

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910158242.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 13 日

[11] 公开号 CN 101623259A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

[22] 申请日 2009.7.23

[21] 申请号 200910158242.2

[71] 申请人 海南美大制药有限公司

地址 570125 海南省海口市国家高新区科技
大道裕科大厦 416 房

[72] 发明人 邱 民

权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

阿莫西林脂质体固体制剂及其新应用

[57] 摘要

本发明提供一种阿莫西林脂质体固体制剂及其新应用。通过一定量的蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸胆酸钠、吐温 80 和活性成分阿莫西林的组合,采用薄膜分散技术制成阿莫西林脂质体,然后再和一定的辅料混合制成各种固体制剂,不仅可以同时解决阿莫西林溶出度差和质量稳定性差的问题,提高了制剂药效和生物利用度,还可治疗细菌性肝脓肿,取得良好发明效果。

- 1、 一种阿莫西林脂质体，其特征在于由阿莫西林、蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸钠和吐温 80 制成，并且按重量份计算组分为：阿莫西林 1 份，蛋黄卵磷脂 2~20 份，胆固醇 0.5~10 份，甘氨酸钠 1~10 份，吐温 80 0.5~12 份，通过包括如下步骤的方法制得脂质体：（1）将阿莫西林、蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸钠、吐温 80 溶于溶剂中，混合均匀，除去溶剂后制得磷脂膜；（2）加入缓冲盐溶液使磷脂膜完全水化，成脂质体混悬液；（3）将混悬液冷冻干燥或喷雾干燥后得阿莫西林脂质体。
- 2、 根据权利要求 1 所述的阿莫西林脂质体，其特征在于按重量份计算组分为：阿莫西林 1 份，蛋黄卵磷脂 3~8 份，胆固醇 1~6 份，甘氨酸钠 2~4 份，吐温 80 0.5~5 份。
- 3、 根据权利要求 1-2 所述的阿莫西林脂质体，其中所述的缓冲盐溶液为 pH 值 4.5~6.0 的药学上可接受的缓冲盐溶液，例如缓冲盐溶液选自磷酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液中的一种或几种；优选加入所述的缓冲盐溶液为 16~40 重量份。
- 4、 根据权利要求 1-3 所述的阿莫西林脂质体，其中所述的溶剂为有机溶剂，例如选自乙醇、甲醇、叔丁醇、正丁醇、异丙醇、丙酮、乙醚、苯甲醇、正己烷中的一种或几种，优选溶剂为异丙醇。
- 5、 根据权利要求 1-4 所述的阿莫西林脂质体，其中，加入缓冲盐溶液使磷脂膜完全水化，再用组织捣碎机匀质乳化，成脂质体混悬液。
- 6、 一种阿莫西林固体制剂，其特征在于由权利要求 1-5 任一项所述的阿莫西林脂质体和药学上可接受的其他辅料组成；优选所述的阿莫西林固体制剂为颗粒剂、片剂、胶囊剂、分散片或者干混悬剂。
- 7、 根据权利要求 6 所述的阿莫西林固体制剂，其特征在于所述的固体制剂是由按重量份的下述组分制成：阿莫西林脂质体 1 份，填充剂 3~15 份，崩解剂 0.2~2 份，粘合剂 0.1~0.5 份，矫味剂 0~5 份，芳香剂 0~0.5 份，润滑剂 0.05~0.3 份。

