



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.09.68 (P. 128891)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1977

MKP A61k 9/00

Int. Cl.²
A61K 9/34



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bristol Myers Company, New York (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób powlekania rozdrobnionych cząstek penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób powlekania rozdrobnionych cząstek penicylin w celu nadania preparatom penicylinowym podawanym doustnie przyjemnego smaku, z jednoczesnym zachowaniem ich szybkiej absorpcji do krwi równej tej jaką posiadają preparaty niepowleczone.

Różne penicyliny stosuje się z dużym powodzeniem do leczenia zakażeń bakteryjnych w organizmach ludzkich. Niektóre z nich jednak, a zwłaszcza penicyliny z serii izoksazolilowej, na przykład oksacylina, kloksacylina, dwukloksacylina i fluksoksacylina oraz nafcylina i w pewnym stopniu ampicylina i hetacylina, mają wyjątkowo gorzki smak. Dotychczas dla pokrycia gorzkiego smaku preparatów penicylinowych podawanych doustnie formowano z nich tabletki, granulki itp., które powlekano następnie różnymi substancjami. Jednakże antybiotyk powleczony znanym sposobem rozpuszcza się w przewodzie żołądkowo-jelitowym znacznie później niż antybiotyk niepowleczony, wykazując tym samym opóźnione działanie. W przypadku leczenia zakażeń bakteryjnych pożądane jest natomiast osiągnięcie możliwie jak najszybciej odpowiednio wysokiego poziomu penicyliny we krwi.

W wielu przypadkach pożądane byłoby podawanie preparatów w postaci płynnej jako syropów, eliksirów czy zawiesin. Zwłaszcza w pediatrii ma to istotne znaczenie, gdzie małe dzieci nie mogą lub odmawiają połknięcia tabletek. Jednakże dodanie

2

do preparatów płynnych podawanych doustnie nawet znacznych ilości środków aromatyzujących i słodzących nie usuwa gorzkiego smaku penicyliny.

Problem ten rozwiązuje powlekanie cząstek penicyliny sposobem według wynalazku i wytwarzanie z powleczonej penicyliny preparatów doustnych zarówno stałych, jak i płynnych.

Preparaty, zawierające penicyliny, powleczone sposobem według wynalazku, nadają się do doustnego stosowania w przypadkach zakażeń bakteryjnych u ludzi, przy czym są one przyjemne w smaku, a zawarta w nich penicylina jest absorbowana z przewodu żołądkowo-jelitowego z tą samą prędkością, z jaką jest absorbowana penicylina niepowleczona żadną powłoką. Ta ostatnia właściwość jest zupełnie nieoczekiwana wobec opinii wyrażonej w różnych opisach patentowych, na przykład w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2805977, czy opisie patentowym RFN nr 1093050, że powlekanie leków podobnymi substancjami powoduje opóźnione działanie składnika aktywnego.

Sposób według wynalazku dotyczy powlekania penicylin takich, jak oksacylina, kloksacylina, dwukloksacylina, fluksoksacylina, nafcylina, ampicylina, hetacylina i mieszanin tych antybiotyków.

W niniejszym opisie, terminy oksacylina, to jest 3-fenilo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina, kloksacylina czyli 3-/3-chlorofenilo/-5-metylo-4-izoksazo-

lilopenicylina, dwukłoksacylina, czyli 3-/2,6-dwu-chlorofenylo/-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina i flu-kłoksacylina, to jest 3-/2-chloro-6-fluorofenylo/-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina, obejmują wolne kwasy, a także nietoksyczne farmaceutycznie do-puszczalne sole kationowe oraz bezwodniki i wo-dziany tych penicylin. Preparaty te i ich właści-wości zostały opisane m.in. w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2996501, 3239507 i 3317389.

Stosowany w niniejszym opisie termin nafcylina, czyli 2-etoksy-1-naftyloopenicylina, obejmuje wolny kwas oraz nietoksyczne, farmaceutycznie dopusz-czalne sole kationowe tej penicyliny, a także jej bezwodniki i wodziany. Wytwarzanie i właściwości preparatu zostały opisane m.in. w opisie patento-wym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3157639.

Amfoterylina jest rodzajową nazwą D-/- α -amino-benzylpenicyliny. Nazwa ta obejmuje w niniejszym opisie wolny kwas, czyli postać amfoteryczną, oraz anionowe sole na przykład z kwasem solnym i ka-tionowe sole z zasadami takimi jak wodorotlenek sodowy, a także bezwodniki i wodziany tej peni-cyliny. Wytwarzanie antybiotyku i jego właści-wości opisano m.in. w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2985648, 3140282, 3144445, 3157640 i 3180962.

Hetacylina jest nazwą kwasu 6-/2,2-dwumetylo-5-okso-4-fenylo-1-imidazolidynylo/-penicylanowe-go o wzorze podanym na załączonym rysunku. Na-zwa ta obejmuje wolny kwas oraz jego farmaceu-tycznie dopuszczalne sole kationowe, a także anio-nowe sole addycyjne, jak również bezwodniki i wo-dziany. Wytwarzanie preparatu i jego właściwości podano w belgijskim opisie patentowym nr 642851 i w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ame-ryki nr 3198804.

Sposób według wynalazku polega na tym, że roz-drobnione cząstki penicyliny zawiesza się w roz-tworze etylocelulozy i farmaceutycznie dopuszczal-nego wosku w lotnym organicznym rozpuszczalni-ku obojętnym, a następnie suszy się rozpryskowo tę zawiesinę i wyosabnia otrzymane powleczone cząstki penicyliny.

Termin „cząstki rozdrobnione” oznacza tu cząstki o wielkości nie przekraczającej 30 mikronów. Za-wiesinę przygotowuje się, stosując od 7 części wa-gowych substancji powlekającej na 1 część wago-wą penicyliny do około 9 części wagowych peni-cyliny na 1 część wagową substancji powlekającej. Korzystnie, powleczone cząstki penicyliny zawie-rają około 1—3 części wagowych substancji powle-kającej na 1 część wagową penicyliny, najkorzyst-niej 3 części wagowe. Substancja powlekająca za-wiera korzystnie około 1—3 części wagowych wosku lub mieszaniny wosków na 1 część wagową etyloce-lulozy. Powleczone cząstki penicyliny powinny mieć wielkość nie większą niż 40 mesh według amery-kańskiej skali sitowej, przy czym korzystne są cząstki o wielkości nie przewyższającej liczby si-towej 150 mesh.

Odpowiednim woskiem do powlekania penicyliny w mieszaninie z etylocelulozą jest farmaceutycznie dopuszczalny, nierozpuszczalny w wodzie wosk taki, jak parafina, ozokeryt, cerezyna, wosk Utah, wosk

montana, wosk karnauba, wosk japoński, wosk mirtowy, wosk lniany, wosk candelilla, wosk z trzciny cukrowej, wosk spermacetynowy, wosk pszczeli, wosk chiński, wosk szelakowy, wosk ręcz-nikowy i tym podobne. Stosuje się jeden rodzaj lub mieszaninę różnych wosków, przy czym ko-rzystnie stosuje się wosk spermacetynowy lub mie-szaninę wosku spermacetynowego z woskiem ręcz-nikowym.

Poza koniecznymi dla uzyskania żądanych właś-ciwości składnikami powłoki penicylinowej, czyli poza etylocelulozą i woskiem, powłoka ta może zawierać również inne substancje, na przykład uwodorniony olej arachidowy, alkohol cetylowy, uwodorniony olej roślinny i tym podobne.

