

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/546

A61K 9/20

A61P 11/00

A61P 13/02



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03134097.0

[43] 公开日 2005 年 3 月 30 日

[11] 公开号 CN 1600313A

[22] 申请日 2003.9.28 [21] 申请号 03134097.0

[71] 申请人 东北制药总厂

地址 110026 辽宁省沈阳市铁西区重工北街  
三十七号

[72] 发明人 陈雅琴 安晓霞 刘 婧 黄文姝

罗晓峰 刘木燕 逢凤娇

[74] 专利代理机构 沈阳科威专利代理有限责任公  
司

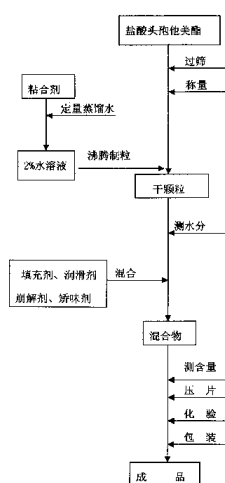
代理人 崔红梅

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

[54] 发明名称 盐酸头孢他美酯分散片及其制备方法

## [57] 摘要

盐酸头孢他美酯分散片及其制备方法，该分散片含原料的重量百分比组成为：活性成分：25 - 35%，填充剂：55 - 70%，崩解剂：2.0 - 5.0%，矫味剂：1.0 - 2.0%，润滑剂：0.5 - 2.0%，粘合剂：0.2 - 0.4%。制备方法采用沸腾制粒工艺，同时加入辅料混合压制成片，工艺简单，易于操作，产品质量稳定。分散片可快速均匀分散于水中，服用方便、吸收迅速。特别适于婴幼儿及吞咽有困难的患者使用。



1、一种盐酸头孢他美酯分散片，其特征在于原料的重量百分比组成为：  
活性成分：25—35%，填充剂：55—70%，崩解剂：2.0—5.0%，矫味剂：1.0—2.0%，润滑剂：0.5—2.0%，粘合剂：0.2—0.4%。

2、一种如权利要求1所述的分散片，其特征在于填充剂可采用微晶纤维素、预胶化淀粉、磷酸氢钙中一种或一种以上；崩解剂可采用交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、一种或一种以上；粘合剂可采用聚维酮、羟丙甲纤维素中一种；矫味剂可采用薄荷香精、苦味遮盖剂、阿斯巴甜中一种或一种以上。

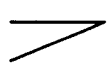
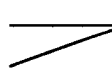

3、一种如权利要求1所述的分散片，其特征在于各个规格的实施例中分散片原料的重量百分比组成如下：

实例 1:		g	%
有效活性成分	盐酸头孢他美酯	125	26.8
填充剂	微晶纤维素	320	68.7
粘合剂	羟丙甲纤维素	1.0	0.21
崩解剂	交联聚维酮	10	2.1
矫味剂	苦味遮盖剂	5	1.5
	薄荷香精	2	
润滑剂	硬脂酸镁	3	0.6

实例 2 :

有效活性成分	盐酸头孢他美酯	200	34.1
填充剂	预胶化淀粉	345	58.9
粘合剂	羟丙甲纤维素	2.0	0.34
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠	25	4.3
矫味剂	苦味遮盖剂	9	1.8
	薄荷香精	2	
润滑剂	硬脂酸镁	3	0.51

实例 3:

有效活性成分	盐酸头孢他美酯	250		30.5
填充剂	微晶纤维素	400		63.4
	磷酸氢钙	120		
粘合剂	聚维酮	2.5		0.37
崩解剂	交联聚维酮	15		3.0
	羧甲淀粉钠	10		
矫味剂	薄荷香精	4		1.7
	阿斯巴甜	10		
润滑剂	硬脂酸镁	8		0.98

4、一种如权利要求 1 所述的分散片的制备方法,按上述各组份分别制备,其特征在于以下步骤:

- (1)将有效活性成分盐酸头孢他美酯过 120 目筛,称量后置沸腾制粒机筒体内;
- (2)将粘合剂放入定量 100ml 水中,搅拌使其溶解,制成粘合剂,备用;
- (3)沸腾制粒,进风温度: 40—45℃,出风温度: 28—32℃,风压: (4—6) × 100Pa,喷枪压力: 0.1—0.2Mpa。
- (4)干燥: 进风温度: 45—50℃,出风温度: 32—40℃,风压: 6 × 100Pa
- (5)整粒: 干颗粒经 30 目筛整粒,测定颗粒水分,水分控制 1—2%。
- (6)压片: 整粒后的干颗粒同其余辅料混合,压片。
- (7)检测: 本发明的分散片在 19±2℃水中,一分钟内全部崩解。

