

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510034413.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1857262A

[22] 申请日 2005.5.8

[21] 申请号 200510034413.2

[71] 申请人 珠海天翼医药技术开发有限公司

地址 519080 广东省珠海市唐家大学路 101  
号清华科技园西十楼

[72] 发明人 张晓明 王 军 麦耀权

权利要求书 1 页 说明书 2 页

[54] 发明名称

阿莫西林和克拉维酸复方缓释制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种阿莫西林和克拉维酸的复方缓释颗粒剂的药物制剂及其制备方法。该制剂单位剂量包含阿莫西林 1000mg 和克拉维酸 62.5mg，二者的重量比为 16:1。除主药外该制剂还包含有一种或一种以上的缓释和常规制剂的辅料如乙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、黄原胶、丙烯酸树脂等。该制剂具有速释和缓释双重效果可以达到快速起效、长时间维持有效药物浓度的作用，每天服用 2 次，而且吞服容易，特别适用于治疗社区获得性肺炎和急性鼻窦炎。

- 1、一种阿莫西林和克拉维酸复方缓释颗粒剂，其特征在于该复方缓释制剂为含有阿莫西林（（2S, 5R, 6R）-3, 3-二甲基-6- {（R）-（-）-2-氨基-2-（4-羟基苯基）乙酰氨基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环（3, 2, 0）庚烷-2-甲酸三水合物）和的克拉维酸（ {（Z）-（2S, 5R）-3-（2-羟亚乙基）-7-氧代-4-氧杂-1-氮杂双环（3, 2, 0）庚烷-2-羧酸} ）的混合物，其阿莫西林与克拉维酸的重量比为 10: 1 至 20:1。
- 2、权利要求 1 所述的阿莫西林和克拉维酸复方缓释制剂，其特征在于优选含有 1000mg 的阿莫西林和 62.5mg 的克拉维酸钾，二者的重量比为 16: 1。
- 3、权利要求 1 所述的阿莫西林和克拉维酸复方缓释制剂，其特征在于适用的阿莫西林衍生物包括了其三水化合物、无水阿莫西林及阿莫西林和阿莫西林的碱金属盐，适用的克拉维酸衍生物包括其碱金属盐：最合适的选择为三水阿莫西林和克拉维酸钾。
- 4、权利要求 1 所述的阿莫西林和克拉维酸复方缓释制剂，其特征在于本制剂中除阿莫西林和克拉维酸钾两个主药外，还包含有一种或一种以上的缓释或常规制剂辅料如乙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、黄原胶、丙烯酸树脂等。主药与辅料的比例为 1:0.1 至 1:1。
- 5、权利要求 1 所述的阿莫西林和克拉维酸复方缓释制剂，其特征在于本制剂中部分阿莫西林和全部克拉维酸钾以 0:1 至 10:1 的比例混合，然后与辅料混合、滚压或挤压成颗粒，过筛、最后包衣；其余阿莫西林与辅料混合、滚压或挤压成颗粒、过筛、包衣。最后将包衣颗粒混合、包装。
- 6、权利要求 4 所述的包衣，其特征在于包衣材料采用羟甲基丙基纤维素 E50，用量为待包衣颗粒重量的 3%~30%。

### 阿莫西林和克拉维酸复方缓释制剂

本发明涉及一种阿莫西林和克拉维酸复方缓释颗粒剂,用于治疗细菌感染的口服药物。

阿莫西林及其衍生物,如阿莫西林三水化合物,是已知用于治疗革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌感染的抗菌药(例如 GB 1241 844)。克拉维酸及其衍生物,例如 克拉维酸钾是已知的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(例如 GB15089"),其可抑制细菌产生的  $\beta$ -内酰胺酶的活性。将克拉维酸盐与阿莫西林联合使用即可增强阿莫西林的活性。GB 2005538 中描述了克拉维酸钾和阿莫西林三水化合物的联合使用,二者比例为阿莫西林:克拉维酸为 1:1 至 6:1 (以母体化合物阿莫西林或克拉维酸的重量表示,该表示法除非另外说明即用于本说明书全文)。克拉维酸钾是一个极其难制备的物质,它极易吸湿并对潮湿敏感。在水及含水介质存在下易于发生降解。阿莫西林和克拉维酸的已知剂型为每日三次给药(即“tid”剂量)。如果将这些剂型制成每日两次给药(即“bd”剂量)则合乎患者便利性和依从性的需要,同样也非常需要这些制剂的活性成分---阿莫西林和克拉维酸具有稳定的生物利用率。

