



УКРАЇНА

<.»>ЫА<'>^12335

(13)

СІ

(5i)5 A 61 K 9/50

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ НАНЕСЕННЯ ПОКРИТТЯ НА АНТИБІОТИК

1

{20} 95320798, 20.09.93
(21)4355820/SU
(22)13.05.88(24)25.12.96
8802926 (31)8711432,
09.02.88 (32) 14.05.87,
(33) G

В

(46)25.12.96. Бюл. №4
(56) Патент Великобритании № 1323161, кл. А 58, А 61 К 9/50, 1971.
(72) Майкл Бернارد Джеймс (GB), Леонард Гоффри EflOTT(GB)
(73) Глексо Груп Лімітед (GB)
(57) 1. Способ нанесения покрытия на антибиотик путем диспергирования частиц антибиотика в расплавленном воске, охлаждения с последующим их выделением, отличающийся тем, что в качестве антибиотика используют цефуроксим аксетил в количестве от 5-20% от общей массы дисперсии, а в качестве воска используют одну или смесь карбоновых кислот общей формулы R-COOH, их глицериновых эфиров и спиртов формулы ROH, где указанные группы выбирают из алкильных групп C₂-C₈ с прямыми цепями, с температурой плавления 30-80°C, диспергирование

осуществляют в атоматизаторе с пневматической форсункой при температуре на 10-20°C выше температуры плавления воска, в результате чего получают частицы с диаметром 20-100 мкм.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что цефуроксим аксетил представляет собой аморфный цефуроксимацетил.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антибиотик представляет собой высушенный распылением цефуроксимацетил в форме полых микросфер.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антибиотик представляет собой цефуроксимацетил, средний диаметр частиц которого составляет 5-50 мкм.

5. Способ по пп. 1-4, отличающийся тем, что воск представляет собой смесь стеариновой и пальмитиновой кислот в массовом соотношении приблизительно 1:1.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что диспергирование осуществляют в атоматизаторе внутреннею смешения с двумя форсунками для текучей среды.

Приоритет по пунктам:

14.05.87 по пп. 1-3 и 5

09.02.87 по пп. 4 и 6

8

Изобретение относится к медицине, а именно, к химико-фармацевтической промышленности и касается способа нанесения покрытия на антибиотик. В качестве антибиотика используют цефуроксимацетил, цефуроксим, который представляют собой ценный антибиотик с широким спектром действия, отличающийся высокой активностью против целого ряда грамм-положитель-

ных и грамм-отрицательных микроорганизмов, причем это свойство усиливается очень высокой стабильностью данного соединения к/)-лактамазам, вырабатываемым рядом грамм-отрицательных микроорганизмов. Цефуроксим и его соли имеют особую ценность как препараты для инъекций, так как они очень слабо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта.

Г)

Цель изобретения - повышение абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Для обеспечения частиц цефуроксим аксетил с замаскированным вкусом, подходящих для приема в рот, температура плавления используемого липида должна быть достаточно высокой для предотвращения расплавления покрытой частицы в полости рта, что привело бы к высвобождению горького активного ингредиента, но не настолько высокой, чтобы сам активный ингредиент, цефуроксим аксетил расплавился и/или химически разложился в процессе нанесения покрытия. Таким образом липид или смесь липидов для использования в настоящем изобретении должен иметь температуру плавления 30~80°C, предпочтительно 40-70°C. Если композиция по настоящему изобретению содержит аморфный цефуроксим аксетил, то наиболее предпочтительна температура плавления липида или смеси липидов 45-60°C.

Подходящие липиды включают жирные кислоты или их одноатомные спирты, натуральные масла, жиры, воски, стеролы, фосфолипиды и гликолипиды. Липид может быть, например, высокомолекулярной (Сю-30) с нормальной цепью насыщенной или ненасыщенной алифатической кислотой, такой как стеариновая или пальмитиновая кислота, триглицеридом, например, сложным глицериновым эфиром высокомолекулярной (Сю-30) алифатической кислоты, таким как трилаурат глицерина или тримиристан глицерина, в частности, гидрогенизированным растительным маслом таким, как хлопковое или соевое, воском, например, пчелиным или карнаубским воском, высокомолекулярным (Сю-30) с нормальной цепью алифатическим спиртом таким, как стеариновый или цетиловый спирт, или их смеси. Можно использовать смеси высокомолекулярных жирных кислот такие, как смеси стеариновой или пальмитиновой кислот, смеси высокомолекулярных с нормальной цепью алифатических спиртов такие, как цетостеариловый спирт, смеси частично гидрогенизированных хлопкового и соевого масел, и смеси высокомолекулярных алифатических кислот и сложных эфиров глицерина такие, как смеси стеариновой кислоты и глицерин трилаурата. Особенно предпочтительным липидом, обеспечивающим высокую биопригодность и обладающим физическими свойствами, совместимыми с цефуроксим аксетилом является стеариновая кислота в смеси с пальмитиновой кислотой в весовом отношении (3.7)-(7:3), более предпочтительно в отношении 1:1.

Композиция по настоящему изобретению может содержать цефуроксим аксетил в кристаллической форме или более предпочтительно в аморфной форме.

Если желательно, на цефуроксим аксетил можно сначала нанести промежуточное покрытие веществом с покровными свойствами. Это промежуточное покрытие может служить для защиты цефуроксим аксетил в том случае, когда он может обладать химической чувствительностью к липиду, которым его покрывают.

Вещество с покровными свойствами, используемое для промежуточного покрытия, предпочтительно водорастворимый и пленкообразующий агент. Полезны пленкообразующие агенты включают полисахариды такие, как мальтодекстрин, алкил целлюлозы такие, как метил или ацетил целлюлоза, гидроксипропил целлюлозы (например, гидроксипропил метил целлюлоза или гидроксипропил метил целлюлоза), поливинилпирролидон или полимеры на основе метакриловой кислоты. Их можно применять из водной или неводной среды, как больше подходит. Особенно предпочтителен мальтодекстрин. Частицы с промежуточным покрытием, в которых цефуроксим аксетил присутствует в концентрации 30-10 мас.%, например, 20 мас.%, можно использовать для покрытия липидом.

Покрытие липидом частицы по настоящему изобретению предпочтительно содержит 5-90%, более предпочтительно 5-50% и еще более предпочтительно от 5 или 10 до 30 мас.% цефуроксим аксетил.

Если цефуроксим аксетил представляет собой покрытие липидом частицы с промежуточным покрытием, то предпочтительно содержание цефуроксим аксетил 5-15 мас.%, если промежуточное покрытие не используется, то покрытие липидом частицы содержат 10-30 вес.% цефуроксим аксетил.

Обычно частицы, снабженные цельным липидным покрытием для маскирования горького вкуса цефуроксим аксетил могут иметь диаметр менее 250 микрон. Таким образом, предпочтительны покрытые частицы, имеющие диаметр 1-250 микрон. Размер покрытых частиц является важным фактором с точки зрения биопригодности цефуроксим аксетил и приемлемости таких продуктов для приема в рот, так частицы со средним диаметром более 250 микрон придают нежелательно песчаный вкус. Фармацевтические продукты по настоящему изобретению, таким образом, принимают форму покрытых частиц со средним диаметром менее 100 микрон, т.е. от 20 до 100 микрон или точнее 30-60 микрон. Удобно

применять цельные липидные покрытия на частицах до нанесения покрытия, имеют средний диаметр менее 80 микрон, например, 50-60 микрон. Например, аморфный цефуроксим ацетил можно получить в форме полых микросфер со средним диаметром 5-50 микрон методом распыления-сушки, как описано в патенте Великобритании № 2127401.

Покрытые частицы по настоящему изобретению можно получить путем распыления дисперсии частиц цефуроксим ацетил в расплавленном липиде и охлаждения поученных таким образом покрытых частиц. Этот способ представляет собой еще один отличительный признак настоящего изобретения. Такую дисперсию можно получить путем добавления частиц цефуроксим ацетил и расплавленный липид, или иначе путем смешения ингредиентов дисперсии в твердом состоянии с последующим расплавлением липида или смеси липидов.

Частицы цефуроксим ацетил можно диспергировать в расплавленном липиде, используя обычные устройства, например мешалку с большими сдвиговыми усилиями. Обычно температура расплавленного липида на 10-20°C выше его температуры плавления.

0

Предпочтительный диапазон для получения покрытых липидом частиц цефуроксим ацетил в смеси стеариновой и пальматиновой кислот в весовом отношении (3:7)-(7:3), предпочтительно в весовом отношении 1:1. Количество цефуроксим ацетил в дисперсиях для получения покрытых липидом частиц по настоящему изобретению рассчитывается, исходя из необходимого количества цефуроксим ацетил в покрытой частице, как описано выше. Расплавленную дисперсию подвергают распылению и при охлаждении получают частицы покрытого липидом цефуроксим ацетил. Подходящее для использования оборудование включает обычные распылители такие, как вращающийся распылитель, сопла высокого давления, пневматические сопла и ультразвуковые сопла.

Особенно удобно использовать пневматическое сопло, в частности, распылитель с двухжидкостным внутренним или внешним смешивающим пневматическим соплом, установленным в стандартном устройстве распылительная сушка-охлаждение. Подходящее внутреннее двухжидкостное смешивающее сопло описано, например, в патенте Великобритании NN 1412133.

При способе распыления с использованием распылителя с внутренним двухжидко-

стным смешивающим соплом, который является предпочтительным признаком настоящего изобретения, расплавленную липидную дисперсию цефуроксим ацетил обычно подают в головку распылителя при температуре 60-80°C, предпочтительно 65-75°C, причем точная температура зависит от конкретного липида, который предполагается использовать. Подаваемый в сопло распыляющий газ может быть воздухом или инертным газом, таким как азот. Температура этого газа 60-90°C, предпочтительно 70-85°C, причем точная температура зависит от конкретного используемого липидного материала.

Н 4, и обнаружено, что в процессе нанесения покрытия предпочтительно поддерживать температуру расплавленной дисперсии на 10-20°C выше температуры плавления липида или смеси липидов, используемых для получения дисперсии имеющей желаемую для распыления вязкость. Давление распыления регулируют для получения покрытых частиц предпочтительного размера, как описано выше.

Покрытые частицы можно подвергнуть отверждению и собрать известными способами. Покрытые частицы можно отвердить путем подачи потока холодного воздуха или предпочтительно сухого азота в камеру распыления при температуре 0-30°C, предпочтительно 5-20°C до завершения процесса отверждения. Полученный продукт можно собрать, используя циклонный сепаратор, пылевой фильтр или под действием гравитации.

Если цефуроксим ацетил для диспергирования в липидном материале подвергают промежуточному покрытию, то материал для промежуточного покрытия можно нанести на цефуроксим ацетил с помощью обычных технологий, например покрытие разбрызгиванием с использованием гранулятора с псевдоожиженным слоем, машины для нанесения покровного слоя центрифужного типа с псевдоожиженным слоем или распылительной сушилки или покрытие с помощью вращающегося гранулятора.

При получении покрытых липидом частиц с помощью вышеописанного способа концентрация предварительного покрытия цефуроксим ацетил в расплавленной дисперсии составляет обычно 20-80 мас.%, лучше 35-65 мас.%. Таким образом липидное покрытие составляет 20-80 мас.% предпочтительно 35-65 мас.% покрытых частиц по настоящему изобретению, которые получены из цефуроксим ацетил с промежуточным покрытием.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Используемый в примерах цефуроксим аксетил представляет собой высокой степени очистки высушенный расплавлением 5 аморфный материал, полученный как описано в патенте Великобритании ISh 2127401 и имеющий средний диаметр частиц 5-50 микрон. Ревел А- промышленный пищевой сорбит стеариновой кислоты, Хайфек-промышленный сорт стеариновой кислоты, Динасан 112-глицерилтрилаурат и Динасан 114-глицерилтримиристат. Пепел А, Хайфек, Динасан 112 и 114 являются торговыми марками.

Стеариновая кислота ВРС определяется как смесь жирных кислот, в основном стеариновой и пальмитиновой кислот в Британском фармацевтическом кодексе (ВРС) (1973). В Nat. