



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103284958 A

(43) 申请公布日 2013.09.11

(21) 申请号 201310248312.X

A61P 31/04 (2006.01)

(22) 申请日 2013.06.21

(71) 申请人 山东罗欣药业股份有限公司

地址 276017 山东省临沂市罗庄区罗七路  
18 号

(72) 发明人 张宗林 李明杰 王金星 刘延珍

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 赵青朵 冯琼

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种头孢地尼组合物颗粒剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及医药制剂领域,具体公开了一种头孢地尼组合物颗粒剂及其制备方法。本发明所述头孢地尼组合物颗粒剂药物有效成分包括头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖。本发明优选头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖作为头孢地尼颗粒剂的药物有效成分,相互协同作用提高头孢地尼的稳定性能和溶出度,且口感优于现有产品,提高患者用药的依从性,有利于临床药品的安全使用和长期储存。

1. 一种头孢地尼组合物颗粒剂,其特征在于,药物有效成分包括头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖。

2. 根据权利要求 1 所述头孢地尼组合物颗粒剂,其特征在于,以重量份计,所述药物有效成分包括 40-100 份头孢地尼、5-20 份预凝胶淀粉、50-70 份 50% 乙醇、15-20 份羟丙基纤维素钠、400-450 份蔗糖。

3. 根据权利要求 2 所述头孢地尼组合物颗粒剂,其特征在于,以重量份计,所述药物有效成分包括 50 份头孢地尼、5 份预凝胶淀粉、60 份 50% 乙醇、20 份羟丙基纤维素钠、430 份蔗糖。

4. 一种头孢地尼组合物颗粒剂的制备方法,其特征在于,以头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖为药物有效成分,将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用;称取头孢地尼、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目即得。

5. 根据权利要求 4 所述制备方法,其特征在于,以重量份计,各药物有效成分含量为:  
40-100 份头孢地尼、5-20 份预凝胶淀粉、50-70 份 50% 乙醇、15-20 份羟丙基纤维素钠、400-450 份蔗糖。

6. 根据权利要求 5 所述制备方法,其特征在于,以重量份计,各药物有效成分含量为:  
50 份头孢地尼、5 份预凝胶淀粉、60 份 50% 乙醇、20 份羟丙基纤维素钠、430 份蔗糖。

7. 权利要求 4-6 任意一项所述制备方法制备的头孢地尼组合物颗粒剂。

## 一种头孢地尼组合物颗粒剂及其制备方法

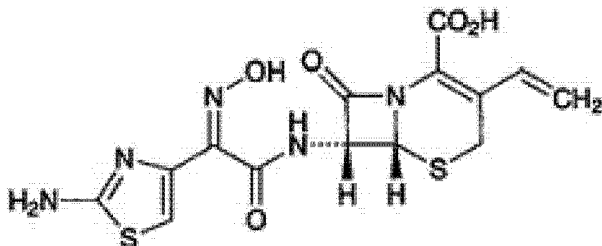
### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂领域,具体涉及一种头孢地尼组合物颗粒剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 头孢地尼,英文名为 Cefdinir Capsules,化学名为(6R,7R)-7-[[ (2-氨基-4-噻唑基)-(肟基)乙酰基]氨基]-3-乙烯基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸,化学结构如下:

[0003]



[0004] 头孢地尼属于半合成的、广谱的口服第三代头孢菌素,其通过抑制细菌细胞壁的合成产生抗菌作用。本品对革兰氏阳性菌和阴性菌均有抗菌活性,并对大部分  $\beta$ -内酰胺酶稳定,所以许多耐青霉素和头孢菌素的微生物对本品敏感。临床用于治疗扁桃体炎、鼻窦炎、中耳炎、急性支气管炎、肺炎、腹腔、泌尿生殖道感染等。

[0005] 头孢地尼原料为微黄色粉末状,水溶性差,易产生静电,流动性差,且在高温高湿条件下不稳定,有关物质升高,影响其安全性和有效性。因此,合适恰当的药物组分就成为影响头孢地尼制剂品质的关键因素,研制一种由相适宜药物组分组成的头孢地尼颗粒无疑会为头孢地尼安全、有效的应用带来积极的作用。如专利 CN201010176154.8 就公开了一种头孢菌素类混悬颗粒及其制备方法,其采用了活性成分、稳定剂、赋形剂、助悬剂、崩解剂、矫味剂着色剂粘合剂、香料多种组分,其中实施例 4 具体公开了一种头孢地尼混悬颗粒的技术方案,虽然能够为头孢地尼制剂品质带来一定改善,但是过多的组分选择也成为头孢地尼稳定性、溶出度不高的影响因素。

