[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/546
A61K 9/16 A61K 47/32
A61K 47/34 A61K 47/36
A61K 47/38 A61K 47/42
A61P 31/00 A61P 31/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02808961.8

[43] 公开日 2004 年 10 月 13 日

[11] 公开号 CN 1537005A

[22] 申请日 2002.4.26 [21] 申请号 02808961.8
[30] 优先权
[32] 2001. 4.26 [33] JP [31] 130290/2001
[86] 国际申请 PCT/JP2002/004278 2002.4.26
[87] 国际公布 WO2002/087588 日 2002.11.7
[85] 进入国家阶段日期 2003.10.27
[71] 申请人 明治制果株式会社
地址 日本东京都中央区
[72] 发明人 太田真人

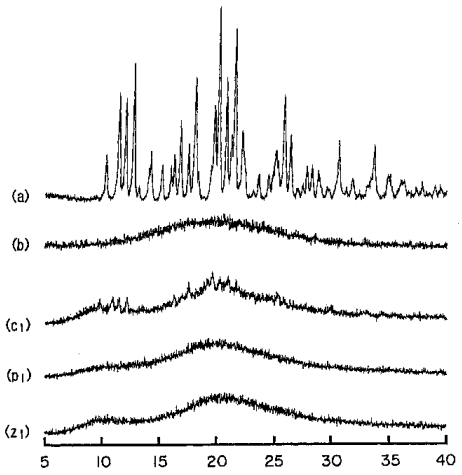
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期 马崇德

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 11 页

[54] 发明名称 无定形头孢托仑匹伏克西路组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明的目的在于，提供稳定性和溶出性优异的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物以及制备该无定形组合物的方法。 本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物为含有头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物的组合物，其特征在于，通过在制药上允许的有机高分子化合物的存在下，粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路，无定形化而得到。



ISSN1008-4274

1. 包含头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物，其特征在于，将结晶头孢托仑匹伏克西路在制药上允许的有机高分子化合物的存在下粉碎，无定形化，由此得到。

2. 根据权利要求1的组合物，其中制药上允许的有机高分子化合物为选自结晶纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、聚烯吡酮、聚乙二醇、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、褐藻酸丙二醇酯、酪蛋白及其盐、支链淀粉、鹿角菜胶中的一种或两种以上。

3. 根据权利要求1的组合物，其中制药上允许的有机高分子化合物为酪蛋白及其盐、和/或羟丙基甲基纤维素。

4. 根据权利要求1～3中任一所述的组合物，组合物中，头孢托仑匹伏克西路/制药上允许的有机高分子化合物的重量比为5/95～95/5。

5. 根据权利要求1～4中任一所述的组合物，其用作抗菌剂。

6. 经口给药用医药组合物，其中包含权利要求1～5中任一所述的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物和制药上允许的载体。

7. 制备包含头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物的方法，其包括将结晶头孢托仑匹伏克西路在制药上允许的有机高分子化合物的存在下粉碎，无定形化。

8. 根据权利要求7的方法，其中，头孢托仑匹伏克西路/制药上允许的有机高分子化合物的重量比为5/95～95/5。

9. 根据权利要求7或8的方法，其中粉碎是通过使用振动棒磨机对头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物总量3.0g进行30分钟以上的粉碎。

10. 权利要求1所述组合物的用途，其用于制备抗菌剂。

11. 治疗感染症的方法，其中包括将对治疗感染症有效量的权利要求1所述的组合物对人及其以外的哺乳动物进行给药。

无定形头孢托仑匹伏克西路组合物及其制备方法

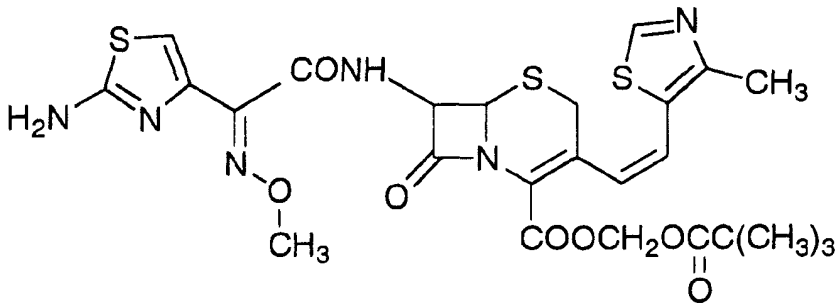
[发明背景]

发明领域

本发明涉及稳定性优异且溶出性得到改善的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物、含有该无定形组合物的经口给药用医药组合物以及制备该组合物的方法。

背景技术

头孢托仑匹伏克西路（Cefditoren pivoxil）为，为了赋予具有广域抗菌谱的抗生素头孢托仑（也就是，(+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)次乙基]-8-氧合-5-硫代-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸，其别名为[6R-[3(Z),6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino) acetyl]amino]-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid）优异的经口吸收性，而使三甲基乙酰氧甲基与其4位羧酸进行酯结合所得的新型前体药物。这里，头孢托仑匹伏克西路如下式（I）所示：



(I)

此外，头孢托仑匹伏克西路可以被叫做(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)次乙基]-8-氧合-5-硫代-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2,2-二甲基丙酰氧基甲基酯，还可用其别的化学名表示为[6R-[3(Z),6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)

acetyl]amino]-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)methyl ester)。

通常已知，头孢托仑匹伏克西路毒性低，且作为具有广域抗菌谱的经口剂可以适用于革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌所引起的疾病的治疗和预防（例如，参照特公平 3－64503 号、美国专利 4839350 号和欧洲专利 EP175610 号）。

已知，头孢托仑匹伏克西路的结晶的纯度高、热稳定性高，此外，即使在高湿度条件下保存也充分稳定（参照国际公开 WO98/12200 号、美国专利 6294669 号）。

但是，头孢托仑匹伏克西路的结晶对水的溶解度低，所以其本身经口给药不太合适。

通常已知，难溶于水的医药化合物，其溶解度和溶解速度对该化合物在生体内的吸收影响很大。为此，有很多关于改善难水溶性医药化合物的溶出性的报道。

作为其方法之一可举出，将医药化合物转换成无定形物质，提高其溶出性的方法。通常已知，无定形物质溶解所需的能量比结晶性物质小，也就是说其溶出性大。

因此，通过将难水溶性的结晶性头孢托仑匹伏克西路转换成水溶性高的无定形物质，期待着可以提高头孢托仑匹伏克西路治疗上的有效性。

作为将难水溶性的结晶头孢托仑匹伏克西路转换成水溶性高的无定形物质的方法，例如有国际公开 WO99/34832 号和美国专利 6342493 号说明书所记载的方法。该方法为，将结晶头孢托仑匹伏克西路溶解在含有水溶性高分子添加剂的酸性水溶液中，接着用此酸性水溶液中和，使头孢托仑匹伏克西路与水溶性高分子添加剂一起共沉淀，收集其，洗涤、干燥。通过此方法，得到了含固体粒子的黄色粉末状组合物，该固体粒子由对水具有高溶出性且热稳定性高的无定形头孢托仑匹伏克西路和水溶性高分子添加剂（0.5～5％）的均质混合物构成。

但是，该方法要经过很多工序，所以需要工序管理和较长时间，因此从生产效率方面考虑并不能满足要求。

因此，人们期待着具有作为可经口给药医药组合物所希望的稳定性

和溶出性的、无定形头孢托仑匹伏克西路的出现。

[发明概述]

本发明者发现，在制药上允许的有机高分子化合物的存在下，粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路，无定形化，很容易得到无定形头孢托仑匹伏克西路组合物。此外，所得的无定形组合物其稳定性和溶出性优异。本发明是基于此发现而完成的。

因此，本发明的目的在于，提供稳定性和溶出性优异的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物以及制备该无定形组合物的方法。

本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物为含有头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物的组合物，其特征在于，在制药上允许的有机高分子化合物的存在下，粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路，通过无定形化而得到。

本发明的经口给药用医药组合物含有前述无定形头孢托仑匹伏克西路组合物和制药上允许的载体。

此外，根据本发明，提供制备含有头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物的方法，其中包括在制药上允许的有机高分子化合物的存在下，粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路，进行无定形化。

根据本发明，可以得到稳定性优异且溶出性高的头孢托仑匹伏克西路的无定形组合物。本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物，因为其稳定性优异且溶出性好，所以在经口给药时可以表现出高的治疗有效性。

此外，本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物，难以发生再结晶化。

[附图简单说明]

图 1～3 分别表示实施例中试验 1 的结果，其为对各样品进行测定的粉末 X 射线衍射图。图中各图所示的字母为表 2 所示的样品名。

图 4～6 分别表示实施例中试验 2 的结果，其为对各样品进行测定的 DSC 曲线。图中各图所示的字母为表 2 所示的样品名。

图 7～9 分别表示实施例中试验 3 的结果，其为对各样品进行测定的红外吸收光谱图。图中各图所示的字母为表 2 所示的样品名。

图 10～12 分别表示实施例中试验 4 的结果，其为对各样品进行测

定的头孢托仑匹伏克西路的溶出曲线。图中各图所示的字母为表 2 所示的样品名。

[发明的具体说明]

无定形头孢托仑匹伏克西路组合物

本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物，如前所述，为含有头孢托仑匹伏克西路和制药上允许的有机高分子化合物的组合物，其特征在于，在制药上允许的有机高分子化合物的存在下，粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路，无定形化而得到。

本说明书中的“无定形”是指，不做成头孢托仑匹伏克西路分子有规则地进行空间排列的结晶，而是与制药上允许的有机高分子化合物一起聚集的固体状态，具体的是指，通过惯用的粉末 X 射线衍射分析可以确认其无定形状态的情况。也就是说，结晶头孢托仑匹伏克西路显示有尖锐的衍射峰，与此相对，本发明的无定形组合物则与无定形头孢托仑匹伏克西路（头孢托仑匹伏克西路单独粉碎物）一样，基本上没有衍射峰。这通常是指，本发明的无定形组合物处于无定形化。

更具体的，所谓“无定形”是指，例如通过后述评价试验的试验 1 记载的方法所测定的粉末 X 射线衍射图中，其图为基本上没有尖峰的所谓晕圈图案。

本说明书中的“无定形化”，除了包括头孢托仑匹伏克西路几乎完全作为无定形存在的情况外，还包括存在一部分经微细化的结晶状态的头孢托仑匹伏克西路的情况。

本发明中，“结晶头孢托仑匹伏克西路”是指，头孢托仑匹伏克西路分子基本上完全处于具有规则的空间排列的结晶状态。本发明中的结晶头孢托仑匹伏克西路可以使用市售品，本领域技术人员还可根据例如国际公开 WO98/12200 号、或者美国专利 6294669 号说明书记载的方法而得到。

本发明中，“制药上允许的有机高分子化合物”为制药上允许的化合物，其只要是对头孢托仑匹伏克西路的活性及其无定形化无碍的有机高分子化合物即可，没有特别的限制。优选，“制药上允许的有机高分子化合物”可以选自，结晶纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート）、甲基纤

维素、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、聚烯吡酮、聚乙二醇、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、褐藻酸丙二醇酯、酪蛋白及其盐、支链淀粉、鹿角菜胶。这些可以混合使用两种以上。

根据本发明更优选的方案，“制药上允许的有机高分子化合物”为结晶纤维素、酪蛋白及其盐、羟丙基甲基纤维素或它们的混合物，更优选酪蛋白及其盐、羟丙基甲基纤维素或它们的混合物。

这里，作为酪蛋白的盐，例如为碱金属盐或碱土金属类、优选为碱金属盐、更优选为钠盐、钾盐。

本发明中，制药上允许的有机高分子化合物的用量没有特别限制，如果以与头孢托仑匹伏克西路的重量比表示，则头孢托仑匹伏克西路/制药上允许的有机高分子化合物为，典型的为 95/5～5/95、优选为 10/90～5/95。

本发明中的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物的制备方法包括，在制药上允许的有机高分子化合物的存在下，将结晶头孢托仑匹伏克西路粉碎，进行无定形化。

这里的“粉碎”，只要可以将结晶头孢托仑匹伏克西路压坏、磨碎、进行微粒子化，使头孢托仑匹伏克西路无定形化即可，可以使用任何装置，典型的是使用粉碎机。

这里，作为粉碎机，只要具有机械地压坏、磨碎，进行微粒子化的功能即可，没有特别的限制，例如可以举出，振动球磨机、旋转球磨机、振动棒磨机、锤磨机、针磨机（ピンミル）、微磨机（マイクロス）。此外，本发明中也可使用挤压机进行粉碎。

无定形化所需的粉碎时间根据所使用的粉碎机的种类、粉碎动力的大小、对象物的总重量、添加剂的种类和添加比例等而不同，一般，在从几十分钟到几小时的范围。例如，用振动棒磨机（例如，CMT 制型号为 TI－200）将结晶头孢托仑匹伏克西路与制药上允许的有机高分子化合物的混合物的总量 3.0g 粉碎进行无定形化的情况下，所需的时间至少为约 30 分钟。此外，用球磨机对结晶头孢托仑匹伏克西路与制药上允许的有机高分子化合物的混合物的总量 3.0g 粉碎进行无定形化时，所需时间至少为约 30 分钟。由此可以容易得到兼具稳定性和溶出性的无定形组合物。

根据本发明的另一个优选方案，在由差示扫描热量计测得的升温速

度为10℃/分的DSC曲线中，无定形头孢托仑匹伏克西路组合物基本上没有放热峰和吸热峰。此外，本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物优选在120℃或其以上温度时没有明确的熔点。

组合物的用途/医药组合物

本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物可以用作抗菌剂。这里所述的菌例如可举出，葡萄球菌、链球菌等革兰氏阳性菌、大肠菌、粘膜炎布兰汉氏菌、克雷白氏菌属、变形菌属、流感嗜血菌等革兰氏阴性菌，以及消化球菌属、疮疱丙酸杆菌、拟杆菌属等厌氧菌。

此外，本发明的该组合物可以用于预防或治疗由革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌所引起的疾病。

本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物可以原样用作药剂，也可用作散装粉末（原末）以提供含有无定形头孢托仑匹伏克西路组合物和制药上允许的载体的医药组合物。

本发明的医药组合物只要是可以利用无定形头孢托仑匹伏克西路组合物的高溶出性的即可，可以使用任意的给药方式，例如经口给药、口内给药、非经口给药、局部给药或直肠给药。本发明的医药组合物优选用于经口给药。此外，此医药组合物可以用作抗菌剂。

适用于经口给药的医药组合物的制剂形态没有特别的限制，可以根据用途适当选择制剂形态。例如，作为这些制剂形态可举出，粉末、颗粒、片剂、丸剂、胶囊剂等。本发明的医药组合物可以使用制药上允许的载体，按照常规方法制得。

这里，作为制药上允许的载体，例如可举出赋形剂、粘合剂、崩解剂以及着色剂。这些赋形剂、粘合剂、崩解剂以及着色剂等可以根据医药组合物的形态并用2种以上。

作为赋形剂，例如可举出，乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、高岭土、滑石、结晶纤维素、甘露醇、轻质硅酸酐（軽質無水ケイ酸）、氯化钠、碳酸钙或L－半胱氨酸等。

作为粘合剂例如可举出，糊化淀粉、部分糊化淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚烯吡酮、支链淀粉、糊精或者阿拉伯胶等。

作为崩解剂可举出，例如，褐藻酸钠、琼脂末、羧甲基纤维素钙、

淀粉类、甘露醇、クロスカルメロース、クロスポビドン、或者聚氧脱水山梨糖醇脂肪酸酯类等。

作为着色剂可举出，例如氧化钛、氧化铁红、柏油色素等。

这里作为头孢托仑匹伏克西路的制剂已知的有，在头孢托仑匹伏克西路散装粉末中混合例如环糊精(特公平 6-78234 号、欧洲专利 339465 号)、羟丙基纤维素（特开平 7-17866 号、欧洲专利公开 629404 号)、或者酪蛋白钠（国际公开 WO97/13516 号、美国专利 5958915 号）等而制剂化的物质。因此，只要是本领域技术人员，基于这些记载，适当选择赋形剂、粘合剂、崩解剂、着色剂等，根据常规方法，很容易得到具有实质上相同的或其以上的生物活性的医药制剂。

本发明的医药组合物中的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物的含量可以根据剂型而适当选择。

给药量要考虑到患者的年龄、体重、性别、病患差异、病状程度等而根据不同的情况做适当选择，不过，典型的，对于治疗感染症有效的量，例如头孢托仑匹伏克西路的量为 25～2000mg/kg、优选 50～1000mg/kg 的范围，将其按 1 天 1 次或者分成数次地进行给药。

本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物可以与其它药物例如其他抗菌剂组合给药。可以同时或经时给药。

本发明的另一形态为，提供治疗感染症的方法，其包括将对治疗感染症有效量的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物对人及其以外的哺乳动物进行给药。

[实施例]

以下通过实施例更具体地说明本发明，不过本发明并不限于这些。

制造例

按如下配制本发明的无定形头孢托仑匹伏克西路组合物 1～7。

无定形组合物 1

将 0.3g 结晶头孢托仑匹伏克西路（明治制果株式会社制)、2.7g 酪蛋白钠（New Zealand Dairy Board 制）(头孢托仑匹伏克西路/酪蛋白钠的重量比为 10/90)放入氧化铝制的粉碎容器中，使用振动棒磨机（CMT 制型号为 TI-200）粉碎 30 分钟，得到无定形组合物 1。

无定形组合物 2

将 0.3g 结晶头孢托仑匹伏克西路（明治制果株式会社制)、2.7g

结晶纤维素（旭化成株式会社制）（头孢托仑匹伏克西路/结晶纤维素的重量比为10/90）放入氧化铝制的粉碎容器中，使用振动棒磨机（CMT制型号为TI-200）粉碎30分钟，得到无定形组合物2。

无定形组合物3～7

作为结晶头孢托仑匹伏克西路（明治制果株式会社制）和羟丙基甲基纤维素（信越化学制）的混合物，按具有下表1的重量比分别准备总量为3.0g。将这些混合物分别装入氧化铝制的粉碎容器中，使用振动棒磨机（CMT制型号为TI-200）粉碎30分钟，得到无定形组合物3～7。

表1

	结晶头孢托仑匹伏克西路与羟丙基甲基纤维素的重量比
无定形组合物3	95/5
无定形组合物4	70/30
无定形组合物5	50/50
无定形组合物6	30/70
无定形组合物7	5/95

评价试验

对于前述制造例中得到的无定形组合物，进行如下所示的评价试验。此外，作为对照，准备如下4种物质：

- 结晶头孢托仑匹伏克西路（未粉碎）、
- 只单独粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路、无定形化的物质、
- 不粉碎结晶头孢托仑匹伏克西路与有机高分子化合物、只混合的物理混合物（未粉碎）以及
- 仅为有机高分子化合物（未粉碎）。

进行评价的各样品如下表2所示。

表 2

样品名		头孢托仑匹伏克西路与有机高分子化合物的重量比		使用的有机高分子化合物
		头孢托仑匹伏克西路	有机高分子化合物	
a	结晶头孢托仑匹伏克西路	100	0	
b	无定形头孢托仑匹伏克西路	100	0	
c_1	头孢托仑匹伏克西路与有机高分子化合物的物理混合物	10	90	酪蛋白钠
p_1	无定形组合物1	10	90	酪蛋白钠
z_1	–	0	100	酪蛋白钠
c_2	头孢托仑匹伏克西路与有机高分子化合物的物理混合物	10	90	结晶纤维素
p_2	无定形组合物2	10	90	结晶纤维素
z_2	–	0	100	结晶纤维素
p_3	无定形组合物3	95	5	羟丙基甲基纤维素
q_3	无定形组合物4	70	30	羟丙基甲基纤维素
r_3	无定形组合物5	50	50	羟丙基甲基纤维素
s_3	无定形组合物6	30	70	羟丙基甲基纤维素
t_3	无定形组合物7	5	95	羟丙基甲基纤维素
z_3	–	0	100	羟丙基甲基纤维素

试验 1：粉末 X 射线衍射

对于包括无定形组合物 1～7 在内的表 2 所示的各样品，使用 X 射线衍射装置（型号 RINT2200、リガク制），测定粉末 X 射线衍射。

结果如图 1～3 所示。

未粉碎的样品没有出现晕圈图案而是出现了尖锐的衍射峰或者分别特有的峰，确认并未无定形化。

经粉碎的样品（无定形组合物 1～7、以及头孢托仑匹伏克西路单独粉碎物）都出现了晕圈图案，确认了头孢托仑匹伏克西路处于无定形化。

试验 2：热分析

对于表 2 所示的各样品，使用示差扫描热量计（型号 DSC3100、MAC サイエンス制）调查其对热的稳定性。

所得的 DSC 曲线（升温温度 10℃/分）如图 4～6 所示。

对于结晶头孢托仑匹伏克西路，确认了在升温速度为 10℃/分的 DSC 曲线中，在 206～215.7℃下具有伴随分解的熔融吸热峰。对于无定形头孢托仑匹伏克西路（头孢托仑匹伏克西路单独粉碎物），在升温速度为 10℃/分的 DSC 曲线中，确认了其在 140℃附近具有放热峰，其转移成结晶。继续加热，在 200℃附近显示吸热，确认其熔融。

对于无定形组合物 1 和 2，没有检出前述的任何一个峰，认为形成了稳定的无定形组合物。

对于无定形组合物 3～7，因为羟丙基甲基纤维素含量高，所以放热峰移到高温侧，且变缓。其吸热峰也因为羟丙基甲基纤维素含量高而变缓，进而没有检出峰。由此，可以推断羟丙基甲基纤维素抑制了无定形头孢托仑匹伏克西路的结晶化。

试验 3：红外吸收光谱

调查表 2 所示各样品的红外吸收光谱。对于各样品，使用傅立叶变换红外分光装置（型号 FT/IR-230、JASCO 制），根据溴化钾片剂法（参照第 14 改正 日本药局方 第 I 部一般试验法“34.红外吸收光谱测定法”）。

结果如图 7～9 所示。

与结晶头孢托仑匹伏克西路相比，无定形组合物 1 和 2 的来源于头孢托仑匹伏克西路的酯的羰基伸缩振动的峰都向低波数侧移动。这表明，头孢托仑匹伏克西路的酯的羰基与酪蛋白钠中的酰胺基或结晶纤维素中的羟基生成氢键，可以推断该氢键可以抑制头孢托仑匹伏克西路的结晶化。

无定形组合物 3～7 中，与羟丙基甲基纤维素的含量无关，无法确认源于结晶的酯的羰基的伸缩振动的峰，可以推断为均质的无定形。

试验 4：溶出试验

对表 2 所示试样在日局第 2 液（0.2mol/L 磷酸二氢钠试液 250mL 中加入 0.2mol/L 氢氧化钠试液 118mL 和水得到的 1000mL 溶液）中进行溶出试验（参照第 14 改正 日本药局方 第 I 部一般试验法“56.溶出试验法 第 2 法”）。每一定时间取样，将取样的溶出液用富山产业制

G－4－玻璃漏斗过滤后，用岛津制作所制 UV-160 型紫外可见分光光度计在测定波长 272nm 处，对溶出的头孢托仑匹伏克西路量进行定量。

所得溶出曲线如图 10～12 所示。

在结晶头孢托仑匹伏克西路和无定形头孢托仑匹伏克西路（头孢托仑匹伏克西路单独粉碎物）中，几乎没有溶出性的差别。无定形组合物 1 和 2 中，发现与物理混合物相比溶出性明显提高。在无定形组合物 3～7 中，发现随着羟丙基甲基纤维素含量的升高溶出性提高。

制剂例

制剂 1

将 130g 无定形组合物 1 和 260g 玉米淀粉混合，制得散剂。

制剂 2

将 130g 无定形组合物 2 和 260g 经喷雾干燥的乳糖、130g クロスカルメロース钠以及 3g 硬脂酸镁混合，将其填充到胶囊中，制得 1000 个胶囊剂。

制剂 3

将 130g 无定形组合物 5、260g β－环糊精、5g 羟丙基纤维素、103g D－甘露醇、195g 苹果酸以及 7g 蔗糖脂肪酸酯混合，形成均一粉末。将此均一粉末用常规方法湿式造粒，进行细粒化，制得细粒剂。

制剂 4

将 130g 无定形组合物 7、390g 玉米淀粉、480g D－甘露醇混合，形成均一粉末。将此均一粉末用常规方法造粒，进行颗粒化，制得颗粒剂。

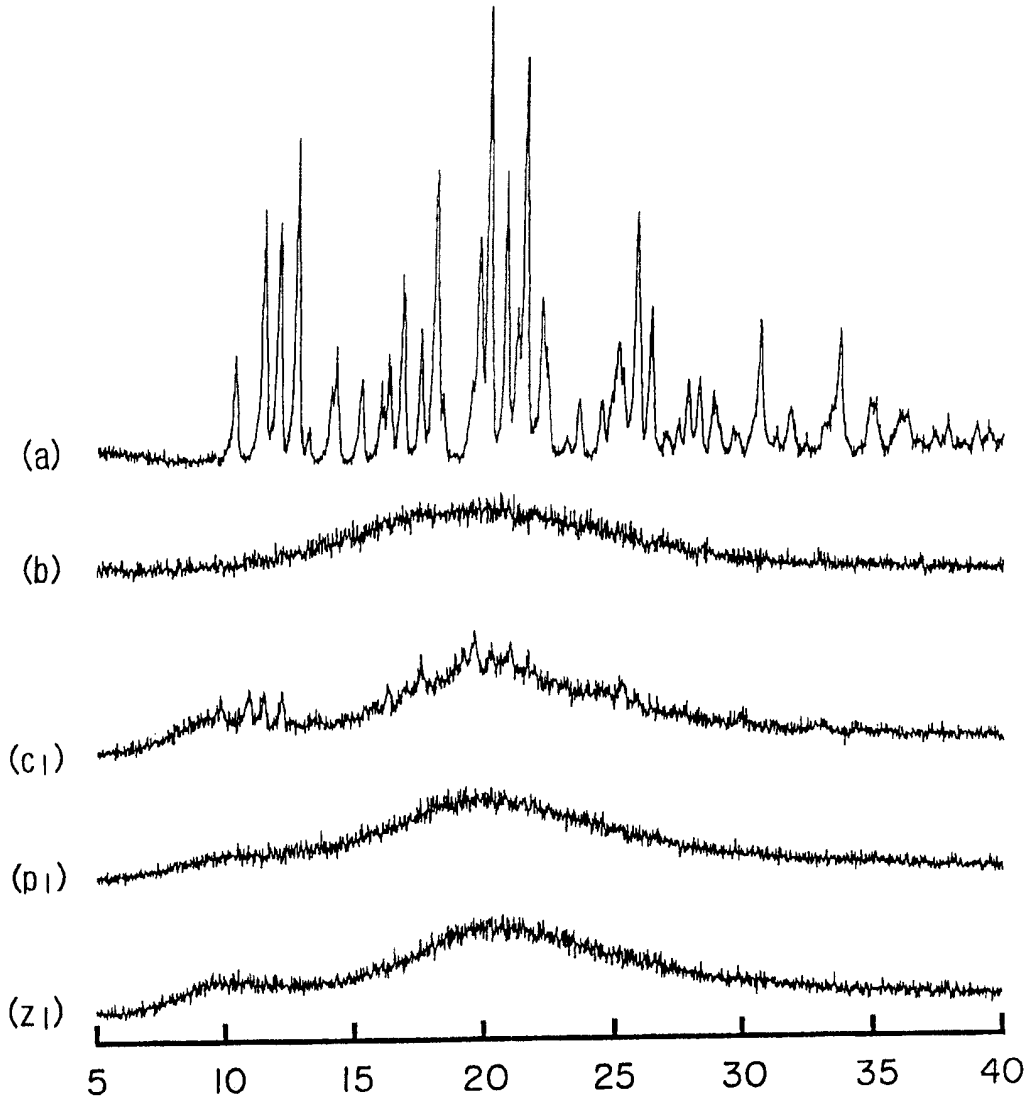


图 1

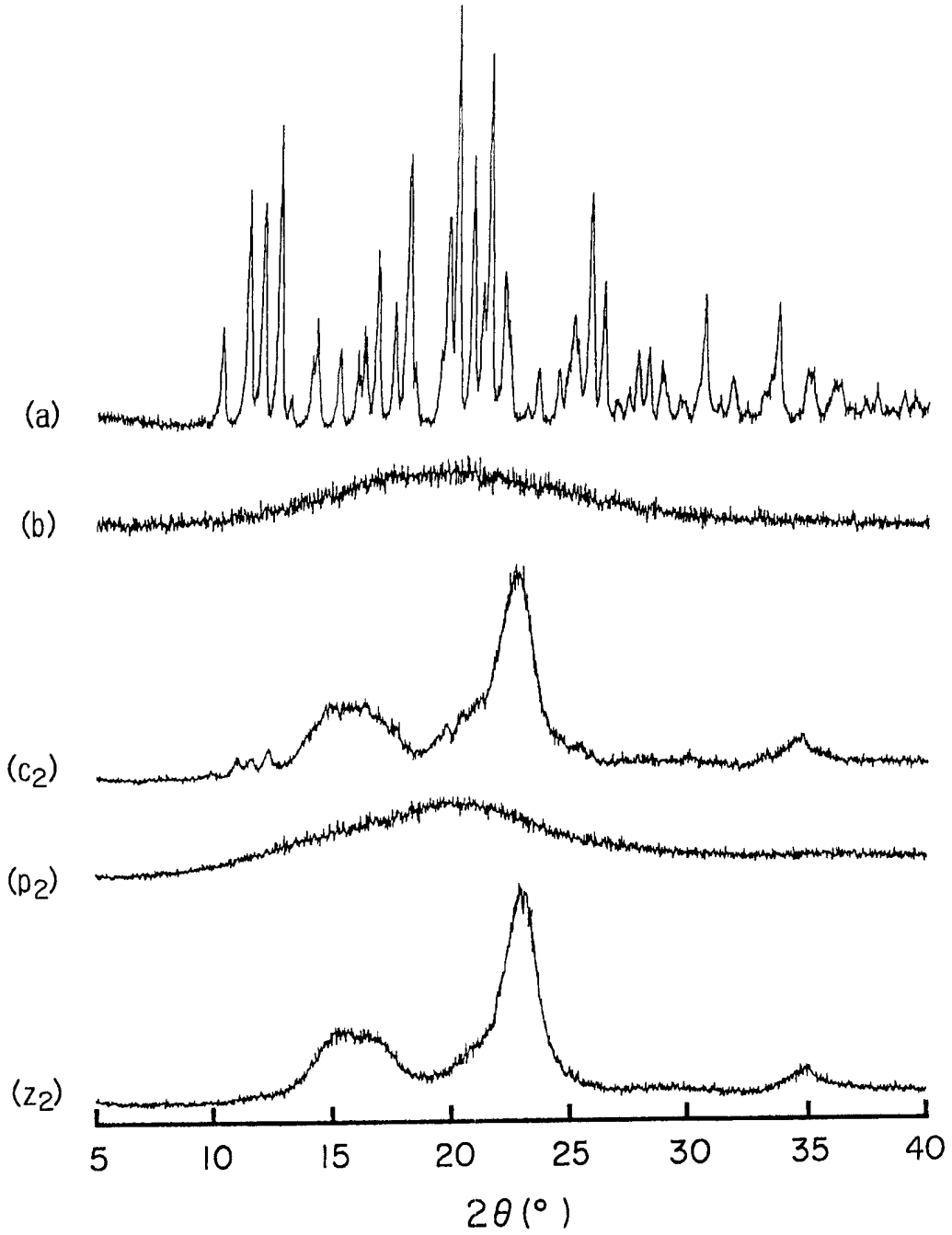


图 2

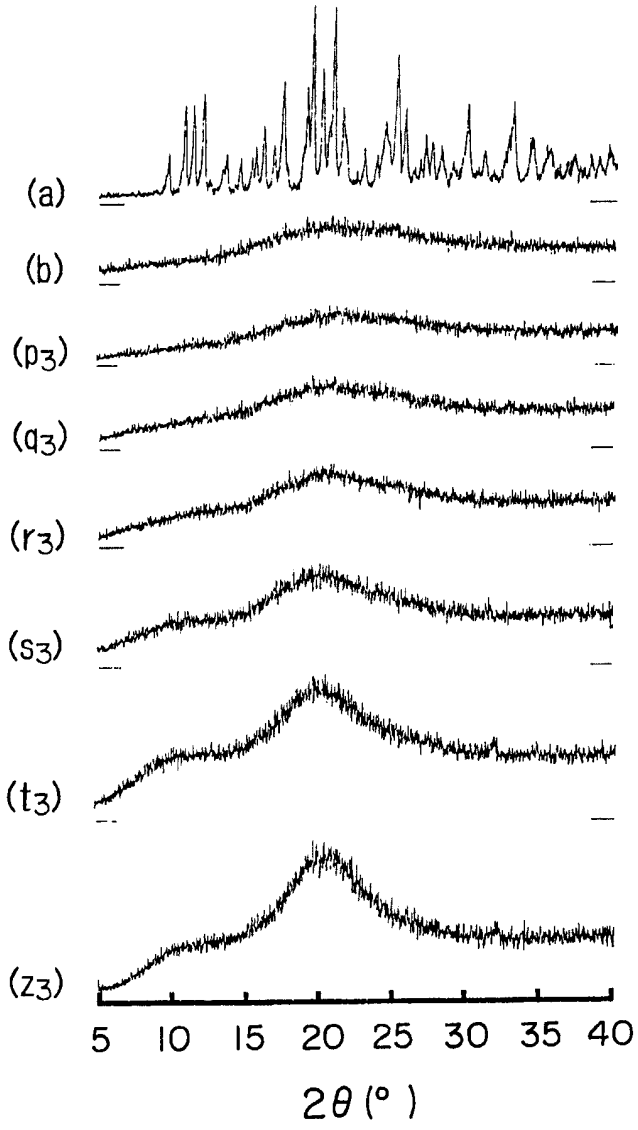


图 3

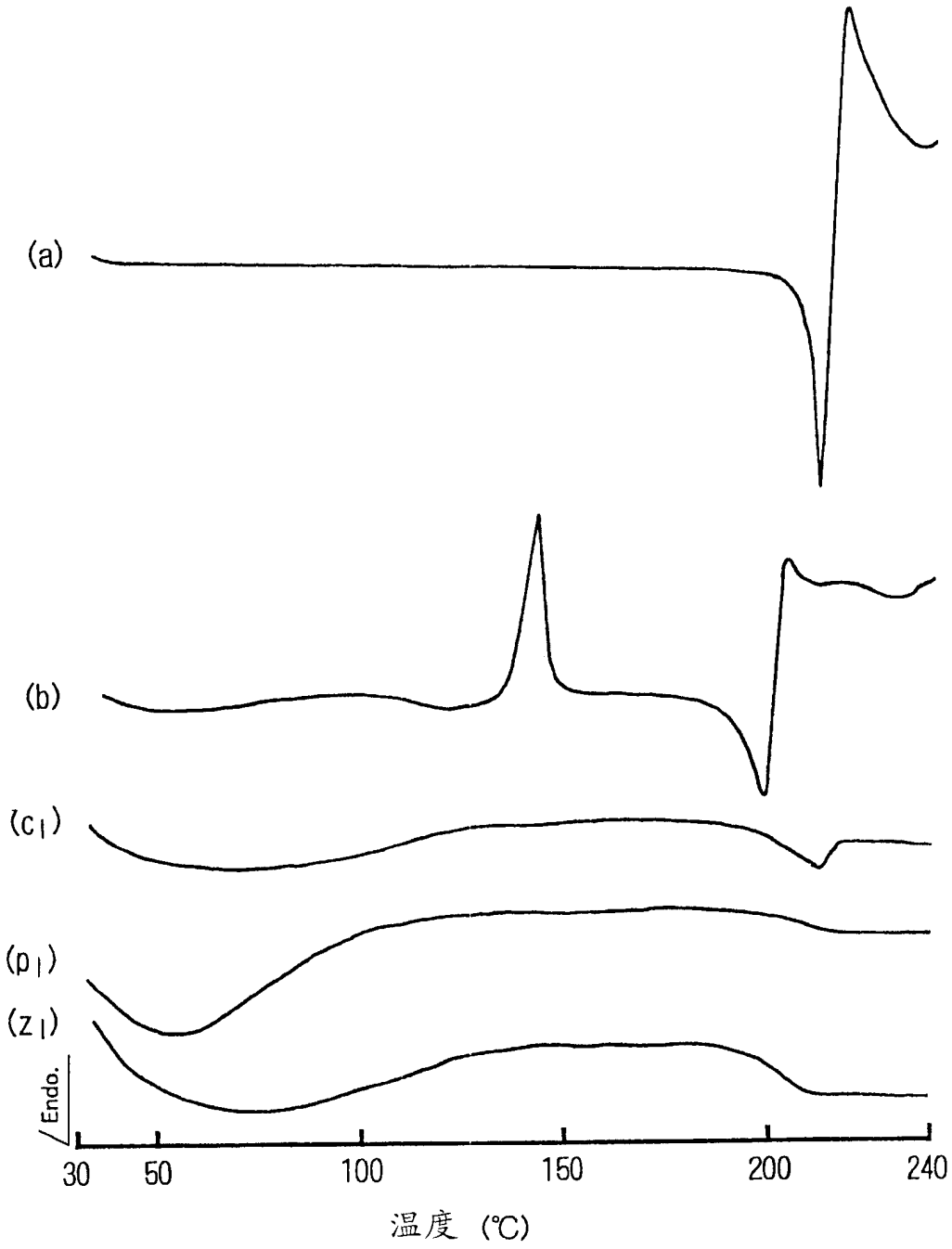


图 4

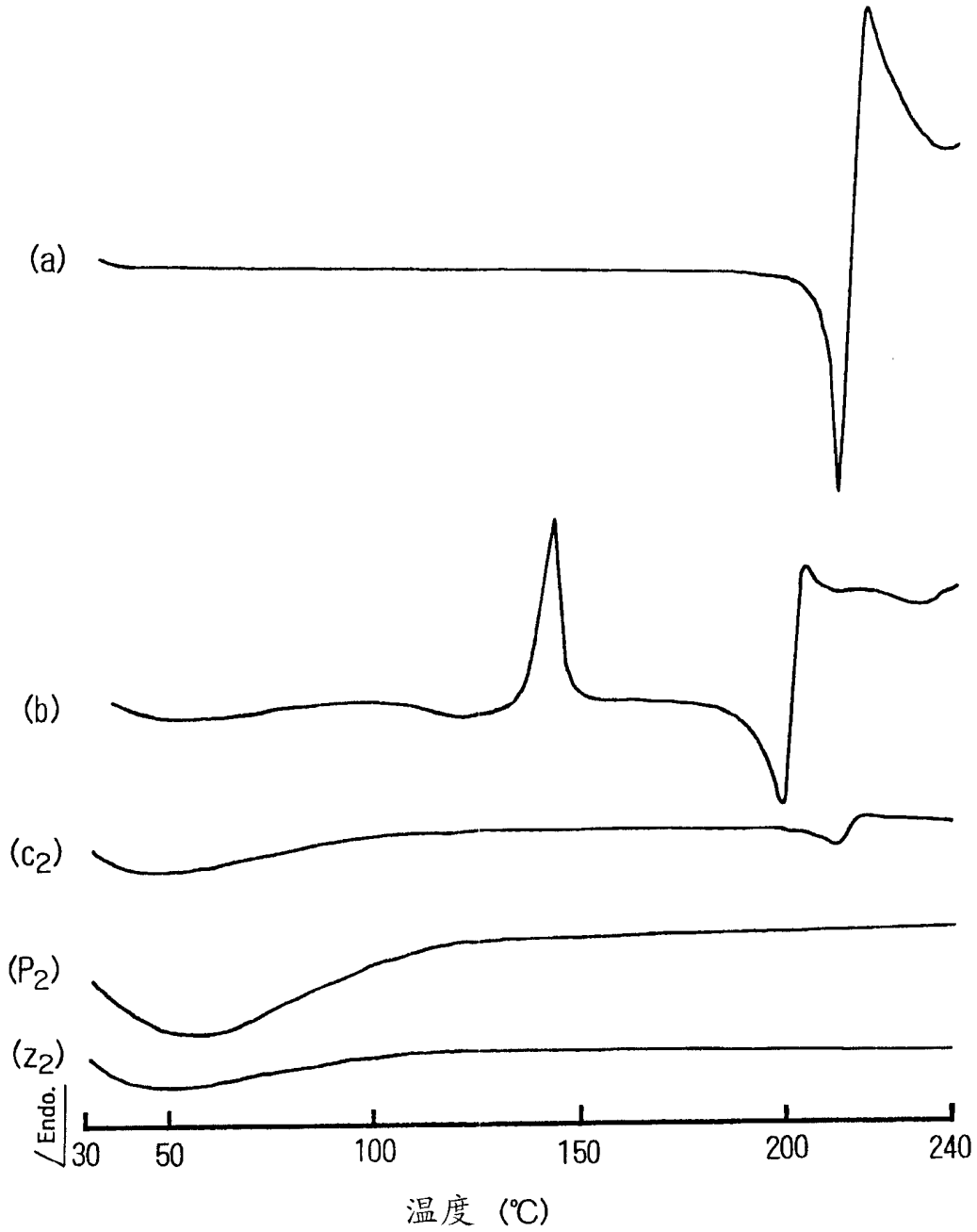


图 5

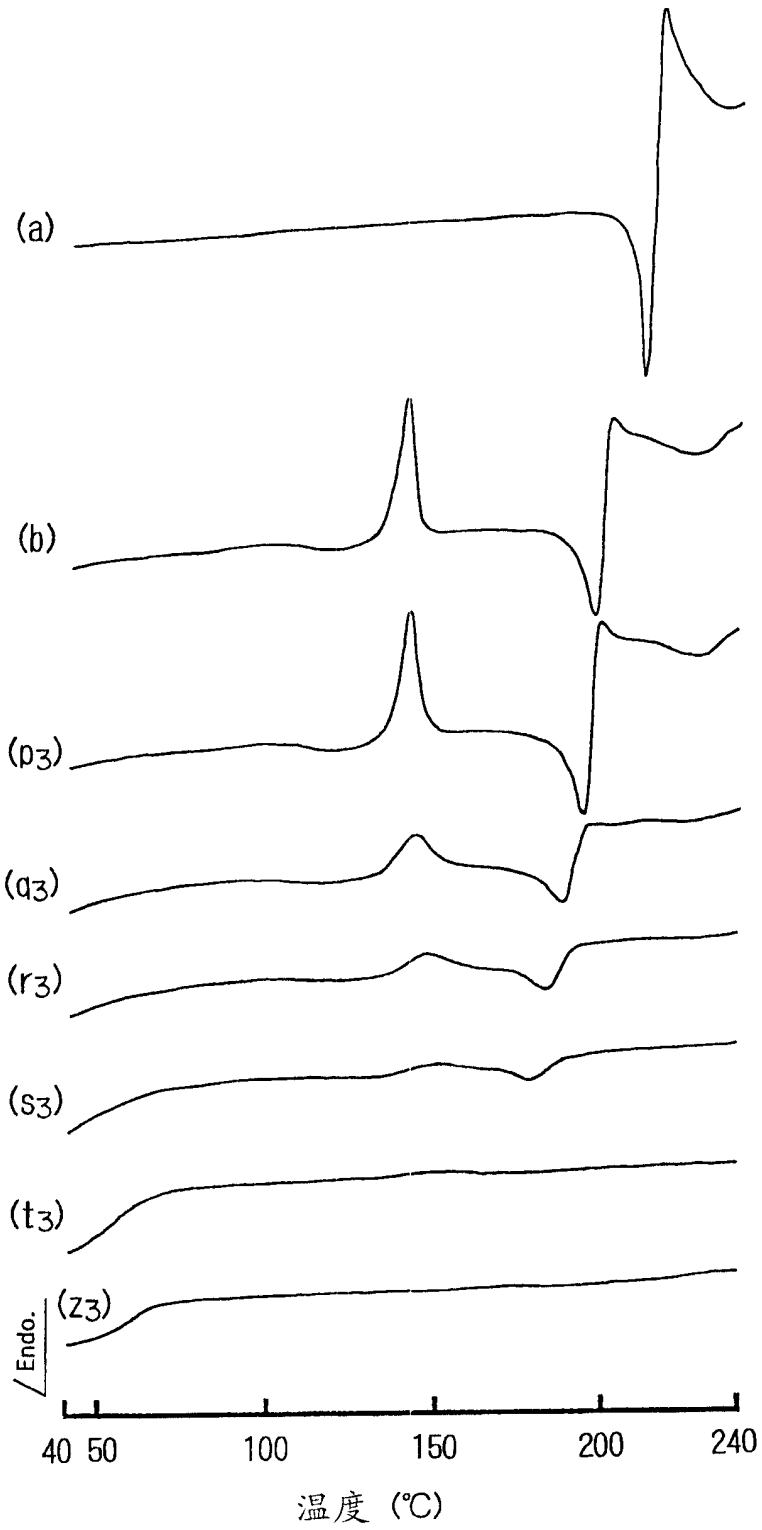


图 6

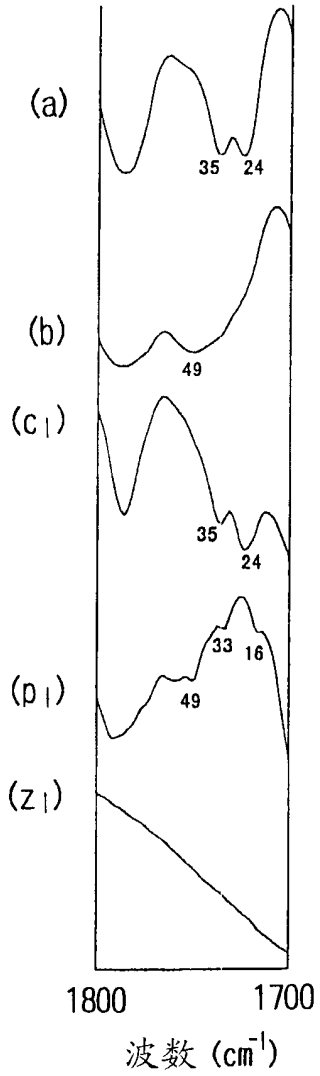


图 7

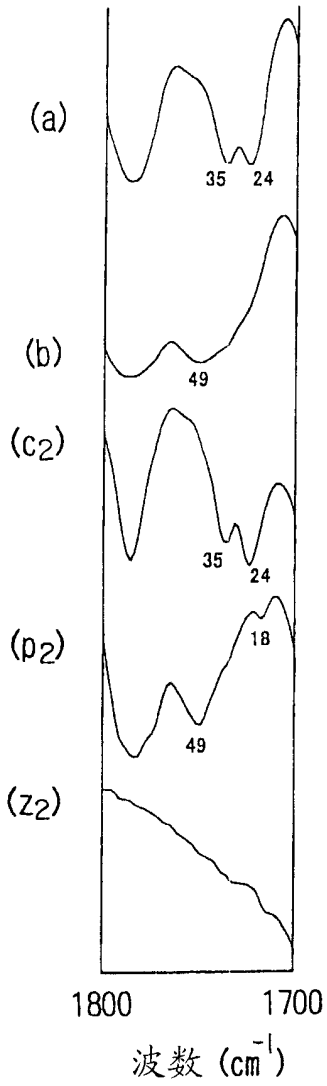


图 8

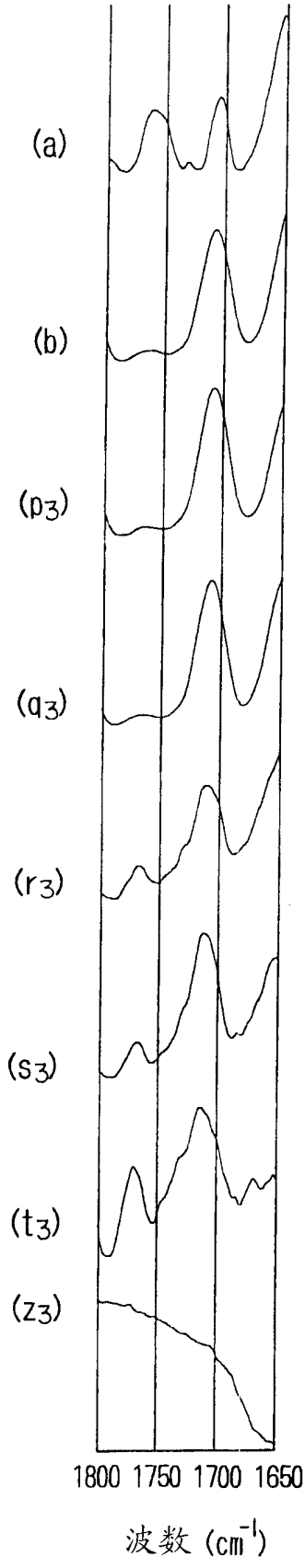


图 9

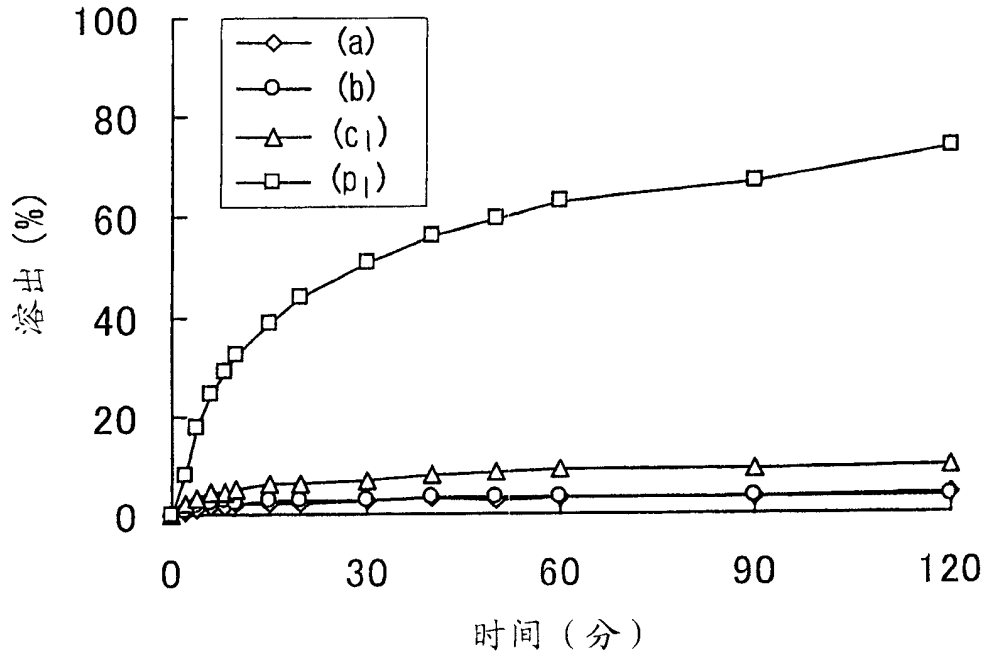

100
80
60
40
20
0
溶出（%）
(a)
(b)
(c1)
(p1)
0
30
60
90
120
时间（分）

图 10

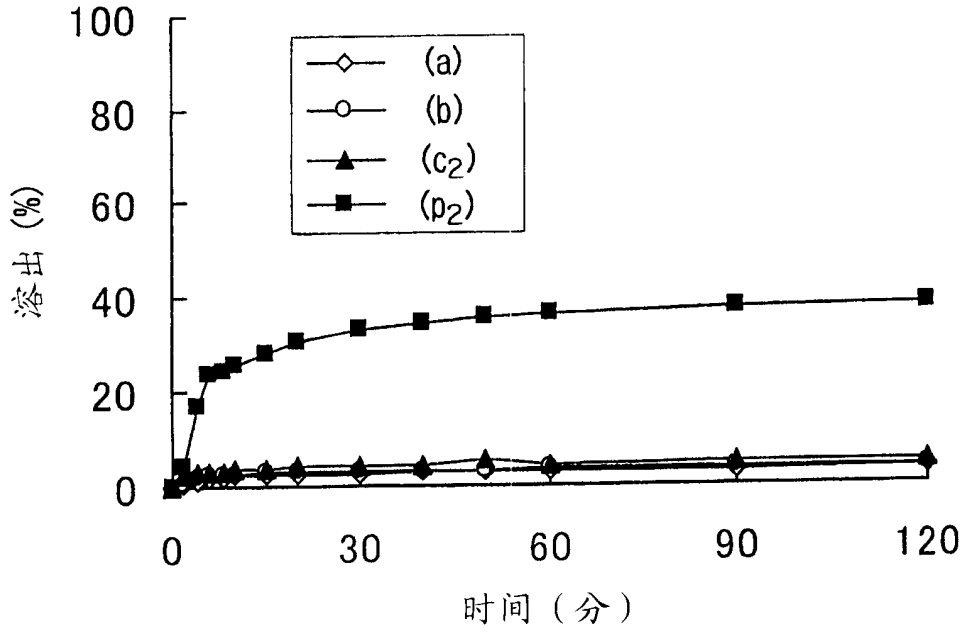

100
80
60
40
20
0
溶出（%）
(a)
(b)
(c2)
(p2)
0
30
60
90
120
时间（分）

图 11

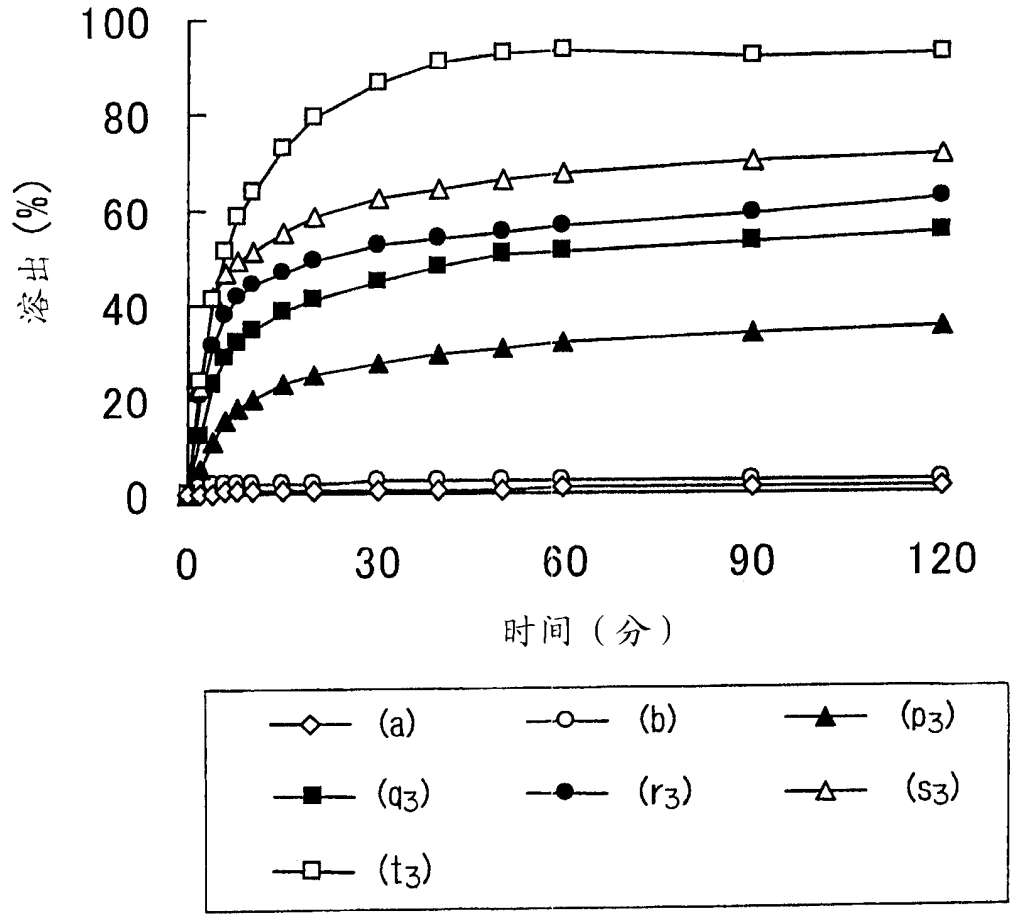


图 12