



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101836994 A

(43) 申请公布日 2010.09.22

(21) 申请号 201010191732.5

(22) 申请日 2010.06.01

(71) 申请人 哈尔滨誉衡药业股份有限公司

地址 150025 黑龙江省哈尔滨市呼兰区利民
经济技术开发区北京路 29 号

(72) 发明人 朱吉满

(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 曹津燕

(51) Int. Cl.

A61K 31/545(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法,其组成包括主料和辅料,所述主料按重量份计为:头孢克洛 250 份和溴己新 8 份;以 250 重量份的头孢克洛为基准,所述辅料按重量份计为:填充剂 50-200 份、稀释剂 50-200 份、崩解剂 2-20 份和润滑剂 2-10 份。本发明提供的复方头孢克洛口服制剂制备方法简单、在体内崩解迅速,药物吸收快、起效早、生物利用度高。

1. 一种头孢克洛与溴己新复方口服制剂,其组成包括主料和辅料,所述主料按重量份计为:头孢克洛 250 份和溴己新 8 份;以 250 重量份的头孢克洛为基准,所述辅料按重量份计为:填充剂 50-200 份、稀释剂 50-200 份、崩解剂 2-20 份和润滑剂 2-10 份。

2. 根据权利要求 1 所述的头孢克洛与溴己新复方口服制剂,其中,所述填充剂为喷雾干燥乳糖,所述稀释剂为微晶纤维素 101 或 302,所述崩解剂为低取代羟丙纤维素或交联聚维酮,所述润滑剂为微粉硅胶和 / 或硬脂酸镁。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的头孢克洛与溴己新复方口服制剂,其中,所述辅料按重量份计为:填充剂 50-150 份、稀释剂 50-150 份、崩解剂 10-20 份和润滑剂 5-10 份。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的头孢克洛与溴己新复方口服制剂,所述口服制剂包括胶囊、片剂、干混悬剂。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的头孢克洛与溴己新复方口服制剂的制备方法,该方法包括如下步骤:

(1) 分别将原料和辅料过 50-200 目筛;

(2) 分别称取原料和辅料,混合均匀;

(3) 压片或填充于胶囊壳中或直接分装于双铝袋 / 纸铝袋中即得本发明的头孢克洛与溴己新复方口服制剂。

其中,所述主料按重量份计为:头孢克洛 250 份和溴己新 8 份;以 250 重量份的头孢克洛为基准,所述辅料按重量份计为:填充剂 50-200 份、稀释剂 50-200 份、崩解剂 2-20 份和润滑剂 2-10 份。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中,在步骤 (1) 中分别将原料和辅料过 80-150 目筛。

一种头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 头孢克洛为半合成的第二代头孢菌素,抗菌谱及抗菌活性与头孢唑啉相似。对肺炎球菌、化脓性链球菌、葡萄球菌、奇异变形杆菌、大肠杆菌和肺炎杆菌、流感嗜血杆菌、淋病双球菌及厌氧菌等有良好的抗菌活性。对产酶金葡菌、A型溶血性链球菌、草绿色链球菌和表皮葡萄球菌的活性与头孢羟氨苄相似。对奇异变形杆菌的活性也较强。主要用于呼吸道感染、如气管炎、肺炎、咽炎、扁桃体炎;尿路感染,如肾盂肾炎、膀胱炎、淋球菌性尿道炎;皮肤软组织感染。

[0003] 目前,国内主要存在头孢克洛胶囊、头孢克洛薄膜衣片、头孢克洛分散片、头孢克洛颗粒四种剂型,均是采用湿法制粒工艺制备。

[0004] CN200410022980.1公开了一种复方头孢克洛分散片,其特征是由头孢克洛、盐酸溴己新、填充剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂混合制备而成,借助稀释剂压片,借助崩解剂使药物在体内先崩解成颗粒状,然后主药缓慢从颗粒中释放从而起效。该分散片虽然同时含有头孢克洛和盐酸溴己新,但是该药物的释放过程较复杂,生物利用度不高,此外,其制备过程中辅料用量较多,制备工艺复杂而且生产成本较高。

发明内容

[0005] 因此,本发明的目的是克服现有技术中头孢克洛与溴己新复方口服制剂生物利用度不高,制备工艺复杂且生产成本较高的缺点,提供一种生物利用度高、制备工艺简单且生产成本较低的头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法。

[0006] 本发明提供了一种头孢克洛与溴己新复方口服制剂,其组成包括主料和辅料,所述主料按重量份计为:头孢克洛 250 份和溴己新 8 份;以 250 重量份的头孢克洛为基准,所述辅料按重量份计为:填充剂 50-200 份、稀释剂 50-200 份、崩解剂 2-20 份和润滑剂 2-10 份。即,该头孢克洛与溴己新复方口服制剂的组成按重量份计如下:头孢克洛 250 份、溴己新 8 份、填充剂 50-200 份、稀释剂 50-200 份、崩解剂 2-20 份和润滑剂 2-10 份。

[0007] 其中,所述填充剂优选为喷雾干燥乳糖;所述稀释剂优选为微晶纤维素,更优选为微晶纤维素 101 或 302;所述崩解剂可以优选为低取代羟丙纤维素或交联聚维酮;所述润滑剂优选为微粉硅胶和/或硬脂酸镁。

[0008] 优选情况下,为了使本发明的头孢克洛与溴己新复方口服制剂具有更高的生物利用度,以 250 重量份的头孢克洛为基准,所述辅料按重量份计为:填充剂 50-150 份、稀释剂 50-150 份、崩解剂 10-20 份和润滑剂 5-10 份。

[0009] 根据本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂,其中,所述口服制剂可以包括各种常规的口服制剂,例如,可以为胶囊、片剂、干混悬剂。

