



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106265506 A

(43)申请公布日 2017.01.04

(21)申请号 201610995120.9 *A61K 47/14*(2006.01)
(22)申请日 2016.11.11 *A61K 47/26*(2006.01)
(71)申请人 成都乾坤动物药业股份有限公司 *A61K 47/34*(2006.01)
地址 611130 四川省成都市温江区成都海 *A61K 47/38*(2006.01)
峡两岸科技产业开发园金府路 *A61P 31/04*(2006.01)
(72)发明人 杨海涵 房春林 黄兴 唐华侨
吴学渊
(74)专利代理机构 成都高远知识产权代理事务
所(普通合伙) 51222
代理人 李高峡 张娟
(51)Int.Cl.
A61K 9/10(2006.01)
A61K 38/12(2006.01)
A61K 31/43(2006.01)
A61K 47/44(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

一种阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂及其
制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种油混悬剂,所述混悬剂每
100mL含有如下原辅料:阿莫西林10g、硫酸粘杆
菌素1g、表面活性剂0.9~1.0g、胶体保护剂1.0
~4.0g、助悬剂3.0~15.0g、抗氧化剂0.075~
0.1g,余量为油相。在采用特定辅料种类及用量
配比的条件下,本发明制备得到的混悬剂物理稳
定性、通针性及重分散性良好,且在4℃~60℃环
境中贮存3个月未见质量下降的情况,表明其质
量稳定。

1. 一种油混悬剂,其特征是:所述混悬剂每100mL含有如下原辅料:阿莫西林10g、硫酸粘杆菌素1g、表面活性剂0.9~1.0g、胶体保护剂1.0~4.0g、助悬剂3.0~15.0g、抗氧化剂0.075~0.1g,余量为油相。

2. 如权利要求1所述的油混悬剂,其特征是:所述的表面活性剂为司班-80、吐温-80、大豆磷脂中一种或两种以上的混合物。

3. 如权利要求2所述的油混悬剂,其特征是:所述的表面活性剂由下述组分组成:吐温-80 0.3g、司班-80 0.3g、大豆磷脂0.3g。

4. 如权利要求1所述的油混悬剂,其特征是:所述的胶体保护剂为硅酸铝镁和硬脂酸镁质量比1:1的混合物。

5. 如权利要求4所述的油混悬剂,其特征是:所述胶体保护剂由下述组分组成:硅酸铝镁0.5g、硬脂酸镁0.5g。

6. 如权利要求1所述的油混悬剂,其特征是:所述的助悬剂由下述组分组成:泊洛沙姆1.0~5.0g、聚乙二醇6000 1.0~5.0g、羧甲基纤维素钠1.0~5.0g。

7. 如权利要求6所述的油混悬剂,其特征是:所述的助悬剂由下述组分组成:泊洛沙姆188 5.0g、聚乙二醇6000 2.5g、羧甲基纤维素钠1.0g。

8. 如权利要求1所述的油混悬剂,其特征是:所述的抗氧化剂为维生素C棕榈酯0.01~0.02g、叔丁基对羟基茴香醚0.005~0.02g、没食子酸丙酯0.05~0.1g或维生素E 0.05~0.075g。

9. 如权利要求1所述的油混悬剂,其特征是:所述的油相为大豆油、苯甲酸苄酯的混合物或大豆油、肉豆蔻酸异丙酯的混合物;其中,苯甲酸苄酯在所述混合物中的体积百分比为30%~50%;肉豆蔻酸异丙酯在所述混合物中的体积百分比为20%~50%。

10. 如权利要求9所述的油混悬剂,其特征是:苯甲酸苄酯或肉豆蔻酸异丙酯在所述混合物中的体积百分比为30%。

11. 如权利要求1~10任意一项所述的油混悬剂,其特征是:所述混悬剂每100mL含有如下原辅料:阿莫西林10g、硫酸粘杆菌素1g、吐温-80 0.3g、司班-80 0.3g、大豆磷脂0.3g、硅酸铝镁0.5g、硬脂酸镁0.5g、泊洛沙姆188 5.0g、聚乙二醇6000 2.5g、羧甲基纤维素钠1.0g、抗氧化剂,余量为体积百分比为70%:30%的大豆油:苯甲酸苄酯或肉豆蔻酸异丙酯;其中,所述的抗氧化剂为维生素C棕榈酯0.01~0.02g、叔丁基对羟基茴香醚0.005~0.02g、没食子酸丙酯0.05~0.1g或维生素E 0.05~0.075g。