- 8、 根据权利要求7所述的阿莫西林固体制剂，其中：所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、山梨醇、甘露醇、糊精、硫酸钙、磷酸氢钙中的一种或几种；或者所述的崩解剂选自羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、干淀粉中的一种或几种；或者所述的粘合剂选自聚维酮 K30、羟丙甲纤维素、淀粉浆、羧甲基纤维素钠、糖浆中的一种或几种；或者所述的矫味剂选自蔗糖、阿斯帕坦、糖精钠、甜菊素中的一种或几种；或者所述的芳香剂选自橘子香精、草莓香精、巧克力香精、薄荷香精、牛奶香精中的一种或几种；或者所述的润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、胶性二氧化硅、PEG6000、十二烷基硫酸钠等中的一种或几种。
- 9、 一种制备权利要求6—8所述的阿莫西林固体制剂的方法，其包括如下步骤：（1）将阿莫西林脂质体粉碎，过80目筛，备用；（2）将填充剂、崩解剂、矫味剂粉碎，过80目筛，混合，备用；（3）将上述原辅料混合均匀，加入粘合剂、芳香剂制软材，过筛制粒，烘干，加入润滑剂混合均匀，整粒；（4）将干燥的颗粒进行分装或压片，制得阿莫西林固体制剂。
- 10、 根据权利要求6—8所述的阿莫西林固体制剂在制备用于治疗细菌性肝脓肿药物中的应用。

阿莫西林脂质体固体制剂及其新应用

技术领域

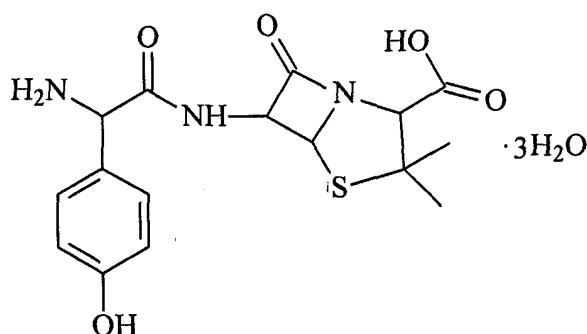
本发明涉及一种阿莫西林脂质体及其制备方法，特别涉及一种阿莫西林脂质体固体制剂及其制备方法，以及所述固体制剂在治疗细菌性肝脓肿中的新应用。

背景技术

细菌性肝脓肿是临床上常见的急重症感染性疾病，其主要的致病菌是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌属、金黄色葡萄球菌、厌氧菌，约 20% 的病例是混合性感染。

肝脏与胆道相通并借此与肠道相通，肝脏接受肝动脉、门静脉的双重血液供血，由于这些解剖特点，肝脏受细菌感染的机会增多，引起肝脓肿的细菌来源主要是：（1）经胆道系统肠腔细菌逆行感染。资料表明，经胆道逆行感染约占 40%~60%，患有胆道疾病时，（包括肝内外胆管结石、胆道蛔虫、胆道肿瘤和胆道手术、胆道炎症等），肝脏感染机会明显增加。（2）经门静脉使腹腔内的感染（阑尾炎、盆腔炎）播散至肝脏引起肝脓肿，这曾是肝脓肿的主要原因。现经门静脉血行感染的机会已很少，另外还有外伤后继发肝脓肿及隐源性肝脓肿，一些学者认为隐源性肝脓肿发病率有增加趋势，有的高达 45%，常伴有免疫功能低下和代谢性疾病，台湾学者观察到肝源性肝脓肿及门静脉性肝脓肿的致病菌以大肠埃希菌和克雷伯菌属为主，隐源性肝脓肿的致病菌以克雷伯菌属和肠球菌属为主，其总结 1990—1996 年 182 例细菌性肝脓肿，其中 160 例的致病菌是克雷伯菌属，这些患者均合并糖尿病但无胆道疾病。

阿莫西林，其化学名称为：(2S,5R,6R) -3,3-二甲基-6-[(R) - (-) -2-氨基-2- (4-羟基苯基) 乙酰氨基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-甲酸三水合物，分子式： $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ ，分子量：419.46，结构式为：



阿莫西林为青霉素类抗生素，对肺炎链球菌、溶血性链球菌等链球菌属、不产青霉素酶葡萄球菌、粪肠球菌等需氧革兰阳性球菌，大肠埃希菌、奇异变形杆菌、沙门菌属、流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌等需氧革兰阴性菌的不产 β 内酰胺酶菌株及幽门螺杆菌具有良好的抗菌活性。阿莫西林通过抑制细菌细胞壁合成而发挥杀菌作用，可使细菌迅速成为球状体而溶解、破裂。

