



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103265561 A

(43) 申请公布日 2013.08.28

(21) 申请号 201310229399.6

C07D 499/18 (2006.01)

(22) 申请日 2013.06.09

A61K 31/431 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(71) 申请人 四川省惠达药业有限公司

地址 610015 四川省成都市青羊区东胜街  
39 号医药大厦 5 楼 502-509 号

(72) 发明人 闫晓晔

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限  
责任公司 11223

代理人 王明霞

(51) Int. Cl.

C07D 499/68 (2006.01)

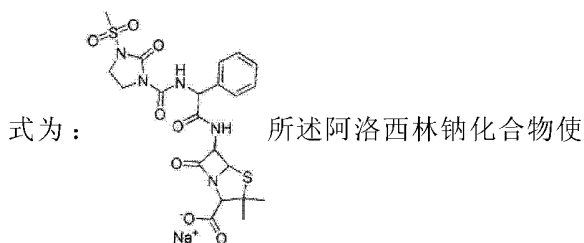
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

阿洛西林钠化合物、其制备方法及其药物组  
合物

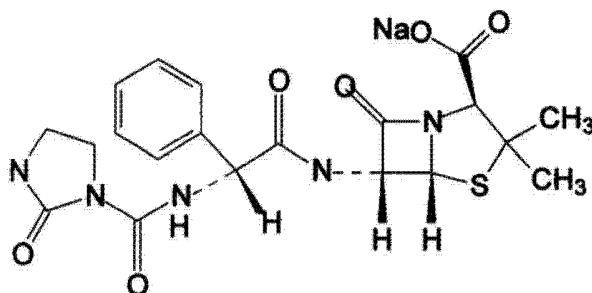
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种阿  
洛西林钠化合物,所述阿洛西林钠化合物的结构



用 Cu-K $\alpha$  射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图  
如图 1 所示。本发明还提供了一种所述的阿洛西  
林钠化合物的制备方法、含有该阿洛西林钠化合  
物的药物组合物以及该药物组合物的制备方法。  
所述的阿洛西林钠药物的剂型为无菌粉针剂和冻  
干粉针剂。本发明提供的阿洛西林钠化合物不易  
吸湿,易于储存,具有更好的储存稳定性,杂质含  
量少,大大提高了用药安全。

1. 一种阿洛西林钠化合物,其特征在于,所述的阿洛西林钠化合物的结构式为:



所述阿洛西林钠化合物使用 Cu-K $\alpha$  射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

2. 一种权利要求 1 所述的阿洛西林钠化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:将 N,N-二甲基甲酰胺与乙醇以 3-5:1 的体积比配制成混合溶剂,取阿洛西林钠原料药,加入 N,N-二甲基甲酰胺与乙醇的混合溶剂,加热至 50-65℃,搅拌至全部溶解,将溶液的 pH 调至 6.0~7.0,保温,将溶液进行磁处理,处理完的溶液中加入活性碳脱色,过滤,得到澄清溶液,在缓慢搅拌的条件下向澄清溶液中加入乙酸乙酯,乙酸乙酯的与混合溶剂的体积比为 4-6:1,过滤,得到滤饼,用丙酮洗涤滤饼,再减压干燥 2~4h,即得白色微晶粉末。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述的磁处理为:将溶液以 7~15m/s 的速度流动通过 0.5T 的直流磁场,磁场方向与溶液流动方向垂直。

4. 根据权利要求 2 所述的阿洛西林钠化合物的制备方法,其特征在于,滴加乙酸乙酯时的搅拌速率为 8-15rpm。

5. 一种含有权利要求 1 所述的阿洛西林钠化合物的药物组合物。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为无菌粉针剂和冻干粉针剂。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述无菌粉针剂包括阿洛西林钠 99.5-99.9 份、抗氧剂 0.5-0.1 份。

8. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述冻干粉针剂包括阿洛西林钠 100 份、冻干支撑剂 5-15 份;所述的冻干支撑剂包括甘露醇、山梨醇、葡萄糖、右旋糖酐中的一种或多种。

