



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102846606 A

(43) 申请公布日 2013.01.02

(21) 申请号 201210346355.7

(22) 申请日 2012.09.19

(71) 申请人 上海同仁药业有限公司

地址 201100 上海市闵行区莘北路 500 号

(72) 发明人 陈懿 王文可 方玮 程瑶

曹建东

(51) Int. Cl.

A61K 31/43(2006.01)

A61K 31/424(2006.01)

A61K 9/10(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种制备复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的新方法:取注射用油加热至 130~150℃保温灭菌,再冷却至 60~90℃;取部分所得的灭菌注射用油中加入硬脂酸铝搅拌保温,待均匀后冷却至室温,过滤,搅拌下与一定质量比的阿莫西林与克拉维酸钾混料缓慢混合,搅拌分散均匀,完全分散成混悬液;再经球磨机超细化,补足灭菌注射用油至足量,继续搅拌均匀,即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。与现有技术相比,本发明提供的制备复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的方法,制备工艺简单,原辅料廉价易得,且所得制剂性能稳定,疗效显著,与同类产品相比较而言性价比高,产品质量优于现行药典相关标准,适合工业化大规模生产。

1. 一种制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于,具体包括如下步骤:

a) 取一定质量比的阿莫西林与克拉维酸钾置气流粉碎机内粉碎混料;

b) 取注射用油加热至 130~150℃保温 50 ~ 90 分钟灭菌,再冷至 60 ~ 90℃;

c) 取部分步骤 b) 所得的灭菌注射用油中加入硬脂酸铝搅拌保温,待均匀后冷却至室温,过滤,搅拌下与步骤 a) 所得阿莫西林-克拉维酸钾混料缓慢混合,搅拌分散均匀,使完全分散成混悬液;

d) 将步骤 c 所得混悬液经球磨机超细化,补足冷却至室温的灭菌注射用油至足量,继续搅拌均匀,即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。

2. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 a) 中所述的阿莫西林与克拉维酸钾的质量比为 4: 1。

3. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 b) 中所述的阿莫西林与克拉维酸钾的颗粒粉碎至 90% 以上颗粒粒径达到 15-20 $\mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:其中所述注射用油与步骤 a) 中所得混料的总质量,即与阿莫西林和克拉维酸钾的总质量比为 3.5 ~ 5.5 :1。

5. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 c) 中所述硬脂酸铝与部分灭菌注射用油的质量比为 1 :18 ~ 20。

6. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 c) 中所述室温为 20 ~ 35℃。

7. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 c) 中所述搅拌的转速为 100 ~ 180r/min。

8. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 c) 中所述过滤采用 80 ~ 200 目滤器过滤。

9. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 d) 中所述室温为 20 ~ 35℃。

10. 根据权利要求 1 所述的制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其特征在于:步骤 d) 中球磨机超细化的具体操作为:将阿莫西林克拉维酸钾混悬液冷却至 20 ~ 35℃,装入高性能球磨机中球磨 5 ~ 10 分钟,将混悬液打细,至混悬液中 95% 粒子粒径  $\leq 15\mu\text{m}$ ,完成超细化。

## 一种制备复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种复方阿莫西林克拉维酸钾制剂的制备方法,具体说,是涉及一种制备复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的方法,属于兽用药物技术领域。

### 背景技术

[0002] 阿莫西林为广谱青霉素类抗生素,克拉维酸钾本身只有微弱的抗菌活性,但具有强大广谱  $\beta$  内酰胺酶抑制作用,两者合用,可保护阿莫西林免遭  $\beta$  内酰胺酶水解。本品的抗菌谱与阿莫西林相同,且有所扩大。对产酶金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌及肠球菌均具良好作用,对某些产  $\beta$  内酰胺酶的肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、脆弱拟杆菌等也有较好抗菌活性。本品对耐甲氧西林葡萄球菌及肠杆菌属等产染色体介导 I 型酶的肠杆菌科细菌和假单胞菌属无作用;阿莫西林-克拉维酸钾复方制剂主要用于防治母猪产后乳腺炎、子宫炎等产后炎症;防治猪的链球菌病、副猪嗜血杆菌病、巴氏杆菌病、胃肠炎、肺炎等;防治仔猪黄白痢、沙门氏菌病、败血病等;现有国内外市场中片剂、胶囊剂、乳房注入剂、水混悬注射剂和内服水混悬剂等。但关于复方阿莫西林克拉维酸钾的注射剂剂型的处方组分和工艺条件均为保密部分,但国内兽医上使用的该复方制剂均需进口,价格昂贵,限制了其应用的范围。