阿莫西林在水中微溶，在乙醇中几乎不溶，其固体制剂的溶出度较差，质量稳定性也很差，不能达到有效期的质量要求。一种溶出度好、稳定性好、副作用小的阿莫西林固体制剂，逐渐成为现在研究的热点问题。

中国专利 CN1839832A 公开了一种阿莫西林药物组合物及其制备方法，由阿莫西林、抗坏血酸、乙二胺四乙酸二钠盐组成，各组分的重量比为阿莫西林：抗坏血酸：乙二胺四乙酸二钠盐=1：0.002：0.001~1：0.1：0.05。制备方法为：称取一定量的阿莫西林，加入重量为 1/500~1/10 的抗坏血酸，1/1000~1/20 的乙二胺四乙酸二钠盐和 1/4~3/2 的辅料；采用等量递增稀释法将上述组分混合均匀，过 80 目筛；在 15℃~30℃ 的温度下干法制粒；粉碎过 100 目筛。该方法制备的制剂质量稳定性有一定提高，但并没有改善溶出度差的缺点。

中国专利 CN101390837A 公开了一种阿莫西林颗粒剂及其生产方法，中国专利 CN101390846A 公开了一种阿莫西林胶囊剂及其生产方法，上述两个专利均采用微粉化技术将原料阿莫西林进行超微粉碎，制得粒径为 500~1000 目的细粉，再和其他辅料混合制备相应的制剂。该专利制备的制剂溶出度有一定提高，但没有改善质量稳定性差的缺点。

本发明人经过长期认真的研究，意想不到的发现将靶向给药系统的一种新剂型脂质体应用于含有阿莫西林的固体制剂中，不仅可以同时解决阿莫西林溶出度差和质量稳定性差的问题，提高了制剂药效和生物利用度，还可治疗细菌

性肝脓肿，从而完成了本发明。

发明内容

本发明的目的在于提供一种阿莫西林脂质体固体制剂，具体地说，通过一定含量的蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸钠、吐温 80 和活性成分阿莫西林的组合，采用薄膜分散技术制成阿莫西林脂质体，然后再和一定的辅料混合制成各种固体制剂，很好地解决了溶出度差和质量稳定性差的问题，提高了制剂的药效和生物利用度，获得了令人满意的技术效果。

本发明解决的技术方案如下：

本发明提供一种阿莫西林脂质体，由阿莫西林、蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸钠和吐温 80 制成，并且按重量份计算组分为：阿莫西林 1 份，蛋黄卵磷脂 2~20 份，胆固醇 0.5~10 份，甘氨酸钠 1~10 份，吐温 80 0.5~12 份，其通过包括如下步骤的方法制得脂质体：（1）将阿莫西林、蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸钠、吐温 80 溶于溶剂中，混合均匀，除去溶剂后制得磷脂膜；（2）加入缓冲盐溶液使磷脂膜完全水化，成脂质体混悬液；（3）将混悬液冷冻干燥或喷雾干燥后得阿莫西林脂质体。

作为本发明一优选实施方案，上述所述的阿莫西林脂质体，按重量份计算组分为：阿莫西林 1 份，蛋黄卵磷脂 3~8 份，胆固醇 1~6 份，甘氨酸钠 2~4 份，吐温 80 0.5~5 份。

其中，上述所述的缓冲盐溶液为 pH 值 4.5~6.0 的药学上可接受的缓冲盐溶液，例如缓冲盐溶液选自磷酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液中的一种或几种；优选加入所述的缓冲盐溶液为 16~40 重量份。

本发明上述所述的阿莫西林脂质体，其中所述的溶剂，可以为有机溶剂，例如选自乙醇、甲醇、叔丁醇、正丁醇、异丙醇、丙酮、乙醚、苯甲醇、正己烷中的一种或几种，优选所述的溶剂为异丙醇。

上述所述的阿莫西林脂质体，其中，加入缓冲盐溶液使磷脂膜完全水化，再用组织捣碎机匀质乳化，成脂质体混悬液。

作为本发明最优选实施方式之一，上述所述的阿莫西林脂质体，是通过包括如下步骤的方法制成的：（1）将阿莫西林、蛋黄卵磷脂、胆固醇、甘氨酸

钠、吐温 80 溶于异丙醇中，混合均匀，于旋转薄膜蒸发器上减压除去异丙醇，制得磷脂膜；（2）加入缓冲盐溶液使磷脂膜完全水化，再用组织捣碎机匀质乳化，制得脂质体混悬液；（3）将混悬液冷冻干燥或喷雾干燥，即得阿莫西林脂质体。

本发明解决的技术方案还包括：

一种阿莫西林固体制剂，由上述所述的阿莫西林脂质体和药学上可接受的其他辅料组成，例如可以为颗粒剂、片剂、胶囊剂、分散片、干混悬剂等固体制剂。

本发明上述所述的阿莫西林固体制剂，其中所述的辅料没有特别限制，可以为药剂学中常用的固体制剂的药剂辅料，具体由按重量份的下述组分制成：阿莫西林脂质体 1 份，填充剂 3~15 份，崩解剂 0.2~2 份，粘合剂 0.1~0.5 份，矫味剂 0~5 份，芳香剂 0~0.5 份，润滑剂 0.05~0.3 份。

作为优选，其中：

所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、山梨醇、甘露醇、糊精、硫酸钙、磷酸氢钙中的一种或几种；

所述的崩解剂选自羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、干淀粉中的一种或几种；

所述的粘合剂选自聚维酮 K30、羟丙甲纤维素、淀粉浆、羧甲基纤维素钠、糖浆中的一种或几种；

所述的矫味剂选自蔗糖、阿斯帕坦、糖精钠、甜菊素中的一种或几种；

所述的芳香剂选自橘子香精、草莓香精、巧克力香精、薄荷香精、牛奶香精中的一种或几种；

所述的润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、胶性二氧化硅、PEG6000、十二烷基硫酸钠等中的一种或几种。

进一步地，本发明还提供上述所述的阿莫西林固体制剂的制备方法，其包括如下步骤：

- （1）将阿莫西林脂质体粉碎，过 80 目筛，备用；
- （2）将填充剂、崩解剂、矫味剂粉碎，过 80 目筛，混合，备用；
- （3）将上述原辅料混合均匀，加入粘合剂、芳香剂制软材，过筛制粒，烘干，

加入润滑剂混合均匀，整粒；

(4) 将干燥的颗粒进行分装或压片，制得阿莫西林固体制剂。

本发明还提供了阿莫西林固体制剂在治疗细菌性肝脓肿中的应用。

本发明通过特定的辅料以及原辅料配比，制得阿莫西林脂质体，本发明提供的阿莫西林脂质体以及阿莫西林固体制剂，与现有技术相比，具有意想不到的效果，主要优点如下：

(1) 本发明通过将阿莫西林与合适辅料和合适的原辅料配比，制成阿莫西林脂质体后再与常规药用辅料制成固体制剂，能同时解决阿莫西林稳定性差和溶出度差的问题，提高了制剂的药效和生物利用度，保证了产品质量；

(2) 所用的蛋黄卵磷脂、胆固醇、吐温 80 和甘氨酸胆酸钠在体内降解、无毒性和无免疫原性，而且可以提高药物治疗指数、降低药物毒性和减少药物副作用；

(3) 生产工艺简单，成本低，可以工业化规模生产。

本发明提供的阿莫西林脂质体固体制剂，进行稳定性试验考察，在高温 40℃、相对湿度 75%±5%条件下加速试验 6 个月，各项检测指标没有明显变化。

本发明提供的阿莫西林脂质体固体制剂，进行急性毒性试验、异常毒性试验和热源检查，均符合规定，安全性得到证明。

具体实施方式

以下通过实施例进一步说明本发明，但不应理解为对本发明的限制。

实施例 1 阿莫西林脂质体的制备

处方：	阿莫西林	125g
	蛋黄卵磷脂	375g
	胆固醇	125g
	甘氨酸胆酸钠	250g
	吐温 80	62.5g

制备工艺

(1) 将 125g 阿莫西林、375g 蛋黄卵磷脂、125g 胆固醇、250g 甘氨酸胆酸钠和 62.5g 吐温 80 溶于 4000ml 异丙醇中，混合均匀，于旋转薄膜蒸发器上减压除去异丙醇，制得磷脂膜；