[0010] 本发明还进一步提供了上述头孢克洛与溴己新复方口服制剂的制备方法,该方法

可以包括如下步骤：

[0011] (1) 分别将各种主料和辅料过 50-200 目筛；

[0012] (2) 分别称取各种主料和辅料，混合均匀；

[0013] (3) 压片或填充于胶囊壳中或直接分装于双铝袋 / 纸铝袋中即得本发明的制剂。

[0014] 其中，所述主料按重量份计为：头孢克洛 250 份和溴己新 8 份；以 250 重量份的头孢克洛为基准，所述辅料按重量份计为：填充剂 50-200 份、稀释剂 50-200 份、崩解剂 2-20 份和润滑剂 2-10 份。

[0015] 优选情况下，为了进一步提高本发明的头孢克洛与溴己新复方口服制剂的生物利用度同时简化制备过程，可以在步骤 (1) 中分别将原料和辅料过 80-150 目筛。

[0016] 在本发明提供的制备方法中，所述过筛、混合、压片、填充和分装的操作方法和设备为本领域技术人员所公知，此处不再赘述。

[0017] 本发明的优点在于：

[0018] 1. 本发明采用粉末直接填充、分装或压片，无需进行制粒，与现有技术相比制备工艺简单；

[0019] 2. 所用辅料较现有技术少，节省了生产成本；

[0020] 3. 本发明药物进入体内直接崩解成为药物粉末而起效，溶出较快，提高了生物利用度。

具体实施方式

[0021] 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。

[0022] 实施例 1

[0023] 本实施例用于说明本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法。

[0024] 分别将各种主料和辅料过 100 目筛，分别称取过筛后的头孢克洛 250g、溴己新 8g，喷雾直压乳糖 100g、低取代纤维素 2g 和微粉硅胶 2g，混合均匀，以头孢克洛 250mg、溴己新 8mg/ 粒的规格填充于空心胶囊中，即得到本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂，记作 A1。

[0025] 实施例 2

[0026] 本实施例用于说明本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法。

[0027] 分别将各种主料和辅料过 120 目筛，分别称取过筛后的头孢克洛 250g、溴己新 8g，喷雾直压乳糖 150g、低取代纤维素 10g 和微粉硅胶 10g，混合均匀，以头孢克洛 250mg、溴己新 8mg/ 粒的规格压片，即得到本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂，记作 A2。

[0028] 实施例 3

[0029] 本实施例用于说明本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法。

[0030] 分别将各种主料和辅料过 90 目筛，分别称取过筛后的头孢克洛 250g、溴己新 8g，喷雾直压乳糖 200g、交联聚维酮 2g 和硬脂酸镁 2g，混合均匀，以头孢克洛 250mg、溴己新 8mg/ 粒的规格直接分装于双铝或纸铝袋中制成干混悬剂，即得到本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂，记作 A3。

[0031] 实施例 4

[0032] 本实施例用于说明本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂及其制备方法。

[0033] 分别将各种主料和辅料过 100 目筛,分别称取过筛后的头孢克洛 250g、溴己新 8g,喷雾直压乳糖 100g、交联聚维酮 20g 和硬脂酸镁 10g,混合均匀,以头孢克洛 250mg、溴己新 8mg/粒的规格填充于空心胶囊中,即得到本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂,记作 A4。

[0034] 溶出度对比试验:比较本发明制备的头孢克洛与溴己新复方口服制剂与市售样品头孢克洛胶囊(山东鲁抗医药股份有限公司)、头孢克洛片(广州白云山制药总厂)、头孢克洛分散片(石家庄市华新制药厂)、头孢克洛颗粒(北京双鹤药业股份有限公司)的溶出度,结果如表 1 所示。

[0035] 表 1

[0036]

试验样品	溶出度 (%) (15min)	溶出度 (%) (30min)
A1	100.35	100.31
A2	99.46	99.51
A3	100.02	99.95
A4	101.34	100.96
头孢克洛胶囊	86.47	98.93
头孢克洛片	88.38	99.75
头孢克洛分散片	92.63	100.24
头孢克洛颗粒	89.56	100.08

[0037] 结果表明:本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂在 15 分钟时已经达到溶出平台,其他市售样品在 15 分钟时未达到溶出平台而在 30 分钟时才达到溶出平台,因此本发明较市售样品溶出快,本发明生物利用度高于市售样品。

[0038] 药代动力学及相对生物利用度测试

[0039] 方法:45 例受试者随机分为 5 组,每组 9 人。其中四组以 500mg/人的剂量空腹口服本发明实施例 1-4 制得头孢克洛与溴己新复方口服制剂 A1-A4。第五组为对照组,以 500mg/人的剂量空腹口服头孢克洛胶囊(厂家:山东鲁抗医药股份有限公司)。采用微生物方法测定血清中不同时间(0.5h、1h、2h、3h、4h、5h)头孢克洛的浓度,计算药代动力学参数和相对生物利用度。

[0040] 结果:体内过程符合血管外二室模型,A1-A4 的 C_{max} 为 (8.89 ± 3.75) mg/L, T_{max} 为 (0.82 ± 0.34) h, $t_{1/2}$ 为 (0.30 ± 0.27) h, AUC 为 (10.97 ± 4.31) mg·h/L。对照组的 C_{max} 为 (7.52 ± 3.86) mg/L, T_{max} 为 (0.99 ± 0.38) h, $t_{1/2}$ 为 (0.43 ± 0.30) h, AUC 为 (8.97 ± 3.51) mg·h/L。

[0041] 结论：本发明提供的头孢克洛与溴己新复方口服制剂生物利用度高于对照组。