Szczególnie korzystnymi połączeniami substancji powlekających są: etyloceluloza — wosk pszczeli — wosk ręcznikowy — alkohol cetylowy lub etylo-celuloza — wosk ręcznikowy — uwodorniony olej arachidowy, etyloceluloza — parafina albo etylo-celuloza — wosk spermacetynowy — wosk ręcz-nikowy — parafina.

Suszenie zawiesiny prowadzi się przez wtryski-wanie jej do ogrzanego, niereaktywnego środowi-ska gazowego w celu usunięcia rozpuszczalnika. Za-wiesina styka się z gazowym środowiskiem w po-staci drobniutkich kropelek.

Podczas suszenia rozpryskowego rozpuszczalnik zostaje odparowany i usunięty. Rozpuszczalnik ten powinien być zatem substancją lotną i niereaktyw-ną w stosunku do substancji powlekającej i do pe-nicyliny. Inne właściwości rozpuszczalnika nie są ściśle ograniczone. Odpowiednimi rozpuszczalnika-mi są chlorek metylenu, chloroform, cykloheksan, czterochlorek węgla, keton metylowoetylowy i ace-ton, przy czym korzystnie stosuje się chlorek me-tylenu.

Temperatura środowiska gazowego, do którego wtryskuje się zawiesinę penicyliny i substancję powlekającą, nie jest ściśle ograniczona. Winna ona być dostatecznie wysoka dla usunięcia zasadniczo całej ilości rozpuszczalnika, lecz niższa od tempe-ratury rozkładu penicyliny. Górna i dolna granica temperatury zależy oczywiście od takich zmien-nych, jak prędkość wtryskiwania zawiesiny i czas jej pozostawiania w ogrzanej strefie. Tak więc, przy niższych prędkościach i dłuższej retencji w strefie ogrzanej, dla usunięcia zasadniczo całego rozpusz-czalnika wystarczy niska temperatura, natomiast przy wyższych prędkościach wtryskiwania i krót-szym okresie pozostawiania zawiesiny w strefie ogrzanej, trzeba zastosować wyższą temperaturę środowiska. Stwierdzono, że proces prowadzi się dogodnie w temperaturze 115°—125°C, korzystnie w temperaturze około 120°C.

Korzystnym preparatem przeznaczonym do sto-sowania doustnego jest dwukłoksacylina, powle-czona etylocelulozą i woskiem spermacetynowym. Preparat ten wytwarza się przez rozpryskiwanie zawiesiny zawierającej dwukłoksacylinę, etyloce-lulozę, wosk spermacetynowy i chlorek metylenu w powietrzu o temperaturze około 120°C. Korzyst-nie stosuje się jedną część wagową etylocelulozy i dwie części wagowe wosku spermacetynowego na jedną część wagową dwukłoksacyliny sodowej.

Chlorek metylenu, jako rozpuszczalnik, stosuje się korzystnie w ilości 7,5—15 litrów na 1 kg dwukłoksacyliny, etylocelulozy i wosku spermacetynowego. Prędkość rozprysku zawiesiny dobiera się tak, by uzyskać żądane odparowywanie chlorku metylenu.

Z powleczonego sposobem według wynalazku antybiotyków przygotowuje się preparaty w postaci stałej lub płynnej, na przykład w postaci tabletek, kapsulek, proszków, pigulek, granulék, syropów, eliksirów i zawiesin. Preparaty przygotowane z cząstek penicylin, pokrytych sposobem według wynalazku ulegają bardzo szybkiemu rozpuszczeniu i absorpcji, dając wysokie poziomy antybiotyku we krwi. W przeprowadzonych próbach porównano poziom we krwi przy doustnym przyjmowaniu zawiesin, zawierających powleczoną dwukłoksacylinę, przygotowaną tak, jak podano w poniższych przykładach, z poziomem otrzymanym przez doustne przyjmowanie podobnych zawiesin, lecz zawierających niepowleczoną dwukłoksacylinę.

Badaniu poddano 12 pacjentów, którym podawano doustnie 5 ml każdej zawiesiny i po upływie 1/2, 1, 2, 3 i 4 godzin od przyjęcia leku mierzono poziom antybiotyku we krwi.

Wyniki podano w tablicach I i II.

Tablica I

Zawiesina	Przeciętny poziom we krwi w mg/ml u 12 pacjentów po upływie godzin				
	1/2	1	2	3	4
Kontrolna	2,42	3,33	2,15	1,05	0,45
Z przykładu VII	3,72	3,04	2,82	1,57	0,82

Tablica II

Zawiesina	Przeciętny poziom we krwi w mg/ml u 12 pacjentów po upływie godzin				
	1/2	1	2	3	4
Kontrolna	3,28	3,71	2,23	0,95	0,45
Z przykładu VIII	2,84	3,53	3,11	1,99	0,98
Z przedziału IX	2,88	3,75	2,50	1,23	0,71
Z przykładu X	2,47	3,74	2,63	1,41	0,83

Dla celów kontrolnych wytworzono zawiesinę porównawczą metodą, opisaną w przykładzie VII z tym, że zamiast powleczonej zastosowano niepowleczoną dwukłoksacylinę.

Z tablic wynika, że zawiesiny, zawierające powleczoną dwukłoksacylinę, dają podobne poziomy, co zawiesiny, zawierające dwukłoksacylinę niepowleczoną. W analogiczny sposób, jak penicyliny, można powlekać inne antybiotyki, zwłaszcza tetracyklinę w dowolnej jej postaci.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Natryskowe powlekanie dwukłoksacyliny sodowej mieszaniną etylocelulozy i wosku spermacetynowego.

	Ilość na 1000 g
Rozdrobniona dwukłoksacylina sodowa	250,0 g

Etyloceluloza (lepkość 100 cp)	250,0 g
Wosk spermacetynowy	500,0 g
Chlorek metylenu	15,0 litrów

- 5 Wosk spermacetynowy rozpuszcza się w około 8 litrach chlorku metylenu, umieszczonego w 20-litrowym pojemniku ze szkła lub stali nierdzewnej, stosując mieszadło. Ogrzewanie nie jest potrzebne. Do otrzymanego roztworu dodaje się, mieszając, małe porcje etylocelulozy, przy czym mieszanie kontynuuje się, aż do otrzymania czystego i stosunkowo lepkiego roztworu. Następnie, kontynuując mieszanie, wprowadza się dwukłoksacylinę sodową, otrzymując mleczno-białą zawiesinę, którą w celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń przecedza się przez trzy warstwy tkaniny filtracyjnej.
- 10 W dalszym ciągu mieszając, wprowadza się pozostałe 7 litrów chlorku metylenu, doprowadzając do całkowitego zdyspergowania dwukłoksacyliny sodowej w roztworze, w którym nie powinny występować żadne grudki lub zlepki. Laboratoryjną suszarkę rozpryskową Nerco-Nitra przygotowuje się, jak następuje, przy czym przed uruchomieniem należy zmontować wszystkie elementy z wyjątkiem rozpylacza.
- 25

- 50 a) Nastawia się grzejnik elektryczny na znak 2 lub 3, aż termometr powietrza wlotowego wskaże temperaturę około 130°C.
- b) Po osiągnięciu równowagi termometr na wlocie powietrza wskazuje temperaturę 115°C—120°C, a termometr powietrza wylotowego — 50°—55°C.
- 55 c) Następnie instaluje się rozpylacz turbinowy w odpowiedniej pozycji na uszczelce teflonowej i wprowadza się sprężone powietrze, aż manometr rozpylacza wskaże 6 kg/cm². W tym momencie występuje maksymalne ciśnienie sprężonego powietrza (40—45 kg), a turbina obraca się z prędkością 40.000 obrotów/minutę. Przed wprowadzeniem cieczy należy odczekać 5 minut, potrzebnych do osiągnięcia stanu równowagi w komorze.
- 60 d) Rozpoczyna się wprowadzanie cieczy do tur-
- 65

biny z 2-litrowego rozdzielacza, połączonego z tą turbiną krótką rurką teflonową, z prędkością 60—80 ml na minutę.

