



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102784117 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 21

(21) 申请号 201210300707. 5

(22) 申请日 2012. 08. 23

(71) 申请人 海南卫康制药(潜山)有限公司
地址 246300 安徽省安庆市潜山县梅城镇彭岭工业区

(72) 发明人 李彪 汪六一 汪金灿

(74) 专利代理机构 安徽信拓律师事务所 34117
代理人 娄尔玉

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/7036(2006. 01)

A61K 47/42(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片及其制备方法,涉及药品及药品的制备方法技术领域,主要解决现有技术中硫酸庆大霉素制剂,疗效差,不适用于儿童,以及吞咽有困难的患者用药的问题,制备硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片各组分及各组分数量比为:硫酸庆大霉素 20%-30% 重量份,甘露醇 30%-60% 重量份,明胶 1%-3% 重量份,三氯蔗糖 0. 1%-0. 15% 重量份,注射用水 45%-60% 重量份。按上述各组分量制备出硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的制备工艺简单,组分简单,适用于儿童以及吞咽有困难的患者用药,具有崩解迅速,药物起效快,药物吸收充分,服用方便,口感好,避免肝脏的首过效应的优点。

1. 一种硫酸庆大霉素组合物,其特征在于,该组合物包括如下组分及组分数量比:

硫酸庆大霉素	20%—30%重量份
甘露醇	30%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份。

2. 根据权利要求1所述的硫酸庆大霉素组合物,其特征在于,所述硫酸庆大霉素组合物各组分的优选组分数量比为:

硫酸庆大霉素	25%重量份
甘露醇	40%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份。

3. 一种含有权利要求1所述组合物的硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片,其特征在于,由如下组分及组分数量比制备而成:

硫酸庆大霉素	20%—30%重量份
甘露醇	30%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
注射用水	45%—60%重量份。

4. 根据权利要求3所述的硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片,其特征在于,制备硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片各组分的优选组分数量比为:

硫酸庆大霉素	25%重量份
甘露醇	40%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
注射用水	45%—60%重量份。

5. 一种权利要求 3 所述硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的制备方法,其特征在
于,该制备方法的具体步骤为:

- a) 向处方量的注射用水中,在搅拌状态下缓慢加入处方量的硫酸庆大霉素,制备溶液 a;
- b) 将处方量的甘露醇、三氯蔗糖加入加入溶液 a,搅拌至完全溶解,制备溶液 b;
- c) 将处方量的明胶溶于处方用水量 20%—30% 的注射用水中,加热至完全溶解,制备溶液 c;
- d) 合并上述 a、b、c 三种溶液并搅拌均匀,用碳酸氢钠调节 PH 值至 4.0—6.0;
- e) 根据硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格,确定装量后,将合并后的药液按装量移至盛药皿中,并放入冷冻干燥箱中,对药液进行冷冻、抽真空干燥控制水分含量不超过 1.0%;
- f) 待硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片干燥后,在冷冻干燥箱中密封;
- g) 将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿,并进行成品包装。

6. 根据权利要求 5 所述的硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的制备方法,其特征在
于:所述硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格为 40mg/片或 80mg/片。

硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片及其制备方法

技术领域：

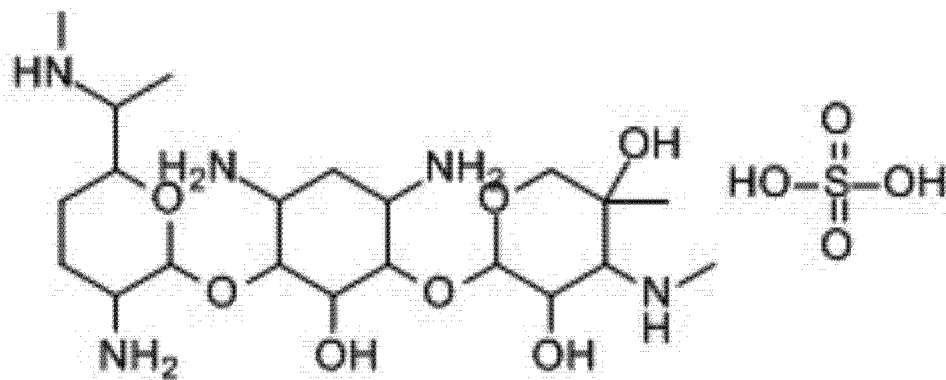
[0001] 本发明涉及药品及药品的制备方法技术领域，尤其涉及一种硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片及其制备方法。

