



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104546836 B

(45)授权公告日 2017.10.10

(21)申请号 201410796991.9

A61K 31/198(2006.01)

(22)申请日 2014.12.19

审查员 赵静雪

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104546836 A

(43)申请公布日 2015.04.29

(73)专利权人 重庆福安药业(集团)股份有限公司

地址 401254 重庆市长寿区化工园区化南一路

专利权人 重庆福安药业集团庆余堂制药有限公司

(72)发明人 蒋晨

(51)Int.Cl.

A61K 31/427(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种含有氨曲南和精氨酸的药物组合物

(57)摘要

本发明公开了一种药物组合物,具体涉及一种抗菌药物组合物,其中由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成,具体地,氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.6-0.9:0.3-0.6,所述的药物组合物具有很好的抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的效果。

1. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成,其中氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.6-0.9:0.3-0.6。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.7-0.8:0.4-0.5。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.7:0.5。
4. 权利要求1-3任一项所述的药物组合物在制备抗菌药物的用途。
5. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于,所述的菌为革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。
6. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于,所述的菌为大肠杆菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌。

一种含有氨曲南和精氨酸的药物组合物

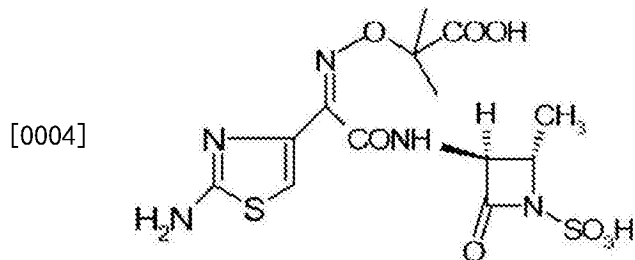
技术领域

[0001] 本发明涉及抗菌药物组合物,具体涉及一种含有氨曲南和精氨酸的药物组合物。

背景技术

[0002] 氨曲南是美国施贵宝公司开发的单酰胺环类的β-内酰胺抗生素,是第一个用于临床的单环的β-内酰胺抗生素,对革兰氏阴性菌具有很好的抑制活性,与大多数β-内酰胺类抗生素不同,它不诱导细菌产生β-内酰胺酶,且对细菌产生的大多数的β-内酰胺酶具有高度的稳定性。氨曲南能迅速通过革兰氏阴性需氧菌的外膜壁,而对青霉素结合蛋白3(PBP-3)具有高度亲和性,通过作用于PBP-3,抑制细菌细胞壁的合成,导致细胞溶解和死亡。氨曲南有较好的耐酶性能,当微生物对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类等药物不敏感时,应用它常可有效。因此,氨曲南在临床中大量使用;临床效果好,疗效肯定。

[0003] 氨曲南化学名:[2S-[2a,3b(Z)]]-2-[[[1-(2-氨基-4-噻唑基)-2-[(2-甲基-4-氧代-1-磺基-3-氮杂环丁烷基)氨基]-2-氧化亚乙基]氨基]氧代]-2-甲基丙酸。CAS号:78110-38-0,分子式:分子式:C₁₃H₁₇N₅O₈S₂;分子量:435.43。其结构如下:



[0005] L-精氨酸在注射用氨曲南中扮演着重要的作用,首先,它具有增加氨曲南溶解度和溶解速度、调节pH的作用,如果精氨酸过少,溶液的pH过低,氨曲南溶解不澄清,精氨酸过多,溶液的pH升高,注射时刺激性较大。其次,L-精氨酸具有促进氨曲南稳定的作用,L-精氨酸能减少氨曲南的开环杂质,氨曲南和其他β-内酰胺类药物一样,其单酰胺环在氨曲南与精氨酸混合不均或在湿、热的情况下也容易开环,形成开环氨曲南,开环氨曲南是氨曲南的一种主要杂质,他的存在一方面降低了药物的含量,导致药物的效价降低,使应用氨曲南的杀菌和抑菌效果降低,另一方面,和其他β-内酰胺类药物类似,β-内酰胺开环后,形成活性靶点,容易发生自身聚合,形成高聚物(高分子杂质)。高聚物或高分子杂质的含量直接影响过敏反应的发生率,减少开环氨曲南杂质含量,就可以控制内源性过敏反应发生率。