- e) Proces reguluje się tak, by utrzymać stałe następujące warunki:

temperatura powietrza wlotowego — 115°—120°C
temperatura powietrza wylotowego — 60°— 70°C

- f) Po zatrzymaniu rozpylacza, nastawia się grzejnik na M (wentylator wyciągowy) i pozostawia się go w tej pozycji w ciągu 5 minut.
g) Przy pomocy podnośnika hydraulicznego podnosi się pokrywę i zbiera produkt ze ścianek.
h) Produkt nie powinien przylegać do ścianek komory pod wpływem innym, niż działanie sił elektrostatycznych.
i) Otrzymany produkt suszy się przez noc w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej. Pozostałość chlorku metylenu wynosi mniej niż 0,5%.
j) Swobodnie przesypującą się powleczoną dwukłoksacylinę sodową przesiewa się przez sito o liczbie 40 mesh i zbiera się produkt.

Przykład II. Rozpryskowe powlekanie dwukłoksacyliny sodowej mieszaniną etylocelulozy, wosku spermacetynowego i wosku rycynowego.

	Ilość na 1000 g
Rozdrobniona dwukłoksacylina sodowa	250,0 g
Etyloceluloza (lepkość 100 cp)	250,0 g
Wosk spermacetynowy	416,5 g
Wosk rycynowy o temperaturze topnienia 85°C	83,5 g
Chlorek metylenu	7.575 litrów

Uwaga: Należy otrzymywać preparat w temperaturze 20°—25°C, aby zapobiec wytrącaniu się wosków z roztworu.

W naczyniu ze stali nierdzewnej, wyposażonym w mieszadło, rozpuszcza się oba rodzaje wosku w chlorku metylenu, przy czym w razie potrzeby, w celu utrzymania temperatury około 25°C i ułatwienia rozpuszczania się wosku rycynowego, stosuje się parę wodną jako źródło ciepła. Do otrzymanego czystego roztworu dodaje się małymi porcjami etylocelulozę, kontynuując mieszanie do momentu otrzymania czystego, lepkiego roztworu. Do roztworu tego wprowadza się niewielkimi porcjami dwukłoksacylinę sodową, cały czas mieszając, po czym kontynuuje się mieszanie do momentu otrzymania mleczno-białej zawiesiny, w której nie mogą znajdować się żadne bryłki, czy grudki.

Otrzymany roztwór przepuszcza się ewentualnie przez trzy warstwy tkaniny filtracyjnej w celu usunięcia zanieczyszczeń, po czym wprowadza się mieszaninę do pompo-rozpylacza Graco (model Monarch), łączy się pompę ze źródłem sprężonego powietrza i wprowadza się roztwór w cyrkulację w ciągu co najmniej 5 minut, ustalając ręcznie ciśnienie powietrza na około 27 kg. Na rozpylacz Graco nasadza się końcówkę DLN-C1150 (około 0,28 mm). Laboratoryjną suszarkę rozpryskową Nerco-

-Niro zestawia się całkowicie z wyjątkiem napędzanej powietrzem turbiny rozpylacza i ustala się następujące temperatury:

5	Powietrze wlotowe	— 115° — 120°C
	Powietrze wylotowe	— 45° — 50°C

Następnie odsłania się otwór z boku suszarki, osadza i uruchamia się pistolet natryskowy, który należy w pewnych odstępach czasu zdejmować i oczyszczać jego końcówkę. Po zebraniu produktu suszy się go przez noc w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej. Pozostałość chlorku metylenu jest mniejsza niż 0,5%. Otrzymaną powleczoną dwukłoksacylinę sodową przesiewa się przez sito o liczbie 40 mesh i zbiera się produkt.

Przykład III. Rozpryskowe powlekanie dwukłoksacyliny sodowej mieszaniną etylocelulozy, wosku rycynowego, wosku pszczelego i alkoholu cetylowego.

	Ilość w 1000 g
Rozdrobniona dwukłoksacylina sodowa	250,0 g
Etyloceluloza (lepkość 100 cp)	250,0 g
Wosk rycynowy o temperaturze topnienia 85°C	100,0 g
Wosk pszczeli	300,0 g
Alkohol cetylowy	100,0 g
Chlorek metylenu	7,575 litrów

30 Uwaga: Należy utrzymywać preparat w temperaturze 20° — 25°C, aby zapobiec wytrącaniu się wosków z roztworu.

W naczyniu ze stali nierdzewnej, mieszając, rozpuszcza się w chlorku metylenu oba rodzaje wosku i alkohol cetylowy, przy czym w razie potrzeby, w celu utrzymania temperatury około 25°C i ułatwienia rozpuszczania się wosku rycynowego, stosuje się parę wodną jako źródło ciepła. Do otrzymanego czystego roztworu dodaje się małymi porcjami etylocelulozę, mieszając całość do momentu otrzymania czystego, lepkiego roztworu. Do roztworu tego, mieszając, wprowadza się małymi porcjami dwukłoksacylinę sodową i mieszanie kontynuuje się do momentu uzyskania mleczno-białej zawiesiny, która nie może zawierać żadnych grudek, czy bryłek.

Otrzymany roztwór precedza się ewentualnie przez trzy warstwy tkaniny filtracyjnej w celu usunięcia zanieczyszczeń, a następnie wprowadza się go do pompo-rozpylacza Graco (model Monarch), łączy się pompę ze źródłem sprężonego powietrza i poddaje się roztwór cyrkulacji w ciągu co najmniej 5 minut, ustalając ręcznie ciśnienie powietrza na około 27 kg. Na pistolet natryskowy Graco nasadza się końcówkę DLN-C1150 (około 0,28 mm). Laboratoryjną suszarkę Nerco-Niro zestawia się kompletnie z wyjątkiem napędzanej powietrzem turbiny rozpylacza i ustala się następujące temperatury:

60	powietrze wlotowe	— 115° — 120°C
	powietrze wylotowe	— 45° — 50°C

Po odkryciu otworu z boku suszarki, osadza się pistolet natryskowy i uruchamia się go, przy czym co pewien czas należy sprawdzać, czy końcówka nie zatyka się i ewentualnie przeczyszczyć ją. Po ze-

braniu produktu suszy się go w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej przez noc. Pozostałość chlorku metylenu jest mniejsza niż 0,5%. Powleczoną dwukłoksacylinę sodową przesiewa się przez sito o liczbie 40 mesh i zbiera się produkt.

Przykład IV. Rozpryskowe powlekanie dwukłoksacyliny sodowej mieszaniną etylocelulozy, wosku rycynowego, uwodornionego oleju arachidowego, uwodornionego oleju roślinnego i oleju sezamowego.

	Ilość w 1000 g
Rozdrobniona dwukłoksacylina sodowa	250,0 g
Etyloceluloza (lepkość 100 cp)	250,0 g
Uwodorniony olej arachidowy	163,0 g
Uwodorniony olej roślinny	163,0 g
Wosk rycynowy o temperaturze topnienia 85°C	111,0 g
Olej sezamowy (Farmakopea USA)	63,0 g
Chlorek metylenu	7,575 litrów

Uwaga: Preparat należy utrzymywać w temperaturze 20° — 25°C w celu zapobieżenia wytrącaniu się wosków z roztworu.

