



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02808976.6

[43] 公开日 2004年6月16日

[11] 公开号 CN 1505515A

[22] 申请日 2002.2.27 [21] 申请号 02808976.6

[30] 优先权

[32] 2001.2.27 [33] IN [31] 190/DEL/01

[86] 国际申请 PCT/IB2002/000602 2002.2.27

[87] 国际公布 WO2002/067943 英 2002.9.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.27

[71] 申请人 兰贝克赛实验室有限公司

地址 印度新德里

[72] 发明人 M·马尔豪特拉 R·S·马图尔

R·马利克

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 周承泽

权利要求书2页 说明书10页

[54] 发明名称 头孢泊肟酯的口服药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及供口服用药的头孢泊肟酯的稳定药物组合物。

1. 一种供口服用药的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括药物有效量的被吸附在药物载体上的头孢泊肟酯，其中，所述头孢泊肟酯的平均粒度小于
- 5 30 微米，粒度分布为至少 90%的颗粒小于 75 微米，表面积大于 $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述头孢泊肟酯的平均粒度小于 20 微米，粒度分布为至少 90%的颗粒小于 50 微米，表面积大于 $3.0\text{m}^2/\text{g}$ 。
3. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述药物载体是亲水性聚合物。
- 10 4. 如权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述亲水性聚合物是纤维素酯、丙烯酸聚合物、天然胶以及它们的混合物。
5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述纤维素酯选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟基纤维
- 15 素和它们的混合物。
6. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述丙烯酸聚合物选自甲基丙烯酸、聚丙烯酸共聚物和它们的混合物。
7. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述天然胶选自黄原胶、梧桐胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、胶凝糖胶、阿拉伯胶、黄芪胶、角叉胶、果胶、
- 20 琼脂、藻酸、藻酸钠和它们的混合物。
8. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述聚合物约占所述组合物重量的 1%-60%。
9. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述聚合物约占所述组合物重量的 1%-50%。
- 25 10. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述药物载体还含有表面活性剂。
11. 如权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述表面活性剂选自月桂酰硫酸钠、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚山梨醇酯、山梨聚糖酯和它们的混合物。
- 30 12. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述表面活性剂约占所述组合物重量的 1%-5%。

13. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述组合物还含有溶胀剂。
14. 如权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述溶胀剂含有超级崩解剂。
- 5 15. 如权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述溶胀剂选自交联的聚乙烯吡咯酮、交联的羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠和它们的混合物。
16. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述溶胀剂约占所述组合物重量的 3%-6%。
17. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述组合物还含有稀
10 释剂。
18. 如上述权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于，其中所述组合物被制成选自药丸、珠、颗粒、片剂、干糖浆、悬液和胶囊的外形。
19. 如权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述固体剂型还含有粘合剂、助流剂、抗粘着剂、润滑剂和它们的混合物。
- 15 20. 如权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述片剂剂型还可被水溶性聚合物的速溶薄膜涂覆。
21. 如权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述干糖浆或悬液剂型还含有缓冲剂、防腐剂、抗结剂、悬浮剂、防沫剂、着色剂、香料和它们的混合物。
- 20 22. 如权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述胶囊外壳可由明胶、羟丙基甲基纤维素或淀粉制成。

头孢泊肟酯的口服药物组合物

5 发明领域

本发明涉及供口服用药的头孢泊肟酯的稳定药物组合物。

发明背景

10 头孢泊肟酯，化学名为[(6R-[6 α , 7 β (Z)])-7- {E(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基]-3-(甲氧基甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸-1-[[[(1-甲基乙氧基)羧酸-1-[[[(1-甲基乙氧基)羰基]氧]乙酯，及其药学上可接受的酸加成盐已在美国专利 No. 4486425 中描述，在此将其并入以供参考。

15 头孢泊肟酯是一种口服用药的前药，它通过肠粘膜的吸收和去酯化释放其活性代谢物，即第三代头孢菌素—头孢泊肟。头孢泊肟对最常见的质粒介导的 β -内酰胺酶的水解作用稳定。该药具有抗革兰氏阳性和革兰氏阴性菌的广谱抗菌活性，就不利情况的发病率和严重性而言，它具有其它广谱头孢菌素常见的特性和相对良好的耐药性。因此，在治疗成人和儿科患者的许多群体获得性感染(community acquired infection)时，它被用作目前使用的 β -内酰胺的有效替代品。