9. 一种权利要求 5 所述的组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1)所述制备方法包括:将 N,N-二甲基甲酰胺与乙醇以 3-5:1 的体积比配制成混合溶剂,取阿洛西林钠原料药,加入 N,N-二甲基甲酰胺与乙醇的混合溶剂,加热至 50-65℃,搅拌至全部溶解,将溶液的 pH 调至 6.0~7.0,保温,将溶液进行磁处理,处理完的溶液中加入活性碳脱色,过滤,得到澄清溶液,在缓慢搅拌的条件下向澄清溶液中加入乙酸乙酯,乙酸乙酯的与混合溶剂的体积比为 4-6:1,过滤,得到滤饼,用丙酮洗涤滤饼,再减压干燥 2~4h,即得白色微晶粉末;

(2)将步骤(1)得到的白色微晶粉末与药学上可接受的载体制成药物组合物。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,将白色微晶粉末与抗氧剂混合均匀后通过无菌分装制成无菌粉针剂,或将白色微晶粉末与冻干支撑剂通过冷冻干燥制成冻干粉针剂。

## 阿洛西林钠化合物、其制备方法及其药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地讲,涉及一种阿洛西林钠化合物、其制备方法、含有该阿洛西林钠化合物的药物组合物以及该药物组合物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 阿洛西林钠,英文名:Azlocillin Sodium, CAS:37091-65-9,分子式: $C_{20}H_{22}N_5NaO_6S$ ,化学名称(2S, 5R, 6R)-3, 3-二甲基-6-[[[(2-氧代-1-咪唑烷基)羰基]氨基]苯基乙酰基]氨基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3, 2, 0]庚烷-2-羧酸钠盐。

[0003] 阿洛西林钠是青霉素类抗生素,第三代广谱半合成青霉素,适用于治疗敏感的革兰阴性菌及阳性菌所致的各种感染,以及绿脓杆菌感染,包括败血症、脑膜炎、心内膜炎、化脓性胸膜炎、腹膜炎、以及下呼吸道、胃肠道、胆道、肾及输尿管、骨及软组织和生殖器官感染、妇科、产科感染、外耳炎、烧伤、皮肤及手术感染。

[0004] CN101265265A 公开了一种制备高纯度阿洛西林钠的方法,以及制备阿洛西林钠粉针剂的方法。方法包括如下步骤:(1)将阿洛西林钠粗品用纯化水溶解,加入PH调节剂将溶液PH值调至酸性;(2)用有机溶剂进行萃取,分离有机相,将有机相用干燥剂干燥后减压回收至干,得上柱品;(3)以氧化铝作为中压层析柱的填料,以烃溶剂和含氯溶剂的混合液为洗脱剂,上柱品用洗脱剂溶解后进液,洗脱后的流分分段收集;(4)合并阿洛西林酸含量大于等于80%的流分,减压浓缩后加乙醇溶解,加碱碱化后析出沉淀;(5)沉淀用乙醇重结晶,结晶物经冷冻干燥即得高纯度阿洛西林钠。

[0005] CN1778804A 公开了一种结晶阿洛西林钠及其制备方法,该结晶在差示扫描量热计和X-射线粉末衍射图上,显示如说明书中所述的特征数据,该制备方法简便易控、制备成本低廉,生产周期较短,得到的结晶阿洛西林钠比冻干法得到的无定形粉末稳定,而且纯度好。

[0006] CN102311450A 公开了一种阿洛西林钠的制备方法,属于抗生素类药物合成技术领域。包括的步骤:配制缩合反应应用溶液,先将二氯甲烷抽入反应罐中,再在搅拌下向反应罐中投入氨苄西林,控制二氯甲烷与氨苄西林的重量比,然后降温并且控制降温温度,接着用pH值调节剂调节pH至弱碱性,得到缩合反应应用溶液;缩合反应;萃取分离;结晶;干燥;成盐反应;脱色;冷冻干燥;粉碎。优点:既可简化操作和减少化学溶剂的使用,又可降低对环境污染的风险;不仅操作简便,而且可有效地避免因层析造成损耗,提高阿洛西林钠的收率;成盐反应条件温和,降低了阿洛西林钠遇碱降解的风险,并且得到的阿洛西林干品的单一杂质<0.6%,总杂质<1%,显著优于药典标准。

[0007] 现有技术中的阿洛西林钠有引湿性,长时间储存,阿洛西林钠的外观由白色疏松粉末逐渐变为淡黄色的块状,有关物质增加,为了获得一种性能更优良的阿洛西林钠,特提出本发明。