5、根据权利要求 4 所述分散片制备方法,其特征在于片剂的制备: 将沸腾制粒制得的干颗粒同其余辅料混合,用异型压片机压片,各实施例分别制得各自规格的分散片 1000 片;各规格分散片含盐酸头孢他美酯分别为: 实例 1: 125mg/片; 实例 2: 200mg/片; 实例 3: 250mg/片; 各规格片重分别为: 实例 1: 466mg/片; 实例 2: 586mg/片; 实例 3: 820mg/片。

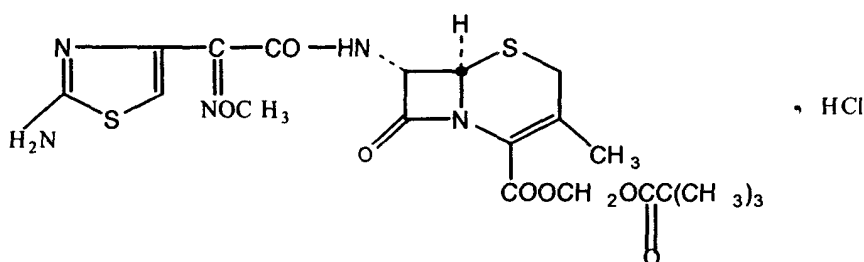
## 盐酸头孢他美酯分散片及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及药物组合物及其制备方法，一种含盐酸头孢他美酯分散片，用于呼吸道感染和泌尿系统感染。

### 背景技术

盐酸头孢他美酯系由日本武田药业与瑞士 Hoffmann Roche 公司于 20 世纪 70 年代末研制开发的口服的第三代头孢菌素药物，其结构式为：



分子式： $C_{20}H_{25}N_5O_7 \cdot HCl$

分子量：548.04

化学名称为：(6R, 7R) -3-甲基-7-[(Z)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧亚氨基)-乙酰氨基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4, 2, 0]辛-2-烯-2-甲酸新戊酰氧甲酯盐酸盐。

该产品于 1992 年首次在墨西哥上市，剂型为片剂，规格 500mg/片，商品名 Globocef。该药口服给药后由肠道吸收并很快被肠道壁酯酶水解成为有抗菌活性的头孢他美。头孢他美为广谱抗菌素，对革兰氏阳性菌及阴性菌均有作用，尤其对肺炎双球菌、流感嗜血杆菌、克雷白菌属等具有很强抗菌活性。对各种  $\beta$ -内酰胺酶稳定。该药临床疗效显著，不良反应发生率低，患者耐受性好，不但适用于成人，也适用于老人及婴幼儿。目前该药已在临床上广泛应用，国内也已有几家将该产品推向市场，上市的制剂品种有片剂（125mg、250mg、500mg），胶囊剂（125mg），及干混悬剂（125mg）。

盐酸头孢他美酯普通片剂、胶囊剂除体积较大，不适于婴幼儿及吞咽有困难患者服用外，同时胶囊剂在长期储存过程中囊壳很易变性，延缓体内吸

收及体外释放。生产过程中也需控制一定温度和湿度，以防止囊壳软化和变脆。普通片剂，由于盐酸头孢他美酯味很苦，一般需要将片心包衣后服用，工艺复杂，且该两种剂型都存在溶出慢、起效慢的问题。混悬剂虽服用方便，但在生产、存储过程中仍需一定条件控制。因此需要寻找一种既方便患者服用，又要起效快，还要便于生产运输的盐酸头孢他美酯制剂。

众所周知，分散片是可以放入水中，片刻即可崩解分散呈均一混悬液，服用方便，吸收迅速，生物利用度高的口服固体制剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种盐酸头孢他美酯分散片及其制备方法，该分散片服用方便、吸收快、长期储存质量稳定，制备工艺简单，使上述各种问题迎刃而解。

本发明盐酸头孢他美酯分散片，包括活性成分和辅料，其特征是各组分配比为：（按重量百分比计%）

有效活性成分	25-35
填充剂	58-70
崩解剂	2.0-5.0
矫味剂	1.0-2.0
润滑剂	0.5-1.0
粘合剂	0.2-0.4

制剂的制备方法：其特征是采用沸腾制粒制备工艺，将主药过筛、称量后放入沸腾制粒机筒体内，喷入稀释的粘合剂制粒、干燥，加入填充剂、崩解剂、矫味剂及润滑剂，混合均匀，压片，即可得到每片含有效成分 125-250 mg 的分散片。