12. 一种权利要求1~11任意一项所述油混悬剂的制备方法,其特征是:包括如下步骤:

将油相加热至60℃~70℃,加入抗氧化剂、胶体保护剂、表面活性剂,冷却至15~25℃,加入助悬剂,最后加入阿莫西林、硫酸粘杆菌素,搅拌均匀,均质,即得;或,

将油相加热至60℃~70℃,加入抗氧化剂、胶体保护剂、泊洛沙姆、聚乙二醇,熔化,加入表面活性剂,冷却至15~25℃,加入羧甲基纤维素钠,最后加入阿莫西林、硫酸粘杆菌素,搅拌均匀,均质,即得。

一种阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂及其制备方法,属于医药领域。

背景技术

[0002] 阿莫西林,又名安莫西林或安默西林,为白色粉末,半衰期约为61.3分钟,在酸性条件下稳定,胃肠道吸收率达90%。阿莫西林杀菌作用强,穿透细胞膜的能力也强,是目前应用较为广泛的口服半合成青霉素之一。硫酸粘杆菌素易溶于水,微溶于甲醇、乙醇,溶于丙酮、乙醚等,游离碱微溶于水。对革兰氏阴性菌有较强的抗菌作用,用于治疗革兰氏阴性菌引起的肠道疾病,用作饲料添加剂,且有明显促生长作用。硫酸粘杆菌素抗菌谱较窄,对G-菌有较强的抗菌活性,而对G+菌几乎无效,它是国家法定品种中唯一抗G-菌的品种。

[0003] 阿莫西林与硫酸粘杆菌素合用见于农业部部颁标准中,其配合比例为10:1,主要用于治疗牛、犊牛和猪中由革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌引起的呼吸道、消化道、泌尿生殖道感染、皮肤和软组织感染以及细菌引起的继发性感染。目前,阿莫西林硫酸粘杆菌素复方的主要剂型为可溶性粉,缺点是需通过口服给药,起效较慢,药效仍有待提高。

[0004] 油混悬剂系将难溶性药物分散于油相中形成的非均相液体制剂,其最大特点为使药物作用时间延长,减少用药次数,可降低给药的劳动强度和减少对机体的应激。然而,油混悬剂尤其是注射用油混悬剂的制备较为困难,要得到物理稳定性、通针性和重分散性较好的产品,确定适宜的辅料种类及用量非常关键,而且,油混悬剂对贮存环境要求较高,提高其贮存稳定性也是制备过程中需要考虑的因素。肖飞等报道了一种阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂(肖飞.阿莫西林、硫酸粘杆菌素注射液的制备及其在肉鸡的药动学与残留检测研究[D].武汉工业学院硕士学位论文,2009),但该文献中仅提供了一个初步的制剂处方,并未对混悬剂的辅料、制备方法等进行深入研究。实验中发现,上述油混悬剂离心或久置后容易结块,重分散性较差,导致药品无法使用。因此,亟需对阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂的制剂处方和制备工艺进行改进,以得到一种质量更好的产品。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂及其制备方法。

[0006] 本发明提供了一种油混悬剂,所述混悬剂每100mL含有如下原辅料:阿莫西林10g、硫酸粘杆菌素1g、表面活性剂0.9~1.0g、胶体保护剂1.0~4.0g、助悬剂3.0~15.0g、抗氧化剂0.075~0.1g,余量为油相。