## 发明内容

[0008] 本发明的第一目的在于提供一种阿洛西林钠化合物,所述的阿洛西林钠化合物不易吸湿,易于储存,具有更好的储存稳定性,杂质含量少,大大提高了用药安全。

[0009] 本发明的第二目的在于提供上述的阿洛西林钠化合物的制备方法。

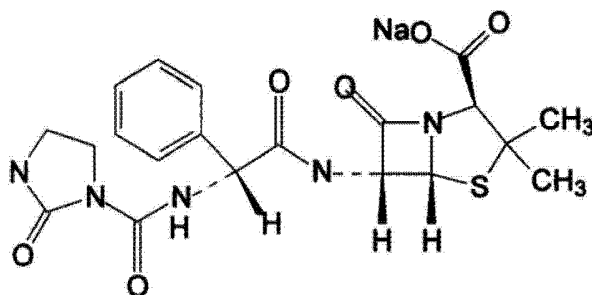
[0010] 本发明的第三目的在于提供一种含有上述阿洛西林钠化合物的药物组合物。

[0011] 本发明的第四目的在于提供上述药物组合物的制备方法。

[0012] 为了实现上述目的,特采用以下技术方案:

[0013] 一种阿洛西林钠化合物,所述的阿洛西林钠化合物的结构式为:

[0014]



[0015] 所述阿洛西林钠化合物使用 Cu-K $\alpha$  射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

[0016] 化合物不同的固态内部分子排列方式,导致其晶格能不同,晶格能的大小差异反映了晶格对分子的束缚力的大小不同,这意味着化合物处于不同晶型时的物理性能也不同,如化合物处于不同晶型时的溶解速率、稳定性、溶解度、引湿性也各有差异。据于此,发明人试图通过改变阿洛西林钠化合物的固体内部分子排列的结构,从而改善阿洛西林钠化合物的理化性能,以期得到一种理化性能更好的阿洛西林钠化合物。

[0017] 发明人通过吸湿性实验比较本发明提供的阿洛西林钠与现有技术的阿洛西林钠的引湿性,结果表明本发明所提供的阿洛西林钠化合物与现有技术的阿洛西林钠相比,不易吸湿,易于储存,具有更好的储存稳定性,大大提高了患者的用药安全,也解决了目前市场上阿洛西林钠产品的引湿性问题。

[0018] 一种所述的阿洛西林钠化合物的制备方法,所述制备方法包括:将N,N-二甲基甲酰胺与乙醇以3-5:1的体积比配制成混合溶剂,取阿洛西林钠原料药,加入N,N-二甲基甲酰胺与乙醇的混合溶剂,加热至50-65℃,搅拌至全部溶解,将溶液的pH调至6.0~7.0,保温,将溶液进行磁处理,处理完的溶液中加入活性碳脱色,过滤,得到澄清溶液,在缓慢搅拌的条件下向澄清溶液中加入乙酸乙酯,乙酸乙酯的与混合溶剂的体积比为4-6:1,过滤,得到滤饼,用丙酮洗涤滤饼,再减压干燥2~4h,即得白色微晶粉末。

[0019] 所述阿洛西林钠化合物的制备方法中,所述的磁处理为:将溶液以  $7 \sim 15\text{m/s}$  的速度流动通过  $0.5\text{T}$  的直流磁场,磁场方向与溶液流动方向垂直。

[0020] 所述阿洛西林钠化合物的制备方法中,滴加乙酸乙酯时的搅拌速率为 8-15rpm。

[0021] 所述阿洛西林钠化合物的制备方法中,得到的白色微晶粉末的粒径为75~150 μm。

[0022] 本发明的发明人经过反复的实验,以市售的阿洛西林钠粗品为原料,不断改变结

晶方法以及包括压力、温度、溶剂、pH、反溶剂等结晶条件,通过重结晶最终得到了一种全新的阿洛西林钠化合物,其 X-RD 谱图表明,本发明提供的阿洛西林钠化合物的固体内部分子排列结构与现有技术中的阿洛西林钠不同。

[0023] 所述的加入活性碳脱色为本领域常用技术手段,可以参见任何的脱色处理,本领域技术人员无需付出任何的创造性劳动,即可根据其自身掌握的现有技术进行适当的选择,并实现本发明目的。

[0024] 本发明中,优选的,加入活性炭的量为药液总体积的 0.2-0.3g/ml。

[0025] 本发明还提供了一种含有所述的阿洛西林钠化合物的药物组合物。

[0026] 本发明通过改变阿洛西林钠化合物的固体结构,得到的阿洛西林钠化合物不易吸湿,易于储存,具有更好的储存稳定性,以该阿洛西林钠在与其它药物活性成分或药学上可接受的载体混合制成的药物组合物不易吸湿,储存稳定性好,极大地提高了患者的用药安全。

[0027] 本发明的药物组合物可以制备成各种剂型,如液体制剂、固体制剂,优选的,所述药物组合物为无菌粉针剂和冻干粉针剂。

[0028] 优选的,按重量份计,所述无菌粉针剂包括阿洛西林钠 99.5-99.9 份、抗氧剂 0.5-0.1 份。

[0029] 更优选的,按重量份计,所述无菌粉针剂包括阿洛西林钠 99.8-99.9 份、抗氧剂 0.2-0.1 份。

[0030] 优选的,所述的抗氧剂包括苯甲酸钠、抗坏血酸、亚硫酸钠中的一种或多种,优选为苯甲酸钠。

[0031] 优选的,按重量份计,所述冻干粉针剂包括阿洛西林钠 100 份、冻干支撑剂 5-15 份。

[0032] 优选的,所述的冻干支撑剂包括甘露醇、山梨醇、葡萄糖、右旋糖酐中的一种或多种。

[0033] 本发明还提供了一种所述的药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0034] (1) 所述制备方法包括:将 N,N-二甲基甲酰胺与乙醇以 3-5:1 的体积比配制成混合溶剂,取阿洛西林钠原料药,加入 N,N-二甲基甲酰胺与乙醇的混合溶剂,加热至 50-65℃,搅拌至全部溶解,将溶液的 pH 调至 6.0~7.0,保温,将溶液进行磁处理,处理完的溶液中加入活性碳脱色,过滤,得到澄清溶液,在缓慢搅拌的条件下向澄清溶液中加入乙酸乙酯,乙酸乙酯的与混合溶剂的体积比为 4-6:1,过滤,得到滤饼,用丙酮洗涤滤饼,再减压干燥 2~4h,即得白色微晶粉末;

[0035] (2) 将步骤(1)得到的白色微晶粉末与药学上可接受的载体制成药物组合物。

[0036] 所述药物组合物的制备方法中,所述步骤(1)中,所述的磁处理为:将溶液以 7~15m/s 的速度流动通过 0.5T 的直流磁场,磁场方向与溶液流动方向垂直。

[0037] 所述药物组合物的制备方法中,所述步骤(1)中,滴加乙酸乙酯时的搅拌速率为 8-15rpm。

[0038] 所述药物组合物的制备方法中,所述步骤(1)中,得到的白色微晶粉末的粒径为 75~150 μm。

[0039] 所述药物组合物的制备方法中,所述步骤(2)中,将白色微晶粉末与抗氧剂混合均

匀后通过无菌分装制成无菌粉针剂,或将白色微晶粉末与冻干支撑剂通过冷冻干燥制成冻干粉针剂。

[0040] 所述的抗氧剂包括苯甲酸钠、抗坏血酸、亚硫酸钠中的一种或多种,优选为苯甲酸钠;所述的冻干支撑剂包括甘露醇、山梨醇、葡萄糖、右旋糖酐中的一种或多种。

[0041] 本发明中,所述的无菌粉针剂和冻干粉针剂均可采用现有技术的制备方法,本领域技术人员无需付出任何的创造性劳动,即可根据其自身掌握的现有技术进行适当的选择,并实现本发明目的。

[0042] 与现有技术相比,本发明提供的阿洛西林钠化合物及其药物组合物具有如下优点:

[0043] (1) 本发明的阿洛西林钠化合物不易吸湿,易于储存,具有更好的储存稳定性;

[0044] (2) 本发明的含有阿洛西林钠的药物组合物不易吸湿,储存稳定性好,极大地提高了患者的用药安全。

## 附图说明

[0045] 图1为本发明实施例1制备的阿洛西林钠化合物的X-粉末衍射谱图。

## 具体实施方式

[0046] 以下用实施例对本发明的技术方案作进一步的说明,将有助于对本发明的技术方案的优点,效果有更进一步的了解,实施例不限定本发明的保护范围,本发明的保护范围由权利要求来决定。