本发明盐酸头孢他美酯分散片是采用沸腾制粒工艺，将主药先制成颗粒后，再与其他辅料混合，压片。其优点为：

1、提高产品稳定性

本发明中盐酸头孢他美酯原料粘性过强，且在高温高湿条件下化学性能不稳定。若采用湿法制粒工艺，不但很难制成颗粒，且在制粒干燥（一般在

50℃，2 小时）过程中，所含活性成分很容易降解。而采用沸腾制粒工艺，制粒与干燥同时进行，干燥温度只需 30-40℃，且 10-20 分钟即可完成，提高了产品稳定性。

## 2、提高产品含量均匀性

本发明中盐酸头孢他美酯颗粒的制备过程中，采用的粘合剂粘度小、浓度低，先将原药制成粒径较小的颗粒，分布均匀，流动性好，克服了干法直接压片工艺中该活性成分粘性强，流动性差，以及主药在组方中所占比例较大而造成的片重差异大，片子含量不易均匀的问题。

## 3、生产效率高

本发明盐酸头孢他美酯分散片是采用沸腾制粒工艺，制粒、干燥过程在封闭的机桶内同时进行，减少了粉末飞扬，有利于劳动保护，且干燥时间短，生产效率高。

## 4、吸收好

崩解和溶出是口服固体制剂的限速过程，因而提高难溶药物的崩解和溶出速度尤为重要。该分散片中盐酸头孢他美酯虽为难溶药物，但由于在该分散片中加入了超级崩解剂及优良的赋形剂，因此该产品放入水中 20-30 秒能迅速崩解成均匀分散的细微颗粒，服药 2 分钟时主药全部溶出。而普通片剂、胶囊剂需服用 30 分钟之后才能全部溶出，因此本发明的制备方法将盐酸头孢他美酯以分散片为载体，使其具有普通片剂、胶囊剂无法比拟的崩解和溶出性能，服用后吸收快，生物利用率高。

## 5、服用方便

盐酸头孢他美酯分散片可用水冲服，也可将其含于口中吮服或吞服。该发明产品中因加入了苦味掩盖剂和水果香精，味道适宜，因此不但适合成人使用，也适合婴幼儿使用，临床使用中具有很好的依从性。

## 具体实施方式

盐酸头孢他美酯分散片的组分配比为：（按重量百分比计%）

实施例 1	g	%
有效活性成分 盐酸头孢他美酯	125	26.8

填充剂	微晶纤维素	320	68.7
粘合剂	羟丙甲纤维素	1.0	0.21
崩解剂	交联聚维酮	10	2.1
矫味剂	苦味遮盖剂	5	1.5
	薄荷香精	2	
润滑剂	硬脂酸镁	3	0.6

制备方法: 1、粘合剂(1)的配制: 量取水 100ml, 加入羟丙甲纤维素 1.0 g, 搅拌使其溶解。

2、颗粒的制备: 将盐酸头孢他美酯过 120 目筛后, 称取 125g 置沸腾制粒机筒体内喷入粘合剂(1), 进行沸腾制粒, 干颗粒经 30 目筛整粒。

3、片剂制备: 加入 320g 微晶纤维素, 10g 交联聚维酮, 5g 苦味掩盖剂, 2g 薄荷香精, 和 3g 硬脂酸镁, 混合均匀, 制成 1000 片, 466mg/片; 含盐酸头孢他美酯 125mg/片。

实例 2:		g	%
有效活性成分	盐酸头孢他美酯	200	34.1
填充剂	预胶化淀粉	345	58.9
粘合剂	羟丙甲纤维素	2.0	0.34
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠	25	4.3
矫味剂	苦味遮盖剂	9	1.88
	薄荷香精	2	
润滑剂	硬脂酸镁	3	0.51

1、粘合剂(2)的制备: 量取水 100ml, 加入羟丙甲纤维素 2.0g, 搅拌使其溶解

2、颗粒的制备: 将盐酸头孢他美酯过 120 目筛后, 称取 200g 置沸腾制粒机筒体内喷入粘合剂(2), 进行沸腾制粒, 干颗粒经 30 目筛整粒。

3、片剂的制备: 加入 345g 预交化淀粉, 25g 交联羧甲基纤维素钠, 9g 苦味掩盖剂, 2 g 薄荷香精, 和 3 g 硬脂酸镁, 混合均匀, 制成 1000 片, 586mg/片; 含盐酸头孢他美酯 200mg/片。

实例 3:		g	%
有效活性成分	盐酸头孢他美酯	250	30.5
填充剂	微晶纤维素	400	63.4
	磷酸氢钙	120	
粘合剂	聚维酮	3.0	0.37
崩解剂	交联聚维酮	15	3.0
	羧甲淀粉钠	10	
矫味剂	薄荷香精	4	1.7
	阿斯巴甜	10	
润滑剂	硬脂酸镁	8	0.98