[0007] 进一步地,所述的表面活性剂为司班-80、吐温-80、大豆磷脂中一种或两种以上的混合物。

[0008] 进一步地,所述的表面活性剂由下述组分组成:吐温-80 0.3g、司班-800.3g、大豆磷脂0.3g。

[0009] 进一步地,所述的胶体保护剂为硅酸铝镁和硬脂酸镁质量比1:1的混合物。

[0010] 进一步地,所述胶体保护剂由下述组分组成:硅酸铝镁0.5g、硬脂酸镁0.5g。

[0011] 进一步地,所述的助悬剂由下述组分组成:泊洛沙姆1.0~5.0g、聚乙二醇6000 1.0~5.0g、羧甲基纤维素钠1.0~5.0g。

[0012] 进一步地,所述的助悬剂由下述组分组成:泊洛沙姆188 5.0g、聚乙二醇6000 2.5g、羧甲基纤维素钠1.0g。

[0013] 进一步地,所述的抗氧化剂为维生素C棕榈酯0.01~0.02g、叔丁基对羟基茴香醚0.005~0.02g、没食子酸丙酯0.05~0.1g或维生素E 0.05~0.075g。

[0014] 进一步地,所述的油相为大豆油、苯甲酸苄酯的混合物或大豆油、肉豆蔻酸异丙酯的混合物;其中,苯甲酸苄酯在所述混合物中的体积百分比为30%~50%;肉豆蔻酸异丙酯在所述混合物中的体积百分比为20%~50%。

[0015] 进一步地,苯甲酸苄酯或肉豆蔻酸异丙酯在所述混合物中的体积百分比为30%。

[0016] 进一步地,所述混悬剂每100mL含有如下原辅料:阿莫西林10g、硫酸粘杆菌素1g、吐温-80 0.3g、司班-80 0.3g、大豆磷脂0.3g、硅酸铝镁0.5g、硬脂酸镁0.5g、泊洛沙姆188 5.0g、聚乙二醇6000 2.5g、羧甲基纤维素钠1.0g、抗氧化剂,余量为体积百分比为70%:30%的大豆油:苯甲酸苄酯或肉豆蔻酸异丙酯;其中,所述的抗氧化剂为维生素C棕榈酯0.01~0.02g、叔丁基对羟基茴香醚0.005~0.02g、没食子酸丙酯0.05~0.1g或维生素E 0.05~0.075g。

[0017] 本发明提供了一种所述油混悬剂的制备方法,包括如下步骤:

[0018] 将油相加热至60℃~70℃,加入抗氧化剂、胶体保护剂、表面活性剂,冷却至15~25℃,加入助悬剂,最后加入阿莫西林、硫酸粘杆菌素,搅拌均匀,均质,即得;或,

[0019] 将油相加热至60℃~70℃,加入抗氧化剂、胶体保护剂、泊洛沙姆、聚乙二醇,熔化,加入表面活性剂,冷却至15~25℃,加入羧甲基纤维素钠,最后加入阿莫西林、硫酸粘杆菌素,搅拌均匀,均质,即得。

[0020] 本发明提供了一种阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂。在采用特定辅料种类及用量配比的条件下,本发明制备得到的混悬剂物理稳定性、通针性及重分散性良好,且在4℃~60℃环境中贮存3个月未见质量下降的情况,表明其质量稳定。

[0021] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0022] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

[0023] 本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0024] 实施例1 本发明阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂的制备

[0025] 取大豆油40ml,加入苯甲酸苄酯30ml(或肉豆蔻酸异丙酯30ml),加热(60℃-70℃)混合均匀后,加入维生素C棕榈酯(0.01%-0.02%w/v)、胶体保护剂(硅酸铝镁硬脂酸镁1:1混合物1.0g)、助悬剂(泊洛沙姆188 5.0g、聚乙二醇6000 2.5g),助悬剂熔化后搅拌均匀,加入表面活性剂(大豆磷脂0.3g、吐温-80 0.3g和司班-80 0.3g),冷却至室温(15~25℃)后加入助悬剂(羧甲基纤维素钠1.0g),搅拌均匀,加入阿莫西林10g和硫酸粘杆菌素1g,搅

拌均匀后用大豆油定容至100ml,均质,即得本发明阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬液。

[0026] 以下通过实验例证明本发明的有益效果。

[0027] 1、材料

[0028] 阿莫西林,华北制药集团;硫酸粘杆菌素,齐鲁制药;苯甲酸苄酯,上海皓月日化有限公司;聚乙二醇-6000,阿拉丁试剂有限公司;泊洛沙姆-188,北京凤礼国际贸易有限公司;硬脂酸铝,硬脂酸镁,吐温-80,司班-80、甲醇、磷酸二氢钠等化学试剂,西陇化工有限公司;甲醇,赛默飞世尔(中国)有限公司,均质机,上海恒川机械设备有限公司。