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się w chlorku metylenu etylocelulozę, wosk rycynowy, uwodorniony olej arachidowy, uwodorniony olej roślinny i olej sezamowy, po czym wprowadza się rozdrobnioną dwukłoksacylinę sodową. Miesza się całość do uzyskania jednorodnej mieszaniny i precedza przez trzy warstwy tkaniny filtracyjnej w celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń.

W aparacie opisanym w przykładzie III suszy się mieszaninę rozpryskowo, przy temperaturze wlotu 115°—120°C i temperaturze wylotu powietrza 45°—50°C.

Po wysuszeniu przez noc w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej, przesiewa się substancję przez sito o liczbie 40 mesh i zbiera się produkt.

Przykład V. Rozpryskowe powlekanie dwukłoksacyliny sodowej mieszaniną etylocelulozy, wosku spermacetynowego i wosku rycynowego.

	Ilość w 1000 g
Rozdrobniona dwukłoksacylina sodowa	250,0 g
Etyloceluloza (lepkość 100 cp)	250,0 g
Wosk spermacetynowy	333,0 g
Wosk rycynowy o temperaturze topnienia 85° C	167,0 g
Chlorek metylenu	15,0 litrów

Uwaga: Preparat należy wytwarzać i utrzymywać w temperaturze 20°—25°C, w celu ułatwienia rozpuszczania się wosku rycynowego. Niższa temperatura prowadzi do nieuniknionego wytrącania się wosku. Jako źródło ciepła zaleca się stosowanie pary wodnej.

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się w chlorku metylenu etylocelulozę i oba rodzaje wosku, po czym wprowadza się i dysperguje rozdrobnioną dwukłoksacylinę sodową. Mieszanie kontynuuje się do momentu uzyskania jednorodnej mieszaniny, którą następnie precedza się przez trzy

warstwy tkaniny filtracyjnej w celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń. Stosując aparat z przykładu I, suszy się produkt rozpryskowo, przy temperaturze wlotu powietrza 115°—120°C i temperaturze wylotu 60°—70°C. Następnie suszy się produkt przez noc w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej.

Przykład VI. Rozpryskowe powlekanie trójwodzianu ampicyliny mieszaniną etylocelulozy, wosku spermacetynowego i wosku rycynowego.

	Ilość w 1000 g
Rozdrobniony trójwodzian ampicyliny	900,0 g
Etyloceluloza (lepkość 100 cp)	33,3 g
Wosk spermacetynowy	44,5 g
Wosk rycynowy o temperaturze topnienia 85°C	22,2 g
Chlorek metylenu	9,0 litrów

Etylocelulozę i oba rodzaje wosku rozpuszcza się w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej, po czym wprowadza się i dysperguje rozdrobniony trójwodzian ampicyliny. Mieszanie kontynuuje się do momentu uzyskania jednorodnej mieszaniny, którą następnie precedza się, przez trzy warstwy tkaniny filtracyjnej w celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń. Postępując, jak w przykładzie V, i stosując taki sam aparat, suszy się produkt rozpryskowo, przy temperaturze wlotu 125°—135° C, i temperaturze wylotu 50°—70°C, po czym otrzymany powleczony trójwodzian ampicyliny rozsypuje się na tacach i suszy przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie przesiewa się przez sito o liczbie 40 mesh i zbiera się produkt.

Z cząstek penicylin, powleczonych sposobem według wynalazku, można wytwarzać preparaty w różnych formach. Można wytwarzać preparaty w postaci prasowanych pastylek, kapsulek, granulek, tabletek, gumy do żucia, eliksirów, syropów, zawiesin itp. Do wytwarzania preparatów stosuje się różne nośniki takie, jak żelatyna, cukry, pochodne celulozy, na przykład karboksymetyloceluloza sodowa, talk, stearynian magnezowy, oleje roślinne takie, jak olej arachidowy, ciekła parafina, gliceryna, sorbit, etanol, agar i woda. Korzystnie preparat przygotowuje się w postaci wodnej zawiesiny, zawierający kaolin, lub koloidalny krzemian magnezowo-glinowy w celu zapobieżenia pływaniu powleczonych cząstek antybiotyku w wodnym nośniku farmaceutycznym. Poza tym preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, barwiące i aromatyzujące.

Użyte powyżej określenie „wodny nośnik farmaceutyczny” oznacza samą wodę lub wodę, zawierającą inne substancje, zwykle dodawane w celu nadania odpowiedniego wyglądu preparatom do podawania doustnego, na przykład środki słodzące takie, jak sacharyna sodowa, sacharoza lub sorbit, barwniki, środki aromatyzujące i konserwujące takie, jak paraben metylowy lub propylowy i benzoian sodowy, natomiast jako wspomniane koloidalny krzemian magnezowo-glinowy stosuje się zazwyczaj koloidalny, nieorganiczny kompleks pod nazwą Veegum, produkowany przez firmę Vanderbilt Co., Inc. i posiadający następujący przeciętny skład chemiczny wyrażony w tlenkach:

dwutlenek krzemu	61,1%
tlenek magnezowy	13,7%
tlenek glinowy	9,3%
dwutlenek tytanu	0,1%
tlenek żelazowy	0,9%
tlenek wapniowy	2,7%
tlenek sodowy	2,9%
tlenek potasowy	0,3%
dwutlenek węgla	1,8%
woda	7,2%

Antybakteryjne preparaty, zawierające powleczone penicylinę w postaci zawiesiny do stosowania doustnego, zawierają farmaceutyczny nośnik wodny oraz powleczone cząstki ampicyliny, hetacyliny, nafcyliny, oksacyliny, kloksacyliny, dwukloksacyliny, flukloksacyliny lub mieszaniny tych penicylin, przy czym maksymalna wielkość powleczonych cząstek wynosi około 40 mesh, a ich gęstość jest mniejsza od gęstości nośnika. Poza tym, preparat zawiera odpowiednią ilość kaolinu, koloidalnego krzemianu magnezowo-glinowego lub mieszaniny tych substancji, w celu zapobieżenia unoszenia się powleczonych cząstek penicyliny na powierzchni nośnika.

Korzystna zawiesina do stosowania doustnego zawiera farmaceutyczny nośnik wodny, w skład którego wchodzi woda, guma tragakantowa, chlorek sodowy i sacharoza, przy czym najkorzystniej odpowiednio ilości wynoszą: 0,25—0,75 g gumy tragakantowej, 0,5—2,4 g chlorku sodowego i 5—33 g sacharozy na 60 ml zawiesiny, a ilość wody dobiera się odpowiednio do powyższych wielkości.

Powleczone cząstki penicyliny mają skłonność do pływania po powierzchni nośników farmaceutycznych. W przypadku zastosowania korzystnego wodnego nośnika farmaceutycznego w preparatach do stosowania doustnego, nie tylko eliminuje się tę skłonność, lecz również niweluje się smak nadawany preparatowi przez ewentualne wycieki penicyliny z powleczonych cząstek.

Korzystnie, zawiesina do stosowania doustnego zawiera 50—125 mg, a najkorzystniej 60—70 mg aktywnej penicyliny w 5 ml.