背景技术：

[0002] 硫酸庆大霉素为白色或类白色结晶性粉末；无臭；有引湿性。在水中易溶，在乙醇、乙醚、丙酮或氯仿中不溶。庆大霉素 4% 水溶液的 pH 为 3.5 ~ 5.5。本品 1mg 相当于 1000 单位。庆大霉素口服后吸收很少，在胃肠道中的浓度较稳定而持久，主要以原型随粪便排出，对大肠杆菌、产气杆菌、克雷白杆菌、奇异变形杆菌、某些吲哚变形杆菌、绿脓杆菌、某些奈瑟菌、某些无色沙雷杆菌和志贺菌等革兰阴性菌有抗菌作用。革兰阳性菌中，金黄色葡萄球菌对该品敏感；链球菌对该品耐药。厌氧菌、结核杆菌、立克次体、病毒和真菌亦对该品耐药。近年来，由于该品的广泛应用，耐药菌株逐渐增多，绿脓杆菌、克雷白杆菌和沙雷杆菌、吲哚阳性变形杆菌对该品的耐药率甚高。

[0003] 硫酸庆大霉素结构式如下：

[0004]



[0005] 口崩片的制剂的特点为：不需用水或只需少量用水，也无需咀嚼，药物置于口腔内，遇唾液迅速溶解或崩解后，随着服用者的自主及不自主的吞咽动作进入消化系统吸收后起效。体内行为基本与普通片剂一致。与舌下含片不同，起效并不依赖于口腔粘膜吸收，此种新颖剂型对肿瘤患者、儿童、老年、卧床不起和严重伤残病人最适宜，并对吞咽有困难的患者提供给药途径。

[0006] 但是，目前上市的硫酸庆大霉素剂型主要为普通片剂、胶囊、注射剂。然而常规剂型如片剂和胶囊剂等不适合儿童、老年患者和吞咽困难的病人服用，使患者对用药产生抗拒性，降低了患者临床用药的依从性。

[0007] 现有市场已有的利用冷冻干燥法生产口腔崩解片的三大技术中，Zydis 法只适用于水难溶性药物，微粒大会发生沉降的问题；Lyoc 法工艺复杂，成本高昂；QuickSolv 法且仅适用于不溶于提取溶剂的药物成分。现有技术制备的口腔崩解片都存在的崩解速度慢慢的问题。

[0008] 所以目前仍缺少并迫切需要这样一种硫酸庆大霉素制剂,它的制备工艺简单、组分简单。口服吸收率高,服用方便、味道好,特别适用于儿童、老年、卧床不起、严重伤残病人,以及对吞咽有困难的患者用药。

发明内容:

[0009] 本发明所要解决的技术问题在于提供一种成分简单,制造方便,起效快的硫酸庆大霉素组合物以及含有上述组合物制成的硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片及其制备方法。

[0010] 本发明所要解决的技术问题采用以下技术方案来实现。

[0011] 一种硫酸庆大霉素组合物,该组合物的处方由主药和辅药构成,其特征在于:主药为硫酸庆大霉素,辅药的选择为骨架剂(甘露醇),成型剂(明胶),矫味剂(三氯蔗糖)。

[0012] 一种硫酸庆大霉素组合物,其特征在于,该组合物包括如下组分及组分数量比:

[0013]

硫酸庆大霉素	20%—30%重量份
甘露醇	30%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份;

[0014] 所述硫酸庆大霉素组合物各组分的优选组分数量比为:

[0015]

硫酸庆大霉素	25%重量份
--------	--------

[0016]

甘露醇	40%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份;

[0017] 本发明的另一个目的是提供一种含有上述硫酸庆大霉素组合物的硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片。该冻干口腔崩解片组分简单,服用时无需用水,无需咀嚼,在人体口腔中崩解时间不超过2秒钟,起效快,肠道残留少,肝脏首过效应小,吸收充分,副作用低,口感好,特别适合婴幼儿患者服用。

[0018] 一种含有上述硫酸庆大霉素组合物的硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片,其特征在于,由如下组分及组分数量比制备而成:

[0019]

硫酸庆大霉素	20%—30%重量份
甘露醇	30%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
注射用水	45%—60%重量份；

[0020] 制备硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片各组分的优选组分数量比为：
[0021]

硫酸庆大霉素	25%重量份
甘露醇	40%—60%重量份
明胶	1%—3%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
注射用水	45%—60%重量份；

[0022] 本发明的再一个目的是提供一种硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的制备方法，该方法适用于水易溶和难溶性药物，制备条件温和，易于控制，适合工业化大生产。

