

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710026321.9

C07D 499/44 (2006.01)

C07D 499/74 (2006.01)

C07D 499/76 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/431 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 25 日

[11] 公开号 CN 101003539A

[22] 申请日 2007.1.16

[21] 申请号 200710026321.9

[71] 申请人 广东中科药物研究有限公司

地址 510630 广东省广州市广州市中山大道
棠下上社横路 B 栋四楼

[72] 发明人 陈文展 王 伟

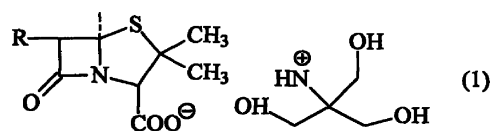
权利要求书 7 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

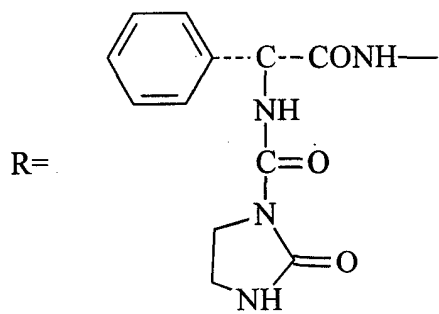
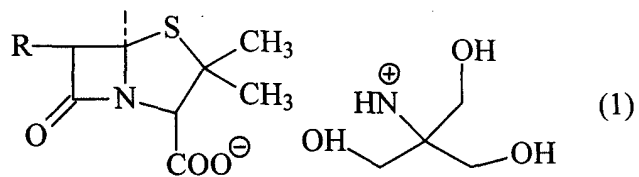
西林类化合物的氨丁三醇盐及其制备方法

[57] 摘要

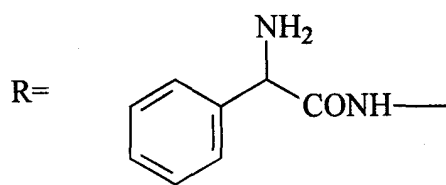
用于细菌感染的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其化学式如式(1)所示。包括阿洛西林氨丁三醇盐、阿莫西林氨丁三醇盐、氨苄西林氨丁三醇盐、苯唑西林氨丁三醇盐、呋布西林氨丁三醇盐、氯唑西林氨丁三醇盐、美洛西林氨丁三醇盐、美西林氨丁三醇盐、哌拉西林氨丁三醇盐、替卡西林氨丁三醇盐、氟氯西林氨丁三醇盐、海他西林氨丁三醇盐、邻氯西林氨丁三醇盐、青霉素氨丁三醇盐，及它们的水合物。本发明提供了以式(1)为活性成分的药物组合物，以及式(1)化合物在制备治疗细菌感染药物中的应用。



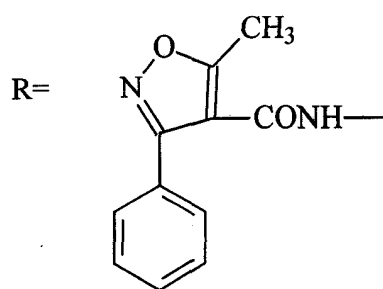
1、 由下列通式（1）表示的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物：



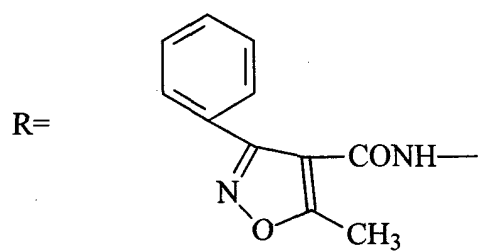
或



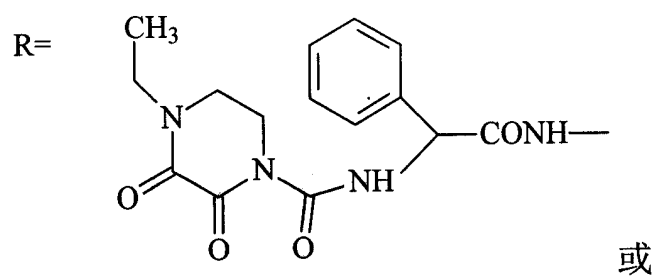
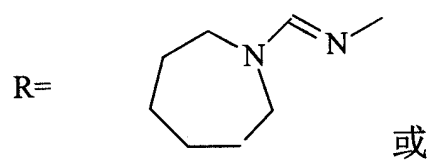
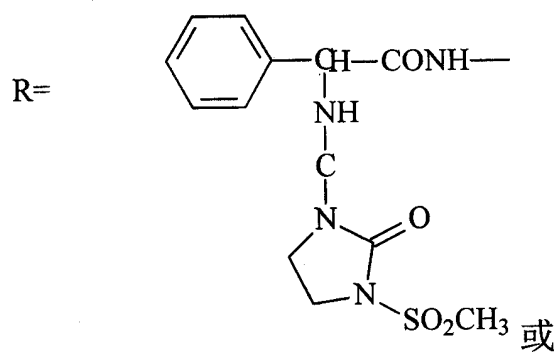
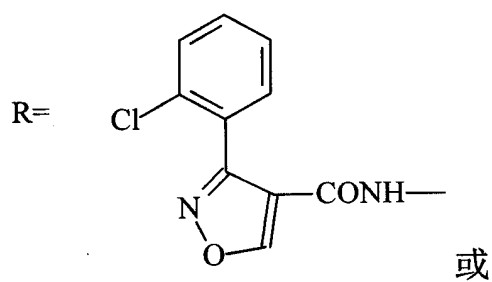
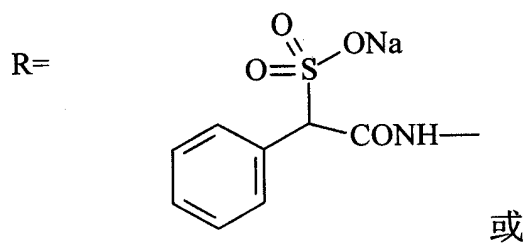
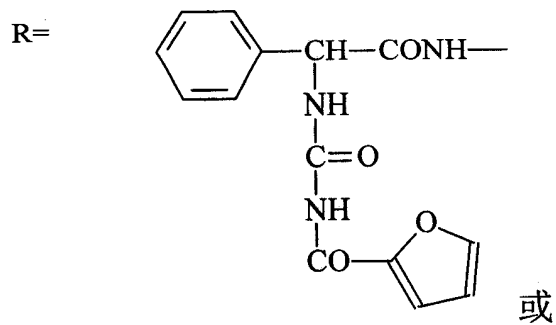
或

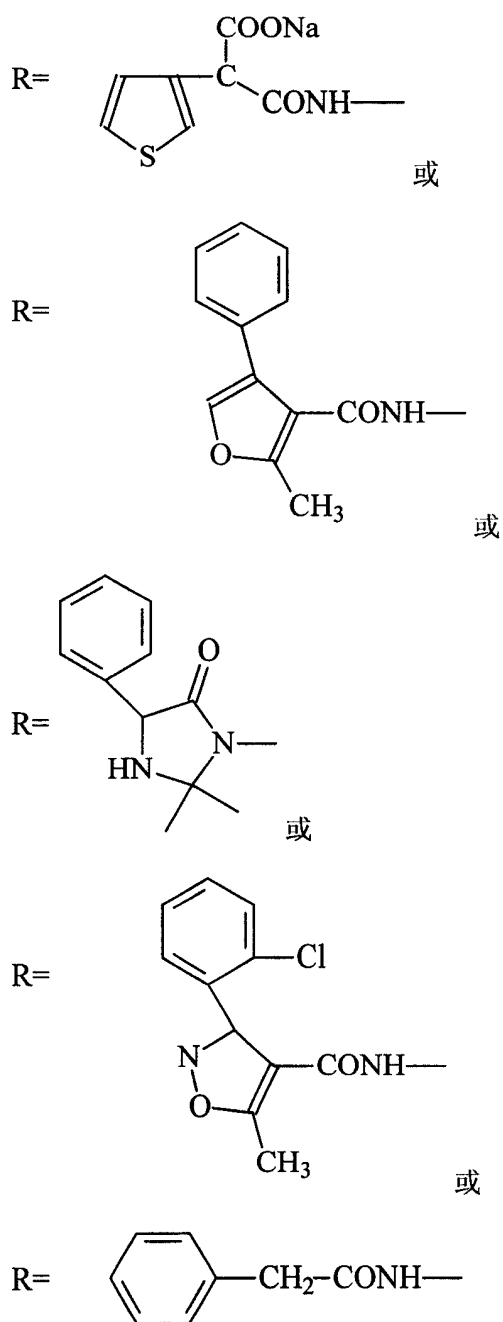


或

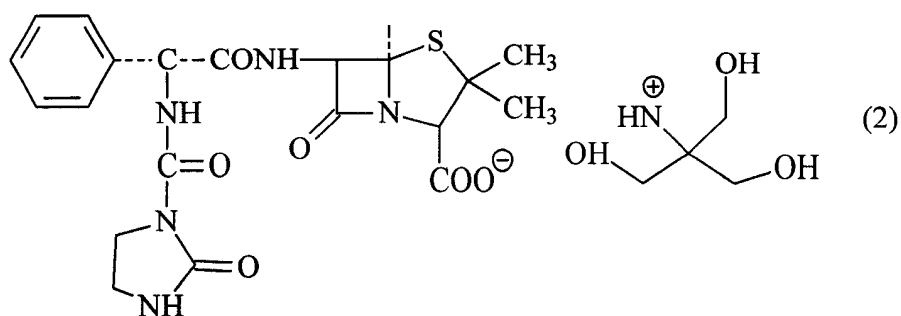


或

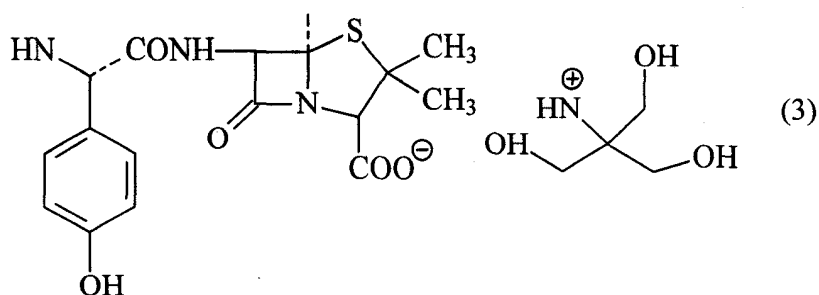




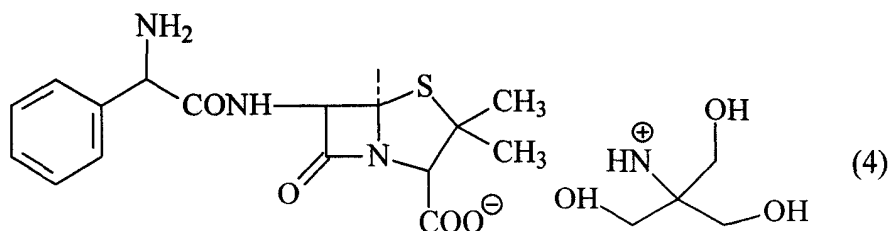
- 2、如权利要求 1 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为阿洛西林氨丁三醇盐，化学式如式（2）所示：



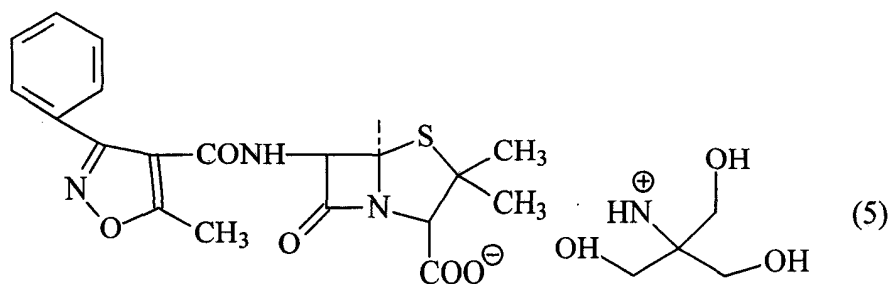
- 3、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为阿莫西林氨丁三醇盐，化学式如式(3)所示：



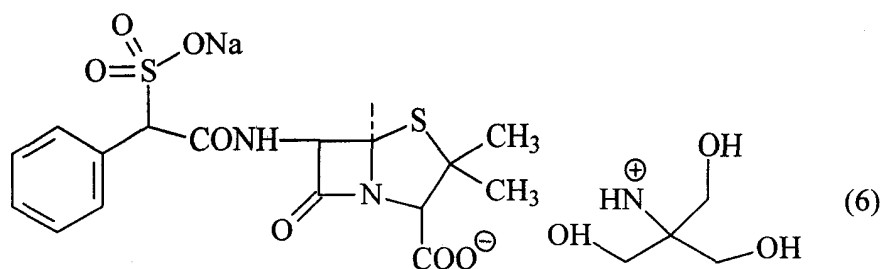
- 4、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为氨苄西林氨丁三醇盐，化学式如式(4)所示：



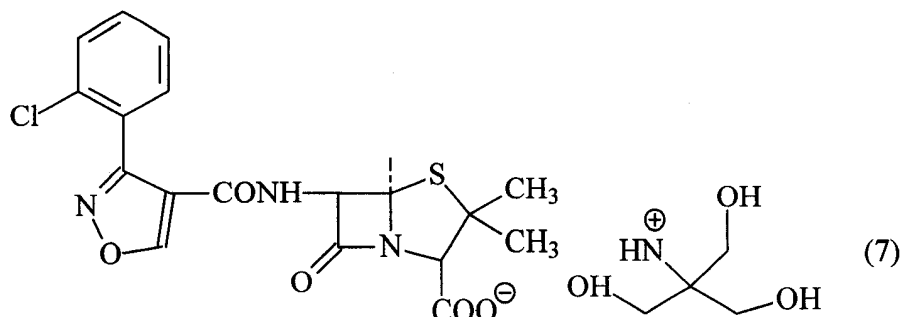
- 5、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为苯唑西林氨丁三醇盐，化学式如式(5)所示：



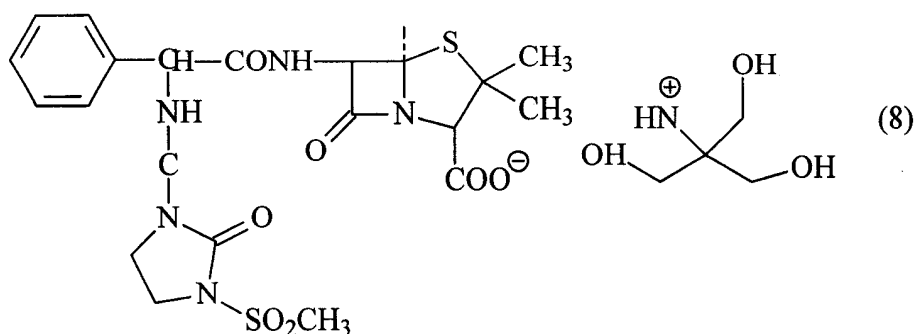
- 6、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为呋布西林氨丁三醇盐，化学式如式(6)所示：



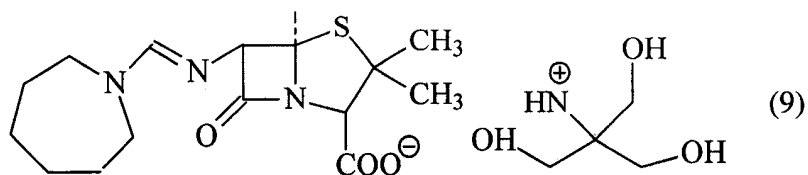
- 7、 如权利要求 1 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为氯唑西林氨丁三醇盐，化学式如式（7）所示：



