



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101810610 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 201010149015.6

(22) 申请日 2010.04.19

(71) 申请人 海南美兰史克制药有限公司

地址 570216 海南省海口市南海大道 168 号
海口保税区 6 号路

(72) 发明人 杨明贵

(51) Int. Cl.

A61K 31/431 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质
体注射剂

(57) 摘要

本发明提供一种阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,由阿莫西林钠、氟氯西林钠、脂质体载体、冻干支持剂和任选存在的防腐剂组成,其中所述的脂质体载体为大豆卵磷脂和胆固醇。本发明的脂质体注射剂具有良好的制剂稳定性,冻干过程中脂质体不会因脱水、融合、冰晶生成等发生破裂,水化复溶后,脂质体同样保持良好的包封率。

1. 一种阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,由阿莫西林钠、氟氯西林钠、脂质体载体、冻干支持剂和任选存在的防腐剂组成,其中所述的脂质体载体为大豆卵磷脂和胆固醇。

2. 根据权利要求1所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其特征在于阿莫西林钠和氟氯西林钠是重量比1:1的无菌混合物。

3. 根据权利要求1-2任一所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其特征在于各组分重量份数为:阿莫西林钠1份,氟氯西林钠1份,大豆卵磷脂2-10份,胆固醇0.5-6份,冻干支持剂2~20份,防腐剂0~2份。

4. 根据权利要求3所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其特征在于各组分重量份数为:阿莫西林钠1份,氟氯西林钠1份,大豆卵磷脂4-6份,胆固醇0.8-1.5份,冻干支持剂5~10份,防腐剂0~0.7份。

5. 根据权利要求1-4任一所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其中所述的冻干支持剂选自氯化钠、甘露醇、葡萄糖、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、甘氨酸、山梨醇、海藻糖、右旋糖苷中的一种或多种,优选为葡萄糖和甘露醇的重量比1:1的混合物。

6. 根据权利要求1-5任一所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其中所述的防腐剂选自苯酚、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸、苯甲酸钠、溴烷胺中的一种或多种,优选为苯甲酸钠。

7. 一种制备权利要求1-6任一所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂的方法,具体步骤包括:

(1) 将大豆卵磷脂和胆固醇溶解于有机溶剂中,置于旋转薄膜蒸发仪上减压除尽有机溶剂,获得了磷脂膜,加入缓冲盐溶液搅拌溶解,获得空白脂质体溶液;

(2) 将阿莫西林钠和氟氯西林钠溶解于注射用水中,与所制得的空白脂质体溶液混合均匀,保温50~70℃状态下超声处理40-60分钟,再加入冻干支持剂、防腐剂充分溶解后,过滤;

(3) 将上述步骤(2)所得溶液进行喷雾干燥,无菌条件下进行分装,制得阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂。

8. 根据权利要求7所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂的制备方法,其特征在于所述的有机溶剂选自乙醇、异丙醇、甲醇、丁酮、丙酮、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷或甲酸乙酯中的一种或几种,优选为体积比为3:1的异丙醇和乙醇的混合溶剂。

9. 根据权利要求7所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂的制备方法,其特征在于其中所述的缓冲盐溶液可以为磷酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液中的一种,优选为pH值为5.6的枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液。

一种阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗生素脂质体制剂,具体地说涉及一种阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂及其制法,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 阿莫西林钠氟氯西林钠为按 1 : 1 比例组成的复合抗生素。阿莫西林为半合成的广谱青霉素,属氨基青霉素类,对革兰阴性和阳性菌均有杀菌作用,其特点是广谱,不耐青霉素酶。氟氯西林为半合成的异恶唑类青霉素,其特点是不易被青霉素酶所破坏,对产青霉素酶的耐药金黄色葡萄球菌有杀菌作用。主要用于耐青霉素葡萄球菌感染,但革兰阴性菌对氟氯西林耐药。两者的抗菌作用机制与青霉素相同,均是通过与细菌青霉素结合蛋白(PBPs)结合,干扰细菌细胞壁的合成而起抗菌作用。阿莫西林钠和氟氯西林钠联合后,可起到对葡萄球菌产酶菌株和某些革兰阴性菌敏感菌株的抗菌作用。适用于敏感菌引起的呼吸道感染、消化道感染、泌尿道感染、皮肤软组织感染、骨和关节感染、口腔及耳鼻喉感染等。