[0029] 2、检测方法

[0030] 参考《中国兽药典》对混悬液的要求,拟用以下方法检查制备的阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬液。

[0031] 2.1 沉降体积比

[0032] 用具塞量筒量取供试品50ml,密塞,用力振摇1min,记下混悬物的开始高度 H_0 ,静置3小时,记下混悬物的最终高度 H ,按下式计算:

[0033] 沉降体积比 = H/H_0

[0034] 沉降体积比不小于0.90。

[0035] 2.2 通针性

[0036] 取供试品,振摇后用12号针头吸取,1分钟内吸取体积不少于2ml。

[0037] 2.3 参考乳剂的离心标准,将供试品以4000r/min的转速离心15min后振摇,应易分散。

[0038] 3、混悬液的制备

[0039] 取油相适量,加热至60℃-70℃,按拟定的比例加入表面活性剂、抗氧化剂、胶体保护剂、助悬剂溶解,冷却至室温后加入阿莫西林硫酸粘杆菌素搅拌均匀,用均质机均质,即得。

[0040] 实验例1 油相种类对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0041] 分别以大豆油、菜籽油、花生油、玉米油、白油、油酸乙酯、苯甲酸苄酯、肉豆蔻酸异丙酯、大豆油-苯甲酸苄酯(体积比50%:50%)、大豆油-肉豆蔻酸异丙酯(体积比50%:50%)、大豆油-油酸乙酯(体积比50%:50%)作为油相,并配合表面活性剂司盘-80(5%w/v)、抗氧化剂对羟基叔丁基茴香醚(BHA)(0.02%w/v),增稠剂硬脂酸铝(1%w/v)及主药阿莫西林(10%w/v)、硫酸粘杆菌素(1%w/v)制备不同的混悬剂,并考察其沉降体积比、通针性、离心后的分散情况,结果见表1。

[0042] 表1 采用不同种类油相制备混悬剂的质量评价结果

[0043]

油相	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
大豆油	0.95	2.3	不分散
菜籽油	0.95	2.1	不分散
花生油	0.96	2.3	不分散
玉米油	0.94	2.5	不分散
白油	0.95	2.5	不分散
油酸乙酯	0.59	3.6	能分散
苯甲酸苄酯	0.49	3.8	能分散
肉豆蔻酸异丙酯	0.38	4.5	能分散
大豆油 50%+油酸乙酯 50%	0.95	3.6	不分散
大豆油 50%+苯甲酸苄酯 50%	0.96	2.9	能分散
大豆油 50%+肉豆蔻酸异丙酯 50%	0.93	4.3	能分散
大豆油 40%+苯甲酸苄酯 40%+肉豆蔻酸异丙酯 20%	0.89	3.3	能分散
大豆油 25%+苯甲酸苄酯 40%+肉豆蔻酸异丙酯 35%	0.76	3.7	能分散
大豆油 10%+苯甲酸苄酯 40%+肉豆蔻酸异丙酯 50%	0.55	4.6	能分散
大豆油 30%+苯甲酸苄酯 30%+肉豆蔻酸异丙酯 40%	0.84	3.3	能分散
大豆油 20%+苯甲酸苄酯 40%+肉豆蔻酸异丙酯 40%	0.68	3.7	能分散
大豆油 10%+苯甲酸苄酯 50%+肉豆蔻酸异丙酯 40%	0.66	3.9	能分散

[0044] 由表1可以得出,以单一植物、矿物油为油相制备的阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬液离心后均不能分散。以单一酯类为油相制备的阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬液沉降体积比不符合《中国兽药典》规定;三组分油/酯的复合油相混悬液沉降体积比亦小于0.9,不符合《中国兽药典》规定。复合油相中仅大豆油-苯甲酸苄酯和大豆油-肉豆蔻酸异丙酯制备的阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂既能达到沉降体积比的标准,又能离心后重分散,表明其质量符合要求。