20 然而，任何药物的治疗效果在很大程度上取决于对其药物制剂的设计。重要的是，供口服用药的头孢菌素化合物的形式应可提供高生物利用度，以使该抗生素进入血液的吸收达到最大化，而保留在肠胃道中的抗生素的量达到最小化。

物理化学属性和生物药理学特性被用来描述生物可利用的药物组合物的制剂。生物活性物质或药物前体的润湿度和溶出度特性大大影响生物利用度。

25 头孢泊肟酯是疏水的，它与水的接触角大于 95° 。此外，已发现当与含水介质接触时，头孢泊肟具有形成凝胶和形成凝胶样物质的特性(Hamaura T.等, S. T. P. Pharm Sciences, 1995; 5(4):324)。形成凝胶导致弱的崩解作用和慢的溶出度，因此头孢泊肟从胃肠道的吸收被大大降低了。

文献描述了许多方法来解决与不利的吸收特性有关的问题。

30 在现有技术中提到的一种方法包括将活性成分微粉化，导致溶出度特性的改

进和较好的生物利用度。高速运转的研磨机或空气喷射研磨机被用来将低溶解度药物的粒度减小至 5-10 微米的范围。然而，大小不是此类问题的灵丹妙药，精通制剂发展领域的技术人员深知，这种研磨方法会使研磨的颗粒有增加静电荷的趋势，这会导致凝聚、阻止流动和润湿性差。这些缺点时常抵消了粉碎的真正目的 (Aguiar 等, J. Pharm. Sci., 1969;56(10):1243)。

在现有技术中还描述了其它增加药物水溶性的技术，包括通过它们与溶解度增强剂如环状糊精的络合作用形成“包含化合物”。美国专利 5,646,131 涉及用环状糊精和羟基羧酸或聚羧酸增加不溶或微溶药物的溶解作用的方法。尽管这种方法对低溶解度 β -内酰胺抗生素类药物如阿莫西林可能是合适的，然而，它对于迅速形成胶凝的药物如头孢泊肟酯是非常不合适的。

还有其它技术是关于迅速崩解核心以削弱凝胶形成。美国专利 4,897,270 揭示，即使在生理温度下，当头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)与含水介质接触时也会形成凝胶状物质。发明者通过制成包裹药物片剂的薄膜解决了这一问题，其中，所述薄膜非常迅速地裂开(在 37°C, 0.07M 盐酸中小于 40 秒)，然后核心立即崩解，使得头孢呋辛酯在任何胶凝化作用发生之前便分散和溶出。精通此领域的技术人员熟知，很难将这一技术用于所有与含水介质接触时具有形成凝胶状物质趋势的药物。

如上所述，在参考文献中描述了一些药物组合物，这些文献涉及改进药物吸收以及生物利用度特性的方法。然而，如上所述，头孢泊肟酯是高度疏水的药物，它在含水介质中有形成凝胶的趋势，从而导致慢的溶出度并因此造成差的生物利用度。因此需要配制这种药物组合物以防止分子桥连形成凝胶从而改进溶出度。

发明概述

本发明的一个目的是提供供口服用药的药物组合物，其中，阻止了凝胶状物质的形成和增强了头孢泊肟的润湿度，因此确保了改进的溶出速度和较好的生物利用度。

本发明的另一个目的是提供头孢泊肟酯吸附质，它被掺入药物组合物以制备各种剂型，并提供了其用法。

对于这些目的，本发明提供了头孢泊肟酯的药物组合物，其效果是药物的溶出比较容易和较好的生物利用度。如这里例举和描述的，本发明涉及供口服用药的药物组合物，它含有药物有效量的被吸附在药物载体上的头孢泊肟酯，其中，所述

药物的平均粒度小于 30 微米，粒度分布为至少 90%的颗粒小于 75 微米，表面积大于 $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 。

本发明还涉及呈珠、丸状、颗粒、片剂、胶囊和悬液形式、在载体和任选的药物佐剂如惰性稀释剂、填充物等中掺有头孢泊肟酯的药物组合物。同时，所述固体剂型的药物组合物可任选地用快速溶于水的可溶聚合物薄膜包衣涂层。

发明详述

本发明涉及具有增强的溶出度和生物利用度的头孢泊肟酯的药物组合物，它是通过将微粉化的药物吸附到药物载体上以形成头孢泊肟-载体吸附质获得的。

10 “被吸附的”是指，药物颗粒与成簇的载体紧密结合但并不是所有的药物颗粒实际上都与载体颗粒接触。这与简单的混合物是有区别的，其中药物颗粒与载体颗粒通常呈独立的非同质或同质方式。

被吸附的头孢泊肟的精确粒度和表面积对本发明是决定性的，其中被吸附药物的粒度为，平均粒度小于 30 微米，粒度分布为至少 90%的颗粒小于 75 微米，表面积大于 $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 。优选的是，被吸附药物的粒度为，平均粒度小于 20 微米，粒度分布为至少 90%的颗粒小于 50 微米，表面积大于 $3.0\text{m}^2/\text{g}$ 。

20 药物吸附在载体表面导致头孢泊肟的润湿度增加，由于它大量分散在亲水性药物载体网络上，故所述药物载体还作为沟流剂(channelling agent)。同时，在进水后这些药剂显著膨胀，因此会在药物颗粒周围形成裂开的凝胶层，这提高了溶出度并因此得到了较好的生物利用度。

本发明的组合物含有药物载体，它使得亲水性聚合物与其它药学上可接受的佐剂联合，所述佐剂一起调节头孢泊肟的溶出度和释放。适合于抗菌治疗的聚合物采用本发明的新型药物组合物，包括任何适合口服用药的那些。形成本发明药物载体的亲水性聚合物可以是任何无毒的、在吸水时膨胀并提供改进的头孢泊肟溶出度的聚合物。这些聚合物的亲水性有助于药物载体吸附质在进水时膨胀并因此阻止凝胶状物质的形成。这些亲水性聚合物可单独使用或联合使用。适合本发明的聚合物的例子包括制药领域熟知的那些聚合物，可选自纤维素醚如不同等级的羟丙基甲基纤维素、不同等级的羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟基纤维素等；丙烯酸聚合物，如 Eudragit RS 30D、Eudragit RL 30D、Eudragit NE 30D、Eudragit RSPO，聚丙烯酸聚合物，如以商品名 carbopol 获得的；天然胶，

如黄原胶、梧桐胶、刺槐豆胶、藻酸钠、藻酸、瓜尔胶、胶凝糖胶、阿拉伯胶、黄
芪胶、角叉胶、果胶、琼脂等。

相对于药物的聚合物的量取决于聚合物的性质、其理化特性和可作为制剂完
整部分出现的其它佐剂而变化。然而，所述聚合物的量约为所述药物组合物总重的
5 约 1%-60%重量，更优选的约为 1%-50%重量。

根据本发明，所述药物组合物可含有表面活性剂以有利于药物的润湿度和溶
出度。所用表面活性剂可选自药物制备中常用的那些，如月桂酰硫酸钠、聚氧乙烯
-聚氧丙烯共聚物(Poloxamer)、聚山梨醇酯(如 Tween 20、Tween 40、Tween 60
等)、山梨聚糖酯(如山梨聚糖单月桂酸酯、山梨聚糖单棕榈酸酯等)等等。本发明
10 组合物所含表面活性剂的量可约为所述组合物总重的 1%-5%重量，更优选的约为
1.5%-3.5%重量。

根据本发明，所述组合物可含有膨胀剂，所述溶胀剂来自通常称为超级崩解
剂的一类化合物，它们可吸收大量液体而显著膨胀，由此产生的溶胀压会使水合的
凝胶状层崩解，这甚至发生在其形成之前。可用于本发明的溶胀剂的例子包括交联
15 的聚乙烯吡咯酮、交联的羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠等。所述溶胀剂的量约
为所述组合物总重的 3%-6%重量。

任选地，可在本发明的药物组合物中掺入制剂发展领域中熟知的其它常规的
药学上可接受的佐剂。本发明并不局限于任何特定的赋形剂或药物赋形剂类型。所
选佐剂可以是不相互作用的那些，这将明显降低本发明组合物的药效。所用药物佐
20 剂必须是高纯度、低毒性的，以适合施用。这些佐剂的选择和所用的量应该是精通
此领域的技术人员考虑的，并且将取决于剂型的类型。

所述药物组合物可含有一种或多种水溶和/或水可分散的稀释剂。可用于本发
明的水溶性稀释剂的例子包括但不限于乳糖、硫酸钙、甘露醇、葡萄糖结合剂
(dextrates)、糊精、葡萄糖、蔗糖等。容易分散在水中、被称为水不溶性的药物
25 赋形剂的水可分散的稀释剂的例子包括但不限于基于纤维素的赋形剂如微晶纤维
素、粉状纤维素，淀粉如玉米淀粉、预胶凝淀粉，粘土或粘土矿物质如高岭土、膨
润土、绿坡缕石等。

如本发明所述的药物组合物可被制备成丸剂、珠剂、颗粒剂、片剂、干糖浆
剂、悬液或胶囊的形式。

30 在本发明的实施方案中，其中所述药物组合物为固体剂型，除上述成分外，
它还可含有药用级的硬脂酸镁或硬脂酸等作为助流剂，滑石等作为抗粘着剂，以及

二氧化硅或氢化植物油等作为润滑剂。

本发明的药物组合物还可任选地被迅速溶解的水溶性薄膜包衣涂覆。水溶性聚合物的例子包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等。本发明所述的固体单位剂型可被涂覆至占所述组合物总重约 1%-10%重量、优选约 1%-4%重量。

5 在本发明的实施方案中，其中，所述药物组合物为悬液或干糖浆形式，它可含有药物配方领域已知的其它佐剂，如柠檬酸和柠檬酸钠等作为缓冲剂，苯甲酸钠等作为防腐剂，胶体二氧化硅等作为抗结剂，香料以掩盖苦味，黄原胶、角叉胶等作为悬浮剂，二甲基硅油等作为防沫剂，以及氧化铁等作为着色剂。

10 在本发明的那些实施方案中，其中药物组合物呈胶囊剂型形式，所述胶囊外壳可以是硬明胶或软明胶类型。此外，也可使用由淀粉或羟丙基甲基纤维素制成的胶囊。

用研磨装置将头孢泊肟酯微粉化，由于颗粒的研磨，通过颗粒之间和颗粒和机器表面之间的碰撞，头孢泊肟酯被磨成非常细的粉末。该微粉化在加速的空气喷射研磨机中进行是有利的，其中药物颗粒在高压气流之下相互碰撞，大大减小了该物质的粒度并增加了其比表面积。研磨阶段可根据研磨机的大小、空气速度、原料物质类型和原料物质的量而改变。这些可变因素的所用是精通此领域的技术人员熟知的，且本发明可在这些变数的范围内进行。然而，可进行粉碎操作直至所得粉末的平均粒度小于 30 微米，粒度分布为至少 90%的颗粒小于 75 微米，表面积大于 $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 。

20 根据本发明，微粉化的药物可在直接、高速撞击力的作用下负载到药物载体上，即通过撞击吸附。为了此目的，可采用任何合适的装置，该装置在力的作用下在两个表面之间施加挤压动作。此外，可使用基本上以相同原理工作的研磨机。此类研磨机的例子包括各种旋转式球磨机、振动式球磨机、自动灰浆研磨机、滚筒碾粉机、旋转式研磨机、粉碎研磨机等。在本发明优选的实施方案中，可以使用具有锤前置结构的粉碎研磨机。此研磨机的操作原理是，固定在转子上的迅速移动的锤子和粉状颗粒之间高速撞击。当锤子打击药物和载体混合物时，药物颗粒由于此时产生的撞击负载到载体上。这种药物在载体上的良好负载进一步增加了表面积和较好的润湿度和溶出度。负载阶段可根据研磨机的大小、主轴的旋转速度、原料物质的类型和原料物质的量而改变。这些可变因素的作用是精通此领域的技术人员熟知的，且本发明可在这些变数的范围内进行。