[0023] 为实现本发明的再一个目的，提供一种硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的制备方法，采用如下技术方案：

[0024] a) 向处方量的注射用水中，在搅拌状态下缓慢加入处方量的硫酸庆大霉素，制备溶液 a；

[0025] b) 将处方量的甘露醇、三氯蔗糖加入加入溶液 a，搅拌至完全溶解，制备溶液 b；

[0026] c) 将处方量的明胶溶于处方用水量 20%—30% 的注射用水中，加热至完全溶解，制备溶液 c；

[0027] d) 合并上述 a、b、c 三种溶液并搅拌均匀，用碳酸氢钠调节 PH 值至 4.0—6.0；

[0028] e) 根据硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格，确定装量后，将合并后的药液按装量移至盛药皿中，并放入冷冻干燥箱中，对药液进行冷冻（冷冻温度为 -20°C — -50°C ），抽真空干燥（干燥温度在 $+5^{\circ}\text{C}$ — $+20^{\circ}\text{C}$ ，真空度为 -0.09MPa 以上），控制水分含量不超过 1.0%；

[0029] f) 待硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片干燥后，在冷冻干燥箱中密封；

[0030] g) 将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿，并进行成品包装。

[0031] 所述硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格为 40mg/片或 80mg/片。

[0032] 对于硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的崩解速度我们制定了相关的检测方法：

[0033] 崩解时限

[0034] 按照崩解时限检查法（中国药典 2010 年版二部附录 x A），将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上，浸入 1000ml 烧杯中，并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部

25mm,烧杯内盛有温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的水,调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下 15mm 处。

[0035] 除另有规定外,取供试品 4 组(每组剂量均为 80mg),分别置上述吊篮的玻璃管中,加挡板,启动崩解仪进行检查,各片均应在 1.1 秒内全部崩解。结果如下表:

[0036] 剂量相等、不同硫酸庆大霉素片剂的崩解时间及药物达峰浓度

[0037]

	品种	崩解时间	药物达峰浓度
冻干 口崩 片	受试制剂 1 (80mg)	0.8 秒	$5.6 \mu\text{g/ml}$
	受试制剂 2 (80mg)	0.9 秒	$5.5 \mu\text{g/ml}$
	受试制剂 3 (80mg)	0.9 秒	$5.5 \mu\text{g/ml}$
参比 制剂	压制片剂 (80mg)	350 秒	$4.3 \mu\text{g/ml}$

[0038] 按上述方法对本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片和硫酸庆大霉素普通片对比测定,本发明符合规定,硫酸庆大霉素普通片崩解时限不能合格,本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的崩解速度远远大于硫酸庆大霉素普通片。该剂型有如下优点:

[0039] 第一 崩解迅速,药物起效快。本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片在口中 2 秒钟内迅速崩解,利于药物迅速溶出,缩短溶出时间,加快吸收,肝脏首过效应小,使其快速发挥疗效。

[0040] 第二 药物吸收充分。本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片在口腔中完全崩解,使药物的吸收更加充分,这样有利于提高药物的生物利用度。

[0041] 第三 服用方便,口感好。本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片不必用水送服,唾液即可使其完全崩解,口内无异物感,由于其中加入适当矫味剂口感清凉味甜有利于儿童服药的顺应性。与液体制剂相比又有剂量准确的优势。

[0042] 本发明采用新的冷冻干燥制备工艺进行生产,适用于水易溶和难溶性药物,制备条件温和,易于控制,适合工业化大生产。

[0043] 本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片所选择辅料均是适宜用于制备该片剂的辅料。

[0044] 由于本发明硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片的主要为了满足儿童的用药需求,而硫酸庆大霉素味道辛辣,为提高儿童用药的顺应性,在处方中加入了矫味剂三氯蔗糖。在传统的生产应用中,阿斯巴甜滋味口感不错,但是易分解,不稳定;甜蜜素、糖精安全性受到一定程度的争议,且易产生后苦味。而三氯蔗糖甜味感非常接近蔗糖,对热、酸、碱十

分稳定,安全性高。同时,三氯蔗糖不被龋齿病菌利用,能够减少口腔内病菌,产生的酸量以及链球菌细胞在牙齿表面的粘附,有效的起到抗龋齿作用,特别有益儿童牙齿健康;三氯蔗糖稳定性好,可以长期储存,并且在冷冻干燥过程中不会受到破坏,适合工业化应用。

具体实施方式:

[0045] 为了使本发明实现的技术手段、创作特征、达成目的与功效易于明白了解,下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。

[0046] 实施例 1

[0047] 以 80mg/片为例制备硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片

[0048] 处方:1000 片量

[0049]

硫酸庆大霉素	80g
甘露醇	240g
明胶	4g
三氯蔗糖	0.4g
注射用水	加至 500ml

[0050] 制备工艺:

[0051] 向处方量的注射用水中,在搅拌状态下缓慢加入处方量的硫酸庆大霉素,制备溶液 a;将处方量的甘露醇、三氯蔗糖加入加入溶液 a,搅拌至完全溶解,制备溶液 b;将处方量的明胶溶于处方用水量 20%—30%的注射用水中,加热至完全溶解,制备溶液 c;合并上述 a、b、c 三种溶液并搅拌均匀,用碳酸氢钠调节 PH 值至 4.0—6.0;根据硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格,确定装量后,将合并后的药液按装量移至盛药皿中,并放入冷冻干燥箱中,对药液进行冷冻(冷冻温度为 -20℃—-50℃),抽真空干燥(干燥温度在 +5℃—+20℃,真空度为 -0.09MPa 以上),控制水分含量不超过 1.0%;待硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片干燥后,在冷冻干燥箱中密封;将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿,并进行成品包装。

[0052] 实施例 2

[0053] 以 80mg/片为例制备硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片

[0054] 处方:1000 片量

[0055]

硫酸庆大霉素	80g
甘露醇	160g
明胶	4.8g
三氯蔗糖	0.6g
注射用水	加至 500ml

[0056] 制备工艺：

[0057] 向处方量的注射用水中，在搅拌状态下缓慢加入处方量的硫酸庆大霉素，制备溶液 a；将处方量的甘露醇、三氯蔗糖加入加入溶液 a，搅拌至完全溶解，制备溶液 b；将处方量的明胶溶于处方用水量 20%—30% 的注射用水中，加热至完全溶解，制备溶液 c；合并上述 a、b、c 三种溶液并搅拌均匀，用碳酸氢钠调节 PH 值至 4.0—6.0；根据硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格，确定装量后，将合并后的药液按装量移至盛药皿中，并放入冷冻干燥箱中，对药液进行冷冻（冷冻温度为 -20℃—-50℃），抽真空干燥（干燥温度在 +5℃—+20℃，真空度为 -0.09MPa 以上），控制水分含量不超过 1.0%；待硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片干燥后，在冷冻干燥箱中密封；将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿，并进行成品包装。

[0058] 实施例 3

[0059] 以 80mg/片为例制备硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片

[0060] 处方：1000 片量

[0061]

硫酸庆大霉素	80g
甘露醇	240g
明胶	8.0g
三氯蔗糖	0.5g
注射用水	加至 500ml

[0062] 制备工艺：

[0063] 向处方量的注射用水中，在搅拌状态下缓慢加入处方量的硫酸庆大霉素，制备溶液 a；将处方量的甘露醇、三氯蔗糖加入加入溶液 a，搅拌至完全溶解，制备溶液 b；将处方量的明胶溶于处方用水量 20%—30% 的注射用水中，加热至完全溶解，制备溶液 c；合并上述 a、b、c 三种溶液并搅拌均匀，用碳酸氢钠调节 PH 值至 4.0—6.0；根据硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片规格，确定装量后，将合并后的药液按装量移至盛药皿中，并放入冷冻干燥箱中，对药液进行冷冻（冷冻温度为 -20℃—-50℃），抽真空干燥（干燥温度在 +5℃—+20℃，真空度为 -0.09MPa 以上），控制水分含量不超过 1.0%；待硫酸庆大霉素组合物冻干口腔崩解片干燥后，在冷冻干燥箱中密封；将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿，并进行成品包装。

[0064] 本发明采用新型冷冻干燥法制备口腔崩解片，适用于水易溶和难溶性药物，工艺简单，易于控制，适合工业化生产。本发明硫酸庆大霉素冻干口腔崩解片组分简单，服用时无需用水，无需咀嚼，在人体口腔中崩解时间不超过 2 秒钟，吸收快，生物利用度高，肠道残留少，副作用低，肝脏首过效应小，口感好，特别适合婴幼儿患者服用。

[0065] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解，本发明不受上述实施例的限制，上述实施例和说明书中描述的仅为本发明的优选例，并不用来限制本发明，在不脱离本发明精神和范围的前提下，本发明还会有各种变化和改进，这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所

附的权利要求书及其等效物界定。