(2) 加入 pH=4.5 醋酸-醋酸钠缓冲液 2000ml, 振摇, 搅拌使磷脂膜完全水化, 再用组织捣碎机高速匀质乳化 20min, 转速 15000r/min, 制得脂质体混悬液;

(3) 将混悬液冷冻干燥, 制得阿莫西林脂质体。

对比例 1 阿莫西林脂质体的制备

处方:	阿莫西林	125g
	蛋黄卵磷脂	240g
	胆固醇	60g
	甘氨酸胆酸钠	120g
	吐温 80	60g

制备工艺同实施例 1, 选取本发明组分优选范围外的重量份组成, 制得阿莫西林脂质体。

实施例 2 阿莫西林脂质体的制备

处方:	阿莫西林	250g
	蛋黄卵磷脂	2000g
	胆固醇	1500g
	甘氨酸胆酸钠	1000g
	吐温 80	1250g

制备工艺

(1) 将 250g 阿莫西林、2000g 蛋黄卵磷脂、1500g 胆固醇、1000g 甘氨酸胆酸钠和 1250g 吐温 80 溶于 18000ml 异丙醇中, 混合均匀, 于旋转薄膜蒸发器上减压除去异丙醇, 制得磷脂膜;

(2) 加入 pH=6.0 枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液 10000ml, 振摇, 搅拌使磷脂膜完全水化, 再用组织捣碎机高速匀质乳化 10min, 转速 13000r/min, 制得脂质体混悬液;

(3) 将混悬液喷雾干燥, 制得阿莫西林脂质体。

对比例 2 阿莫西林脂质体的制备 (制备工艺不同)

处方:	阿莫西林	250g
	蛋黄卵磷脂	2000g

胆固醇	1500g
甘氨酸胆酸钠	1000g
吐温 80	1250g

制备工艺

(1) 将 2000g 蛋黄卵磷脂、1500g 胆固醇、1000g 甘氨酸胆酸钠溶于 12000ml 异丙醇中；

(2) 将 250g 阿莫西林和 1250g 吐温 80 溶于 pH=6.0 枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液 8000ml；

(3) 将二者混合，搅拌，形成 W/O 型乳剂，加热搅拌蒸发，当混合物达到粘稠状态时，再加入 pH=6.0 枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液 2000ml，继续加热搅拌蒸发除去异丙醇，超声 15min，转移至组织捣碎机中振摇，高速匀质乳化 10min，转速 13000r/min，制得脂质体混悬液；

(3) 将混悬液喷雾干燥，制得阿莫西林脂质体。

实施例 3 阿莫西林脂质体的制备

处方：	阿莫西林	125g
	蛋黄卵磷脂	625g
	胆固醇	500g
	甘氨酸胆酸钠	375g
	吐温 80	250g

制备工艺

(1) 将 125g 阿莫西林、620g 蛋黄卵磷脂、500g 胆固醇、375g 甘氨酸胆酸钠和 250g 吐温 80 溶于 7500ml 异丙醇中，混合均匀，于旋转薄膜蒸发器上减压除去异丙醇，制得磷脂膜；

(2) 加入 pH=5.2 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲液 3000ml，振摇，搅拌使磷脂膜完全水化，再用组织捣碎机高速匀质乳化 20min，转速 12000r/min，制得脂质体混悬液；