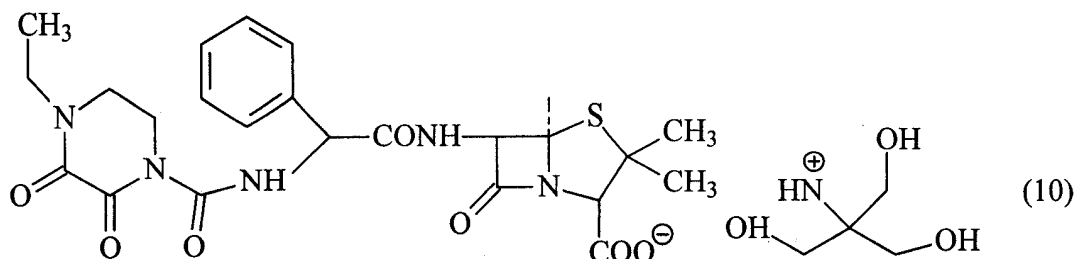
- 8、 如权利要求 1 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为美洛西林氨丁三醇盐，化学式如式（8）所示：



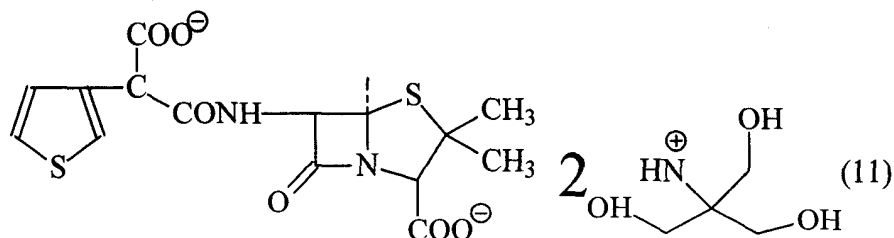
- 9、 如权利要求 1 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为美西林氨丁三醇盐，化学式如式（9）所示：



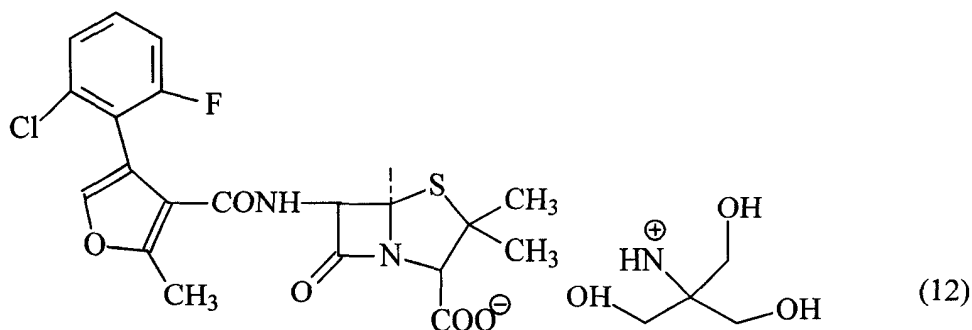
- 10、 如权利要求 1 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为哌拉西林氨丁三醇盐，化学式如式（10）所示：



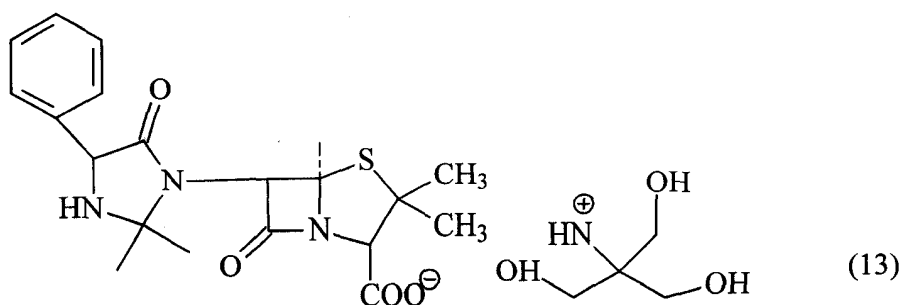
- 11、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为替卡西林氨丁三醇盐，化学式如式(11)所示：



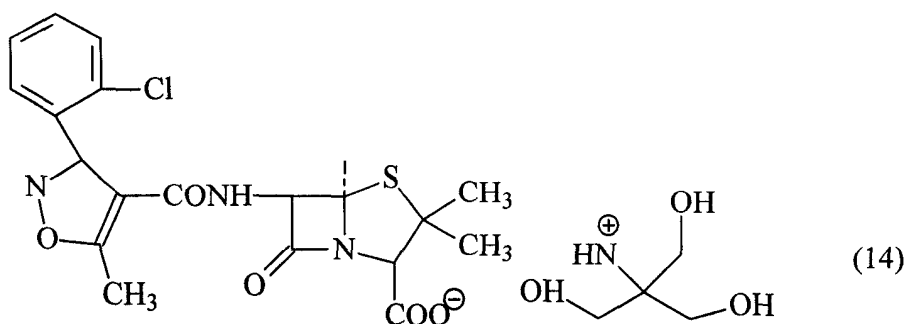
- 12、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为氟氯西林氨丁三醇盐，化学式如式(12)所示：



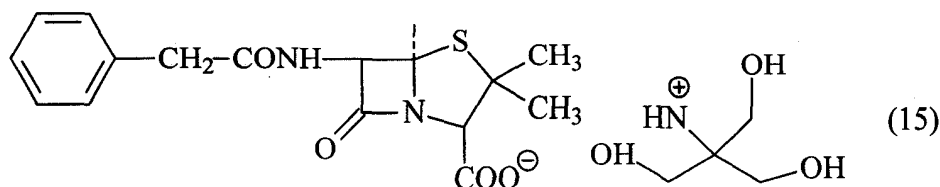
- 13、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为海他西林氨丁三醇盐，化学式如式(13)所示：



- 14、如权利要求1所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为邻氯西林氨丁三醇盐，化学式如式(14)所示：



- 15、如权利要求 1 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物，其特征是为青霉素氨丁三醇盐，化学式如式（15）所示：



- 16、药物组合物，其中含有权利要求 1 的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物作为活性成分，并含有常规注射制剂药用载体。
- 17、权利要求 1 所述的化合物在制备治疗细菌感染注射制剂药物中的应用。
- 18、如权利要求 17 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐在制备治疗细菌感染注射制剂中的应用，其特征是适用于须严格控制钠离子摄入量的细菌感染。
- 19、如权利要求 17 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐在制备治疗细菌感染注射制剂中的应用，其特征是适用于烧伤患者重症感染或糖尿病患者的细菌感染。
- 20、如权利要求 17 所述的西林类化合物的氨丁三醇盐在制备治疗细菌感染注射制剂中的应用，其特征是适用于心肾功能不全患者或高血压患者的细菌感染。

西林类化合物的氨丁三醇盐及其制备方法

技术领域：

本发明属于化合物的医药领域，涉及西林类抗生素化合物的衍生物及其制备方法。

背景技术：

西林药物属于青霉素类抗生素，包括氨基青霉素（包括氨苄西林、阿莫西林、巴氨西林、匹氨西林等），主要用于对青霉素敏感的革兰氏阳性菌以及部分革兰氏阴性杆菌如大肠杆菌、奇异变形杆菌、沙门菌属、志贺菌属和流感杆菌等；抗葡萄球菌青霉素（包括氯唑西林、双氯西林、苯唑西林、氟氯西林、甲氧西林、萘夫西林等），对产 β 内酰胺酶葡萄球菌属亦有良好作用；抗假单胞菌青霉素（包括羧苄西林、美洛西林、哌拉西林、替卡西林等），对革兰阳性菌的作用较天然青霉素或氨基青霉素为差，但对某些革兰阴性杆菌包括铜绿假单胞菌有抗菌活性。