### 发明内容

[0006] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种头孢地尼组合物颗粒剂及其制备方法,使得所述头孢地尼颗粒剂能够提高头孢地尼的稳定性(如标示量、有关物质等方面)以及溶出度。

[0007] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0008] 一种头孢地尼组合物颗粒剂,药物有效成分包括头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖。

[0009] 作为优选,以重量份计,所述药物有效成分包括 40-100 份头孢地尼、5-20 份预凝胶淀粉、50-70 份 50% 乙醇、15-20 份羟丙基纤维素钠、400-450 份蔗糖。

[0010] 更优选地,所述药物有效成分包括 50 份头孢地尼、5 份预凝胶淀粉、60 份 50% 乙醇、20 份羟丙基纤维素钠、430 份蔗糖。

[0011] 针对现有头孢地尼颗粒剂稳定性和溶出度不高的缺陷,特别是在长期储存和极端环境下的标示量、有关物质等稳定性方面,本发明经过长期深入研究,考量了各种药物有效成分之间的影响,优化了头孢地尼颗粒剂的组成配方,选择头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖作为药物有效成分,提高了其在高温高湿环境下的稳定性以及溶出度。

[0012] 本发明采用的各种组分,不仅协同作用增加了头孢地尼颗粒剂的稳定性,而且其各自还具有一些优势,如淀粉是人体必需的营养物质。在人体中的消化酶的作用下,淀粉会逐渐变成葡萄糖分子。葡萄糖在生物学领域具有重要地位,是活细胞的能量来源和新陈代谢中间产物,它是一种能直接吸收利用,补充热能的碳水化合物,是人体所需能量的主要来源,在体内被氧化成二氧化碳和水,并同时供给热量,或以糖原形式贮存。能促进肝脏的解毒功能,对肝脏有保护作用。是生物体内最为常见的能源物资。预凝胶淀粉和天然淀粉相比,它有许多优点:①流动性好,无论是干的还是湿的,流动性都很好,并兼有粘合和崩解性能。②可压性好,适用于全粉末直接压片。③有自我润滑作用,减少片剂从模圈顶出的力量。④良好的崩解性。⑤对部分冷水的可溶性。⑥与主药不起作用,并有稳定药物之功用,对湿、热敏感的药物如维生素 C、阿斯匹林等用湿法制粒易引起变色,含量和药效下降,而改用本品后,促进了主药的稳定性,延长了使用期限。

[0013] 蔗糖是一种天然有机物,蔗糖是从糖料作物甜菜或甘蔗中提取出来的,人食用后分解的最终产物是二氧化碳和水。蔗糖具有独特的功能,如蔗糖的甜味纯正稳定,易于溶解和调色,还能从饱和溶液中迅速结晶出来;蔗糖具有渗透作用,能抑制有害微生物的生长;蔗糖具有吸水性和保水性。本发明所述头孢地尼组合物颗粒剂中的蔗糖成本低廉,而且还可使颗粒剂具有良好的吸水性和保水性。

[0014] 此外,本发明还提供一种头孢地尼组合物颗粒剂的制备方法,以头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素钠、蔗糖为药物有效成分,将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用;称取头孢地尼、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃ 左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目即得。

[0015] 作为优选,以重量份计,各药物有效成分含量为:

[0016] 40-100 份头孢地尼、5-20 份预凝胶淀粉、50-70 份 50% 乙醇、15-20 份羟丙基纤维素钠、400-450 份蔗糖。

[0017] 更优选地,以重量份计,各药物有效成分含量为:

[0018] 50 份头孢地尼、5 份预凝胶淀粉、60 份 50% 乙醇、20 份羟丙基纤维素钠、430 份蔗糖。

[0019] 本发明将所制备的头孢地尼组合物颗粒剂和 CN201010176154.8 专利公开的产品进行高湿高温光照试验、加速试验和长期试验,结果显示,在加速试验和长期试验时,主药标示量以及有关物质等指标较稳定,与现有技术制备的对照样品相比,本发明在各方面的变化幅度均要小于对照样品的变化幅度,稳定性更强。同时,结果还显示本发明产品溶出度高于对照样品。由此,本发明还提供一种由本发明制备方法制备的头孢地尼组合物颗粒剂。

[0020] 由以上技术方案可知,本发明优选头孢地尼、预凝胶淀粉、50% 乙醇、羟丙基纤维素

钠、蔗糖作为头孢地尼颗粒剂的药物有效成分,相互协同作用提高头孢地尼的稳定性能和溶出度,且口感优于现有产品,提高患者用药的依从性,有利于临床药品的安全使用和长期储存。

具体实施方式

[0021] 本发明公开了一种头孢地尼组合物颗粒剂及其制备方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明所述方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的化合物和制备方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0022] 本发明中所有头孢地尼的量均以  $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$  计。下面结合实施例,进一步阐述本发明。

[0023] 实施例 1 :制备本发明所述头孢地尼组合物颗粒剂

[0024]

药物有效成分	处方量
头孢地尼	40g
预凝胶淀粉	5g
羟丙基纤维素钠	15g
蔗糖	400g
50%乙醇	50g

[0025] 将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用 ;称取头孢地尼、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目,中间品检测,分装即得。

[0026] 实施例 2 :制备本发明所述头孢地尼组合物颗粒剂

[0027]

药物有效成分	处方量
头孢地尼	100g
预凝胶淀粉	5g
羟丙基纤维素钠	20g
蔗糖	450g
50%乙醇	70g

[0028] 将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用 ;称取头孢地尼、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目,中间品检测,分装即得。

[0029] 实施例 3 :制备本发明所述头孢地尼组合物颗粒剂

[0030]

药物有效成分	处方量
头孢地尼	70g
预凝胶淀粉	20g
羟丙基纤维素钠	15g
蔗糖	430g
50%乙醇	60g

[0031] 将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用;称取头孢地尼、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目,中间品检测,分装即得。

[0032] 实施例 4:制备本发明所述头孢地尼组合物颗粒剂

[0033]

药物有效成分	处方量
头孢地尼	50g
预凝胶淀粉	5g
羟丙基纤维素钠	20g
蔗糖	430g
50%乙醇	60g

[0034] 将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用;称取头孢地尼、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目,中间品检测,分装即得。

[0035] 实施例 5:制备对照头孢地尼组合物颗粒剂

[0036]

药物有效成分	处方量
头孢地尼	70g

[0037]

羟丙基纤维素钠	15g
蔗糖	430g
50%乙醇	60g

[0038] 将头孢地尼过 120 目筛备用,蔗糖粉碎过 80 目备用;称取头孢地尼、羟丙基纤维素钠、蔗糖充分混匀,用 50% 乙醇制软材、20 目湿法制粒,将颗粒在 65℃左右鼓风干燥,干颗粒 16 目整粒、过筛 80 目,中间品检测,分装即得。

[0039] 实施例 6:产品检测结果

[0040] 取本发明实施例 1-4 样品与实施例 5 样品(对照品 1)、CN201010176154.8 专利实施例 4 产品(对照品 2),进行产品检测,结果见表 1。

[0041] 表 1 产品检测结果

[0042]

检查项		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	对照品 1	对照品 2
颗粒收率 (%)		89	90	91	91	90	90
水分 (%)		0.6	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5
溶出度 (%)		92	93	97	98	95	94
有关物质	E-构体	0.08	0.08	0.07	0.06	0.08	0.08
	最大杂质	0.24	0.24	0.23	0.22	0.23	0.23
	总杂	1.10	1.09	1.08	1.01	1.14	1.2
性状口感		颗粒, 味甜	颗粒, 味甜	颗粒, 味甜	颗粒, 味甜	颗粒, 味甜	颗粒, 味酸甜

[0043] 由上表可知, 本发明制备的产品在未进行各种极端环境下的试验前, 其稳定性和溶出度等检测结果和现有对照品无明显差异, 而且口感优于对照品, 增加了患者服用的依从性, 表明本发明制备的头孢地尼颗粒剂质量符合现有的标准。