Przygotowując zawiesinę do stosowania doustnego, do zawiesiny powleczonych cząstek penicyliny w wodnym nośniku farmaceutycznym dodaje się kaolin, koloidalny krzemian magnezowo-glinowy lub mieszaninę tych substancji. Domieszkę tę wprowadza się do zawiesiny, mieszając, do chwili dokładnego zdyspergowania w nośniku powleczonych cząstek penicyliny, które następnie pozostają w stanie zdyspergowanym po przerwaniu mieszania. Ilość domieszki waha się w zależności od ilości, wielkości oraz gęstości powleczonych cząstek penicyliny, a także od gęstości nośnika. W przypadku zawiesiny, której 5 ml zawiera 50—125 mg aktywnej penicyliny, stosuje się korzystnie około 1—3 części kaolinu lub około 2—5 części koloidalnego krzemianu magnezowo-glinowego na jedną część powleczonej penicyliny. Zwykle na 60 ml zawiesiny stosuje się około 3—7 kaolinu lub 6—8 g koloidalnego krzemianu magnezowo-glinowego, przy czym potrzebną ilość ustala się łatwo jak opisano wyżej.

Na ogół, wodę eliminuje się z zawiesiny, aż do momentu jej stosowania u pacjenta. Zaletą takich suchych preparatów jest ich duża trwałość. Po rozrobieniu wodą, preparaty takie można przechowywać przez kilka dni bez znaczniejszej straty mocy.

Znaną korzystną formą preparatu do stosowania doustnego są pastylki do żucia. Dla wielu ludzi, a szczególnie dla dzieci, polykanie tabletek lub kapsulek sprawia trudność. Pożądane jest więc podawanie im preparatów doustnych w postaci pastylek do żucia. Ze względów smakowych nie można jednak po prostu połączyć środka antybakteryjnego z jakimś znanym spoiwem. Pastylki do żucia o przyjemnym smaku otrzymuje się przez zastosowanie w każdej pastylce około 0,0625—0,250 g ampicyliny, hetacyliny, oksacyliny, kloksacyliny, dwukloksacyliny, około 0,300—0,400 mg mannitu i około 0,001—0,020 g glikolu polietylenowego, którego ciężar cząsteczkowy wynosi korzystnie 6000—7500.

Pastylki do żucia, zawierające mannit, są omówione w opisie patentowym Stanów Zjedn. Am. nr 3145146, a także produkowane przez Abbell Laboratories pod nazwą „Erythrocin”. Pastylki, zawierające stały glikol polietylenowy, a nie zawierające mannitu są omówione w opisach patentowych Stanów Zjedn. Am. nr 2857313 oraz nr 2540253.

Pastylki do żucia wytwarza się, jak następuje: Środek antybakteryjny i mannit oraz ewentualnie glicynę i cyklaminy sodowy, miesza się w mieszalniku. Oddzielnie miesza się ewentualnie sacharynę sodową i koncentraty aromatyczne, które następnie wprowadza się do mieszaniny podstawowej i miesza w ciągu 10 minut w mieszalniku. Następnie proszkuje się otrzymaną mieszaninę i dodaje się do niej jedną trzecią stearynianu magnezowego i jedną drugą stałego glikolu polietylenowego, na przykład „Carbowax 6000”, po czym miesza się całość w ciągu 15 minut i zbryla mieszaninę. Otrzymane bryłki miele się i przesiewa w celu oddzielenia granulek o liczbie sitowej 20—40 mesh. Przesiew i granulki większe niż 20 mesh zbiera się, zbryla, a następnie ponownie miele i przesiewa w celu wyosobnienia granulek o wielkości 20—40 mesh. Czynność tę powtarza się dopóty, dopóki całkowity przesiew będzie mniejszy od 15%. W celu zapobieżenia zlepianiu się mieszaniny, podczas drugiego zbrylania należy dodać jedną trzecią całkowitej ilości stearynianu magnezowego i pozostały stały glikol polietylenowy. Po dodaniu do granulek pozostałego stearynianu magnezowego, miesza się otrzymaną mieszaninę w mieszalniku w ciągu 15 minut, a następnie formuje się pastylki.

Korzystnie pastylki do żucia zawierają ampicylinę, hetacylinę, oksacylinę, kloksacylinę, dwukloksacylinę, powleczoną sposobem według wynalazku mieszaniną etylocelulozy i farmaceutycznie dopuszczalnego wosku.

W razie potrzeby, do wyliczonych wyżej środków antybakteryjnych można domieszać rozmaite inne farmaceutycznie dopuszczalne substancje takie, jak preparaty przeciwhistaminowe, preparaty sulfamidowe, na przykład sulfadiazyna, sulfabenzamid, sulfanilamid, sulfapirydyna, sulfatiazol, sulfapira-

zyna, sulfaguanidyna, sulfatolidyna, sulfasuksydy-
na, sulfizoksazol, sulfamilon, ftalilosulfacetamid,
N'-3,4-dwumetylobenzoilo-sulfanilamid, benzylosul-
fanilamid i N'-2/-2-chinoksalilo/-sulfanilamid, pre-
paraty lipotropowe, zwłaszcza metioninę, cholinę,
inozyt i beta-sitosterol, oraz mieszaniny tych zwią-
zków, środki pobudzające centralny system nerwo-
wy, na przykład kofeinę i amfetaminę, środki do
znieczulania miejscowego, środki uśmierzające, na
przykład aspirynę, amid salicylowy, gentyzyny-
sodowy, p-acetyloaminofenol, fenacetynę, kodeinę,
środki przeczyszczające, na przykład fenoloftaleinę,
środki uspakajające, na przykład barbiturany
i bromki, sole penicyliny, na przykład potasową
penicylinę G, prokainową penicylinę G, 1-efenami-
nopenicylinę G, dwubenzyloaminopenicylinę G lub
inne sole omówione w opisie patentowym Stanów
Zjedn. Ameryki nr 2627491, przy czym preparaty
te nadają się szczególnie do modyfikacji poziomu
leku we krwi, dalej fenoksymetylopenicylinę i jej
sole, inne antybiotyki, na przykład tetracyklinę,
streptomycynę, dwuhydrostreptomycynę, bacytracy-
nę, polimiksyne, tyrotrycynę, erytromycynę, aureo-
mycynę, terramycynę, eleandomycynę, chloramfeni-
kol, magنامycynę, novobiocynę, cykloserynę, przy-
czym takie połączenia wykazują działanie przeciw-
ko większej liczbie drobnoustrojów, działanie sil-
niejsze lub przy równej skuteczności powodują
zmniejszenie toksyczności oraz witaminy, na przy-
kład witaminy A, A₁, B₁, B₂, B₆, B₁₂ i inne wita-
miny tej grupy, kwas foliowy i inne substancje tej
grupy, witaminy C, D₂, D₃ i E, hormony na przy-
kład kortizon, hydrokortizon, 9- α -fluorokortizon,
9- α -fluorohydrokortizon, prednizon i prednizolon,
środki anaboliczne, na przykład 11, 17-dwuhydro-
ksy-9- α -fluoro-17 α -metylo-4-androstenon-3 lub 17 α -
-etylo-19-nortestosteron oraz środki antygrzybne,
na przykład mykostatynę.

W niniejszym opisie, a w szczególności w zała-
czonych przykładach, jako podstawę przyjęto hetacylinę
w postaci wolnego kwasu o mocy 1000 mcg/
/mg, a w przypadku stosowania innych soli sto-
suje się ilość zapewniającą równoważną aktywność
tak, że na przykład 1096 mg hetacyliny potasowej
ma aktywność równoważną 1000 mg hetacyliny
w postaci wolnego kwasu. Stosunek ten jest ste-
chiometryczny.

W przypadku ampicyliny podstawę o mocy
1000 mcg stanowi bezwodna ampicylina, a zatem
trójwodorzan ampicyliny wykazuje moc 865 mcg/mg.
W przypadku dwukloksacyliny, podstawą o mocy
1000 mcg jest wolny kwas, a sól sodowa ma moc
920 mcg/mg.

W gotowych preparatach stosuje się zwykle nad-
miar, na przykład nadmiar 10%, składnika aktyw-
nego w porównaniu do mocy znamionowej.

Omówione w niniejszym opisie preparaty anty-
bakteryjne do stosowania doustnego wykazują
wszystkie właściwości terapeutyczne innych prepa-
ratów doustnych zawierających poszczególne peni-
cyliny, na przykład dwukloksacylinę. Można je sto-
sować w przypadkach zakażeń organizmów uczulo-
nych na określoną penicylinę, na przykład w przy-
padkach zakażeń dróg oddechowych organizmów
uczulonych na dwukloksacylinę. Preparaty ampicy-

linowe i hetacylinowe działają skutecznie przeciw-
ko ustrojom Gram dodatnim i Gram ujemnym,
przy czym preparaty oksacylinowe, dwukloksacyli-
nowe, flukloksacylinowe, nafcylinowe i kloksacy-
linowe są szczególnie skuteczne wobec bakterii
Gram-dodatnich, a zwłaszcza bakterii odpornych
na działanie benzylopenicyliny.

Preparaty opisane w niniejszym opisie podaje się
doustnie w takich samych dawkach, jak inne pre-
paraty, zawierające te same penicyliny, na przy-
kład dwukloksacylinę. Tak na przykład dzieciom
podaje się dziennie około 50 mg ampicyliny, klo-
ksacyliny lub oksacyliny, 25 mg hetacyliny lub nafc-
cyliny, bądź 12,5 mg flukloksacyliny lub dwuklo-
ksacyliny na 1 kg wagi ciała w trzech lub czte-
rech dawkach. Dorosłym podaje się dziennie około
1 g ampicyliny, kloksacyliny, hetacyliny lub nafc-
cyliny, 2 g oksacyliny lub 500 mg dwukloksacyliny
lub flukloksacyliny w trzech lub czterech dawkach
po 125, 250 lub 500 mg penicyliny.

Dogodnymi porcjami są dawki doustnych zawie-
sin, zawierające około 50—125 mg, korzystnie około
60—70 mg penicyliny w łyżeczce do herbaty.
W przypadku szczególnie ostrych infekcji podwaja
się wymienione dawki.

Receptura I. Wytwarzanie zawiesiny do-
ustnej (62,5 mg/5 ml) z powleczonej mieszaniną
etylocelulozy z woskiem spermacetynowym dwu-
kloksacyliny sodowej.

	w 60 ml
Dwukloksacylina sodowa po- wleczone mieszaniną etylo- celulozy z woskiem sperma- cetynowym z przykładu I	*0,825 g aktywnej dwukloksacyliny (3,7 g powleczonej substancji)
Cyklaminian sodowy	2,400 g
Sacharyna sodowa	0,400 g
Bezwodny cytrynian sodowy	0,420 g
Benzoosan sodowy	0,060 g
Chlorek sodowy	1,200 g
Guma tragakantowa	0,425 g
Kaolin	6,000 g
Sacharoza (liczba sitowa 30)	25,000 g
Barwnik	0,500 g
Środki aromatyzujące	0,930 g

* Wartość ta oznacza aktywną dwukloksacylinę
z 10%-owym nadmiarem. W celu obliczenia po-
trzebnej ilości powleczonej dwukloksacyliny sodo-
wej, należy zastosować następujący wzór:

$$\frac{0,825 \times 1000}{\text{Moc powleczonej dwukloksacyliny sodowej w mcg/mg}} = \text{Potrzebna ilość powle-
czzonej dwukloksacyliny sodowej na 1 butelkę,
w gramach}$$

Wszystkie składniki z wyjątkiem powleczonej
rozpryskowo dwukloksacyliny sodowej i kaolinu
miesza się w odpowiednim mieszalniku z około jed-
ną trzecią sacharozy w ciągu 30 minut. Otrzyma-
ną mieszaninę wprowadza się do pozostałej sacha-
rozy, po czym dodaje się kaolin i kontynuuje mie-
szanie w ciągu 30 minut.

Następnie do otrzymanej mieszaniny dodaje się
powleczoną natryskowo dwukloksacylinę sodową
i całość miesza się w ciągu 30 minut, po czym
wprowadza się produkt do okrągłych buteleczek

flintowych o pojemności po około 90 ml. Po dodaniu wody destylowanej do pojemności 60,0 ml otrzymuje się zawiesinę o mocy (z 10%-owym nadmiarem) 62,5 mg aktywnej dwukłoksacyliny sodowej na 5 ml.

Receptura II. Wytwarzanie zawiesiny o zastosowaniu doustnym 62,5 mg/l z rozpryskowo powleczonej sproszkowanej dwukłoksacyliny sodowej. (Powłoka jest mieszaniną etylocelulozy z woskiem spermacetynowym i woskiem rycynowym).

	w 60 ml
Rozpryskowo powleczone dwukłoksacylina sodowa z przykładu II	*0,825 g aktywnej dwukłoksacyliny (3,7 g powleczonej substancji)
Cyklaminian sodowy	2,400 g
Sacharyna sodowa	0,400 g
Bezwodny cytrynian sodowy	0,420 g
Benzoosan sodowy	0,060 g
Chlorek sodowy	1,200 g
Guma traganantowa	0,425 g
Sacharoza (liczba sitowa 30)	25,000 g
Barwnik	0,500 g
Środki aromatyzujące	0,930 g

* Wartość ta określa aktywną dwukłoksacylinę z 10%-owym nadmiarem. W celu wyliczenia potrzebnej ilości powleczonej dwukłoksacyliny sodowej, stosuje się następujący wzór:

$$\frac{0,825 \times 1000}{\text{Moc powleczonej dwukłoksacyliny sodowej w mcg/mg}} = \text{Potrzebna ilość powleczonej dwukłoksacyliny sodowej na 1 butelkę, w gramach}$$

Wszystkie składniki z wyjątkiem rozpryskowo powleczonej dwukłoksacyliny sodowej i kaolinu miesza się z około jedną trzecią sacharozy w odpowiednim mieszalniku w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się otrzymaną mieszaninę do pozostałej sacharozy i dodaje się kaolin, a następnie kontynuuje się mieszanie w ciągu 30 minut. Po wprowadzeniu rozpryskowo powleczonej dwukłoksacyliny sodowej miesza się całość w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się produkt do okrągłych buteleczek flintowych o pojemności po około 90 ml. Po wprowadzeniu odpowiedniej ilości wody destylowanej utrzymuje się 60 ml zawiesiny o mocy (z 10%-owym nadmiarem) 62,5 mg aktywnej dwukłoksacyliny sodowej na 5 ml.

Receptura III. Wytwarzanie zawiesiny do stosowania doustnego 62,5 mg/5 ml z rozpryskowo powleczonej mieszaniną etylocelulozy z woskiem pszczelim, woskiem rycynowym i alkoholem cetylowym dwukłoksacyliny sodowej.

	w 60 ml
Powleczone dwukłoksacylina sodowa z przykładu III	*0,825 g aktywnej dwukłoksacyliny (3,7 g powleczonej substancji)
Cyklaminian sodowy	2,400 g
Sacharyna sodowa	0,400 g
Bezwodny cytrynian sodowy	0,420 g
Benzoosan sodowy	0,060 g
Chlorek sodowy	1,200 g

Guma tragakantowa	0,425 g
Kaolin	6,000 g
Sacharoza (liczba sitowa 30)	25,000 g
Barwnik	0,500 g
Środki aromatyzujące	0,930 g

* Wartość ta oznacza aktywną dwukłoksacylinę z nadmiarem 10%. W celu wyliczenia potrzebnej ilości powleczonej dwukłoksacyliny sodowej stosuje się następujący wzór:

$$\frac{0,825 \times 1000}{\text{Moc powleczonej dwukłoksacyliny sodowej w mcg/mg}} = \text{Potrzebna ilość powleczonej dwukłoksacyliny sodowej na 1 butelkę, w gramach}$$

Wszystkie składniki z wyjątkiem rozpryskowo powleczonej dwukłoksacyliny sodowej i kaolinu, miesza się w odpowiednim mieszalniku z około jedną trzecią sacharozy w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się tę mieszaninę do pozostałej sacharozy i dodaje kaolin, a następnie miesza się całość w ciągu 30 minut.

Po wprowadzeniu rozpryskowo powleczonej dwukłoksacyliny sodowej, kontynuuje się mieszanie w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się produkt do okrągłych buteleczek o pojemności po około 90 ml. Po dodaniu odpowiedniej ilości wody destylowanej, otrzymuje się 60 ml zawiesiny o mocy (z 10%-owym nadmiarem) 62,5 dwukłoksacyliny sodowej w 5 ml.

Receptura IV. Wytwarzanie zawiesiny o zastosowaniu doustnym (62,5 mg/5 ml) z dwukłoksacyliny sodowej powleczonej mieszaniną etylocelulozy, wosku rycynowego, uwodornionego oleju roślinnego, oleju sezamowego i uwodornionego oleju arachidowego.

	w 60 ml
Powleczone dwukłoksacylina sodowa z przykładu IV	*0,825 g aktywnej dwukłoksacyliny (3,7 g powleczonej substancji)
Cyklaminian sodowy	2,400 g
Sacharyna sodowa	0,400 g
Bezwodny cytrynian sodowy	0,420 g
Benzoosan sodowy	0,060 g
Chlorek sodowy	1,200 g
Guma tragakantowa	0,425 g
Kaolin	6,000 g
Sacharoza (liczba sitowa 30)	25,000 g
Barwnik	0,500 g
Środki aromatyzujące	0,930 g

* Wartość ta oznacza aktywną dwukłoksacylinę z 10% nadmiarem. W celu obliczenia potrzebnej ilości powleczonej dwukłoksacyliny sodowej, stosuje się następujący wzór:

$$\frac{0,825 \times 1000}{\text{Moc powleczonej dwukłoksacyliny sodowej w mcg/mg}} = \text{Potrzebna ilość powleczonej dwukłoksacyliny sodowej na 1 butelkę, w gramach}$$

Wszystkie składniki z wyjątkiem rozpryskowo powleczonej dwukłoksacyliny sodowej i kaolinu miesza się w odpowiednim mieszalniku z około jedną trzecią sacharozy w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się tę mieszaninę do reszty sacharozy

i dodaje się kaolin. Po 30-minutowym mieszaniu wprowadza powleczoną dwukłoksacylinę sodową i miesza się całość w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się produkt do okrągłych buteleczek o pojemności po około 90 ml. Po dodaniu odpowiedniej ilości wody destylowanej, otrzymuje się 60,0 ml zawiesiny zawierającej (z 10% -owym nadmiarem) 62,5 mg aktywnej dwukłoksacyliny sodowej w 5 ml.

Receptura V. Postępując, jak w recepturze II, powleczoną dwukłoksacylinę sodową przetwarzają się w suchą mieszaninę do wodnych zawieszin o zastosowaniu doustnym.

Receptura VI. Wytwarzanie zawiesiny z rozpryskowo powleczonego mieszaniną etylocelulozy, wosku spermacetynowego i wosku rycynowego trójwodziu ampicyliny (125 mg/5 ml).

	w 60 ml		
	A	B	C
Trójwodzien ampicyliny z przykładu VI	* 1,575 g aktywnego trójwodziu ampicyliny (2,07 g powleczonej substancji)		
Sacharoza	28,0 g	28,0 g	25,0 g
Cyklaminian sodowy	2,10 g	2,10 g	2,2 g
Benzoosan sodowy	0,06 g	0,06 g	0,06 g
Koloidalny krzemian magnezowo-glinowy	6,0 g	7,0 g	8,0 g
Bezwodny kwas cytrynowy	0,20 g	0,23 g	0,263 g
Barwnik	1,50 g	1,50 g	1,50 g
Środki aromatyzujące	0,94 g	1,53 g	1,53 g
Woda do rozcieńczenia	34 ml	33 ml	34 ml

* Wartość ta oznacza aktywny trójwodzien ampicyliny z 5% nadmiarem. W celu obliczenia potrzebnej ilości powleczonego trójwodziu ampicyliny, stosuje się następujący wzór:

$$\frac{1,575 \times 1000}{\text{Moc powleczonego trójwodziu ampicyliny w mcg/mg}} = \text{Ilość powleczonego trójwodziu ampicyliny na 1 butelkę, w gramach}$$

Wszystkie składniki z wyjątkiem rozpryskowo powleczonego trójwodziu ampicyliny i koloidalnego krzemianu magnezowo-glinowego miesza się z około jedną trzecią sacharozy w odpowiednim mieszalniku, przy czym mieszanie prowadzi się w ciągu 30 minut.

Następnie wprowadza się otrzymaną mieszaninę do pozostałej sacharozy i po dodaniu koloidalnego krzemianu magnezowo-glinowego, miesza się całość w ciągu 30 minut. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się rozpryskowo powleczony trójwodzien ampicyliny i miesza się całość w ciągu 30 minut, po czym wprowadza się produkt do okrągłych buteleczek o pojemności po około 90 ml.

Po dodaniu odpowiedniej ilości wody destylowanej, otrzymuje się 60 ml zawiesiny o mocy (z 5% nadmiarem) 125 mg na 5 ml.

Receptura VII. Postępując, jak w recepturze VI, wytwarza się doustną zawiesinę, w której trójwodziu ampicyliny zastępuje się 125 mg bezwodnej ampicyliny, powleczonej uprzednio jak opisano w przykładzie VI.

Receptura VIII. Postępując, jak w recepturze I, wytwarza się osiem doustnych zawieszin, w których dwukłoksacylinę zastępuje się odpowiednio 62,5 mg ampicyliny, 62,5 mg hetacyliny, 62,5 mg kłoksacyliny, 62,5 mg flukłoksacyliny, 62,5 mg nafcyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 dwukłoksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg dwukłoksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg kłoksacyliny oraz mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg kłoksacyliny, które powleczono uprzednio metodą, opisaną w przykładzie I.

Receptura IX. Wytwarzanie kapsułek jedno-wodzia dwukłoksacyliny sodowej.

	W kapsułce
Powleczona dwukłoksacylina sodowa z przykładu I	62,5 mg, 125 mg lub 250 mg aktywnej dwukłoksacyliny sodowej

Bezwodna laktoza (Farmakopea USA)	q.s.
Stearynian magnezowy (Farmakopea USA)	q.s.

Stearynian magnezowy, bezwodną laktozę i rozpryskowo powleczoną dwukłoksacylinę sodową miesza się i napełnia się otrzymaną mieszaniną kapsułki o odpowiedniej wielkości.