多数西林类抗生素使用过程中都会产生耐药性，并且有毒副作用。使用过程中存在着较多的问题，例如：1）存在血管刺激性，长期使用易引起脉管炎等症状；2）大部分是以钠盐的形式存在，钠离子如此大量的进入人体，对于糖尿病细菌感染患者、神经外科重症患者、心肾功能不全者或高血压患者等人群风险很高，易引起高钠血症，造成不良反应；3）部分品种存在配伍禁忌，使用不便；4）肌注时有肌肉刺激性；等等问题。以现有西林类化合物为基础开发新型抗生素是非常有意义的。

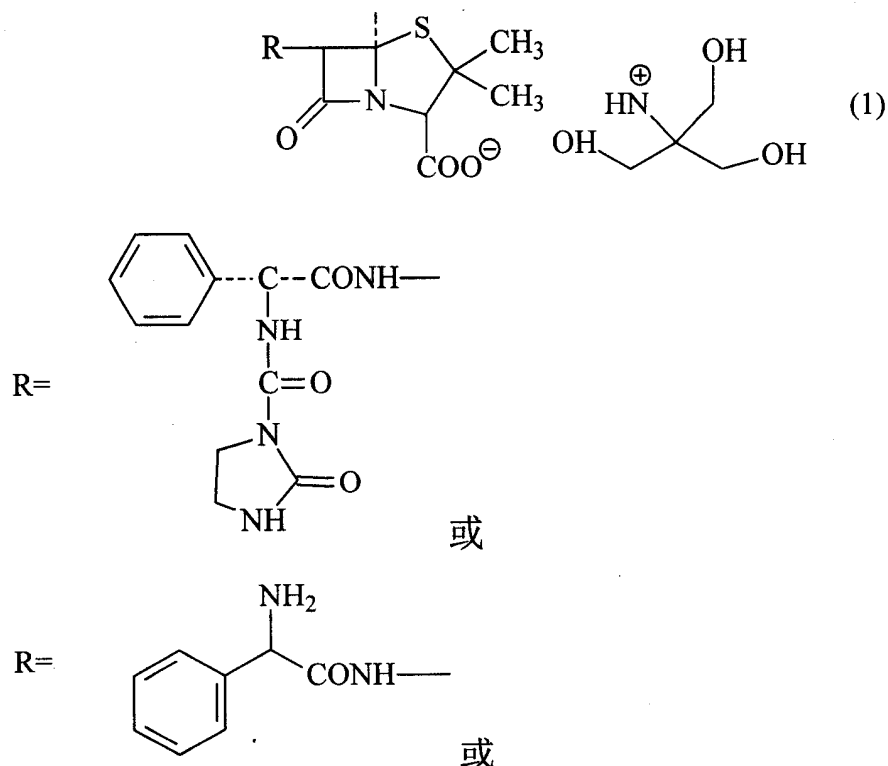
为了解决上述问题，我们将该类西林化合物制备成氨丁三醇盐，得到全新的化合物。药理实验证明，西林类化合物的氨丁三醇盐和其他抗菌素联合使用不受限制，肌注和静滴均未发现刺激性，避免了钠离子的摄入，这在临床使用时是很有意义的。

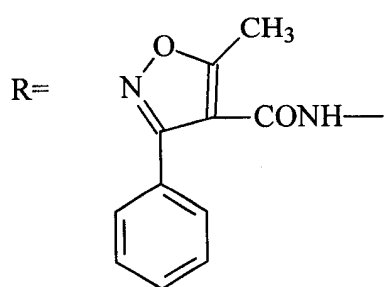
发明内容：

本发明的目的是解决西林类抗生素注射制剂临床使用中存在的问题。

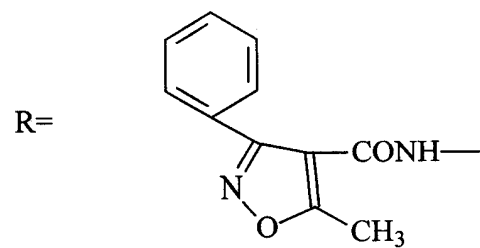
为了实现上述目的，本发明采用了如下的技术方案：

我们提供了由下列通式（1）表示的西林类化合物的氨丁三醇盐或其水合物：

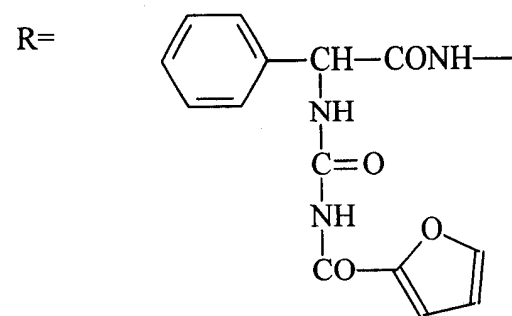




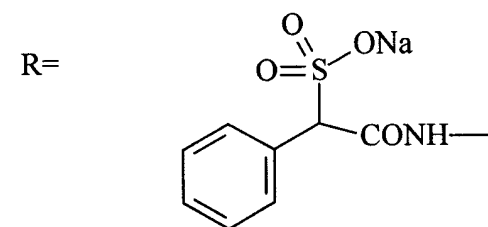
或



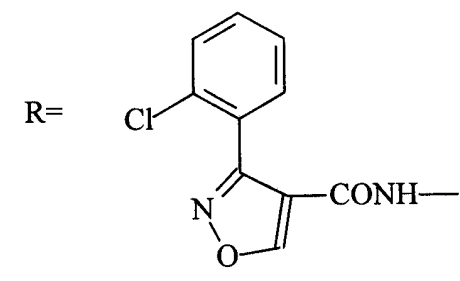
或



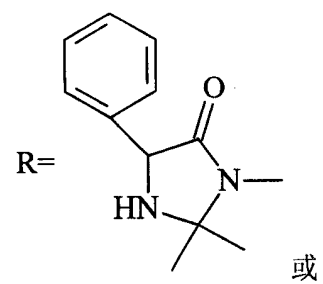
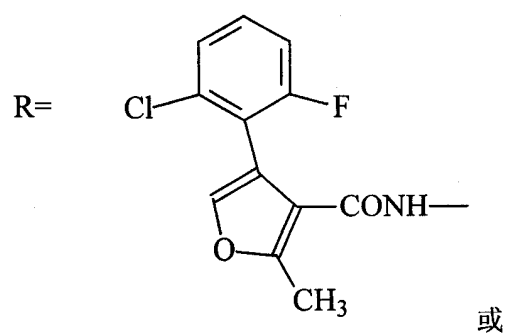
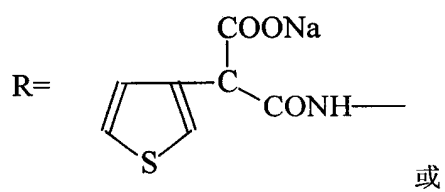
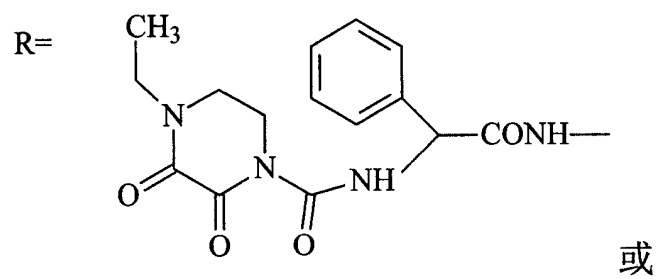
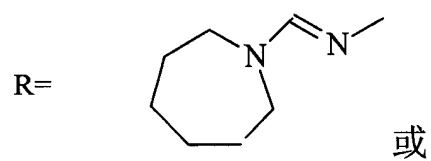
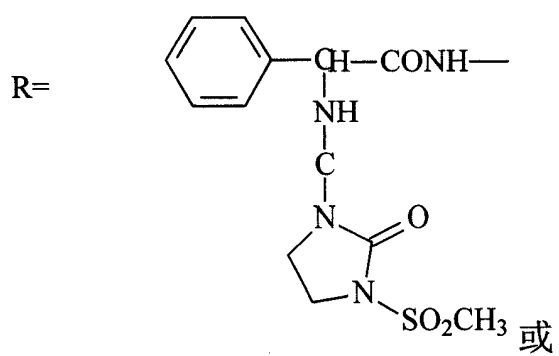
或