[0045] 实验例2 复合油相的组成比例对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0046] 分别根据表2所示的比例制备复合油相,并配合表面活性剂司盘-80(5%w/v)、抗氧化剂对羟基叔丁基茴香醚(BHA)(0.02%w/v),增稠剂硬脂酸铝(1%w/v)及主药阿莫西林

(10%w/v)、硫酸粘杆菌素(1%w/v)制备不同的混悬剂,考察其沉降体积比、通针性、离心后的分散情况,结果见表2。

[0047] 表2 根据不同复合油相组成比例制备混悬剂的质量评价结果

[0048]

复合油相 (%v/v)	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
大豆油 90%+苯甲酸苄酯 10%	0.96	2.5	不分散
大豆油 80%+苯甲酸苄酯 20%	0.95	2.6	不分散
大豆油 70%+苯甲酸苄酯 30%	0.96	3.3	能分散
大豆油 90%+肉豆蔻酸异丙酯 10%	0.95	2.8	不分散
大豆油 80%+肉豆蔻酸异丙酯 20%	0.93	3.1	能分散
大豆油 70%+肉豆蔻酸异丙酯 30%	0.94	3.6	能分散

[0049] 结合表1和表2的试验结果可以得出,苯甲酸苄酯、肉豆蔻酸异丙酯分别与大豆油制备复合油相时,在苯甲酸苄酯比例为30%-50%v/v,或者肉豆蔻酸异丙酯的比例为20%-50%v/v时,均能制备得到质量较好的混悬剂;其中,苯甲酸苄酯或肉豆蔻酸异丙酯的比例为30%v/v时制备得到的混悬剂质量最佳。

[0050] 实验例3 表面活性剂种类和用量对混悬剂质量的影响

[0051] 分别根据表3所示的表面活性剂种类和用量,以大豆油70%-苯甲酸苄酯30%复合油相制备阿莫西林(10%w/v)硫酸粘杆菌素(1%w/v)混悬液,并考察其沉降体积比、通针性、离心后的分散情况,结果见表3。

[0052] 表3 根据不同表面活性剂种类和用量制备混悬剂的质量评价结果

[0053]

表面活性剂种类及配比 (%w/v)	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
1%司班-80	0.92	3.7	能分散
1%吐温-80	0.93	3.6	能分散
0.5%吐温-80+0.5%司班-80	0.94	3.7	能分散
1%大豆磷脂	0.93	3.5	能分散
0.3%吐温-80+0.3%司班-80+0.3%大豆磷脂	0.93	3.6	能分散
0.5%吐温-80+0.5%大豆磷脂	0.94	3.8	能分散
0.5%司班-80+0.5%大豆磷脂	0.93	3.7	能分散

[0054] 由表3的实验结果可以得出,各组制备的混悬剂质量均符合要求,表明司班-80、吐温-80、大豆磷脂均适宜作为表面活性剂在本发明混悬剂中使用。其中,0.3%吐温-80+0.3%司班-80+0.3%大豆磷脂组表面活性剂的用量较其它组少,从安全性方面考虑更优。

[0055] 实验例4 胶体保护剂种类对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0056] 分别采用表4所示的胶体保护剂,以大豆油70%-苯甲酸苄酯30%复合油相和表面活性剂(0.3%吐温-80+0.3%司班-80+0.3%大豆磷脂)制备阿莫西林(10%w/v)硫酸粘杆菌素(1%w/v)混悬液,并考察其沉降体积比、通针性、离心后的分散情况,结果见表4。

[0057] 表4 采用不同胶体保护剂制备混悬剂的质量评价结果

[0058]

胶体保护剂 (%w/v)	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
硬脂酸铝 5%	0.98	2.6	能分散
硬脂酸镁 5%	0.97	2.5	能分散
硅酸铝镁 5%	0.99	2.5	能分散
硬脂酸铝 2.5%+硬脂酸镁 2.5%	0.99	2.6	能分散
硅酸铝镁 2.5%+硬脂酸镁 2.5%	0.97	2.5	能分散
硅酸铝镁 2.5%+硬脂酸铝 2.5%	0.98	2.5	能分散
硅酸铝镁 1.7%+硬脂酸铝 1.7%+硬脂酸镁 1.7%	0.99	2.6	能分散

[0059] 由表4的结果可以得出,以硬脂酸铝、硬脂酸镁、硅酸铝镁作为胶体保护剂制备的混悬剂质量均符合要求,但是,加入硬脂酸铝后混悬液的颜色为黄色,不符合质量标准规定的颜色范围(类白色至淡黄色油混悬液体,沉淀后上清液为无色,沉淀为类白色至淡黄色),因此不宜添加于本发明混悬液中。

[0060] 实验例5 胶体保护剂用量对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0061] 分别采用表5所示的胶体保护剂种类及用量,并用油相(大豆油70%+苯甲酸苄酯30%)和表面活性剂(0.3%吐温-80+0.3%司班-80+0.3%大豆磷脂)制备阿莫西林(10%w/v)硫酸粘杆菌素(1%w/v)混悬液,并考察其沉降体积比、通针性、离心后的分散情况,结果见表5。

[0062] 表5 根据不同胶体保护剂用量制备混悬剂的质量评价结果

[0063]

添加量 (%w/v)	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
硬脂酸镁 1.0%	0.98	3.8	能分散
硬脂酸镁 2.0%	0.99	3.5	能分散
硅酸铝镁 3.0%	0.98	3.3	能分散
硬脂酸镁 4.0%	0.98	2.8	能分散
硅酸铝镁硬脂酸镁 1: 1 混合物 1.0%	0.99	4.2	能分散
硅酸铝镁硬脂酸镁 1: 1 混合物 2.0%	0.99	3.9	能分散
硅酸铝镁硬脂酸镁 1: 1 混合物 3.0%	1.00	3.6	能分散
硅酸铝镁硬脂酸镁 1: 1 混合物 4.0%	1.00	3.2	能分散

[0064] 由表5可以得出,在胶体保护剂总量相同的情况下,使用硅酸铝镁硬脂酸镁1:1复合物得到的混悬剂通针性均明显优于单独使用硬脂酸镁或硅酸铝镁。此外,硅酸铝镁硬脂酸镁1:1混合物添加量为1.0%-4.0%时,均能制备得到质量较好的混悬剂;其中,添加量为1.0%时,通针性最佳。

[0065] 综合表4、表5实验结果,硅酸铝镁和硬脂酸镁质量比1:1的混合物为最适宜的复合胶体保护剂,且添加量为1.0%时最佳。

[0066] 实验例6 助悬剂种类及用量对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0067] 分别单独将泊洛沙姆188、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮K30在大豆油中分散,结果表明只有泊洛沙姆188、聚乙二醇6000、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮K30四种助悬剂在大豆油中分散性较好,说明上述四种物质适宜作为助悬剂使用。

[0068] 分别采用表6~8所示的助悬剂,并用油相(大豆油70%+苯甲酸苄酯30%)、表面活性剂(0.3%吐温-80+0.3%司班-80+0.3%大豆磷脂)和胶体保护剂(硅酸铝镁硬脂酸镁1:1混合物1.0%)制备阿莫西林(10%w/v)硫酸粘杆菌素(1%w/v)混悬液,并考察其沉降体积比、通针性、离心后的分散情况,结果见表6~8。

[0069] 表6 不同单一助悬剂制备混悬剂的质量评价结果

[0070]

助悬剂及用量(%w/v)	沉降体积比	通针性(ml)	离心后再分散
泊洛沙姆188 2.0%	0.98	4.1	不易分散
泊洛沙姆188 5.0%	1.00	3.3	不易分散
泊洛沙姆188 8.0%	1.00	2.9	不易分散
聚乙二醇6000 2.0%	0.98	4.3	不易分散
聚乙二醇6000 5.0%	1.00	3.6	不易分散
聚乙二醇6000 8.0%	1.00	2.6	不易分散
羧甲基纤维素钠2.0%	0.99	3.7	不易分散
羧甲基纤维素钠5.0%	1.00	2.9	不易分散
羧甲基纤维素钠8.0%	1.00	2.2	不易分散
聚乙烯吡咯烷酮K30 2.0%	0.97	3.9	不易分散
聚乙烯吡咯烷酮K30 5.0%	0.99	3.0	不易分散
聚乙烯吡咯烷酮K30 8.0%	1.00	2.5	不易分散