Receptura X. Wytwarzanie tabletek jedno-wodziu dwukłoksacyliny sodowej.

	W tabletkę
Powleczona dwukłoksacylina sodowa z przykładu I	62,5 mg 125 mg lub 250 mg aktywnej dwukłoksacyliny sodowej
Sproszkowany Carbowax 6000	41,5—100 mg
Stearynian magnezowy (Farmakopea USA)	Odpowiednia ilość

Dwukłoksacylinę sodową, Carbowax i stearynian sodowy miesza się w odpowiednim mieszalniku, po czym prasuje się otrzymaną mieszaninę w tabletki o odpowiedniej twardości.

Receptura XI. Wytwarzanie tabletek jedno-wodziu dwukłoksacyliny sodowej.

	W tabletkę
Powleczona dwukłoksacylina sodowa z przykładu I	62,5 mg, 125 mg lub 250 mg aktywnej dwukłoksacyliny sodowej
Skrobiowe granulki węgla wapnia (liczba sitowa 60)	200—500 mg
Sproszkowana sacharoza (Farm. USA)	100—250 mg
Stearynian magnezowy (Farm. USA)	q.s.

Wszystkie składniki miesza się w odpowiednim mieszalniku, a następnie prasuje się otrzymaną mieszaninę w tabletki odpowiedniej twardości.

Receptura XII. Postępując, jak w recepturze IX, wytwarza się 10 zestawów kapsułek, w których dwukłoksacylinę zastępuje się odpowiednio

(na 1 kapsułkę) 125 mg ampicyliny, 125 mg hetacyliny, 125 mg oksacyliny, 125 mg kloksacyliny, 125 mg flukloksacyliny, 125 mg nafcyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg dwukloksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg dwukloksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg kloksacyliny oraz mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg kloksacyliny, które uprzednio powleczono jak opisano w przykładzie I.

Receptura XIII. Postępując, jak w recepturze X, wytwarza się 10 zestawów tabletek, w których dwukloksacylinę zastępuje się odpowiednio (na 1 tabletkę) 125 mg ampicyliny, 125 mg hetacyliny, 125 mg oksacyliny, 125 mg kloksacyliny, 125 mg flukloksacyliny, 125 mg nafcyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg dwukloksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg dwukloksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg kloksacyliny oraz mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg kloksacyliny, które uprzednio powleczono metodą opisaną w przykładzie I.

Receptura XIV. Postępując, jak w recepturze XI, wytwarza się 10 zestawów tabletek, w których dwukloksacylinę zastępuje się odpowiednio (na 1 tabletkę) 125 mg ampicyliny, 125 mg hetacyliny, 125 mg oksacyliny, 125 mg kloksacyliny, 125 mg flukloksacyliny, 125 mg nafcyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg dwukloksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg dwukloksacyliny, mieszaniną zawierającą 125 mg ampicyliny i 62,5 mg kloksacyliny oraz mieszaniną zawierającą 125 mg hetacyliny i 62,5 mg kloksacyliny, które uprzednio powleczono jak w przykładzie I.

Receptura XV. W mieszalniku umieszcza się 100 części wagowych trójwodzianu α -aminobenzylpenicyliny, 350 części wagowych mannitu, 100 części wagowych glicyny i 75 części wagowych cyklamianu sodowego i miesza się w ciągu 15 minut, po czym dodaje się oddzielnie mieszaną w ciągu 15 minut mieszaninę 7,5 części wagowych sacharyny sodowej i 1,80 części wagowych suchych aromatyzatorów. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 10 minut, a następnie mikrosproszkuje w młynie. Do proszku dodaje się 4 części wagowe stearynianu magnezowego i 1 część wagową Carbowax 6000, glikolu polietylenowego o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym 6000—7500 i miesza całość w ciągu 15 minut. Otrzymaną mieszaninę zbryla się, a bryłki miele w młynie, po czym przesiewa się produkt w celu usunięcia granulek o wielkości 20—40 mesh. Granulki większe zbryla się, miele i ponownie przesiewa w celu wyosobnienia granulek o wielkości 20—40 mesh.

Proces ten powtarza się, aż ilość miazgi zostanie zredukowana do mniej niż 15%. Po drugim zbrylaniu, do granulek dodaje się 4 części wagowe stearynianu magnezowego i 1 część wagową Carbowax 6000, przy czym co najmniej 85% granulek jest wielkości 20—40 mesh, a następnie miesza się całość w ciągu 15 minut i formuje w płaskie, ukośne ścięte tabletki o grubości około 12 mm. Twar-

dość tabletek, wyznaczona przy pomocy twardościomierza Strong-Cobb-Armera, wynosi 10—15 kg.

Każda tabletką zawiera:

5	Trójwodzianu α -aminobenzylpenicyliny (równoważnik około 0,138 g aktywnej α -aminobenzylpenicyliny	0,160 g
	Mannitu	0,3500 g
	Cyklaminianu sodowego	0,0750 g
10	Sacharyny sodowej	0,0075 g
	Glicyny	0,1000 g
	Stearynianu magnezowego	0,0120 g
	Sproszkowanego Carbowax 6000	0,0020 g
	Suchych środków aromatyzujących	0,00177 g
15	Całkowita waga tabletki	0,70827 g

Otrzymane tabletki mają przyjemny smak i są chętnie przyjmowane przez dzieci.

Receptura XVI. Postępując, jak w recepturze XV, wytwarza się pastylki hetacynowe do żucia, z których każda zawiera:

	Hetacyliny	0,1380 g
25	Mannitu	0,3500 g
	Cyklaminianu sodowego	0,0750 g
	Sacharyny sodowej	0,0075 g
	Kwasu aminooctowego	0,1000 g
	Metyloparabenu (Farmakopea USA)	0,001275 g
30	Pròpyloparabenu (Farmakopea USA)	0,000142 g
	Środków aromatyzujących	0,0018 g
	Mikrosproszkowanego Carbowax 6000	0,0100 g
35	Żelatyny (Farm. USA)	0,0010 g
	Czerwonego granulatu	0,0133 g
	Stearynianu magnezowego (Farm. USA)	0,0120 g
40	Całkowita waga tabletki	0,710017 g

Receptura XVII. Postępując, jak w recepturze XV, wytwarza się 4 zestawy pastylek do żucia, w których α -aminobenzylpenicylinę zastępuje się (na 1 pastylkę) 125 mg oksacyliny sodowej, 125 mg kloksacyliny sodowej, oraz 62,5 mg i 125 mg dwukloksacyliny sodowej, które uprzednio powleczono sposobem według wynalazku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób powlekania rozdrobnionych cząstek penicylin takich, jak ampicylina, hetacylina, nafcylina, oksacylina, kloksacylina, dwukloksacylina, flukloksacylina i mieszanin tych antybiotyków, **znamienny tym**, że rozdrobnione cząstki penicylin zawieszają się w roztworze etylocelulozy i farmaceutycznie dopuszczalnego wosku w lotnym organicznym rozpuszczalniku obojętnym, a następnie suszy się tę mieszaninę rozpryskowo i wyosabia otrzymane powleczone cząstki penicyliny.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się penicyliny i materiał powlekający w stosunku wagowym 9:1 do 1:7.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

21

jako farmaceutycznie dopuszczalny wosk stosuje się wosk spermacetynowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

22

jako farmaceutycznie dopuszczalny wosk stosuje się mieszaninę wosku spermacetynowego z woskiem rącznikowym.