30 根据本发明，所述药物组合物是通过将头孢泊肟一载体吸附质和药学上可接

受的佐剂如填充物、惰性稀释剂等混合制成的。所述混合是直接压缩成片剂，或填充进胶囊或瓶子中作为干糖浆。或者，所述药物组合物是通过将上述成分与头孢泊肟-载体吸附质混合制成的。所述混合是碾压紧密，然后过筛以得到颗粒。所述颗粒可填充进胶囊或瓶子作为干糖浆或压缩成片剂。或者，所述药物组合物是通过将

5 头孢泊肟-载体吸附质与上述成分混合，并与粘合剂溶液一起粒化制成的。干燥所得颗粒、过筛并可填充进胶囊或瓶子作为干糖浆或压缩成片剂。

在本发明的那些实施方案中，其中，上述组合物为球状药丸或珠的形式，可通过挤出和球状化(spheronisation)技术生产此类剂型，或者可使用基于高剪切粒化的技术或流化床技术。可用锭剂和含片切割机在工业规模上生产单一药丸。

10 以下实施例进一步阐述了本发明，这些实施例不能构成对本发明范围的限制，但可与上述说明书一起阅读，它提供了对本发明进一步的理解和制备本发明组合物的方法的概述。

实施例 1

15 本实施例说明使用微粉化活性成分的片剂形式的本发明。采用干燥成粒作为加工技术来制备口服制剂。药物组合物在表 1 中列出。

表 1

成分	%w/w
头孢泊肟酯	49.79
羧甲基纤维素钙	42.07
乳糖	3.64
羟丙基纤维素，低粘度	1.64
月桂酰硫酸钠	2.05
硬脂酸镁	0.82

20 用带有约 5 PSIG 的压缩空气压力的液能研磨机(fluid energy mill)将头孢泊肟酯微粉化，得到了粒度分布为约 90%的颗粒小于 50 微米，表面积约 5.55m²/g。

将微粉化的头孢泊肟酯与羧甲基纤维素钙和月桂酰硫酸钠混合，并通过筛子(英国标准筛(BBS) 25; 600μm)。将混合物通过装有 1.0mm 筛子的粉碎研磨机，并以高速向前碰撞。乳糖和羟丙基纤维素(低粘度)通过 600μm 目的筛子，并在无剪切的

25 混合器(八边形混合器)中与研磨过的混合物混合。所得混合物通过挤压干燥成粒。

将挤压物通过 710 μ m 目(英国标准筛(BBS)25)的筛子以得到颗粒。将筛过大小的颗粒与硬脂酸镁(通过英国标准筛(BBS)44; 355 μ m 目的筛子)混合,然后压制成片剂。

- 在 900ml pH3.0 的甘氨酸缓冲液中,用浆速为 75 rpm 的 USP 设备 2 测试此片剂的药物释放。周期性取出介质样品,并在 259nm 处对头孢泊肟含量进行分光光度分析。溶出结果在表 2 中列出。

表 2

时间(分钟)	头孢泊肟释放的累积比例
10	88.8
20	101.7
30	104.3

实施例 2

- 10 该实施例说明头孢泊肟酯干糖浆的制备过程。药物组合物在表 3 中列出。

表 3

成分	量(mg/5ml)
头孢泊肟酯	68.46
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(Avidel RE-591)	25.00
羟丙基纤维素、低粘度	20.00
交联甲羧纤维素钠	143.50
乳糖	6.54
柠檬酸	6.00
柠檬酸钠	0.70
苯甲酸钠	10.00
胶体二氧化硅	16.25
角叉胶	6.00
蔗糖	2669.80
香料	足量
着色剂	足量

- 用实施例 1 所述的液能研磨机将头孢泊肟酯微粉化。将微粉化的头孢泊肟酯与无水交联甲羧纤维素钠、共处理的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠以及羟丙基纤维