粘合剂（3）的制备：量取水 100ml，加入聚维酮 3.0g，搅拌使其溶解。

1、颗粒的制备：将盐酸头孢他美酯过筛后称取 250g，置沸腾制粒机筒体内，喷入粘合剂（3），进行沸腾制粒，干颗粒经 30 目筛整粒。

2、片剂的制备：加入 400g 微晶纤维素，120g 磷酸氢钙，15g 交联聚维酮，10g 羧甲淀粉钠，10g 阿斯巴甜，4g 薄荷香精，和 8 g 硬脂酸镁，混合均匀，制成 1000 片，片重 820mg，含盐酸头孢他美酯 250mg/片。

检测：对本发明制成的盐酸头孢他美酯分散片进行了体外分散、溶出度及稳定性试验，同时与同类产品盐酸头孢他美酯胶囊进行了溶出度对比试验。试验结果表明，本发明产品崩解、溶出迅速，质量稳定。

试验方法：

1、分散性试验：将本发明产品 2 片置于 100 ml 水中振摇，在  $20 \pm 1$  °C 水中，3 分钟内完全崩解，并能过 2 号筛（中国药典 2000 版二部附录 IA）。

2、溶出度试验：采用中国药典附录 XC 溶出度测定方法第二法，溶出介质：0.1molHCl, 900ml，转速：75 转/分，温度： $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。定时取样 10 ml，用 0.8um 滤膜过滤，补充新鲜介质 10 ml：将该滤液采用紫外分光光度法检测，吸收波长为 263nm，测定其吸收度，根据标准对照法，计算不同时间累积溶出百分率。其结果见表 I、表 II，所示数据皆为三批数据平均值。

3、稳定性试验：产品采用双铝包装，在  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  RH:  $75 \pm 5\%$  条件下放



置6个月,在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  RH:  $60\pm 5\%$ 条件下放置24个月,分别在规定时间内取样测定样品含量、有关物质、分散均匀性、溶出度等指标。试验结果见表III、表IV。

由表I、表II可见,盐酸头孢他美酯分散片溶出速率明显好于盐酸头孢他美酯胶囊,2分钟时累积溶出百分率可达100%。由表III、表IV可见,该产品质量稳定,长期放置2年各项指标无明显变化。

表I 盐酸头孢他美酯分散片溶出数据

时间(分)	2	5	10	20	30
累计溶出百分率 (%)	102.7	102.7	103.2	102.4	103.2

表II: 盐酸头孢他美酯胶囊溶出数据

时间(分)	2	5	10	20	30
累计溶出百分率 (%)	0	18.1	72.7	90.6	99.4

盐酸头孢他美酯胶囊为东北制药总厂生产,批号20030402、20020403、20020405

表III: 盐酸头孢他美酯分散片加速稳定性试验试验结果( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  RH:  $75\pm 5\%$ )

时间 (月)	性状	水分 (%)	有关物质 (%)	溶出度 (%)	含量(%)
0	淡黄色片	4.17	1.37	100.0	97.0
1	淡黄色片	4.20	1.57	99.5	96.2
2	淡黄色片	4.05	1.30	99.6	96.7
3	淡黄色片	4.29	1.30	100.4	96.2
6	淡黄色片	4.15	1.28	101.4	96.9

表IV: 盐酸头孢他美酯分散片长期留样试验结果( $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  RH:  $60\pm 5\%$ )

时间/ 月	性状	水分 (%)	有关物质 (%)	溶出度 (%)	含量(%)
0	淡黄色片	4.17	1.37	100.0	97.0

3	淡黄色片	4.06	1.38	100.0	96.4
6	淡黄色片	4.12	1.34	98.7	96.5
12	淡黄色片	4.13	1.32	98.6	96.4
24	淡黄色片	4.10	1.31	98.5	96.4

用法：盐酸头孢他美酯分散片可用水冲服，也可将其含于口中吮服或吞服。将片剂溶于适量温水中并摇晃 2-3 分钟至全部溶解，喝咽口服。

常用量：饭前或饭后 1 小时内口服，成人和 12 岁以上的儿童，每次 500mg，每日 2 次；12 岁以下的儿童，每次每公斤体重 10mg，每日 2 次；复杂性尿路感染的成年人，每日全部剂量在晚饭后 1 小时内服用，男性淋球菌尿道炎和女性非复杂性膀胱炎的患者，在就餐后 1 小时内服用，单一剂量 1500-2000mg（膀胱炎者在傍晚）可充分根除病原体。