已制备出可每日两次给药的阿莫西林/克拉维酸盐制剂,而且其具有意想不到极稳定的生物利用率,特别是克拉维酸盐的生物利用率,在某些情况下,该制剂也可显示出提高的生物利用率。但该制剂为片剂,含阿莫西林 1000mg 和克拉维酸钾 62.5mg,片剂总重达 1650mg 以上,片剂体积很大,这对儿童或老年人服用很困难。

因此,本发明提供了一种缓释颗粒剂,含阿莫西林和克拉维酸盐,混合后制成致密的颗粒,阿莫西林与克拉维酸盐的重量比为 10:1 至 20:1 (含端点)。

适当的阿莫西林衍生物有阿莫西林三水合物、无水阿莫西林和阿莫西林的碱金属盐,例如阿莫西林钠,适当的克拉维酸衍生物有克拉维酸的碱金属盐,例如克拉维酸钾,优选使用阿莫西林三水合物和克拉维酸钾联合用于本发明含阿莫西林与克拉维酸联合使用,二者比例为阿莫西林:克拉维酸=16:1,在临床上广泛用于治疗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌感染疾病。

本制剂中除阿莫西林和克拉维酸钾两个主药外,还包含有一种或一种以上的缓释或常规制剂辅料如乙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、黄原胶、丙烯酸树脂等。

本发明的剂型是通过常规的生产方法,利用乙基纤维素、不同型号的羟甲基丙基纤维素和其他辅料制备而成,但由于克拉维酸钾对湿度极为敏感,故在工艺中,须严格控制环境中的湿度,且越低越好。

本发明的缓释颗粒剂可用于治疗细菌感染,例如一种或多种上呼吸道感染、下呼吸道感染、生殖泌尿道感染及皮肤和软组织感染。本发明的颗粒剂通常适用

于治疗对  $\beta$ -内酰胺酶类抗生素敏感的微生物感染，也对一些耐青霉素微生物有效。本发明的缓释颗粒剂可包括一种或多种常规用于制剂的辅料，如乙基纤维素，约 1-10 重量%；交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮约 0.5-5 重量%；HPMC 约 5-30 重量%，黄原胶约 3-20 重量%。

本发明的缓释颗粒剂可通过常规的生产方法而制备，例如混合各成分，然后干压、制粒、过筛、包衣，通过诸如滚压而制备适当的颗粒，滚压通常包括过筛步骤，该步骤可使粒度分布较均匀，几乎没有极限两端的颗粒。滚压也可适用于大规模及连续生产形成本发明的颗粒，对本发明的缓释颗粒剂而言，发现滚压可意外增加生物利用率的稳定性，因此优选滚压。

本发明的缓释颗粒剂的生产环境，同样优选在低湿度环境下制备本发明制剂，例如低于 30 % RH，更适合在低于 20 % RH，理论上湿度尽可能低以保护对湿度高度敏感的克拉维酸盐，特别是克拉维酸钾。

本发明的工艺处方：

#### 阿莫西林/克拉维酸钾缓释颗粒

处方：	活性成分	阿莫西林三水酸（折合阿莫西林 1000mg）	1280.0mg
		克拉维酸钾	62.5mg
	其他成分	羟甲基丙基纤维素 E <sub>50</sub>	200.0mg
		羟甲基丙基纤维素 E <sub>4M</sub>	64.0mg
		交联羧甲基纤维素钠	6.4mg
		交联聚维酮	6.4mg

#### 1. 阿莫西林缓释颗粒的制备：

称取阿莫西林、羟丙甲纤维素 E<sub>50</sub>、羟丙甲纤维素 E<sub>4M</sub>、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮，混合均匀后，置滚压机中滚压；粉碎成颗粒，过筛；用羟丙甲纤维素 E<sub>50</sub> 包衣即得。

#### 2. 阿莫西林/克拉维酸钾缓释颗粒的制备：

称取阿莫西林、克拉维酸钾、交联聚维酮，混合均匀，置滚压机中滚压、粉碎成颗粒，过筛；用羟丙甲纤维素 E<sub>50</sub> 包衣即得。