### 发明内容

[0003] 针对现有技术存在的上述问题,本发明的目的是提供一种制备工艺简单、制剂性能稳定的复方阿莫西林克拉维酸钾的注射剂剂型的制备方法。

[0004] 为实现上述发明目的,本发明采用的技术方案如下:

一种制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,具体包括如下步骤:

- a) 取一定质量比的阿莫西林与克拉维酸钾置粉碎机内粉碎混料;
- b) 取注射用油加热至  $130\sim 150^{\circ}\text{C}$  保温  $50\sim 90$  分钟灭菌,再冷至  $60\sim 90^{\circ}\text{C}$ ;
- c) 取部分步骤 b) 所得的灭菌注射用油中加入硬脂酸铝搅拌保温,待均匀后冷却至室温,过滤,搅拌下与步骤 a) 所得阿莫西林-克拉维酸钾混料缓慢混合,搅拌分散均匀,使完全分散成混悬液;
- d) 将步骤 c 所得混悬液经球磨机超细化,补足冷却至室温的灭菌注射用油至足量,继续搅拌均匀,即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。

[0005] 作为一种优选方案,步骤 a) 中所述的阿莫西林与克拉维酸钾的质量比为 4: 1。

[0006] 作为进一步优选方案,步骤 a) 中所述的阿莫西林与克拉维酸钾的颗粒粉碎至 90% 以上颗粒粒径  $15\sim 20\mu\text{m}$ 。

[0007] 作为进一步优选方案,步骤 b) 中所述注射用油与步骤 a) 中所得混料的质量比,即阿莫西林与克拉维酸钾的总质量比为  $3.5\sim 5.5:1$ ,优选为  $4.1\sim 4.6:1$ ,最佳为  $4.3\sim 4.5:1$ 。

[0008] 作为更进一步优选方案,步骤 c) 中所述硬脂酸铝与部分灭菌注射用油的质量比

为 1:18 ~ 20。

[0009] 作为进一步优选方案,步骤 c) 中所述搅拌的转速为 100 ~ 180r/min。

[0010] 作为更进一步优选方案,步骤 c) 中所述过滤采用 80 ~ 200 目滤器过滤,所述滤器优选为金属滤器。

[0011] 作为进一步优选方案,步骤 c) 与步骤 d) 中所述室温为 20 ~ 35℃。

[0012] 作为更进一步优选方案,步骤 d) 中球磨机超细化的具体操作为:将阿莫西林克拉维酸钾混悬液冷却至 20 ~ 35℃,装入高性能球磨机中球磨 5 ~ 10 分钟,将混悬液打细,至混悬液中 95% 以上粒子粒径  $\leq 15\mu\text{m}$ ,完成超细化。

[0013] 与现有技术相比,本发明技术特点如下:

1、所制得的混悬液具有吸收快,疗效高,刺激性小的特点,混悬液中的有效治疗成分更容易被动物体内吸收和利用;

2、产品高度稳定,粒度分布均匀,粒径超细,其中  $\leq 5\mu\text{m}$  粒径达到 80-85%,  $15\mu\text{m}$  或以下粒径达到 95% 或以上;

3、所得混悬液体积沉降比达到 0.92 ~ 0.97,提高了产品的稳定性与用药有效性,明显优于其他剂型。

[0014] 综上,本发明提供制备复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液的方法,其制备工艺简单,原料廉价易得,对现有混悬液的处方、生产工艺以及关键技术参数进行改进,制得了疗效显著、质量高度稳定且具有长效作用的阿莫西林、克拉维酸钾注射液,符合药典相关规定,适合工业化大规模生产,因此其应用前景十分广阔。

## 具体实施方式

[0015] 下面结合具体实施方式,进一步阐述本发明。

[0016] 实施例 1

称取阿莫西林 14.0g、克拉维酸钾 3.5g 置粉碎机粉碎至 90% 以上颗粒粒径  $\leq 15 \sim 20\mu\text{m}$ ;取 80mL 注射级大豆油于容器中加热至 130℃ 搅拌灭菌 50 分钟后冷却至 60℃,在冷却后的 20mL 大豆油中加入注射级硬脂酸铝 1g,保温搅拌使分散均匀,冷却至 20℃,将油胶经 80 目金属滤器过滤;在搅拌状态下(转速:100r/min) 缓缓加入上述粉碎后的阿莫西林和克拉维酸钾,搅拌分散均匀,使完全分散成混悬液;将所得混悬液经均质机超细化,将混悬液装入高性能球磨机中的四个不锈钢容器内,启动球磨机 5-10min,将混悬液打细,使之达到超细化(95% 或以上达到  $15\mu\text{m}$  或以下),补足冷却至 20℃ 的注射用大豆油至足量,将配制好的油混悬液灌装于清洗干燥灭菌后的 100mL 西林瓶中,封口即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。

[0017] 将所得复方阿莫西林、克拉维酸钾注射液按照进口兽药质量标准 2006 年版及中国兽药典 2010 版附录标准内容进行检测,其主要检测项目包括:阿莫西林、克拉维酸钾标示含量,粒径和沉降比;具体检测结果如表 1 所示。

[0018] 表 1 本品主要检测指标比对表

样品编号	主药含量		粒径		沉降比	
	药典标准	实测	药典标准	实测	药典标准	实测
1号样品	90-110%(a)	99.9%	<15 $\mu$ m 90%	97%	$\geq 0.90$	0.95
	90-110%(b)	100.2%	15-20 $\mu$ m 10%	3%		
2号样品	90-110%(a)	100.6%	<15 $\mu$ m 90%	97%	$\geq 0.90$	0.97
	90-110%(b)	99.8%	15-20 $\mu$ m 10%	3%		
3号样品	90-110%(a)	100.5%	<15 $\mu$ m 90%	95%	$\geq 0.90$	0.95
	90-110%(b)	99.6%	15-20 $\mu$ m 10%	5%		

注 :a 代表阿莫西林标示含量, b 代表克拉维酸钾标示含量。

[0019] 由表 1 可知, 本实施例所得的复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的粒度分布均匀、粒径超细微化, 其中 15 $\mu$ m 或以下粒径达到 95% 或以上, 混悬液体积沉降比达到 0.95 ~ 0.97。

#### [0020] 实施例 2

称取阿莫西林 14.0g、克拉维酸钾 3.5g 置粉碎机粉碎至 90% 以上颗粒粒径  $\leq 15 \sim 20\mu$ m; 取 83mL 注射级大豆油于容器中加热至 140℃ 搅拌灭菌 65 分钟后冷却至 65℃, 在冷却后的 30mL 大豆油中加入注射级硬脂酸铝 1.5g, 保温搅拌使分散均匀, 冷却至 28℃, 将油胶经 120 目金属滤器过滤; 在搅拌状态下 (转速: 125r/min) 缓缓加入上述粉碎后的阿莫西林和克拉维酸钾, 搅拌分散均匀, 使完全分散成混悬液; 将所得混悬液经均质机超细化, 将混悬液装入高性能球磨机中的四个不锈钢容器内, 启动球磨机 5-10min, 将混悬液打细, 使之达到超细化 (95% 或以上达到 15 $\mu$ m 或以下), 补足冷却至 20℃ 的注射用大豆油至足量, 将配制好的油混悬液灌装于清洗干燥灭菌后的 100mL 西林瓶中, 封口即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。

[0021] 将所得复方阿莫西林、克拉维酸钾注射液按照进口兽药质量标准 2006 年版及中国兽药典 2010 版附录标准内容进行检测, 其主要检测项目包括: 阿莫西林、克拉维酸钾标示含量, 粒径和沉降比; 具体检测结果如表 2 所示。

#### [0022] 表 2 本品主要检测指标对比表

样品编号	主药含量		粒径		沉降比	
	药典标准	实测	药典标准	实测	药典标准	实测
1号样品	90-110%(a)	99.6%	<15 $\mu$ m 90%	96%	$\geq 0.90$	0.94
	90-110%(b)	99.2%	15-20 $\mu$ m 10%	4%		
2号样品	90-110%(a)	100.1%	<15 $\mu$ m 90%	97%	$\geq 0.90$	0.96
	90-110%(b)	101.8%	15-20 $\mu$ m 10%	3%		
3号样品	90-110%(a)	100.9%	<15 $\mu$ m 90%	96%	$\geq 0.90$	0.95
	90-110%(b)	99.7%	15-20 $\mu$ m 10%	4%		

注 :a 代表阿莫西林标示含量, b 代表克拉维酸钾标示含量。

[0023] 由表 2 可知, 本实施例所得的复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的粒度分布均匀、

粒径超细微化,其中  $15\mu\text{m}$  或以下粒径达到 96% 或以上,混悬液体积沉降比达到  $0.94 \sim 0.96$ 。

#### [0024] 实施例 3

称取阿莫西林 14.0g、克拉维酸钾 3.5g 置粉碎机粉碎至 90% 以上颗粒粒径  $\leq 15 \sim 20\mu\text{m}$ ;取 86mL 注射级大豆油于容器中加热至  $160^\circ\text{C}$  搅拌灭菌 80 分钟后冷却至  $72^\circ\text{C}$ ,在冷却后的 32mL 大豆油中加入注射级硬脂酸铝 2g,保温搅拌使分散均匀,冷却至  $32^\circ\text{C}$ ,将油胶经 150 目金属滤器过滤;在搅拌状态下(转速:140r/min) 缓缓加入上述粉碎后的阿莫西林和克拉维酸钾,搅拌分散均匀,使完全分散成混悬液;将所得混悬液经均质机超细化,将混悬液装入高性能球磨机中的四个不锈钢容器内,启动球磨机  $5 \sim 10\text{min}$ ,将混悬液打细,使之达到超细化(95% 达到  $15\mu\text{m}$  或以下),补足冷却至  $29 \pm 1^\circ\text{C}$  的注射用大豆油至足量,将配制好的油混悬液灌装于清洗干燥灭菌后的 100mL 西林瓶中,封口即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。

[0025] 将所得复方阿莫西林、克拉维酸钾注射液按照进口兽药质量标准 2006 年版及中国兽药典 2010 版附录标准内容进行检测,其主要检测项目包括:阿莫西林、克拉维酸钾标示含量,粒径和沉降比;具体检测结果如表 3 所示。

[0026] 表 3 本品主要检测指标对比表

样品编号	主药含量		粒径		沉降比	
	药典标准	实测	药典标准	实测	药典标准	实测
1 号样品	90-110%(a)	101.4%	$<15\mu\text{m}$ 90%	97%	$>0.90$	0.96
	90-110%(b)	100.6%	15-20 $\mu\text{m}$ 10%	3%		
2 号样品	90-110%(a)	101.1%	90% $<15\mu\text{m}$	96%	$>0.90$	0.96
	90-110%(b)	100.7%	10%15-20 $\mu\text{m}$	4%		
3 号样品	90-110%(a)	100.6%	90% $<15\mu\text{m}$	95%	$>0.90$	0.97
	90-110%(b)	100.3%	10%15-20 $\mu\text{m}$	5%		

注:a 代表阿莫西林标示含量,b 代表克拉维酸钾标示含量。

[0027] 由表 3 可知,本实施例所得的复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的粒度分布均匀、粒径超细微化,其中  $15\mu\text{m}$  或以下粒径达到 95% 或以上,混悬液体积沉降比达到  $0.96 \sim 0.97$ 。

#### [0028] 实施例 4

称取阿莫西林 14.0g、克拉维酸钾 3.5g 置粉碎机粉碎至 90% 以上颗粒粒径  $\leq 15 \sim 20\mu\text{m}$ ;取 88mL 注射级大豆油于容器中加热至  $155^\circ\text{C}$  搅拌灭菌 85 分钟后冷却至  $77^\circ\text{C}$ ,在冷却后的 40mL 大豆油中加入注射级硬脂酸铝 2.2g,保温搅拌使分散均匀,冷却至  $33^\circ\text{C}$ ,将油胶经 160 目金属滤器过滤;在搅拌状态下(转速:160r/min) 缓缓加入上述粉碎后的阿莫西林和克拉维酸钾,搅拌分散均匀,使完全分散成混悬液;将所得混悬液经均质机超细化,将混悬液装入高性能球磨机中的四个不锈钢容器内,启动球磨机  $5 \sim 10\text{min}$ ,将混悬液打细,使之达到超细化(95% 达到  $15\mu\text{m}$  或以下),补足冷却至  $33^\circ\text{C}$  的注射用大豆油至足量,将配制好的油混悬液灌装于清洗干燥灭菌后的 100mL 西林瓶中,封口即得所述复方阿莫西林克拉维

酸钾的注射液。

[0029] 将所得复方阿莫西林、克拉维酸钾注射液按照进口兽药质量标准 2006 年版及中国兽药典 2010 版附录标准内容进行检测,其主要检测项目包括:阿莫西林、克拉维酸钾标示含量,粒径和沉降比;具体检测结果如表 4 所示。

[0030] 表 4 本品主要检测指标对比表

样品编号	主药含量		粒径		沉降比	
	药典标准	实测	药典标准	实测	药典标准	实测
1 号样品	90-110%(a)	100.3%	<15 $\mu$ m 90%	95%	$\geq$ 0.90	0.93
	90-110%(b)	101.0%	15-20 $\mu$ m 10%	5%		
2 号样品	90-110%(a)	100.8%	90%<15 $\mu$ m	95%	$\geq$ 0.90	0.95
	90-110%(b)	99.9%	10%15-20 $\mu$ m	5%		
3 号样品	90-110%(a)	100.0%	90%<15 $\mu$ m	96%	$\geq$ 0.90	0.95
	90-110%(b)	100.5%	10%15-20 $\mu$ m	4%		

注:a 代表阿莫西林标示含量,b 代表克拉维酸钾标示含量。

[0031] 由表 4 可知,本实施例所得的复方阿莫西林克拉维酸钾注射液的粒度分布均匀、粒径超细微化,其中 15 $\mu$ m 或以下粒径达到 95% 或以上,混悬液体积沉降比达到 0.93 ~ 0.95。

[0032] 实施例 5

称取阿莫西林 14.0g、克拉维酸钾 3.5g 置粉碎机粉碎至 90% 以上颗粒粒径 $\leq$ 15 ~ 20 $\mu$ m;取 90mL 注射级大豆油于容器中加热至 160 $^{\circ}$ C 搅拌灭菌 90 分钟后冷却至 80 $^{\circ}$ C,在冷却后的 45mL 大豆油中加入注射级硬脂酸铝 2.5g,保温搅拌使分散均匀,冷却至 35 $^{\circ}$ C,将油胶经 200 目金属过滤器过滤;在搅拌状态下(转速:180r/min)缓缓加入上述粉碎后的阿莫西林和克拉维酸钾,搅拌分散均匀,使完全分散成混悬液;将所得混悬液经均质机超细化,将混悬液装入高性能球磨机中的四个不锈钢容器内,启动球磨机 5 ~ 10min,将混悬液打细,使之达到超细化(95% 以上达到 15 $\mu$ m 或以下),补足冷却至 35 $^{\circ}$ C 的注射用大豆油至足量,将配制好的油混悬液灌装于清洗干燥灭菌后的 100mL 西林瓶中,封口即得所述复方阿莫西林克拉维酸钾的注射液。

[0033] 将所得复方阿莫西林、克拉维酸钾注射液按照进口兽药质量标准 2006 年版及中国兽药典 2010 版附录标准内容进行检测,其主要检测项目包括:阿莫西林、克拉维酸钾标示含量,粒径和沉降比;具体检测结果如表 5 所示。

[0034] 表 5 本品主要检测指标对比表