[0047] 实施例1

[0048] 阿洛西林钠化合物的制备方法:

[0049] 将N,N-二甲基甲酰胺与乙醇以5:1的体积比配制成混合溶剂,取阿洛西林钠原料药,加入N,N-二甲基甲酰胺与乙醇的混合溶剂,加热至50℃,搅拌至全部溶解,将溶液的pH调至6.0,保温,将溶液进行磁处理,所述的磁处理为:将溶液以7m/s的速度流动通过0.5T的直流磁场,磁场方向与溶液流动方向垂直。处理完的溶液中加入活性炭脱色,加入活性炭的量为药液总体积的0.2%g/ml,搅拌30min,过滤,得到澄清溶液,在缓慢搅拌的条件下向澄清溶液中加入乙酸乙酯,乙酸乙酯的与混合溶剂的体积比为4:1,滴加乙酸乙酯时的搅拌速率为8rpm,过滤,得到滤饼,用丙酮洗涤滤饼3次,再减压干燥4h,即得白色微晶粉末。收率77.1%,HPLC含量99.93%。粒径为75~150μm。

[0050] 使用Cu-Kα射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图为图1所显示。

[0051] 实施例2

[0052] 阿洛西林钠化合物的制备方法:

[0053] 将N,N-二甲基甲酰胺与乙醇以3:1的体积比配制成混合溶剂,取阿洛西林钠原料药,加入N,N-二甲基甲酰胺与乙醇的混合溶剂,加热至65℃,搅拌至全部溶解,将溶液的pH调至7.0,保温,将溶液进行磁处理,所述的磁处理为:将溶液以15m/s的速度流动通过0.5T的直流磁场,磁场方向与溶液流动方向垂直。处理完的溶液中加入活性炭脱色,加入活性炭的量为药液总体积的0.3%g/ml,搅拌30min,过滤,得到澄清溶液,在缓慢搅拌的条件下向澄清溶液中加入乙酸乙酯,乙酸乙酯的与混合溶剂的体积比为6:1,滴加乙酸乙酯时的搅

拌速率为 15rpm,过滤,得到滤饼,用丙酮洗涤滤饼 3 次,再减压干燥 2h,即得白色微晶粉末。收率 76.3%,HPLC 含量 99.89%。粒径为 75 ~ 150 μ m。

[0054] 使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图谱图与实施例 1 的结果一致。

[0055] 实施例 3

[0056] 阿洛西林钠无菌粉针剂的制备：

[0057] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的阿洛西林钠 99.5g、苯甲酸钠 0.5g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含阿洛西林钠 0.5g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0058] 实施例 4

[0059] 阿洛西林钠无菌粉针剂的制备：

[0060] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的阿洛西林钠 99.8g、苯甲酸钠 0.2g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含阿洛西林钠 2.0g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0061] 实施例 5

[0062] 阿洛西林钠无菌粉针剂的制备：

[0063] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的阿洛西林钠 99.9g、苯甲酸钠 0.1g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含阿洛西林钠 1.0g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0064] 实施例 6

[0065] 阿洛西林钠冻干粉针剂

[0066]	处方	实施例 1 制备的阿洛西林钠	100g
		山梨醇	10g
		注射用水	加至 3000ml
	制成		50 瓶

[0067] 先加入配液总量的 85% 注射用水于配液罐中,再加入阿洛西林钠,搅拌至完全溶解后。加入处方量的山梨醇,继续搅拌使溶解成澄明溶液。用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节药液 pH 值至 6.0,补充注射用水至全量,混和均匀。加入药用活性炭,活性炭的量为药液总体积的 0.3%g/ml,搅拌吸附 30min,脱炭,中间体检测合格后,除菌过滤,所得滤液分装至注射剂西林瓶中,半加塞,放入冻干机中进行冷冻干燥。冷冻干燥分为预冻、一次干燥和二次干燥三个阶段。预冻:约 1.5 小时将搁板温度降至 -45℃左右,待样品温度达 -35℃时,保温 3 小时,保温结束后,设置搁板温度为 -2℃。一次干燥:将冷凝器温度降至 -50℃以下,打开箱阱阀,抽真空至 10pa 以下,加热搁板(约 1.5 小时)升温至 -2±1℃,保温至冰晶消失后,再保温 3 小时。二次干燥:约 0.5 小时快速将搁板温度升至 15±1℃,保温 1 小时;搁板继续升温至 40℃左右,待样品温度升至 35℃起计时,再保温约 5 小时。检查真空度变化情况,结束整个冻干过程,全压塞,出箱。