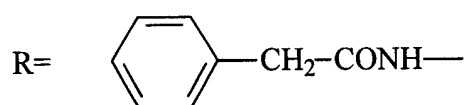
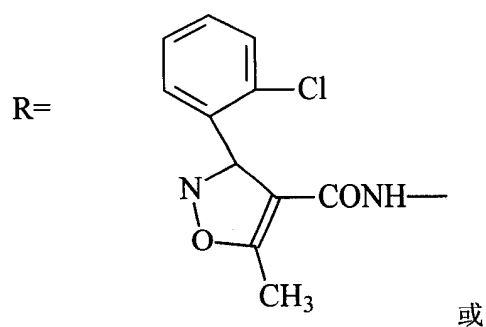


或

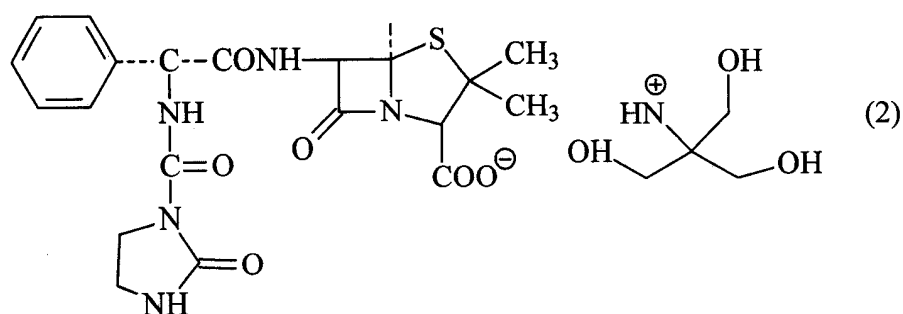


或

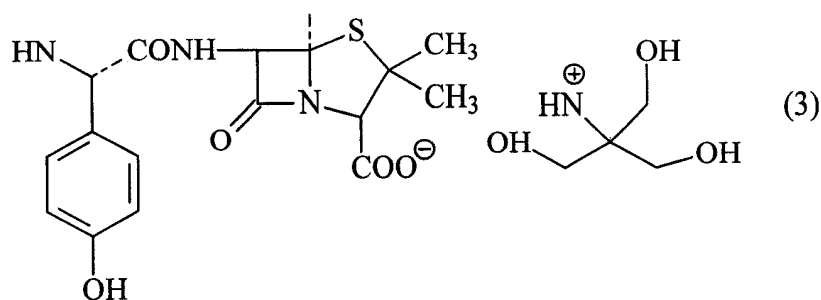




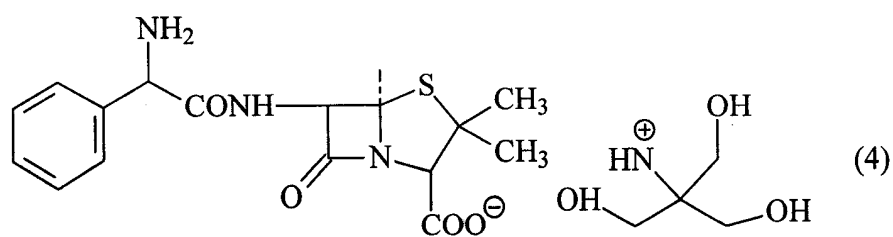
可以是阿洛西林氨丁三醇盐，化学式如式（2）所示：



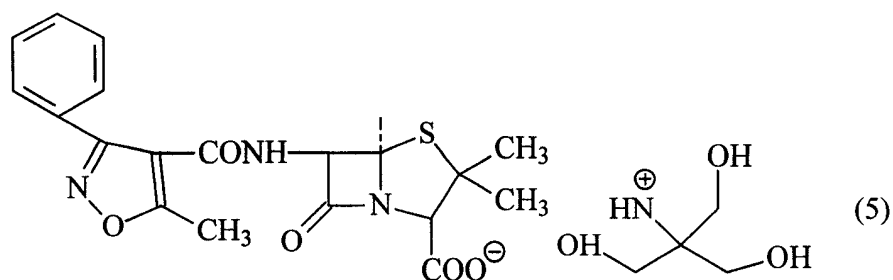
可以是阿莫西林氨丁三醇盐，化学式如式（3）所示：



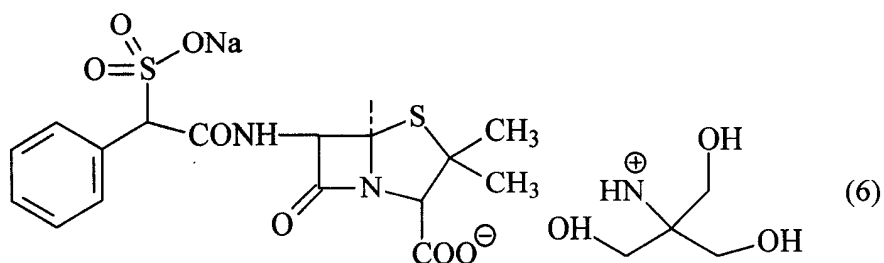
可以是氨苄西林氨丁三醇盐，化学式如式（4）所示：



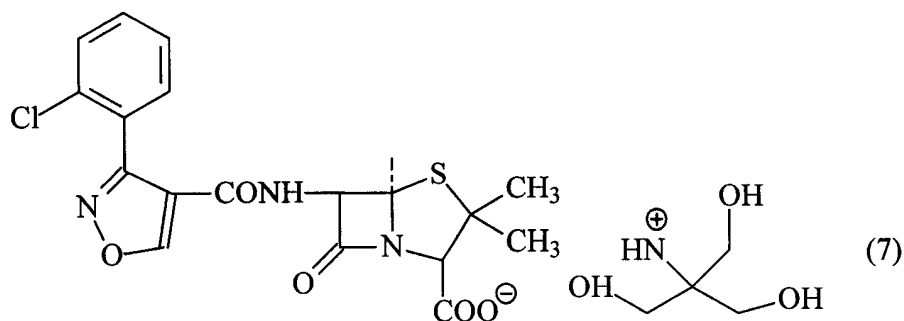
可以是苯唑西林氨丁三醇盐，化学式如式（5）所示：



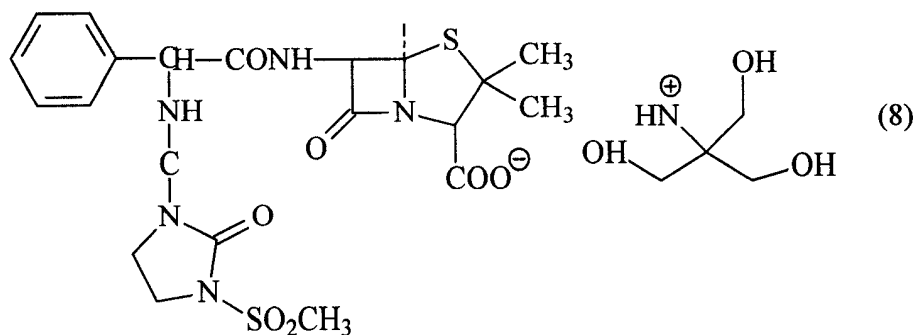
可以是呋布西林氨丁三醇盐，化学式如式（6）所示：



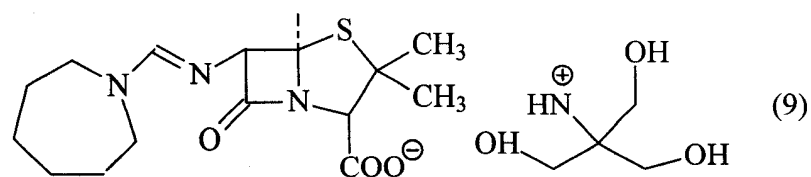
可以是氯唑西林氨丁三醇盐，化学式如式（7）所示：



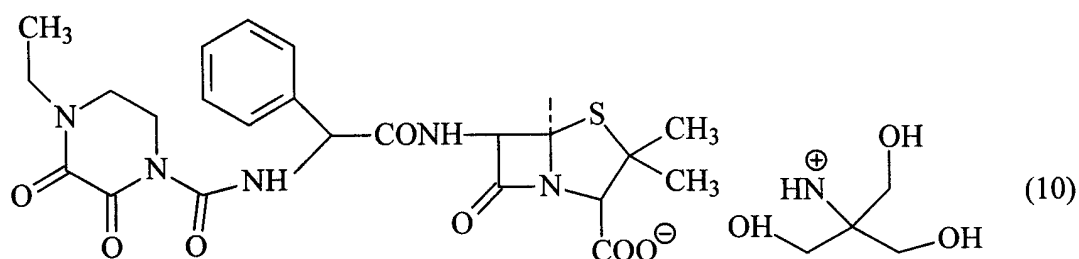
可以是美洛西林氨丁三醇盐，化学式如式（8）所示：



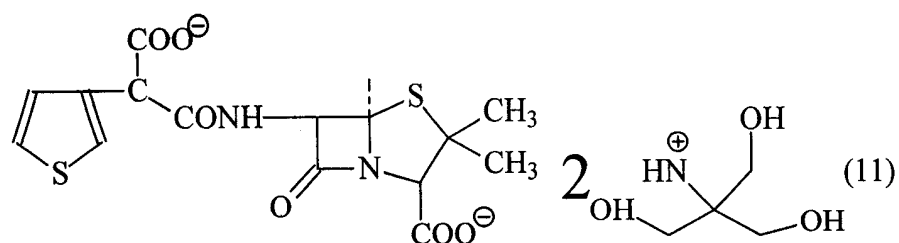
可以是美西林氨丁三醇盐，化学式如式（9）所示：



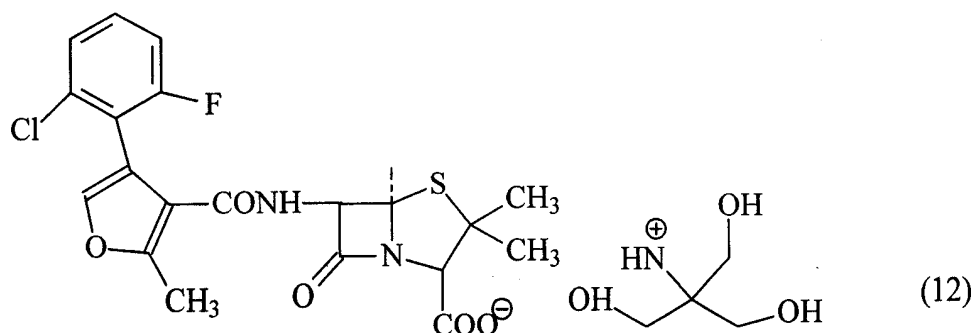
可以是哌拉西林氨丁三醇盐，化学式如式（10）所示：



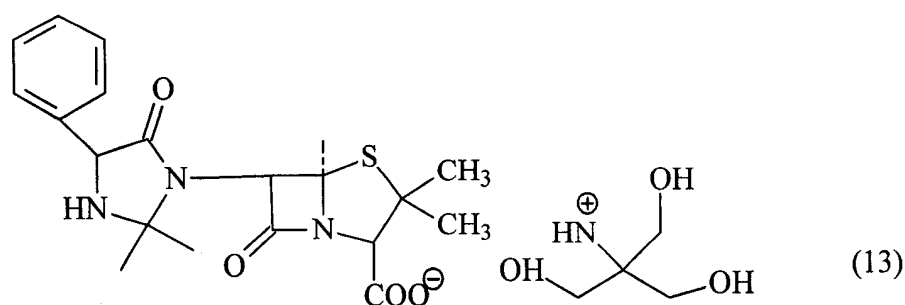
可以是替卡西林氨丁三醇盐，化学式如式（11）所示：



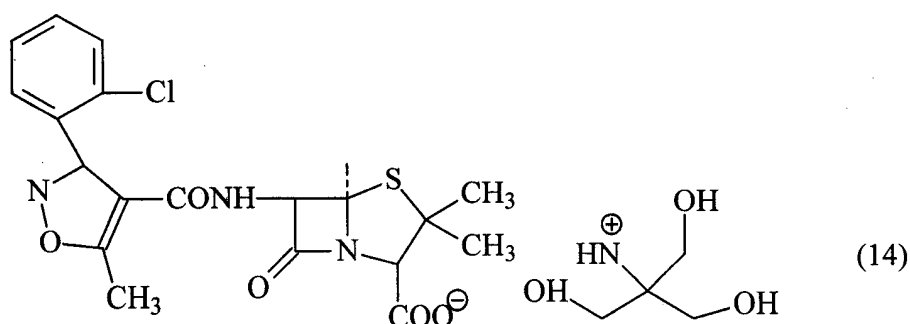
可以是氟氯西林氨丁三醇盐，化学式如式（12）所示：



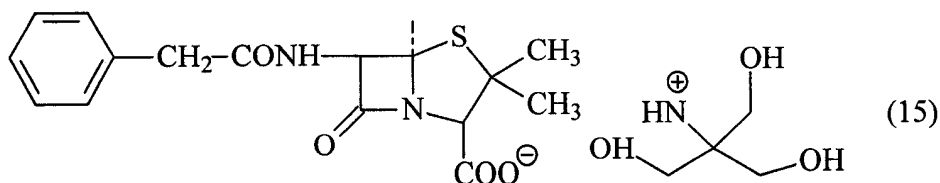
可以是海他西林氨丁三醇盐，化学式如式（13）所示：



