



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103349646 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 16

(21) 申请号 201310199690. 3

(22) 申请日 2013. 05. 24

(71) 申请人 海口市制药厂有限公司

地址 570311 海南省海口市秀英区南海大道
西 66 号

(72) 发明人 张志兰 廖慧琼 李青海

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理
有限公司 11280

代理人 刘丹妮

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/545 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种头孢克洛颗粒的药物组合物、其制备方法及应用

(57) 摘要

本发明提供一种头孢克洛颗粒的药物组合物,其制备方法及应用;该药物组合物采用流化床制备工艺,先将经 80 目筛预处理的物料按特定配方进行配料,然后将配料置于流化床制粒机中,进风混合;升高进风温度,喷入粘合剂溶液,在持续进风的条件下混合、干燥,得头孢克洛颗粒。本发明所述头孢克洛颗粒的制备方法为一步制粒法,大大缩短了生产时间;整个生产过程在密闭环境中进行,更符合药品 GMP 规范要求;所制得的头孢克洛颗粒为外形圆整的多孔颗粒,水溶性好、粒度均匀、流动性好,头孢克洛原料在颗粒中的分布更均匀,具有很好的稳定性和体外溶出曲线,可用于治疗其临床适应症。

1. 一种头孢克洛颗粒的药物组合物,其特征在于,包含下列组分:

头孢克洛 10 重量份,填充剂 100-180 重量份,粘合剂 0.5 ~ 1.5 重量份,稳定剂 0.5-20 重量份,掩味剂 1-10 重量份。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂至少包括一种具有矫味功能的填充剂;优选地,所述具有矫味功能的填充剂为蔗糖、乳糖或甘露醇。

3. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述粘合剂为糖浆、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或聚维酮中的任意一种或几种。

4. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述稳定剂为枸橼酸钠、醋酸钠或磷酸氢钠。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述掩味剂为固体香精或木糖醇。

6. 权利要求 1-5 任一项所述头孢克洛颗粒的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:

(1)配料:称取除粘合剂以外的其余各物料,所述各物料在配料前经过 80 目筛预处理;

(2)将步骤(1)所配物料置于流化床制粒机中,进风混合;

(3)升高进风温度,采用顶喷或侧喷的方式喷入粘合剂溶液,在持续进风的条件下混合、干燥,得头孢克洛颗粒。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述进风速率为 1000 ~ 1500M³/小时,进风温度为 35℃ ~ 60℃,进风混合时间为 10 ~ 40 分钟。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)所述进风速率为 1200 ~ 1800M³/小时,进风温度高于步骤(2)所述进风温度,为 60 ~ 80℃,进风时间为 45 ~ 100 分钟。

9. 根据权利要求 6-8 任一项所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)所述粘合剂溶液的喷入速度为 10 ~ 30ml/分钟。

10. 权利要求 1-5 任一项所述头孢克洛颗粒的药物组合物在制备用于治疗敏感菌引起的呼吸道感染、尿路感染、皮肤及软组织感染、骨感染、中耳炎、鼻窦炎药物中的应用。

一种头孢克洛颗粒的药物组合物、其制备方法及应用

技术领域

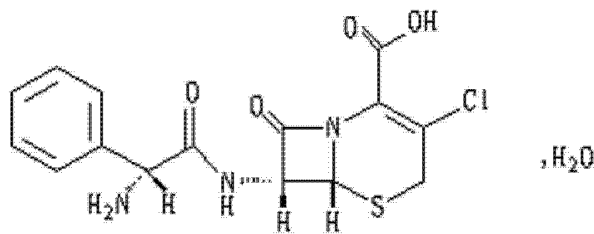
[0001] 本发明涉及药物制剂领域,特别涉及一种头孢克洛颗粒的药物组合物、其制备方法及应用。