[0068] 实施例 7

[0069] 阿洛西林钠冻干粉针剂

[0070]	处方	实施例 2 制备的阿洛西林钠	100g
		甘露醇	5g
		注射用水	加至 3000ml
	制成		100 瓶

[0071] 先加入配液总量的 85% 注射用水于配液罐中, 再加入阿洛西林钠, 搅拌至完全溶解后。加入处方量的甘露醇, 继续搅拌使溶解成澄明溶液。用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节药液 pH 值至 6.0, 补充注射用水至全量, 混和均匀。加入药用活性炭, 活性炭的量为药液总体积的 0.2%g/ml, 搅拌吸附 30min, 脱炭, 中间体检测合格后, 除菌过滤, 所得滤液分装至注射剂西林瓶中, 半加塞, 放入冻干机中进行冷冻干燥。冷冻干燥分为预冻、一次干燥和二次干燥三个阶段。预冻: 约 1.5 小时将搁板温度降至 -45℃ 左右, 待样品温度达 -35℃ 时, 保温 3 小时, 保温结束后, 设置搁板温度为 -2℃。一次干燥: 将冷凝器温度降至 -50℃ 以下, 打开箱阱阀, 抽真空至 10pa 以下, 加热搁板 (约 1.5 小时) 升温至 -2±1℃, 保温至冰晶消失后, 再保温 3 小时。二次干燥: 约 0.5 小时快速将搁板温度升至 15±1℃, 保温 1 小时; 搁板继续升温至 40℃ 左右, 待样品温度升至 35℃ 起计时, 再保温约 5 小时。检查真空度变化情况, 结束整个冻干过程, 全压塞, 出箱。

[0072] 实施例 8

[0073] 阿洛西林钠冻干粉针剂

[0074]	处方	实施例 1 制备的阿洛西林钠	100g
		葡萄糖	15g
		注射用水	加至 3000ml
	制成		200 瓶

[0075] 先加入配液总量的 85% 注射用水于配液罐中, 再加入阿洛西林钠, 搅拌至完全溶解后。加入处方量的葡萄糖, 继续搅拌使溶解成澄明溶液。用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节药液 pH 值至 7.0, 补充注射用水至全量, 混和均匀。加入药用活性炭, 活性炭的量为药液总体积的 0.3%g/ml, 搅拌吸附 30min, 脱炭, 中间体检测合格后, 除菌过滤, 所得滤液分装至注射剂西林瓶中, 半加塞, 放入冻干机中进行冷冻干燥。冷冻干燥分为预冻、一次干燥和二次干燥三个阶段。预冻: 约 1.5 小时将搁板温度降至 -45℃ 左右, 待样品温度达 -35℃ 时, 保温 3 小时, 保温结束后, 设置搁板温度为 -2℃。一次干燥: 将冷凝器温度降至 -50℃ 以下, 打开箱阱阀, 抽真空至 10pa 以下, 加热搁板 (约 1.5 小时) 升温至 -2±1℃, 保温至冰晶消失后, 再保温 3 小时。二次干燥: 约 0.5 小时快速将搁板温度升至 15±1℃, 保温 1 小时; 搁板继续升温至 40℃ 左右, 待样品温度升至 35℃ 起计时, 再保温约 5 小时。检查真空度变化情况, 结束整个冻干过程, 全压塞, 出箱。

[0076] 实验例 1

[0077] 本试验例对实施例 1 ~ 2 所制备的阿洛西林钠中有关物质进行了检测, 本试验按照中国药典 2010 版第二部附录 VIII P 残留溶剂测定法、附录 XIX F 药品杂质分析指导原则进行, 其结果见表 1:

[0078] 表 2 有关物质的检验结果



[0079]

制剂	N, N- 二甲基甲酰胺	乙醇	乙酸乙酯	其它有关物质
实施例 1 产品	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
实施例 2 产品	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定