可以是邻氯西林氨丁三醇盐，化学式如式（14）所示：



可以是青霉素氨丁三醇盐，化学式如式（15）所示：



我们还提供了一种药物组合物，其中含有西林类化合物氨丁三醇盐或其水合物作为活性成分，并含有常规注射制剂药用载体。通过制药领域常规技术可以制备成小针、大输液、注射用冻干粉或注射用粉针等注射制剂。尤其是适用于需要控制钠离子摄入患者细菌感染、烧伤患者重症感染、糖尿病患者的细菌感染、心肾功能不全患者细菌感染或高血压患者的细菌感染。

西林类注射制剂大部分以钠盐的形式存在，并且需大量使用，大量钠离子的注入对于许多需要严格控制钠离子摄入的感染患者风险极高。西林类化合物制成氨丁三醇盐后即很巧妙的解决了该问题，

因此适用于须严格控制钠离子摄入量的细菌感染患。尤其是烧伤患者重症感染或糖尿病患者的细菌感染。

本发明成功合成西林类化合物的氨丁三醇盐，并进一步制成注射制剂，包括注射液、注射用冻干粉和注射用无菌粉。填补了该类化合物氨丁三醇盐的空白，解决了现有西林类化合物存在的诸多问题：1) 与氨丁三醇成盐后减少了钠离子的摄入量，规避了糖尿病细菌感染患者、神经外科重症患者、心肾功能不全者或高血压患者等需要控制钠离子摄入量的细菌感染人群的高钠血症风险；2) 实验证明没有血管刺激性和肌肉刺激性。

下面通过具体实施例进一步说明本发明，但并不能用于解释为唯一限定本发明。

具体实施例：

实施例 1：阿洛西林氨丁三醇的制备

于 250ml 三口瓶中，加入 12.1g (0.1mol) 氨丁三醇与 60%乙醇 20ml，高温搅拌下滴入含阿洛西林酸 46.2g (0.1mol) 的 20ml 80%乙醇溶液，滴入完毕搅拌至混合物澄清，再室温搅拌 2 小时，把混合的反应物滴入到 300ml (5-10℃) 丙酮溶液中，得白色粉末状结晶，抽滤固体粉末，用少量丙酮洗涤固体，在高温下在五氧化二磷条件下真空干燥 24 小时，即得 51.3g 粉末状固体，收率 88.0%，含量分析：(HPLC 法) 含阿洛西林酸 79.0-80.8%。产品经元素分析 (理论值：C 49.4% H 6.0% N 14.4% O 24.7% S 5.5%；实测值：C 49.6% H 5.8% N 14.7% O 24.5% S 5.4%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为