[0003] 阿莫西林钠氟氯西林钠复方制剂目前国内已有销售,均为无菌粉末直接分装制得,其存在一个共同的缺陷就是制剂稳定差,不能满足有效期的质量要求。专利文献CN101474176A披露了一种氟氯西林钠阿莫西林钠药物组合物,包括阿莫西林钠和氟氯西林钠,二者重量分数比为 5-1 : 1-10,在无菌条件下直接分装制得。该方法只是简单的将二者混合分装,并没有对活性成分阿莫西林钠和氟氯西林钠进行相应的保护,导致产品稳定性差,严重影响了临床疗效。

发明内容

[0004] 普通工艺所制备的该注射剂,物理和化学稳定性差,长期存放药品质量会下降而且还会生成一些杂质,带来毒副作用,给临床使用留下了隐患。如果能够筛选一些特定辅料和制备工艺,增加本品的稳定性,将会给临床使用带来很大的安全性。本着此意,本发明人通过查阅大量的文献资料和进行艰苦的试验筛选论证,最终完成了本发明。

[0005] 制备脂质体注射剂常用的膜材料为磷脂和附加剂,其中磷脂通常可选用天然磷脂和合成磷脂,所述天然磷脂为蛋黄卵磷脂、氢化蛋黄磷脂、蛋黄磷脂酰甘油、蛋黄磷脂酰丝氨酸、蛋黄磷脂酰肌醇、大豆卵磷脂、氢化大豆磷脂、大豆磷脂酰甘油、大豆磷脂酰丝氨酸、大豆磷脂酰肌醇中的一种或几种;所述合成磷脂为二油酰磷脂酰胆碱、二硬脂酸磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰甘油、二硬脂酸磷脂酰甘油、二棕榈酰磷脂酰甘油、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二月桂酰磷脂酰甘油中的一种或几种。常用附加剂的膜材料有胆固醇、十八胺、磷脂酸。用于制备脂质体注射剂的膜材料还有磷脂酰乙醇胺、胆固醇乙脂、谷载醇、牛胆酸钠、磷脂酰丝氨酸、硬脂酰胺、单硬脂酰磷脂酸、单硬脂酰磷脂酰乙醇胺、二鲸蜡基磷酸盐(DCP)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、单棕榈酰磷脂酰乙醇胺、二豆蔻酰磷脂酰乙醇胺。附加剂一般用来调节膜结构,改变荷电性质,如胆固醇能使脂质体双分子层膜固化,从而减少自由基的生成,降低了氧化水平,

使脂质体稳定性显著增强。

[0006] 不受理论限制,本发明人出乎意料地发现了将大豆卵磷脂、胆固醇两种材料进行组合,具有意想不到的效果,从而获得了稳定性优良的脂质体,其具有良好的制剂稳定性,冻干过程中脂质体不会因脱水、融合、冰晶生成等发生破裂,水化复溶后,脂质体同样保持良好的包封率。

[0007] 本发明技术方案如下:

[0008] 一种阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,由阿莫西林钠、氟氯西林钠、脂质体载体、冻干支持剂和任选存在的防腐剂组成,其中所述的脂质体载体为大豆卵磷脂和胆固醇。

[0009] 本发明所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其中阿莫西林钠和氟氯西林钠是重量比 1 : 1 的无菌混合物。

[0010] 本发明所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,各组分重量份数为:阿莫西林钠 1 份,氟氯西林钠 1 份,大豆卵磷脂 2-10 份,胆固醇 0.5-6 份,冻干支持剂 2 ~ 20 份,防腐剂 0 ~ 2 份。

[0011] 作为本发明一优选实施方案,上述各组分重量份数为:阿莫西林钠 1 份,氟氯西林钠 1 份,大豆卵磷脂 4-6 份,胆固醇 0.8-1.5 份,冻干支持剂 5 ~ 10 份,防腐剂 0 ~ 0.7 份。

[0012] 上述所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其中所述的冻干支持剂选自氯化钠、甘露醇、葡萄糖、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、甘氨酸、山梨醇、海藻糖、右旋糖苷中的一种或多种,优选为葡萄糖和甘露醇的重量比 1 : 1 的混合物。

[0013] 上述所述的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,其中所述的防腐剂选自苯酚、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸、苯甲酸钠、溴烷胺中的一种或多种,优选为苯甲酸钠。