(3) 将混悬液喷雾干燥，制得阿莫西林脂质体。

实施例 4 阿莫西林颗粒的制备

阿莫西林脂质体（以阿莫西林计）	12.5g
淀粉	80g
糊精	30g
蔗糖	55g
阿斯帕坦	1.25g
聚维酮 K30	2.5g
草莓香精	2.0g

制备工艺

- （1）将含 12.5g 阿莫西林的脂质体粉碎，过 80 目筛，备用；
- （2）称取 80g 淀粉、30g 糊精、55g 蔗糖和 1.25g 阿斯帕坦，过 80 目筛，混合，备用；
- （3）将上述原辅料混合均匀，加入 5%聚维酮 K₃₀80%乙醇溶液 50ml 和 2.0g 草莓香精制软材，过 20 目筛制粒，60℃烘干，18 目筛整粒，得阿莫西林颗粒；
- （4）将干燥的颗粒分装，制得阿莫西林颗粒剂。

实施例 5 阿莫西林片的制备

阿莫西林脂质体（以阿莫西林计）	12.5g
淀粉	45g
微晶纤维素	52g
低取代羟丙纤维素	8g
羟丙甲纤维素	1g
硬脂酸镁	1.4g
滑石粉	2.8g

制备工艺

- （1）将含 12.5g 阿莫西林的脂质体粉碎，过 80 目筛，备用；
- （2）称取 45g 淀粉、52g 微晶纤维素、8g 低取代羟丙纤维素，过 80 目筛，混合，备用；
- （3）将上述原辅料混合均匀，加入 2%羟丙甲纤维素 50%乙醇溶液 50ml 制软

材，过 20 目筛制粒，55℃烘干，加入 1.4g 硬脂酸镁和 2.8g 滑石粉混合均匀，18 目筛整粒，得阿莫西林颗粒；

(4) 将干燥的颗粒压片，制得阿莫西林片。

实施例 6 阿莫西林分散片的制备

阿莫西林脂质体（以阿莫西林计）	12.5g
甘露醇	50g
乳糖	48g
羧甲淀粉钠	12g
交联聚维酮	10g
聚维酮 K30	2g
阿斯帕坦	3.2g
硬脂酸镁	1.5g

制备工艺

(1) 将含 12.5g 阿莫西林的脂质体粉碎，过 80 目筛，备用；

(2) 称取 50g 甘露醇、48g 乳糖、12g 羧甲淀粉钠、10g 交联聚维酮和 3.2g 阿斯帕坦，过 80 目筛，混合，备用；

(3) 将上述原辅料混合均匀，加入 5%聚维酮 K₃₀80%乙醇溶液制软材，过 20 目筛制粒，55℃烘干，加入 1.5g 硬脂酸镁混合均匀，18 目筛整粒，得阿莫西林颗粒；

(4) 将干燥的颗粒压片，制得阿莫西林分散片。

实施例 7 阿莫西林胶囊的制备

阿莫西林脂质体（以阿莫西林计）	12.5g
淀粉	46g
微晶纤维素	55g
聚维酮 K30	1.5g
硬脂酸镁	1.4g

制备工艺

- (1) 将含 12.5g 阿莫西林的脂质体粉碎，过 80 目筛，备用；
- (2) 称取 46g 淀粉、55g 微晶纤维素，过 80 目筛，混合，备用；
- (3) 将上述原辅料混合均匀，加入 3%聚维酮 K₃₀60%乙醇溶液制软材，过 20 目筛制粒，60℃烘干，加入 1.4g 硬脂酸镁混合均匀，18 目筛整粒，得阿莫西林颗粒；
- (4) 将干燥的颗粒分装，制得阿莫西林胶囊。

试验例 1 包封率的测定

取实施例 1-3 和对比例 1-2 制备的脂质体制剂，高效液相色谱法检测阿莫西林的总含量为 M，选用柱色谱法分离脂质体。

取 1.5g 葡聚糖凝胶 G-50，用 pH6.8 磷酸盐缓冲液浸泡溶胀 12h 以上，装入层析柱内（200×10mm），用上述磷酸盐缓冲液冲洗平衡，分别取实施例 1-3 和对比例 1-2 得到的阿莫西林脂质体加水溶解，制成每 1ml 含有阿莫西林约 0.5mg 的溶液，分别取溶液 1.5ml 加入层析柱顶部，用磷酸盐缓冲液 50ml 洗脱，流速 1.2ml/min，收集的洗脱液加入破膜剂（乙醇：苯甲醇=6：1）50ml，混匀，高效液相色谱法检测阿莫西林的含量 M₁。

包封率%=M₁/M×100%.