阿洛西林氨丁三醇盐，以阿洛西林计纯度为 99.0%。

实施例 2：阿莫西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 33.3g (0.1mol) 阿莫西林，搅拌使全溶解后再搅拌 2 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性阿莫西林氨丁三醇盐 29.8g。收率：89.5%，含量分析（HPLC 法）：含阿莫西林酸 72.6–74.0%。产品经元素分析（理论值：C 52.9% H 6.6% N 11.9% O 21.1% S 7.0%；实测值：C 52.7% H 6.5% N 12.2% O 21.3% S 6.8%），NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为阿莫西林氨丁三醇盐，以阿莫西林计纯度为 99.4%。

实施例 3：氨苄西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 34.9g (0.1mol) 氨苄西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性氨苄西林氨丁三醇盐 41.7g。收率：88.8%，含量分析（HPLC 法）：含氨苄西林酸 73.8–75.0%。产品经元素分析（理论值：C 51.1% H 6.4% N 11.9% O 23.8% S 6.8%；实测值：C 51.2% H 6.5% N 12.0% O 23.6% S 6.7%），NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为氨苄西林氨丁三醇盐，以氨苄西

林计纯度为 99.2%。

实施例 4：苯唑西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 40.1g (0.1mol) 苯唑西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性苯唑西林氨丁三醇盐 45.9g。收率：87.9%，含量分析 (HPLC 法)：含苯唑西林酸 76.1-77.4%。产品经元素分析 (理论值：C 52.9% H 5.7% N 10.7% O 24.5% S 6.1%；实测值：C 52.7% H 5.5% N 10.8% O 24.2% S 5.9%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为苯唑西林氨丁三醇盐，以苯唑西林计纯度为 99.5%。

实施例 5：呋布西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 48.6g (0.1mol) 呋布西林，搅拌使全溶解后再搅拌 2 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性呋布西林氨丁三醇盐 53.7g。收率：88.5%，含量分析 (HPLC 法)：含呋布西林酸 79.6-80.4%。产品经元素分析 (理论值：C 51.4% H 5.4% N 11.5% O 26.4% S 5.3%；实测值：C 51.2% H 5.2% N 11.7% O 26.5% S 5.4%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为呋布西林氨丁三醇盐，以呋布西

林计纯度为 99.2%。

实施例 6: 氯唑西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中, 加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml, 高温搅拌, 加入 43.55g (0.1mol) 氯唑西林, 搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时, 把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中, 析出大量白色结晶性粉末, 抽滤固体用少量丙酮洗涤, 五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性氯唑西林氨丁三醇盐 49.3g。收率: 88.6%, 含量分析 (HPLC 法): 含氯唑西林酸 78.2-79.3%。产品经元素分析 (理论值: C 49.6% H 5.2% N 10.1% O 23.0% S 5.8% Cl 6.4%; 实测值: C 49.7% H 5.1% N 10.0% O 22.8% S 5.9% Cl 6.6%), NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析, 产品为氯唑西林氨丁三醇盐, 以氯唑西林计纯度为 99.5%。

实施例 7: 美洛西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中, 加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml, 高温搅拌, 加入 34.9 (0.1mol) 美洛西林, 搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时, 把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中, 析出大量白色结晶性粉末, 抽滤固体用少量丙酮洗涤, 五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性美洛西林氨丁三醇盐 59.5g。收率: 90.1%, 含量分析 (HPLC 法): 含美洛西林酸 73.8-74.9%。产品经元素分析 (理论值: C 45.5% H 5.5% N 12.7% O 26.7% S 9.7%; 实测值: C 45.7% H 5.6% N 12.8% O 26.5% S 9.5%), NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析, 产品为美洛西林氨丁三醇盐, 以美洛西

林计纯度为 99.2%。

实施例 8：美西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 32.5g (0.1mol) 美西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性美西林氨丁三醇盐 40.8g。收率：91.4%，含量分析 (HPLC 法)：含美西林酸 72.2-73.3%。产品经元素分析 (理论值：C 51.1% H 7.6% N 12.6% O 21.5% S 7.2%；实测值：C 51.3% H 7.7% N 12.5% O 21.4% S 7.1%，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为美西林氨丁三醇盐，以美西林计纯度为 99.6%。

实施例 9：哌拉西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 51.7g (0.1mol) 哌拉西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性哌拉西林氨丁三醇盐 57.5g。收率：90.1%，含量分析 (HPLC 法)：含哌拉西林酸 80.6-81.4%。产品经元素分析 (理论值：C 50.8% H 6.0% N 13.2% O 25.1% S 5.0%；实测值：C 50.7% H 5.9% N 13.0% O 25.3% S 5.2%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为哌拉西林氨丁三醇盐，以哌拉西

林计纯度为 99.4%。

实施例 10：替卡西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 24.2g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 38.4g (0.1mol) 替卡西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性替卡西林氨丁三醇盐 56.1g。收率：89.6%，含量分析 (HPLC 法)：含替卡西林酸 60.8-61.6%。产品经元素分析 (理论值：C 44.1% H 6.1% N 8.9% O 30.7% S 10.2%；实测值：C 44.0% H 6.2% N 8.7% O 30.8% S 10.3%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为替卡西林氨丁三醇盐，以替卡西林计纯度为 99.3%。

实施例 11：氟氯西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 45.1g (0.1mol) 氟氯西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性氟氯西林氨丁三醇盐 51.4g。收率：89.9%，含量分析 (HPLC 法)：含氟氯西林酸 78.2-79.1%。产品经元素分析 (理论值：C 48.0% H 4.9% N 9.7% O 22.3% S 5.6% Cl 6.2% F 3.3%；实测值：C 48.1% H 5.0% N 9.9% O 22.2% S 5.5% Cl 6.1% F 3.2%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为氟

氯西林氨丁三醇盐，以氟氯西林计纯度为 99.3%。

实施例 12：海地西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 38.9g (0.1mol) 海地西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性海地西林氨丁三醇盐 45.2g。收率：88.7%，含量分析 (HPLC 法)：含海地西林酸 75.9-76.5%。产品经元素分析 (理论值：C 54.1% H 6.7% N 11.0% O 22.0% S 6.3%；实测值：C 54.0% H 6.6% N 10.9% O 22.2% S 6.4%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为海地西林氨丁三醇盐，以海地西林计纯度为 99.2%。

实施例 13：邻氯西林氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 43.6g (0.1mol) 邻氯西林，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性邻氯西林氨丁三醇盐 49.7g。收率：89.2%，含量分析 (HPLC 法)：含邻氯西林酸 78.0-79.1%。产品经元素分析 (理论值：C 49.6% H 5.2% N 10.1% O 23.0% S 5.6% Cl 6.4%；实测值：C 49.5% H 5.1% N 10.2% O 23.3% S 5.7% Cl 6.6%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为邻氯西林氨丁三醇盐，

以邻氯西林计纯度为 99.3%。

实施例 14：青霉素氨丁三醇的制备

於 250ml 三口烧瓶中，加入 12.1g(0.1mol)氨丁三醇与甲醇 4ml、水 2ml，高温搅拌，加入 33.4g (0.1mol) 青霉素，搅拌使全溶解后再搅拌 1 小时，把混合物在高温下滴入 500ml 丙酮中，析出大量白色结晶性粉末，抽滤固体用少量丙酮洗涤，五氧化二磷下高温干燥 24 小时即得白色结晶性青霉素氨丁三醇盐 40.6g。收率：89.2%，含量分析 (HPLC 法)：含青霉素酸 72.8-73.7%。产品经元素分析 (理论值：C 52.7% H 6.4% N 9.2% O 24.6% S 7.0%；实测值：C 52.8% H 6.5% N 9.4% O 24.4% S 6.8%)，NMR, MS, UV, IR 和 HPLC 分析，产品为青霉素氨丁三醇盐，以青霉素计纯度为 99.4%。