[0014] 本发明还提供了一种制备阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂的方法,具体步骤包括:

[0015] (1) 将大豆卵磷脂和胆固醇溶解于有机溶剂中,置于旋转薄膜蒸发仪上减压除尽有机溶剂,获得了磷脂膜,加入缓冲盐溶液搅拌溶解,获得空白脂质体溶液;

[0016] (2) 将阿莫西林钠和氟氯西林钠溶解于注射用水中,与所制得的空白脂质体溶液混合均匀,保温 50 ~ 70℃ 状态下超声处理 40-60 分钟,再加入冻干支持剂、防腐剂充分溶解后,过滤;

[0017] (3) 将上述步骤 (2) 所得溶液进行喷雾干燥,无菌条件下进行分装,制得阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂。

[0018] 上述所述的制备方法中,有机溶剂选自乙醇、异丙醇、甲醇、丁酮、丙酮、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷或醋酸乙酯中的一种或几种,优选为体积比为 3 : 1 的异丙醇和乙醇的混合溶剂。

[0019] 上述所述的制备方法中,缓冲盐溶液可以为磷酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液中的一种,优选为 pH 值为 5.6 的枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液。

[0020] 本发明提供的阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂优点如下:

[0021] (1) 稳定性高:活性成分阿莫西林钠和氟氯西林钠被包裹于脂质体内,长期放置后各项检测指标均没有明显变化,极大提高了稳定性;

[0022] (2) 包封率高:本发明的脂质体制剂的包封率通常为 83% -90%,最高可达到

93%，显著地高于按照常规方法制备的其他脂质体制剂，长期放置不会发生渗漏现象，保证了产品质量；

[0023] (3) 副作用小：脂质体载体体内降解、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；

[0024] (4) 制备简单：本发明选用混合有机溶剂，与使用单一有机溶剂相比，溶解性能更好，溶解更快，并且更容易减压蒸发除去。

具体实施方式

[0025] 以下实施例均是为了对本发明制备工艺及所制备样品的优越性进行的进一步解释说明，不可理解为对本发明做了进一步权利限制。

[0026] 实施例 1 阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂制备

[0027] 处方（规格 0.5g）

[0028] 阿莫西林钠 25g

[0029] 氟氯西林钠 25g

[0030] 大豆卵磷脂 100g

[0031] 胆固醇 20g

[0032] 葡萄糖 62.5g

[0033] 甘露醇 62.5g

[0034] 苯甲酸钠 2.5g

[0035] 制备过程

[0036] (1) 将 100g 大豆卵磷脂和 20g 胆固醇溶解于 800ml 体积比为 3：1 的异丙醇和乙醇的混合溶剂中，置于旋转薄膜蒸发仪上减压除尽有机溶剂，获得了磷脂膜，加 pH 值 5.6 枸橼酸-枸橼酸钠缓冲溶液 500ml 搅拌溶解，获得空白脂质体溶液；

[0037] (2) 将 25g 阿莫西林钠和 25g 氟氯西林钠溶解于 300ml 注射用水中，与所制得的空白脂质体溶液混合均匀，保温 70℃ 状态下超声处理 40 分钟，再加入 62.5g 葡萄糖和 62.5g 甘露醇、2.5g 苯甲酸钠充分溶解后，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤；

[0038] (3) 将上述步骤 (2) 所得溶液进行喷雾干燥，无菌条件下进行分装成 100 瓶，制得阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂。

[0039] 实施例 2 阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂制备

[0040] 处方（规格 1.0g）

[0041] 阿莫西林钠 50g

[0042] 氟氯西林钠 50g

[0043] 大豆卵磷脂 300g

[0044] 胆固醇 75g

[0045] 葡萄糖 250g

[0046] 甘露醇 250g

[0047] 苯甲酸钠 35g

[0048] 制备过程

[0049] (1) 将 300g 大豆卵磷脂和 75g 胆固醇溶解于 1500ml 体积比为 3：1 的异丙醇和

乙醇的混合溶剂中,置于旋转薄膜蒸发仪上减压除尽有机溶剂,获得了磷脂膜,加入 pH 值 5.6 枸橼酸-枸橼酸钠缓冲溶液 800ml 搅拌溶解,获得空白脂质体溶液;