素混合并通过筛子(英国标准筛(BBS)25; 600 μm)。将混合物通过装有 1.0mm 筛子的粉碎研磨机并以高速向前碰撞。干燥的蔗糖和着色剂分别通过 600 μm 目(英国标准筛(BBS)25)和 150 μm 目(英国标准筛(BBS)100)的筛子。柠檬酸、柠檬酸钠、胶体二氧化硅和苯甲酸钠通过 710 μm 目(英国标准筛(BBS)22)并与部分干燥的蔗糖和氧化铁混合。将此混合物也通过粉碎研磨机。乳糖、香料和角叉胶通过 710 μm 目的筛子并与上述经过研磨的混合物混合, 其余的蔗糖在无剪切的混合器中几何连续稀释, 然后装进小瓶中。

如实施例 1 所述, 测定此悬液混合物在甘氨酸缓冲液中的药物释放特性, 溶出结果记录在表 4 中。

10

表 4

时间(分钟)	头孢泊肟释放的累积%
10	102.0
20	104.0
30	104.0

实施例 3

该实施例说明悬液剂型的头孢泊肟酯的制备过程, 药物组合物在表 5 中列出。

15

表 5

成分	量 (mg/5ml)
头孢泊肟酯	68.46
羟丙基纤维素, 低粘度	20.00
交联甲羧纤维素钠	20.00
蔗糖	2814.34
二甲基硅油乳液	25.00
柠檬酸	6.00
柠檬酸钠	0.70
黄原胶	9.00
胶体二氧化硅	16.25
苯甲酸钠	10.00
香料	足量
着色剂	足量

用实施例 1 所述的液能研磨机将头孢泊肟酯微粉化。将交联甲酸纤维素钠、羟丙基纤维素和一部分干燥的蔗糖通过 710 μ m 目的筛子(英国标准筛(BBS) 22)并在高剪切搅拌机中混合。将此混合物与二甲基硅油乳液一起粒化并干燥以得到颗粒。将微粉化的头孢泊肟酯、苯甲酸钠、柠檬酸、柠檬酸钠、胶体二氧化硅、黄原胶、香料和上面制备的颗粒载体通过 600 μ m 目的筛子(英国标准筛(BBS) 25)，并与色素(通过英国标准筛(BBS) 100, 150 μ m 的筛子)混合。将此混合物通过装有 1.0mm 筛子的粉碎研磨机并以高速向前碰撞。将如此获得的物质与剩余的蔗糖在无剪切的混合器中几何连续稀释，然后装进小瓶中。

如实施例 1 所述，测定此颗粒悬液的药物释放特性，溶出结果记录在表 6 中。

10

表 6

时间(分钟)	头孢泊肟释放的累积%
10	99.43
20	104.45
30	104.26

实施例 4

该实施例说明了片剂形式的本发明，其中以湿成粒作为加工技术。该药物组合物在表 7 中列出。

15

表 7

成分	%w/w
头孢泊肟酯	43.47
羧甲基纤维素钙	47.08
乳糖	3.33
碳酸钠	2.00
羟丙基纤维素，低粘度	1.50
月桂酰硫酸钠	1.88
硬脂酸镁	0.75

用实施例 1 所述的液能研磨机将头孢泊肟酯微粉化。将微粉化的头孢泊肟酯与羧甲基纤维素钙、乳糖、碳酸钙和月桂酰硫酸钠混合并通过 710 μ m 目的筛子(英

20

国标准筛(BBS)22)。将所得混合物与羟丙基纤维素水溶液一起成粒。将此颗粒干燥并通过710 μm 目的筛子。将过筛的颗粒与硬脂酸镁混合,先通过355 μm 目的筛子(英国标准筛(BBS)44),然后压制成片剂。

如实施例1所述,测定此片剂的溶出特性,该结果记录在表8中。

5

表 8

时间(分钟)	头孢泊肟释放的累积%
10	50.4
20	79.8
30	89.9

尽管已经通过具体的实施方案描述了本发明,但某些修改和等效对于精通此领域的那些技术人员是显见的,且这些变化被认为包括在本发明的范围之内。