[0044] 实施例 7: 高温、高湿、光照试验

[0045] 取本发明实施例 4 样品与实施例 5 样品(对照样品 1)、CN201010176154.8 专利实施例 4 产品(对照样品 2), 分别置密封洁净的容器中, 进行高温、高湿、光照试验, 试验条件如下:

[0046] 高温: 于 60℃ 温度下放置 10 天, 于第 5 天和第 10 天取样, 按稳定性重点考察项目进行检测, 试验结果与 0 天比较。

[0047] 高湿: 在 25℃ 分别于相对湿度 90%±5% 的条件下放置 10 天, 于第 5 天和第 10 天取样, 按稳定性重点考察项目进行检测, 试验结果与 0 天比较。

[0048] 光照: 置于照度为 4500Lx 的条件下放置 10 天, 于第 5 天和第 10 天取样, 按稳定性重点考察项目进行检测, 试验结果与 0 天比较。

[0049] 检测结果见表 2

[0050] 表 2 高温高湿光照试验检测结果

[0051]

实验组	考察因素	时间(天)	性状口感	粒度	水分%	溶出度(%)	有关物质(%)			标示量(%)
							E 异构体	单杂	总杂	
实施例4	高温	0	颗粒, 味甜	符合规定	0.4	97	0.07	0.23	1.08	99.9
		5	颗粒, 味甜	符合规定	0.4	96	0.11	0.23	1.09	99.8
		10	颗粒, 味甜	符合规定	0.5	96	0.12	0.24	1.3	99.6
	高湿	5	颗粒, 味甜	符合规定	0.6	96	0.08	0.23	1.02	99.8
		10	颗粒, 味甜	符合规定	0.8	97	0.08	0.23	1.04	99.7
	光照	5	颗粒, 味甜	符合规定	0.4	95	0.10	0.24	1.01	99.8
		10	颗粒, 味甜	符合规定	0.5	96	0.10	0.24	1.05	99.7
对照品1		0	颗粒, 味甜	符合规定	0.4	95	0.08	0.23	1.14	99.5
	高温	5	颗粒, 味甜	符合规定	0.5	93	0.13	0.27	1.09	99.2
		10	颗粒, 味甜	符合规定	0.6	94	0.16	0.29	1.3	98.9
	高湿	5	颗粒, 味甜	符合规定	0.8	93	0.10	0.26	1.15	99.3
		10	颗粒, 味甜	符合规定	1.0	95	0.11	0.28	1.2	99.0
	光照	5	颗粒, 味甜	符合规定	0.5	91	0.12	0.25	1.13	99.3
		10	颗粒, 味甜	符合规定	0.6	93	0.13	0.26	1.23	99.0

[0052]



对照品 2		0	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	0.5	94	0.08	0.23	1.2	100.1
	高温	5	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	0.7	91	0.15	0.33	1.09	98.9
		10	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	0.8	95	0.20	0.43	1.4	97.5
	高湿	5	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	0.9	92	0.11	0.29	1.27	99.5
		10	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	1.2	96	0.13	0.35	1.36	98.7
	光照	5	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	0.5	90	0.13	0.27	1.25	99.4
		10	颗粒, 味酸 甜	符合规 定	0.7	95	0.14	0.31	1.43	98.6

[0053] 由表 2 数据可以看出,本发明实施例 4 产品在高温、高湿、光照条件下,在水分、溶出度、有关物质和标示量等方面均要比对照样品稳定。

[0054] 实施例 8 :加速试验

[0055] 取本发明实施例 4 样品与实施例 5 样品(对照样品 1)、CN201010176154.8 专利实施例 4 产品(对照样品 2),分别在温度  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为  $75\% \pm 5\%$  的条件下放置 6 个月,分别于第 1、2、3、6 个月末取样一次,按稳定性重点考察项目进行测定。试验结果见表 3。

[0056] 表 3 加速试验结果

[0057]

实验组	时间 (月)	性状 口感	水分 (%)	粒度	溶出 度(%)	微生物 限度	有关物质(%)			标示量 (%)
							E 异 构体	单杂	总杂	
实施例 4	0	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	97	符合规 定	0.07	0.23	1.08	99.9
	1	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	97	--	0.12	0.23	1.23	99.8

[0058]

	2	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	97	--	0.19	0.23	1.45	99.7
	3	颗粒, 味甜	0.5	符合规定	97	--	0.25	0.40	1.68	99.6
	6	颗粒, 味甜	0.8	符合规定	94	符合规定	0.28	0.52	2.15	99.3
对照品 1	0	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	95	符合规定	0.08	0.23	1.14	99.5
	1	颗粒, 味甜	0.5	符合规定	95	--	0.14	0.26	1.45	99.2
	2	颗粒, 味甜	0.5	符合规定	95	--	0.22	0.31	1.71	98.8
	3	颗粒, 味甜	0.6	符合规定	94	--	0.28	0.37	2.05	98.3
	6	颗粒, 味甜	0.9	符合规定	92	符合规定	0.33	0.55	3.65	97.9
对照品 2	0	颗粒, 味酸 甜	0.5	符合规定	94	符合规定	0.08	0.23	1.2	100.2
	1	颗粒, 味酸 甜	0.7	符合规定	94	--	0.19	0.28	1.72	99.7
	2	颗粒, 味酸 甜	0.8	符合规定	92	--	0.28	0.35	2.02	98.8
	3	颗粒, 味酸 甜	0.9	符合规定	95	--	0.34	0.43	2.46	97.3
	6	颗粒, 味酸 甜	1.2	符合规定	90	符合规定	0.39	0.70	5.10	96.9

[0059] 由表 3 数据可以看出,本发明实施例 3 产品在温度  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为  $75\% \pm 5\%$  的条件下,在水分、溶出度、有关物质和标示量等方面均要比对照样品稳定。

[0060] 实施例 9 :长期试验

[0061] 取本发明实施例 4 样品与实施例 5 样品(对照样品 1)、CN201010176154.8 专利实施例 4 产品(对照样品 2),分别在温度为  $20^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度为  $60\% \pm 10\%$  的条件下放置 12 个月,分别于第 3、6、9、12 个月末取样一次,按稳定性重点考察项目进行测定。试验结果见表 4。

[0062] 表 4 长期试验结果

[0063]

批号	时间 (月)	性状 口感	水分 (%)	粒度	溶出 度(%)	微生物限 度	有关物质(%)			标示量 (%)
							E 异 构体	单杂	总杂	
实施例 4	0	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	97	符合规定	0.07	0.23	1.08	99.9
	3	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	97	--	0.14	0.24	1.23	100.1
	6	颗粒, 味甜	0.5	符合规定	97	符合规定	0.23	0.29	1.37	100.0
	9	颗粒, 味甜	0.6	符合规定	97	--	0.29	0.33	1.70	99.9
	12	颗粒, 味甜	0.6	符合规定	96	符合规定	0.27	0.35	1.80	99.7
对照品 1	0	颗粒, 味甜	0.4	符合规定	95	符合规定	0.08	0.23	1.14	99.5
	3	颗粒, 味甜	0.5	符合规定	95	--	0.20	0.26	1.54	99.3
	6	颗粒, 味甜	0.6	符合规定	94	符合规定	0.31	0.31	1.75	98.7
	9	颗粒, 味甜	0.7	符合规定	94	--	0.37	0.40	2.10	98.8
	12	颗粒, 味甜	0.8	符合规定	92	符合规定	0.35	0.48	2.65	98.5
对照品 2	0	颗粒, 味酸 甜	0.5	符合规定	94	符合规定	0.08	0.23	1.2	100.2
	3	颗粒, 味酸 甜	0.8	符合规定	93	--	0.28	0.33	1.76	98.7
	6	颗粒, 味酸 甜	0.9	符合规定	95	符合规定	0.41	0.42	2.89	97.1
	9	颗粒, 味酸 甜	1.1	符合规定	96	--	0.47	0.57	3.28	96.2
	12	颗粒, 味酸 甜	1.3	符合规定	94	符合规定	0.43	0.68	4.10	96.5

[0064] 由表 4 数据可以看出,本发明实施例 4 产品在温度为 20℃,相对湿度为 60%±10%的条件下,在水分、溶出度、有关物质和标示量等方面均要比对照样品稳定。

[0065] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。