[0050] (2) 将 50g 阿莫西林钠和 50g 氟氯西林钠溶解于 500ml 注射用水中,与所制得的空白脂质体溶液混合均匀,保温 50℃ 状态下超声处理 60 分钟,再加入 250g 葡萄糖和 250g 甘露醇、35g 苯甲酸钠充分溶解后,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤;

[0051] (3) 将上述步骤 (2) 所得溶液进行喷雾干燥,无菌条件下进行分装成 100 瓶,制得阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂。

[0052] 实施例 3 阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂制备

[0053] 处方 (规格 2.0g)

[0054] 阿莫西林钠 100g

[0055] 氟氯西林钠 100g

[0056] 大豆卵磷脂 500g

[0057] 胆固醇 120g

[0058] 葡萄糖 350g

[0059] 甘露醇 350g

[0060] 苯甲酸钠 30g

[0061] 制备过程同实施例 2,制得阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂。

[0062] 实施例 4 阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂制备

[0063] 处方 (规格 3.0g)

[0064] 阿莫西林钠 200g

[0065] 氟氯西林钠 200g

[0066] 大豆卵磷脂 800g

[0067] 胆固醇 300g

[0068] 葡萄糖 500g

[0069] 甘露醇 500g

[0070] 制备过程同实施例 2,制得阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂。对比实施例 1-4 各处方组分及其重量份数如表 1。

[0071] 表 1 对比例处方组成

[0072]

组分	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4
阿莫西林钠	25g	50g	100g	200g
氟氯西林钠	25g	50g	100g	200g
大豆卵磷脂	/	300g	500g	800g
氢化蛋黄卵磷脂	100g	/	/	/

组分	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4
胆固醇	20g	/	120g	300g
十八胺	/	75g	/	/
葡萄糖	62.5g	250g	700g	/
甘露醇	62.5g	250g	/	750g
乳糖	/	/	/	250g
苯甲酸钠	2.5g	35g	/	/
山梨酸钾	/	/	30g	20g

[0073] 按以上处方组分制备阿莫西林钠氟氯西林钠药物组合物脂质体注射剂,制备方法同实施例 1。

[0074] 试验例 1 脂质体的考察

[0075] 将实施例 1-4 和对比例 1-4 中所制备的样品进行质量考察,主要进行脂质体形态观察、粒径测定和脂质体包封率测定。

[0076] 其中脂质体形态和粒径测定采用光学显微镜法和 statistica5.0 统计软件运算观察约 2000 粒求平均值。包封率测定采用柱层析分离结合分光光度法测定,该方法操作步骤为:用柱层析分离将药物溶液中的脂质体分离出来,利用表面活性剂破坏脂质体双分子层,使药物释放出来后再以紫外分光光度法与标准品对照计算出包封率。

[0077] 各项结果统计如下表 2:

[0078] 表 2 脂质体的考察

[0079]

	脂质体形态	平均粒径 (nm)	包封率 (%)
实施例 1	球形或椭圆形实体	220	87.8
实施例 2	球形或椭圆形实体	250	86.9
实施例 3	球形或椭圆形实体	260	88.2
实施例 4	球形或椭圆形实体	230	87.1
对比例 1	无规则形状	1200	11.3

	脂质体形态	平均粒径 (nm)	包封率 (%)
对比例 2	无规则形状	980	22.0
对比例 3	球形或椭圆形实体	530	64.2
对比例 4	球形或椭圆形实体	480	58.1

[0080] 以上结果充分说明了本发明实施例 1-4 制备的脂质体效果很好,形态规则,粒径大小适合于注射剂,包封率较高,证明了本发明的实际可行性。

[0081] 试验例 2 稳定性考察

[0082] 将本发明实施例 1-4、对比例 1-4 制备的样品和天津华津制药有限公司生产的注射用阿莫西林钠氟氯西林钠分别于高温 40℃、相对湿度 75%条件下加速试验 6 个月,分别在第 0、1、2、3、6 个月末取样,检测各项指标的变化,结果本发明实施例制备的样品各项检测指标均无明显变化,而对比例 1-4 和上市制剂加速 6 个月后有关物质明显增加,含量明显降低,复溶后澄清度不符合规定。说明了本发明在增加产品稳定性方面的优越性。

[0083] 本发明的上述描述旨在用作说明,而不是限制。对本领域技术人来说,可以进行本文所述实施方案中的多种变化或修改。在没有脱离本发明的范围或精神内可以得到这些变化。