[0080] 实验例 2

[0081] 引湿性试验 :本试验例考察了本发明提供的阿洛西林钠的吸湿性。

[0082] 本试验例分别在湿度 80% 和 90% 的条件下,各取样品 1g 置于电子天平上,定时记录重量,以检测吸湿程度。

[0083] 表 2 引湿性试验结果

[0084]

	0 小时		2 小时		4 小时		8 小时		16 小时	
	80%	90%	80%	90%	80%	90%	80%	90%	80%	90%
1	1g	1g	1.02g	1.03g	1.04g	1.06g	1.07g	1.08g	1.10g	1.12g
2	1g	1g	1.02g	1.04g	1.04g	1.06g	1.07g	1.09g	1.09g	1.12g
3	1g	1g	1.16g	1.21g	1.26g	1.44g	1.31g	1.49g	1.38g	1.57g
4	1g	1g	1.18g	1.24g	1.35g	1.50g	1.42g	1.59g	1.57g	1.69g

[0085] 其中 :样品 1 为实施例 1 产品 ;

[0086] 样品 2 为实施例 2 产品 ;

[0087] 样品 3 为参照 CN101265265A 实施例 1 制备的阿洛西林钠, HPLC 含量为 99.89% ;

[0088] 样品 4 为市售阿洛西林钠,产自上海雅吉生物科技有限公司, HPLC 含量为 98.65%。

[0089] 上述引湿性试验表明,本发明所制备的阿洛西林钠不易吸湿,稳定性好。

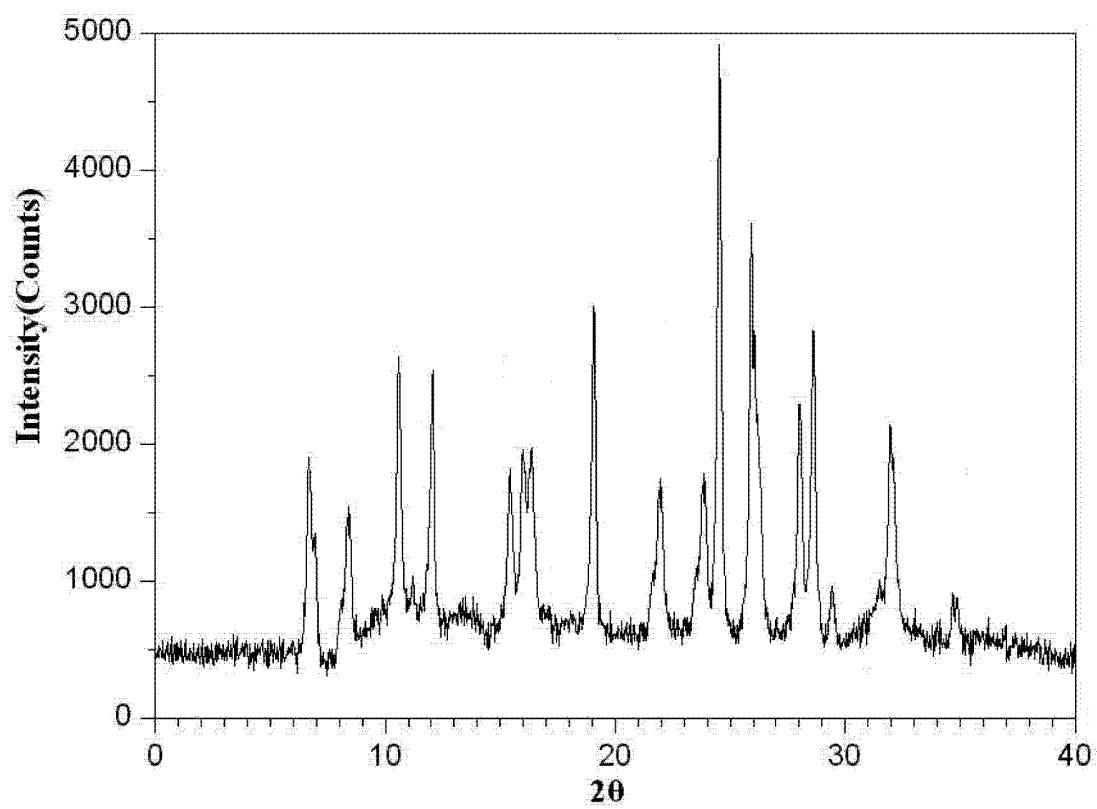


图 1