实施例 15：注射用阿洛西林氨丁三醇冻干粉的制备

取实施例 1 制备的阿洛西林氨丁三醇 63g (含阿洛西林酸 50g)，加入 120ml 注射用水，溶解，再加入甘露醇 4.5g，充分溶解后，补加注射用水至 150ml，活性炭脱碳后过微孔滤膜，分装于 7ml 西林瓶中，每瓶 3ml，加塞，冻干，压盖，即得。规格：1.0g/瓶。

实施例 17：注射用阿莫西林氨丁三醇冻干粉的制备

取实施例 2 制备的阿莫西林氨丁三醇 34.1g (含阿莫西林 25g)，加入 80ml 注射用水，溶解，再加入甘露醇 3.0g，充分溶解后，补加注射用水至 100ml，活性炭脱碳后过微孔滤膜，分装于 7ml 西林瓶中，每瓶 4ml，加塞，冻干，压盖，即得。规格：0.5g/瓶。

实施例 16：药理试验

实验菌株：

大肠埃希杆菌。

实验动物：

昆明种小白鼠，体重 18~22g，雌雄各半。

实验方法：

将实验用菌株于 3ml 新鲜肉汤中 37℃隔夜培养，用 0.5%灭菌干酵母液进行倍比稀释备用。用 0.5%灭菌干酵母液配制成感染动物所需菌液，当日新鲜配制供实验用。

试验前将小鼠停食、供水。小鼠随机分成三组，每组 10 只。①空白对照组：每只小鼠均予腹腔注射空白菌液 0.5ml (0.5%灭菌干酵母液)，即刻分别于鼠尾静脉注射生理盐水 0.5ml；②阿洛西林钠组：每只小鼠均予腹腔感染试验菌液 0.5ml，感染后即刻分别于鼠尾静脉注射阿洛西林钠溶液 0.5ml (按阿洛西林计，剂量为 450mg/kg)；③阿洛西林氨丁三醇组：每只小鼠均予腹腔感染试验菌液 0.5ml，感染后即刻分别于鼠尾静脉注射阿洛西林氨丁三醇溶液 0.5ml (按阿洛西林计，剂量为 450mg/kg)。观察并记录小鼠存活数，连续 14 天，试验结束时，存活的小鼠断头取血，测定血浆渗透压、血糖、血钠。

实验结果

阿洛西林氨丁三醇组小鼠存活数较阿洛西林钠组高，接近于空白对照组，见表 1。阿洛西林钠组小鼠的血钠水平明显高于空白对照组和阿洛西林氨丁三醇组， $P < 0.01$ ，血糖、血浆渗透压三组之间

无显著性差异，见表 2。

表 1 小鼠存活率

	存活数量	存活率
阿洛西林钠组	7	70%
阿洛西林氨丁三醇组	9	90%
空白对照组	10	100%

表 2 血生化测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

	血糖 (mmol/L)	血浆渗透压 (Osmmol/kg·H ₂ O)	血钠 (mmol/L)
阿洛西林钠组	8.72±2.36	273.56±16.44	147.1±7.5*
阿洛西林氨丁三醇组	8.35±1.14	269.65±15.32	135.7±6.7
空白对照组	7.60±0.60	265.79±14.19	134.3±13.5

与对照组比较 * $P < 0.01$

讨论：阿洛西林钠和阿洛西林氨丁三醇在体内均以阿洛西林酸的形式发挥药理作用，阿洛西林钠的含钠量约为 25%，以 1g 药物计，含钠约为 11mmol。本试验中阿洛西林钠组小鼠的存活率较其它二组低，可能与其血钠水平较高有关。

实施例 17：刺激性试验

阿洛西林氨丁三醇的局部刺激性试验作为其安全性研究的一部分，在家兔身上如下进行：皮下注射（单次），眼结膜囊用药（单次），肌肉注射（单次，重复 7 天）和静脉注射（重复 8 天）。另外，采用人的血液进行溶血试验。当以 20%浓度的阿洛西林氨丁三醇皮下注射给药时，产生的刺激性等同于或略低于水或氨丁三醇溶液注射产生的刺激性。同浓度的阿洛西林氨丁三醇溶液用于眼结膜囊时，对眼睛几乎没有刺激性。单次肌肉注射给药试验中，10%浓度的阿洛西林氨丁三醇引起的肌肉变化与 0.75%的醋酸溶液相当，略严重于

生理盐水,给药 2 天后,其所引起的肌肉变化远低于 6%的醋酸溶液。

但是,在第 7 天时,其所引起的肌肉变化远低于 0.75%的醋酸溶液。

肌肉注射重复给药试验结果如下:在给药 7 天时,10%的阿洛西林氨丁三醇注射引起的肌肉变化略严重于生理盐水,但是远低于其它对照溶液。在血管刺激性试验中,10%的阿洛西林氨丁三醇溶液给药第 5 天会出现肉眼可见的血栓,给药第 8 天结束时,显微镜能观察到血栓和组织栓。在溶血试验中,采用分光光度计法检查,结果表明,10%的阿洛西林氨丁三醇溶液加入到新鲜的成人血液中后,不会出现溶血反应。

实施例 18: 阿洛西林氨丁三醇稳定性试验

按新药申报要求,将注射用阿洛西林氨丁三醇冻干粉样品在拟上市包装条件下,置于温度 40℃相对湿度 75%的恒温恒湿箱中,分别在 0、1、2、3、6 月取样考察性状、pH 值、溶液澄明度和颜色、不溶性微粒、干燥失重、无菌、细菌内毒素、有关物质和含量。结果见表 3:

表 3 注射用阿洛西林氨丁三醇盐的加速试验结果

时间	批号	性状	pH 值	溶液澄明度与 颜色	不溶性 微粒	干燥失重 (%)	无菌	细菌内毒素 素	有关物质 (%)	含量 (%)
0 月	20060511	白色结晶性粉末	6.04	合格	合格	0.36	合格	合格	0.11	100.47
	20060512	白色结晶性粉末	6.00	合格	合格	0.35	合格	合格	0.12	100.79
	20060513	白色结晶性粉末	6.02	合格	合格	0.39	合格	合格	0.13	100.08
一 月	20060511	白色结晶性粉末	6.05	合格	合格	0.38	—	—	0.20	100.35
	20060512	白色结晶性粉末	6.03	合格	合格	0.34	—	—	0.21	100.68
	20060513	白色结晶性粉末	6.05	合格	合格	0.39	—	—	0.21	99.96
二 月	20060511	白色结晶性粉末	6.06	合格	合格	0.37	—	—	0.28	100.21
	20060512	白色结晶性粉末	6.02	合格	合格	0.38	—	—	0.25	100.53
	20060513	白色结晶性粉末	6.07	合格	合格	0.41	—	—	0.26	99.83
三	20060511	白色结晶性粉末	6.11	合格	合格	0.39	合格	合格	0.29	100.05

六 月	20060512	白色结晶性粉末	6.08	合格	合格	0.40	合格	合格	0.29	100.39
	20060513	白色结晶性粉末	6.09	合格	合格	0.40	合格	合格	0.31	99.67
	20060511	白色结晶性粉末	6.12	合格	合格	0.41	合格	合格	0.39	99.73
	20060512	白色结晶性粉末	6.11	合格	合格	0.41	合格	合格	0.43	100.06
	20060513	白色结晶性粉末	6.10	合格	合格	0.43	合格	合格	0.40	99.33

小结 供试品在模拟市售包装状态下经加速（40℃）试验 6 个月，于 1、2、3、6 个月分别取样检测各项指标，结果表明各项指标无明显变化。