[0071] 根据表6的实验结果可得,以泊洛沙姆188、聚乙二醇6000、羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮K30作为助悬剂均能制备得到沉降体积比、通针性符合要求的混悬剂,但混悬剂离心后不易分散;而且,在助悬剂用量增加的情况下,混悬液通针性均显著降低。

[0072] 上述结果表明,仅使用单一种类的助悬剂难以得到质量较好的混悬剂。

[0073] 表7 两组分复合助悬剂制备混悬剂的质量评价结果

[0074]

助悬剂及用量 (%w/v)	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
泊洛沙姆 188 2.0%+聚乙二醇 6000 2.0%	0.99	3.6	易分散
泊洛沙姆 188 2.0%+羧甲基纤维素钠 2.0%	0.99	3.5	易分散
泊洛沙姆 188 2.0%+聚乙烯吡咯烷酮 K30 2.0%	0.96	3.5	不易分散
聚乙二醇 6000 2.0%+羧甲基纤维素钠 2.0%	0.99	3.6	易分散
聚乙二醇 6000 5.0%+聚乙烯吡咯烷酮 K30 2.0%	0.98	3.6	不易分散
羧甲基纤维素钠 2.0%+聚乙烯吡咯烷酮 K30 2.0%	0.99	3.7	不易分散

[0075] 由表7的试验结果可得,加入聚乙烯吡咯烷酮K30后混悬液的重分散性不佳,表明其不适宜添加于本发明混悬液中。

[0076] 表8 三组分复合助悬剂制备混悬剂的质量评价结果

[0077]

助悬剂及用量 (%w/v)	沉降体积比	通针性 (ml)	离心后再分散
泊洛沙姆 188 2.5%+聚乙二醇 6000 2.5% +羧甲基纤维素钠 2.5%	0.99	3.8	易分散
泊洛沙姆 188 1.0%+聚乙二醇 6000 2.5% +羧甲基纤维素钠 5.0%	1.00	3.5	易分散
泊洛沙姆 188 5.0%+聚乙二醇 6000 2.5% +羧甲基纤维素钠 1.0%	1.00	4.4	易分散
泊洛沙姆 188 5.0%+聚乙二醇 6000 2.5% +羧甲基纤维素钠 5.0%	1.00	3.6	易分散
泊洛沙姆 188 2.5%+聚乙二醇 6000 5.0% +羧甲基纤维素钠 5.0%	0.99	3.7	易分散
泊洛沙姆 188 5.0%+聚乙二醇 6000 5.0% +羧甲基纤维素钠 2.5%	0.98	3.7	易分散

[0078] 由表8可知,在泊洛沙姆添加量1.0%–5.0%,聚乙二醇6000添加量1.0%–5.0%,羧甲基纤维素钠添加量1.0%–5.0%的条件下,均能制备得到质量符合兽药典规定的混悬剂;其中,以泊洛沙姆188 5.0%+聚乙二醇6000 2.5%+羧甲基纤维素钠1.0%为助悬剂,制备得到的混悬剂沉降体积比、通针性、重分散性等各项指标均为最佳。

[0079] 实验例7 抗氧化剂种类及用量对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0080] 分别以维生素C棕榈酯(0.01%–0.02%w/v)、叔丁基对羟基茴香醚(0.005%–0.02%w/v)、没食子酸丙酯(0.05%–0.1%w/v)、维生素E(0.05%–0.075%w/v)为抗氧化剂,并用油相(大豆油70%+苯甲酸苄酯30%)、表面活性剂(0.3%吐温-80+0.3%司班-80+0.3%大豆磷脂)、胶体保护剂(硅酸铝镁硬脂酸镁1:1混合物1.0%)和助悬剂(泊洛沙姆188 5.0%+聚乙二醇6000 2.5%+羧甲基纤维素钠1.0%)制备阿莫西林(10%w/v)硫酸粘杆菌素(1%w/v)混悬液,并用空白对照,于80℃水浴中放置12小时,观察其外观。

[0081] 观察结果:加入抗氧化剂的混悬液均符合质量标准规定,空白对照则颜色变黄。

[0082] 以上结果表明,上述四种物质均适宜作为抗氧化剂在本发明混悬剂中使用。

[0083] 实验例8 制备工艺对阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂质量的影响

[0084] 本次试验比较了将泊洛沙姆188和聚乙二醇6000加热熔化,或直接于室温下加入

油相的助悬效果。具体实验方法如下：

[0085] 制备工艺A：取大豆油40ml，加入苯甲酸苄酯30ml(或肉豆蔻酸异丙酯30ml)，保持加热60℃-70℃，将油相混合均匀，加入胶体保护剂(硅酸铝镁硬脂酸镁1:1混合物1.0g)溶解，加入助悬剂泊洛沙姆188 5.0g和聚乙二醇6000 2.5g，熔化并搅拌均匀，加入表面活性剂(大豆磷脂0.3g、吐温-80 0.3g和司班-80 0.3g)；将上述混合物冷却至室温(15~25℃)，加入助悬剂羧甲基纤维素钠1.0g，搅拌均匀，加入阿莫西林10g和硫酸粘杆菌素1g，搅拌均匀，用大豆油定容至100ml，均质，即得阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬液A。

[0086] 制备工艺B：取大豆油40ml，加入苯甲酸苄酯30ml(或肉豆蔻酸异丙酯30ml)，保持加热60℃-70℃，将油相混合均匀，加入胶体保护剂(硅酸铝镁硬脂酸镁1:1混合物1.0g)、表面活性剂(大豆磷脂0.3g、吐温-80 0.3g和司班-80 0.3g)；将上述混合物冷却至室温(15~25℃)，加入助悬剂(泊洛沙姆188 5.0g、聚乙二醇6000 2.5g、羧甲基纤维素钠1.0g)，搅拌均匀，加入阿莫西林10g和硫酸粘杆菌素1g，搅拌均匀后用大豆油定容至100ml，均质，即得阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬液B。

[0087] 分别考察混悬液A、B的沉降体积比、通针性、离心后的分散情况，结果见表9。

[0088] 表9 采用不同工艺制备混悬剂的质量评价结果

[0089]

制剂工艺	沉降体积比	通针性(ml)	离心后再分散
A	1.00	4.5	易分散
B	1.00	3.3	易分散

[0090] 实验结果：泊洛沙姆188和聚乙二醇6000经加热熔化，或者将二者直接加入油相中，均能制备得到质量符合兽药典规定的混悬剂；其中，经熔化的混悬液通针性更佳。

[0091] 实验例9 本发明阿莫西林硫酸粘杆菌素混悬剂的稳定性试验

[0092] 将实施例1制备的本发明阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬液分别置于4℃、25℃、40℃和60℃环境中放置3个月，参照阿莫西林硫酸粘杆菌素注射液的质量标准检测含量(农业部新兽药评审中心. 兽药质量标准汇编[S]. 中国农业出版社, 2013)，结果见表10。

[0093] 表10 本发明混悬剂的稳定性性试验

[0094]

贮存温度	沉降体积比	通针性(ml)	离心后再分散	阿莫西林含量/标示量(%)	硫酸粘杆菌素含量/标示量(%)
4℃	0.96	3.9	易分散	99.2	99.5
25℃	0.95	3.6	易分散	99.3	99.4
40℃	0.96	3.6	易分散	99.4	99.6
60℃	0.95	3.4	易分散	99.3	99.5

[0095] 由表10可知，本发明混悬剂在不同环境下放置3个月，其含量、通针性、沉降体积比及分散性变化并不显著，说明本品稳定性良好。

[0096] 实验结果表明，本发明混悬剂即使在60℃放置3个月后，含量均合格、易分散且不变色，说明本发明产品在常温(25℃)条件下可放置2-3年，其含量合格、易分散、不变色，不会出现絮凝、通针性差、沉降后结块等现象。上述实验结果证明本发明产品的质量明显优于

现有的阿莫西林硫酸粘杆菌素油混悬剂。