



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

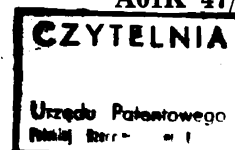
Zgłoszono: 03.05.75 (P. 180136)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23.10.78

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1980

Int. Cl.² A61K 31/43
A61K 47/00



Twórcy wynalazku: Mieczysław Steczko, Zofia Małusecka, Daniel Kulig

Uprawniony z patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfa”, Kraków (Polska)

**Sposób stabilizowania trójwodzianu kwasu 6-[D(-)-α-
-aminofenyloacetamido]-penicylanowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób stabilizowania trójwodzianu kwasu 6-[D(-)-α-aminofenyloacetamido]-penicylanowego, zwanego ampicyliną, przeznaczonego do sporządzania doustnych postaci farmaceutycznych. Ampicylina należy do antybiotyków z grupy penicylin półsyntetycznych. Jest substancją o specyficznym nieprzyjemnym zapachu, który pod wpływem czynników zewnętrznych: tlenu, powietrza, wilgoci i podwyższonej temperatury pogłębia się. Początkowo nie wyraża się to w zmianach ilościowych, jednak po pewnym czasie następuje zmiana zabarwienia i odczynu substancji, którym towarzyszy spadek mocy. Ponadto ampicylina ma gorzki smak, który nie daje się usunąć przez dodawanie środków słodzących i aromatyzujących. Zamaskowanie gorzkiego smaku jest bardzo istotne, zwłaszcza przy formach leku, przeznaczonych dla dzieci.

Znany jest sposób powlekania ampicyliny z opisu patentowego nr 85281. Sposób ten polega na tym, że rozdrobnione cząsteczki substancji czynnej zawieszają się w roztworze etylocelulozy i farmaceutycznie dopuszczalnego wosku, w lotnym organicznym rozpuszczalniku obojętnym, a następnie suszy się rozpryskowo. Suszenie rozpryskowe powoduje wydzielanie dużych ilości trujących par rozpuszczalnika. Poza tym substancja, powleczona woskiem i etylocelulozą, nie wykazuje dobrej zwilżalności w środowisku wodnym. W związku z tym, aby uzyskać jednorodną zawiesinę, ko-

2

nieczne jest dodawanie znacznych ilości dodatkowych substancji zwiększających lepkość.

Celem wynalazku jest wyeliminowanie powyższych niedogodności przy równoczesnym podwyższeniu jakości ampicyliny.

Sposobem według wynalazku, ampicylinę stapia się w temperaturze 80°C z substancją lipidową lub lipidopodobną, oraz substancją ulegającą żelowaniu w zetknięciu z wodą, w stosunkach wagowych 50—98 części wagowych ampicyliny na 2—50 części wagowych substancji stabilizujących, a stosunek substancji lipidowej do substancji ulegającej żelowaniu wynosi 4:0,5 do 1:2 części wagowych. Jako substancję lipidową można stosować alkohol cetylowy, acetylostearylowy lub stearylowy. Jako substancję lipidopodobną stosuje się polimery grupy polietylenoglikoli o ciężarze 600—6000, a jako substancje ulegające żelowaniu krzemionkę koloidalną, kaolin lub bentonit. Stopioną masę przeciera się przez sito. Otrzymuje się produkt o strukturze ziarnistej, z którego przygotowuje się gotowe formy leku.

Krzemionka koloidalna łącznie z lipidem typu alkoholu cetylowego po stopieniu tworzy otoczkę, ściśle izolującą substancję czynną od wpływów zewnętrznych, co ma szczególne znaczenie, gdyż preparat przechowywany jest w zasadzie w postaci suchej, w kapsułkach, tabletkach, lub jako mieszanina proszków do sporządzania zawiesiny doustnej ex tempore. Przy sporządzaniu zawiesiny

do podawania doustnego cząsteczki substancji czynnej, stabilizowanej sposobem według wynalazku, bardzo dobrze zawieszają się i zawiesina łatwo homogenizuje się po lekkim wstrząśnięciu. Jakość stabilizacji ampicyliny sposobem według wynalazku w porównaniu z ampicyliną, stabilizowaną znanym sposobem, ilustrują tabele I, II i III, w których:

- próbka A — „suchy syrop” ampicyliny, stabilizowanej w znany sposób,
- próbka B — „suchy syrop” z ampicyliną, stabilizowaną sposobem według wynalazku.

Tabela I

Przyspieszone starzenie w temperaturze 50°C przez 30 dni w opakowaniach handlowych

Preparat	Zawartość czynnego antybiotyku w przeliczeniu na 1 g suchej masy preparatu	
	przed starzeniem	po starzeniu
Próbka A	72,8 mg/g	62,1 mg/g
Próbka B	72,9 mg/g	72,1 mg/g

Tabela II

Rozpuszczalność substancji czynnej z formy leku

Czas w minutach	Ilość rozpuszczonej bezwodnej ampicyliny w mg	
	Próbka A	Próbka B
6 min	57,2	70,9
12 min	88,5	88,4
18 min	106,0	113,8
24 min	109,0	116,3
30 min	108,8	114,3

Powyższe doświadczenie, tak zwany „dissolution test” zostało przeprowadzone na aparacie Sartoriusa (Lösemodell). Wprowadzona dawka zawierała 125 mg substancji czynnej.

Tabela III

Poziom antybiotyku we krwi

Czas w minutach	Ilość antybiotyku we krwi w jednostkach mikrobiologicznych na ml	
	Próbka A	Próbka B
15 min	0,8	2,6
30 min	0,9	5,7
60 min	6,0	6,2
120 min	4,9	5,0

Próby przeprowadzono na królikach, którym wprowadzono do przewodu pokarmowego preparat w ilości odpowiadającej 100 mg antybiotyku na 1 kg wagi ciała zwierzęcia. Pobierano krew w

określonych odstępach czasu i oznaczano zawartość antybiotyku w surowicy, mikrobiologicznie w jednostkach na ml.

Z przeprowadzonych badań wynika, że ampicylina stabilizowana sposobem według wynalazku jest bardziej stabilna, szybciej rozpuszcza się z formy leku i jest szybciej wchłaniana w organizmie od ampicyliny stabilizowanej znanym sposobem. Poniższe przykłady objaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 80 g ampicyliny, przesianej przez sito ϕ 0,3 mm, miesza się dokładnie z 5 g krzemionki koloidalnej, przesianej przez sito ϕ 0,1 mm. Następnie dodaje się 10 g alkoholu cetylowego, zmikronizowanego w mikronizerze Bercka i całość dokładnie miesza. Mieszaninę podgrzewa się na tacach w suszarce elektrycznej w temperaturze 80°C przez 25 minut. Po stopieniu, produkt jeszcze ciepły, przeciera się przez sito ϕ 0,5 mm, a następnie dosusza. Otrzymuje się produkt bezwonny, sypki, który nadaje się do sporządzania form farmaceutycznych. 2,3 g stabilizowanej ampicyliny miesza się z granulatem, który sporządza się następująco:

- 24,9 g cukru buraczanego,
- 0,03 g bezwodnego cytrynianu sodu,
- 0,2 g etylowaniliny lub waniliny,
- 0,05 g chlorku sodowego,
- 1,15 g glutaminianu sodowego,
- 0,10 g esencji karmelowej,
- 1,80 g etylohydroksyetylocelulozy, względnie metylocelulozy,

zarabia się z 10 ml roztworu etanolowego z dodatkiem 0,5 g poliwinylpyrrolidonu i formuje granulaty. 2,3 g stabilizowanej ampicyliny i 27,7 g granulatu miesza się i wysypuje do flakonu. Po dopełnieniu wodą do 60 ml otrzymuje się gotową zawiesinę, zawierającą w 1 łyżeczce 5 mililitrowej 125 mg czynnego antybiotyku.

Przykład II. 80 g ampicyliny i 5 g krzemionki koloidalnej, przesiane, jak w przykładzie I, po zmieszaniu na sucho zwilża się 5 g uprzednio stopionego polietylenoglikolu 1500, dokładnie mieszając. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 60°C przez 45 min. Po utrwaleniu produktu przez ogrzewanie przeciera się przez odpowiednie sito. Tak otrzymaną stabilizowaną ampicylinę w postaci sypkiego bezwonnego produktu używa się do sporządzania tzw. suchego syropu jak w przykładzie I.

Przykład III. 350 g ampicyliny stabilizowanej, jak w przykładzie I, miesza się dokładnie z 48 g cukru mlekowego i 2 g stearynianu magnezu, a następnie dozjuje mechanicznie do kapsułek żelatynowych.

Przykład IV. 100 g ampicyliny, 10 g zmikronizowanego polietylenoglikolu 4000 oraz 20 g kaolinu miesza się dokładnie i stapia. Po przetarciu otrzymuje się sypki produkt, który miesza się z 1,5 g stearynianu magnezu, a następnie dozjuje do kapsułek żelatynowych po 420 mg masy, otrzymując kapsułki o zawartości 250 mg bezwodnej ampicyliny.

Przykład V. 50 g ampicyliny, 33,3 g alkoholu stearylowego i 16,7 g kaolinu miesza się dokładnie i stapia. Po przetarciu przez sito otrzymuje się sypki produkt. 3,3 g tego produktu miesza się z 26,7 g granulatu ze środkami pomocniczymi, sporządzonego jak w przykładzie I. Otrzymuje się mieszaninę proszków, z której po dopełnieniu wodą do objętości 60 ml i potrząśnięciu powstaje zawiesina o zawartości 125 mg czynnego antybiotyku w 5 ml płynu.

Przykład VI. 70 g ampicyliny, 26,7 g alkoholu cetostearylowego i 3,3 g bentonitu miesza się dokładnie i stapia. Po przetarciu przez sito otrzymuje się sypki produkt. 420 g tego produktu miesza się z 30 g skrobi ziemniaczanej, oraz 20 g stearynianu magnezu i dozuje do kapsulek po 470 mg. Otrzymuje się kapsułki o zawartości 250 mg czynnego antybiotyku w jednej kapsułce.

Przykład VII. 90 g ampicyliny miesza się z 4 g zmikronizowanego polietylenoglikolu 6000 oraz 0,5 g krzemionki koloidalnej i postępuje się, jak w przykładzie I. Otrzymany produkt miesza

się z 41 g celulozy mikrokrystalicznej, 3,5 g talku oraz 1 g stearynianu magnezu. Z mieszaniny proszków tłoczy się tabletki o ciężarze ca 500 mg i zawartości 250 mg ampicyliny bezwodnej.

5

Zastrzeżenie patentowe

Sposób stabilizowania trójwodoru kwasu 6 - [D (-)- α -aminofenyloacetamido] - penicylanowego, zwanego ampicyliną, **znamienny tym**, że ampicylinę stapia się z substancją lipidową, taką jak alkohol cetylowy, cetostearylowy, stearylowy, lub lipidopodobną, taką jak polimery grupy polietylenoglikoli o ciężarze 600—6000, oraz substancją ulegającą żelowaniu w zetknięciu z wodą taką jak krzemionka koloidalna, kaolin, bentonit, w stosunkach wagowych 50—98 części wagowych ampicyliny na 2—50 części wagowych substancji stabilizujących, przy stosunku substancji lipidowej lub lipidopodobnej do substancji ulegającej żelowaniu 4 : 0,5 — 1 : 2 części wagowych.