表 1 包封率测定结果

实施例	实施例 1	对比例 1	实施例 2	对比例 2	实施例 3
包封率	88.4%	60.5%	87.0%	59.1%	96.9%

由以上结果可知，本发明制得的脂质体包封率很高，基本符合实际生产要求；而本发明范围外处方配比的对比比例和不同制备工艺的对比比例制得的脂质体包封率很低，和实施例相比有明显的差距，不适合生产要求。

试验例 2 粒径的检测

取实施例 1-3 和对比例 1-2 制备的脂质体，采用显微图像分析仪测定脂质体的粒径分布，结果如表 2：

表 2 粒径检测结果

实施例	实施例 1	对比例 1	实施例 2	对比例 2	实施例 3
-----	-------	-------	-------	-------	-------

平均粒径	150±10nm	480±10nm	160±10nm	550±10nm	130±10nm
外观	球状, 均匀	不均匀, 大小不一	椭圆状, 均匀	不均匀, 大小不一	球状, 均匀

由以上结果可知, 实施例 1-3 制得的脂质体显球状、椭圆状, 粒径均匀, 范围为 100-200nm; 对比例 1-2 制得的脂质体形状不定, 大小不一, 粒径不均匀, 范围为 400-800nm。

试验例 3 稳定性试验

取实施例 4-7 制得的阿莫西林脂质体制剂和上市制剂阿莫西林片(华北制药集团制剂有限公司生产, 批号 20081022), 在高温 40℃、相对湿度 75%±5% 条件下 6 个月, 进行加速试验考察, 比较溶出度和稳定性, 结果如下:

表 3 加速试验考察

时间	样品	性状	溶出度 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)
0 月	实施例 4	内容物白色颗粒	92.7	99.8	3.05
	实施例 5	白色片	95.8	99.6	2.98
	实施例 6	白色片	93.6	100.4	3.04
	实施例 7	内容物白色颗粒	93.9	98.9	3.06
	上市制剂	白色片	81.4	99.7	4.22
1 月	实施例 4	内容物白色颗粒	92.2	99.8	3.05
	实施例 5	白色片	95.0	99.5	2.98
	实施例 6	白色片	93.1	100.3	3.05
	实施例 7	内容物白色颗粒	94.0	98.9	3.07
	上市制剂	白色片	82.2	99.1	4.36
2 月	实施例 4	内容物白色颗粒	91.8	99.7	3.06
	实施例 5	白色片	93.6	99.5	2.98
	实施例 6	白色片	94.4	100.3	3.05
	实施例 7	内容物白色颗粒	93.4	98.8	3.08

	上市制剂	白色片	79.6	98.2	4.48
3 月	实施例 4	内容物白色颗粒	93.9	99.6	3.08
	实施例 5	白色片	96.0	99.5	3.00
	实施例 6	白色片	95.5	100.1	3.05
	实施例 7	内容物白色颗粒	94.7	98.6	3.08
	上市制剂	白色片	78.3	97.4	4.56
6 月	实施例 4	内容物白色颗粒	94.5	99.5	3.09
	实施例 5	白色片	95.4	99.3	3.02
	实施例 6	白色片	93.3	100.0	3.06
	实施例 7	内容物白色颗粒	97.1	98.5	3.09
	上市制剂	白色片	76.6	95.0	4.97

由以上结果可知, 本发明实施例 4-7 的样品溶出度都在 90%以上, 远远高于上市片剂的 81%左右, 说明本发明制得的阿莫西林脂质体提高了其溶解性, 从而相应的提高了生物利用度。加速试验 6 个月以后, 本发明实施例 4-7 的样品溶出度、含量和有关物质没有发生明显变化, 而上市制剂含量和溶出度下降较大, 有关物质升高明显, 说明本发明制得的阿莫西林脂质体提高了其制剂的稳定性。