[0006] L-赖氨酸是人体必需的而又不能自身合成的八种氨基酸中最重要的一种。长期以来作为人体营养的补充成分,用于治疗蛋白质严重缺损、心肺功能衰竭等疾病,能够调节体内代谢平衡、增加蛋白质的吸收、促进儿童生长发育。

[0007] 中国专利CN101579336A公开了一种由β晶型氨曲南和L-精氨酸组成的注射剂,具有分装剂量准确、混合均匀、在生产运输时不分层等优点,减少了开环氨曲南的杂质,但是抗菌效果还有待于进一步提高。

[0008] 中国专利CN101912356A公开了一种氨曲南/精氨酸药物组合物微球注射剂,采用微球对氨曲南进行保护,并在使用时保证精氨酸充分接触氨曲南,促进其溶解,但是临床效

果不明显。

[0009] 中国专利CN101951906A公开了氨曲南赖氨酸的吸入式气雾剂,用于治疗肺病的健康相关生命质量症状,但是没有公开了其具有抗菌的用途。

[0010] 本发明人在研究过程中出乎意料地发现,将由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成的药物组合物的抗菌活性比由氨曲南和L-精氨酸的药物组合物要好很多,从而完成了本发明。

发明内容

[0011] 本发明的一个目的是提供一种药物组合物。

[0012] 本发明提供了一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成。

[0013] 优选地,本发明的药物组合物中氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.6-0.9:0.3-0.6。

[0014] 更优选地,本发明的药物组合物中氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.7-0.8:0.4-0.5。

[0015] 最优选地,本发明的药物组合物中氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸的重量比为1:0.7:0.5。

[0016] 本发明的另一个目的是提供上述药物组合物在制备抗菌药物的用途。

[0017] 优选地,所述的菌为革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。

[0018] 更优选地,所述的菌为大肠杆菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌。

[0019] 本发明所述的药物组合物可以按照药学上的常规方法制备成各种剂型,与一种或多种药学上可接受的辅料混合,制备成所需要的剂型。所述辅料包括药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、吸收促进剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂等,必要时还可加入香味剂、甜味剂及色素,具体可为淀粉、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、乳糖、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、可压性淀粉、微粉硅胶、硬脂酸镁、交联聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇中的一种或几种;所述药物组合物可以制成包括片剂、粉剂、粒剂或口服液在内的口服制剂,或制成注射液。

[0020] 本发明提供了由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成的抗菌药物组合物,发明人在研究过程中意外地发现,和市场上已有的由氨曲南和L-精氨酸的药物组合物相比,由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成的药物组合物的抗菌效果有了明显地改善和提高。

具体实施方式

[0021] 下面结合实施例对本发明作进一步的详细说明,但本发明的实施方式不限于此。下述实施例中所用方法如无特别说明均为常规方法。

[0022] 实施例1:取氨曲南100g、L-精氨酸60g和L-赖氨酸30g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0023] 实施例2:取氨曲南100g、L-精氨酸70g和L-赖氨酸40g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0024] 实施例3:取氨曲南100g、L-精氨酸80g和L-赖氨酸50g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0025] 实施例4:取氨曲南100g、L-精氨酸90g和L-赖氨酸60g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0026] 实施例5:取氨曲南100g、L-精氨酸70g和L-赖氨酸50g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0027] 实施例6:取氨曲南100g、L-精氨酸80g和L-赖氨酸30g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0028] 对比例1:取氨曲南100g、L-精氨酸60g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0029] 对比例2:取氨曲南100g、L-精氨酸70g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0030] 对比例3:取氨曲南100g、L-精氨酸80g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0031] 对比例4:取氨曲南100g、L-精氨酸90g,按照常规的注射剂制备方法,制备成每瓶0.5g氨曲南计算的注射剂。

[0032] 效果实验:体外抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的实验

[0033] 使用MTT法测定药物组合物对细菌的最小抑制浓度,计算MIC值(ug/ml)。

[0034] 1.材料

[0035] 使用的试剂:DMSO、MTT(商品名为噻唑蓝)、异丙醇、盐酸、均为分析纯试剂,Mueller-Hinton培养基、磷酸盐缓冲液(0.01mol/L,pH 7.4)。

[0036] 菌种:大肠杆菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌均由西南大学生命科学学院提供。

[0037] 2方法

[0038] 2.1培养基的配制:取牛肉浸粉4g,酪蛋白水解物16g,淀粉1.2g,加入800mL蒸馏水中,加热煮沸溶解,分装,121℃高压灭菌15min备用。

[0039] 2.2试验菌的培养:在无菌室内,取大肠杆菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌四种试验菌株,于酒精灯下用接种针分别在四种试验菌株斜面上,刮取少量斜面菌苔,用一定量的无菌水制成菌悬液,然后取一定量加到已融化又冷却至50℃左右的MH培养基中,摇匀,即刻倒入无菌培养皿中,待充分冷凝后用胶塞密封后,于37℃培养18-24h备用。吸取菌液1mL,用MH培养基按1:1000稀释,使菌液浓度约为 10^5 cfu/mL。

[0040] 2.3抗菌实验:将待测药物溶于DMSO中配制成溶液,然后用二倍稀释法将药品稀释成一定浓度梯度与DMSO中。于灭菌微量滴定板第一条中分别加入100μL的培养基,第二条为阳性对照,加入100μL菌悬液。其余的孔中加入90μL的菌悬液和10μL的药物溶液。每个药物溶液浓度平行3次。在微量滴定板底部标明细菌名称。将处理完的培养皿于37℃培养24h,观察。

[0041] 2.4MIC的测定:在每个微量滴定板都可以直观的测定其MIC值之后,在板的每个孔中加入50μL磷酸盐缓冲液(0.01mol/L,pH 7.4),其中包含2mg MTT/mL。在室温下继续孵育4-5h。将孔中的物质移出并加入100μL含有5%1mol/L HCl的异丙醇来萃取染料。继续在室

温下赋育12h,于酶标仪测定各孔光吸收(OD值),测定波长550nm。根据各孔OD值计算药物对细菌生长的最小抑制浓度。

[0042] 最小抑制浓度(MIC):在特定环境下孵育24h,可抑制某种微生物出现明显增长的最低药物浓度即最小抑制浓度。根据测定的光密度(OD值),制作细菌生长抑制率的标准曲线,在标准曲线上求得其对应的药物浓度。测得的MIC见表1所示。

[0043] 表1 本发明药物组合物以及对比例对细菌的抑制MIC值($\mu\text{g}/\text{mL}$)

制剂	抑制细菌的 MIC 值($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	大肠杆菌	铜绿假单胞菌	枯草芽孢杆菌	黄色葡萄球菌
[0044] 对比例 1	225	160	138	144
实施例 1	60	39	45	58
对比例 2	186	135	110	176
实施例 2	48	59	34	62
对比例 3	158	230	149	190
实施例 3	55	37	68	43
[0045] 对比例 4	215	153	176	188
实施例 4	47	62	42	50
实施例 5	28	41	39	41
实施例 6	32	50	42	39

[0046] 表1实验结果表明由氨曲南、L-精氨酸和L-赖氨酸组成的药物组合物对于这四种细菌的抗菌效果比目前已有的由氨曲南和L-精氨酸组成的药物组合物的抗菌效果具有了明显改善,取得了更好的抗菌效果。