背景技术

[0002] 头孢克洛为美国礼来公司创制的第二代口服头孢菌素,1982 年首次上市,商品名“希刻劳”。1993 年其专利期满,供应厂家除美国 Lilly 公司和日本盐野义制药公司外,还有意大利 ACS Dobfar 公司和印度 Ranbaxy 公司等。

[0003] 头孢克洛属 β -内酰胺类抗生素,化学名称:(6R, 7R)-7-[(R)-2-氨基-2-苯乙酰氨基]-3-氯-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸一水合物,分子式为 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$, 分子量为 385.82, 其化学结构式如下:

[0004]



[0005] 头孢克洛为白色至淡黄色粉末,味微苦,微溶于水,不溶于氯仿和乙醚等,极易溶于无水乙醇和丙酮。化学性质不稳定,遇酸、碱、高温或高湿时,分子结构中 β -内酰胺环易发生水解,因而失去抗菌作用。

[0006] 头孢克洛对头孢氨苄等抗菌活性弱的流感嗜血杆菌(包括对氨苄西林耐药的菌株)和氨苄西林等没有抗菌活性的克雷伯氏菌属具有抗菌活性,对其它菌种,头孢克洛的抗菌活性也显著高于上述各种药物,体外实验抗菌强度是上述药物的 2 ~ 8 倍。同时头孢克洛还是难得的不易产生耐药菌的少数抗生素之一。头孢克洛应用历史已有二十多年了,但对革兰氏阳性和阴性菌的抗菌谱及其抗菌活性并未下降。

[0007] 头孢克洛对 β -内酰胺酶稳定,毒性低,并可透过血脑屏障,对老人和儿童均适用,临床用途广。且头孢克洛对许多产生 β -内酰胺酶的细菌,特别是革兰阴性菌,如对氨苄西林耐药的大肠杆菌、流感嗜血杆菌仍有较高的活性。有研究证明头孢克洛对氨苄西林耐药的流感嗜血杆菌的活性高于所有第一代头孢菌素。

[0008] 头孢克洛颗粒具有抗菌作用强,耐青霉素酶,抗菌谱广,临床疗效高,口服吸收好,组织分布广,不良反应少且轻微等优点,临床上已应用二十多年,用于治疗敏感菌引起的轻至中度肺炎、支气管炎、咽喉炎、扁桃腺炎等呼吸道感染和淋病、肾盂肾炎、膀胱炎等尿路感染、皮肤及软组织感染、骨感染及中耳炎、鼻窦炎等。另外,头孢克洛颗粒剂具有分散快,易吸收,生物利用度高等优势,服用方便,口感好,患者依从性好,适用于儿童患者,是治疗小儿呼吸道感染安全可靠有效的药物,具有广阔的市场前景。

[0009] 流化床制粒也称一步制粒法,是将常规湿法制粒的混合、制粒、干燥三个步骤在密

闭容器内一次完成的方法。1959 年,美国威斯康星州的 Wurster 博士首先提出流化床制粒技术,随后该技术迅速发展,并广泛用于制药、食品及化工工业。我国于上世纪 80 年代相继从 Aeromatec 公司、德国 Glatt 公司、日本友谊株式会社引进流化床制粒设备。近年来,由于医药行业面临的 GMP 认证,流化床在我国制药行业已得到普遍应用。目前,使用流化床对头孢克洛进行制粒的工艺流程还未见任何报道。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于提供一种头孢克洛颗粒的药物组合物,其制备方法及应用。

[0011] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的:

[0012] 一种头孢克洛颗粒的药物组合物,包含下列组分:

[0013] 头孢克洛 10 重量份,填充剂 100-180 重量份,粘合剂 0.5 ~ 1.5 重量份,稳定剂 0.5-20 重量份,掩味剂 1-10 重量份。

[0014] 作为优选,所述填充剂至少包括一种具有矫味功能的填充剂;更优选地,所述具有矫味功能的填充剂为蔗糖、乳糖或甘露醇。

[0015] 所述粘合剂为糖浆、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或聚维酮中的任意一种或几种。