试验例 4 临床试验

1、诊断标准

(1) 发热。(2)右上腹痛、恶心、乏力、食欲差。(3) 肝区叩痛。(4) 末梢血像增高 $>10 \times 10^9/L$ 。(5)肝功能异常。(6) B 超或 CT 检查肝脏内有液性或未完全液化的占位病变灶。

以上任何 1 项加第 6 项, 并除外肝癌及非感染性疾病。入选的 182 例患者均符合以上要求被诊断为细菌性肝脓肿, 随机分为 3 组: 观察组 61 人, 男 38 例, 女 23 例, 平均年龄 57.3 ± 3.5 岁; 对照组 60 人, 男 35 例, 女 25 例, 平均年龄 52.5 ± 2.9 岁; 上市样品组 61 人, 男 39 例, 女 22 例, 平均年龄 54.6 ± 5.6 岁, 三组在年龄、性别、疾病类型和病情等方面均具有可比性。

2、治疗方法

观察组给予本发明实施例 4 制备的阿莫西林脂质体颗粒剂每次 0.5g，每日两次；对照组静滴氨苄青霉素 2.5g，每日两次；上市样品组给予华北制药集团制剂有限公司生产阿莫西林片（批号 20081022），一次 0.5g，每日两次，疗程均为十天。

3、观察指标

- ①体温变化；②消化道症状：右上腹痛、恶心、食欲情况；③肝区叩痛；④末梢血象；⑤肝功能；⑥肝脏 B 超或 CT 影响变化；⑦药物不良反应。

4、疗效评价

临床疗效评价标准按卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》分痊愈、显效、进步及无效 4 级评定。痊愈：症状、体征，实验室指标及肝脏影像恢复正常；显效：病情明显好转，但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常；进步：病情有所好转，但不明显；无效：用药 10 天后病情无减轻。痊愈及显效合计为有效。

5、 临床试验结果

（1）、临床疗效 三组肝脓肿患者经过一个疗程的治疗后结果见表 4，其中观察组痊愈 35 人，总有效率为 86.88%；对照组痊愈为 20 人，总有效率为 63.33%；上市样品组痊愈 30 人，总有效率为 73.33%。观察组与对照组相比痊愈率与总有效率均具有明显的显著性， $P<0.05$ ；同时观察组与上市样品组相比较，在痊愈率与总有效率上也具有显著性， $P<0.05$ 。

表 4 三组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	总有效率
观察组	61	35 ^{★△}	18	6	2	86.88% ^{★△}
对照组	60	20	18	15	7	63.33%
上市样品组	61	30 [★]	15	12	4	73.77% [★]

注：与对照组相比：★ $P<0.05$ ；与上市样相比：△ $P<0.05$ 。

（2）、细菌学检查结果 观察组 61 例中，治疗前细菌培养阳性有 46 例，其中培养出大肠杆菌 30 例，金黄色葡萄球菌 16 例，用药后 40 例细菌培养转阴，6 例仍阳性，但临床症状及体征明显好转；对照组细菌培养阳性有 41 例，其中培养出大肠杆菌 28 例，金黄色葡萄球菌 13 例，用药后 29 例细菌培养转阴，

11 例仍阳性；上市样品组细菌培养阳性有 43 例，其中培养出大肠杆菌 34 例，金黄色葡萄球菌 9 例，用药后 35 例细菌培养转阴，8 例仍阳性。三组细菌清除率分别为 86.96%，73.17%，81.39%。

(3)、不良反应 观察组 61 例病人中，用药前后血、尿常规，肝、肾功能均无变化，无不适症状。对照组 5 例出现腹泻，停药后消失。

综上所述，本发明制备的阿莫西林脂质体固体制剂治疗细菌性肝脓肿过程中疗效确切，不良反应少，较现有技术产品有更好的效果。