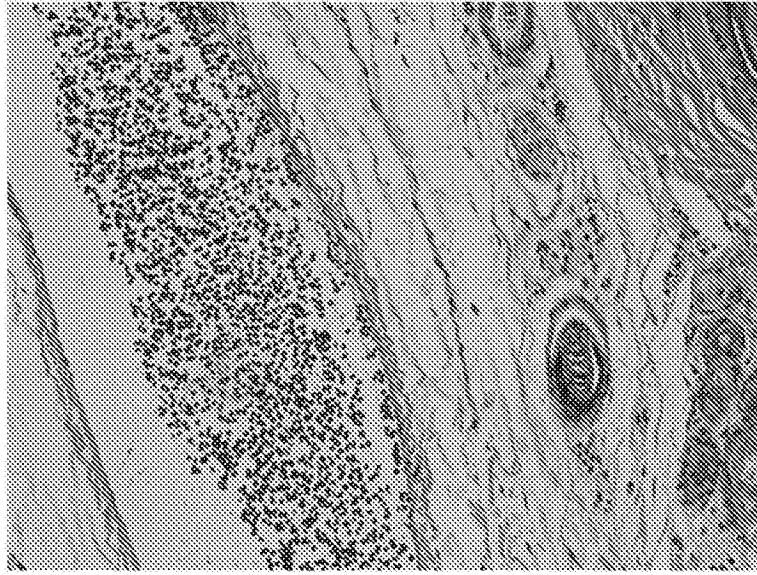


图 1

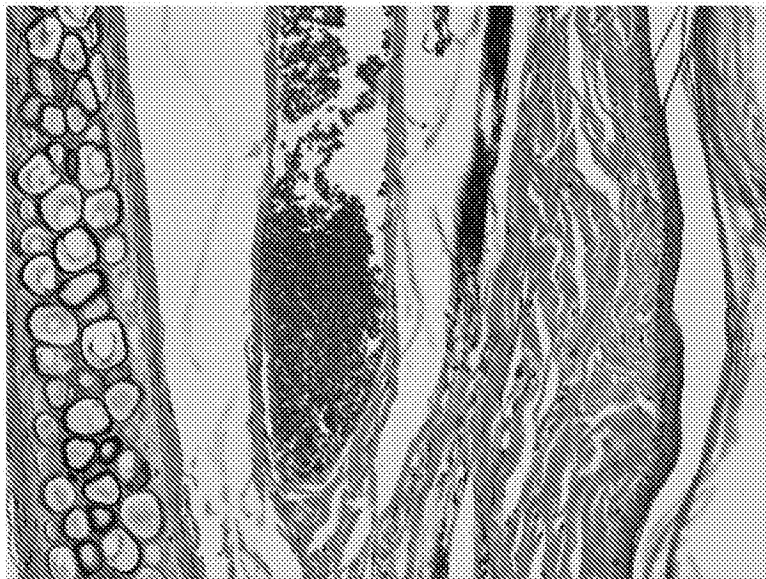


图 2

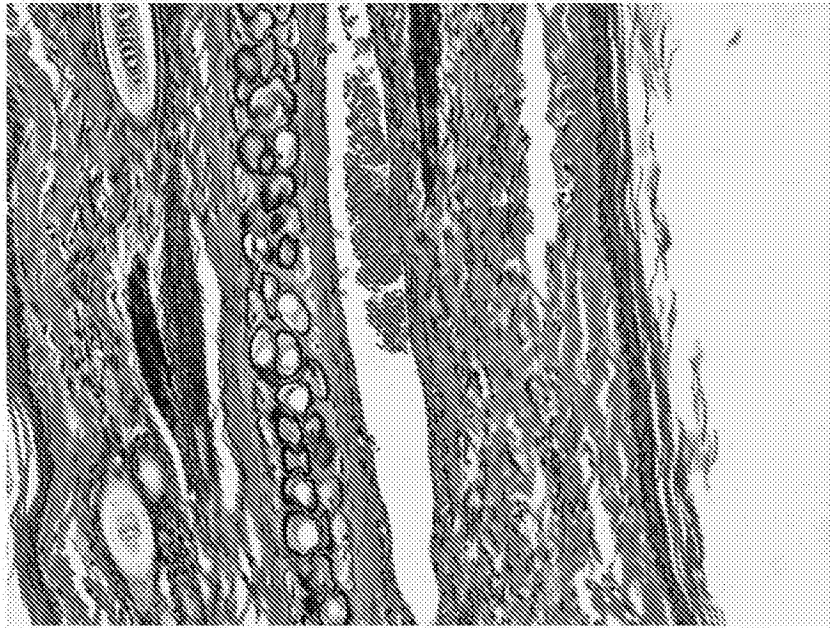


图 3