[0016] 所述稳定剂为枸橼酸钠、醋酸钠或磷酸氢钠;所述稳定剂可保持制剂中主成分在贮存过程中的质量稳定。

[0017] 所述掩味剂为固体香精或木糖醇;掩味剂可以克服头孢克洛原料的苦味,为头孢克洛颗粒带来更好的口感。

[0018] 本发明还提供了一种上述头孢克洛颗粒药物组合物的制备方法,包括如下步骤:

[0019] (1) 配料:称取除粘合剂以外的其余各物料,所述各物料在配料前经过 80 目筛预处理;

[0020] (2) 将步骤(1)所配物料置于流化床制粒机中,进风混合;

[0021] (3) 升高进风温度,采用顶喷或侧喷的方式喷入粘合剂溶液,在持续进风的条件下混合、干燥,得头孢克洛颗粒。

[0022] 优选地,步骤(2)所述进风速率为 1000 ~ 1500M³/小时,进风温度为 35℃ ~ 60℃,进风混合时间为 10 ~ 40 分钟。

[0023] 优选地,步骤(3)所述进风速率为 1200 ~ 1800M³/小时,进风温度高于步骤(2)所述进风温度,为 60 ~ 80℃,进风时间为 45 ~ 100 分钟。

[0024] 优选地,步骤(3)所述粘合剂溶液的喷入速度为 10 ~ 30ml/分钟。

[0025] 优选地,步骤(3)所述粘合剂溶液为糖浆溶液、羧甲基纤维素钠溶液或交联聚维酮溶液中的任意一种或几种。

[0026] 更优选地,所述粘合剂溶液为质量体积百分含量以 g/ml 计为 3%-5%的羧甲基纤维素钠溶液或交联聚维酮溶液。

[0027] 上述制备方法优选采用德国 Glatt 公司生产的 Glatt-60 流化床制粒机。

[0028] 本发明还提供了一种上述头孢克洛颗粒的药物组合物在制备用于治疗敏感菌引起的呼吸道感染、尿路感染、皮肤及软组织感染、骨感染、中耳炎、鼻窦炎药物中的应用。

[0029] 所述呼吸道感染为轻至中度肺炎、支气管炎、咽喉炎或扁桃体炎。

[0030] 所述尿路感染为淋病、肾盂肾炎或膀胱炎。

[0031] 本发明采用德国 Glatt 公司生产的 Glatt-60 流化床制粒设备, 根据其设备特点筛选出头孢克洛颗粒剂的处方, 所述处方选用蔗糖、淀粉、甘露醇、糊精、乳糖等常用颗粒剂辅料, 使用不同组合配比, 并在制备过程中加入适量缓冲盐如醋酸钠、枸橼酸钠、磷酸氢钠等, 以保持制剂中主成份在贮存过程中的质量稳定; 制备过程采用顶喷或侧喷的方式加入粘合剂, 所述粘合剂可选用适当浓度的糖浆溶液、羟丙甲基纤维素溶液或聚维酮 K30 溶液中的一种或几种; 另外, 为了克服头孢克洛原料的苦味, 在制备处方中加入适量掩味剂或矫味剂, 如木糖醇、固体香精等。在上述处方筛选的基础上, 发明人继续对进风速率、进风温度、粘合剂的喷入速率等工艺参数进行了优化, 形成了本发明所述流化床制备头孢克洛颗粒的方法。

[0032] 本发明的流化床制备头孢克洛颗粒的方法是一种独特的新工艺, 将原、辅料按处方比例称定后, 置于流化床制粒机中, 调节压缩空气用量和粘合剂溶液量, 由喷嘴雾化并喷至流化床中正处于流化状态的物料粉末上, 使原、辅料粒子核与粒子核之间、粒子核与粒子之间相互结合, 逐渐形成较大的颗粒, 克服了传统制备方法中由于原料比例过小造成的含量不均一的技术缺陷, 并且本发明所述方法制备时间短, 混合、制粒、干燥一次完成, 减少了头孢克洛原料在制备过程中水解和受热破坏的程度, 提高了临床用药安全性; 具体地, 本发明所述流化床制备头孢克洛颗粒的方法具有以下优势:

[0033] (1) 原、辅料在物料同一台流化床设备混合、湿润、颗粒成型、干燥, 缩短了生产时间, 减少了大量的操作环节, 使得主药成分不易被破坏。

[0034] (2) 整个生产过程是在密闭环境中进行, 避免粉尘飞扬, 不但可防止外界对药物的污染, 而且可减少操作人员同具有刺激性或毒性药物和辅料接触的机会, 更符合药品 GMP 规范要求。

[0035] (3) 所制得的头孢克洛颗粒为外形圆整的多孔颗粒, 水溶性好, 粒度均匀、流动性好。

[0036] (4) 头孢克洛原料在制得的颗粒中分布更均匀。

[0037] 另外, 发明人对本发明所述头孢克洛颗粒进行了稳定性检测及体外溶出检测, 结果表明: 本发明所述头孢克洛颗粒具有很好的稳定性和体外溶出度曲线, 可用于治疗上述临床适应症。

附图说明

图 1 说明本发明所制备的头孢克洛颗粒与进口对照样品的溶出度曲线测定结果。

具体实施方式

[0038] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述, 给出的实施例仅为了阐明本发明, 而不是为了限制本发明的范围。

[0039] 实施例 1 本发明流化床制备头孢克洛颗粒的工艺

[0040] (1) 头孢克洛颗粒剂配方: 见表 1。

[0041] 表 1、头孢克洛颗粒剂配方

[0042]

组分名称	重量份	在制剂中的作用
头孢克洛	10	主药
蔗糖	80	填充剂、矫味剂
糊精	60	填充剂
5% 羧甲基纤维素钠溶液	20	粘合剂
枸橼酸钠	10	稳定剂
固体香橙香精	5	掩味剂

[0043] (2) 制备工艺：

[0044] 将上述原、辅料分别过 80 目筛，按表 1 处方称取除粘合剂以外的其余组分，置于液化床容器的底部，控制进风量为 $1500\text{M}^3/\text{小时}$ ，进风温度控制在 55°C ，保持混合物料 15 分钟，升高进风温度至 80°C ，采用侧喷方式加入粘合剂溶液，控制喷液速度为 $20\text{ml}/\text{分钟}$ ，保持进风量 $1500 \sim 2000\text{M}^3/\text{小时}$ ，制粒机内物料自下而上翻滚“沸腾”，60 分钟后停止进风，取出颗粒，整粒后分包装成 $2\text{g}/\text{包}$ 。

[0045] (3) 结果：所制得的头孢克洛颗粒为外形圆整的多孔颗粒，水溶性好，粒度均匀、流动性好。

[0046] 实施例 2 本发明流化床制备头孢克洛颗粒的工艺

[0047] (1) 头孢克洛颗粒剂配方：见表 2。

[0048] 表 2、头孢克洛颗粒剂配方

[0049]

组分名称	重量份	在制剂中的作用
头孢克洛	10	主药
乳糖	40	填充剂、矫味剂
玉米糊精	100	填充剂
3% 交联聚维酮溶液	20	粘合剂
醋酸钠	10	稳定剂
固体香橙香精	5	掩味剂

[0050] (2) 制备工艺：

[0051] 将上述原、辅料分别过 80 目筛，按表 2 处方称取除粘合剂以外的其余组分，置于液化床容器的底部，控制进风量为 $1000\text{M}^3/\text{小时}$ ，进风温度控制在 35°C ，保持混合物料 15 分钟，升高进风温度至 60°C ，采用侧喷方式加入粘合剂溶液，控制喷液速度为 $10\text{ml}/\text{分钟}$ ，保持进风量 $1200 \sim 1500\text{M}^3/\text{小时}$ ，制粒机内物料自下而上翻滚“沸腾”，60 分钟后停止进风，取出颗粒，整粒后分包装成 $2\text{g}/\text{包}$ 。

[0052] (3) 结果：所制得的头孢克洛颗粒为外形圆整的多孔颗粒，水溶性好，粒度均匀、流动性好。

[0053] 实施例 3 本发明流化床制备头孢克洛颗粒的工艺

[0054] (1) 头孢克洛颗粒剂配方：见表 3。

[0055] 表 3、头孢克洛颗粒剂配方

[0056]

组分名称	重量份	在制剂中的作用
头孢克洛	10	主药
甘露醇	40	填充剂、矫味剂
糊精	100	填充剂
5% 交联聚维酮溶液	20	粘合剂
磷酸氢钠	10	稳定剂

木糖醇	5	掩味剂
-----	---	-----

[0057] (2) 制备工艺：

[0058] 将上述原、辅料分别过 80 目筛，按表 3 处方称取除粘合剂以外的其余组分，置于液化床容器的底部，控制进风量为 $1000\text{M}^3/\text{小时}$ ，进风温度控制在 40°C ，保持混合物料 15 分钟，升高进风温度至 80°C ，采用侧喷方式加入粘合剂溶液，控制喷液速度为 $15 \sim 30\text{ml}/\text{分钟}$ ，保持进风量 $1500 \sim 1800\text{M}^3/\text{小时}$ ，制粒机内物料自下而上翻滚“沸腾”，60 分钟后停止进风，取出颗粒，整粒后分包装成 $2\text{g}/\text{包}$ 。

[0059] (3) 结果：所制得的头孢克洛颗粒为外形圆整的多孔颗粒，水溶性好，粒度均匀、流动性好。

[0060] 实施例 4 实施例 1 的头孢克洛颗粒的稳定性检测试验

[0061] 本实施例提供了实施例 1 的头孢克洛颗粒制剂的稳定性考查试验及其结果。

[0062] 1. 加速试验

[0063] 取实施例 1 所制头孢克洛颗粒制剂，置 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / \text{RH}75 \pm 5\%$ 条件下放置 6 个月进行加速试验考察。于第 1、2、3、6 个月末各取样一次，按照头孢克洛颗粒国家标准《中国药典》2010 版二部的考察方法对各项考察项目进行检测，结果与 0 月比较。结果如表 4 所示。

[0064] 表 4、实施例 1 头孢克洛颗粒剂的加速试验结果

[0065]

时间	性状	pH	溶出度 (%)	有关物质		含 量
				最大杂质 (%)	总杂质 (%)	标示量 (%)
0 月	可溶颗粒	3.8	100.6	0.04	0.21	99.4
1 月	可溶颗粒	4.0	100.3	0.09	0.24	99.1
2 月	可溶颗粒	3.9	100.1	0.08	0.20	98.8
3 月	可溶颗粒	3.8	98.9	0.10	0.25	98.3
6 月	可溶颗粒	4.0	99.0	0.08	0.29	98.2

[0066] 2. 长期试验

[0067] 取实施例 1 所制备头孢克洛颗粒制剂，在温度 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ，相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置进行长期试验。于第 3、6、9、12 个月末各取样一次，按照头孢克洛颗粒国家标准《中国药典》2010 版二部的考察方法对各项考察项目进行检测，结果与 0 月比较。结果如表 5 所示。

[0068] 表 5、实施例 1 头孢克洛颗粒剂的长期试验结果

[0069]

时间	性状	pH	溶出度 (%)	有关物质		含 量
				最大杂质 (%)	总杂质 (%)	标示量 (%)
0 月	可溶颗粒	3.8	100.6	0.04	0.21	99.5
3 月	可溶颗粒	3.9	100.4	0.08	0.23	99.2
6 月	可溶颗粒	3.8	100.1	0.06	0.31	99.7
9 月	可溶颗粒	3.8	99.8	0.12	0.33	99.4
12 月	可溶颗粒	3.9	99.2	0.17	0.28	99.4

[0070]

[0071] 表 4 及表 5 结果显示,本发明方法所制备的头孢克洛颗粒具有较好的稳定性。

[0072] 实施例 5 实施例 1 的头孢克洛颗粒与原研上市样品头孢克洛胶囊体外溶出检测对比试验

[0073] 取实施例 1 制备的头孢克洛颗粒 1 批与上市进口样品(商品名为可福乐,生产厂家印度 Ranbaxy laboratories limited) 1 批,照溶出度测定法(桨板法),分别取 6 袋置于溶出杯中,以水 900ml 为溶剂,转速为每分钟 50 转,依法操作,分别在 5、10、15、25、30、40min 时,取溶液适量滤过,弃去至少 10ml 初滤液,精密量取续滤液适量,加水稀释制成每 1ml 中含 20 μ g 的溶液,作为供试品溶液。另精密称取常用对照头孢克洛 20mg,置 20ml 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 1ml,置 50ml 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。取上述两种溶液,按照紫外-可见分光光度法,分别在 265nm 波长处测定吸光度,计算两种样品不同时间点的溶出量,结果见表 6;根据表 6 结果绘制溶出曲线,见附图 1。

[0074] 表 6、头孢克洛颗粒样品及进口对照样品的溶出度曲线测定结果

[0075]

样品	溶出百分率					
	5min	10min	15min	25min	30min	40min
实施例 1 所制样品	74.5%	88.9%	96.7%	98.6%	100.6%	100.1%
上市进口样品	73.3%	88.2%	97.2%	99.4%	100.3%	100.3%

[0076] 表 6 及附图 1 结果显示,本发明所制备头孢克洛颗粒与原研上市样品头孢克洛胶囊具有相似的体外溶出度曲线,说明本发明所述方法制备的头孢克洛颗粒与原研样品是生物等效的。

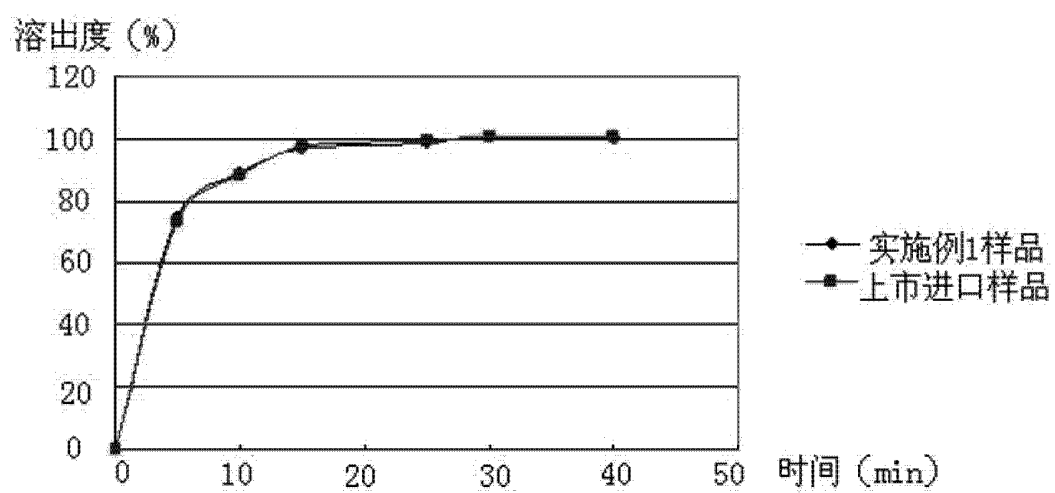


图 1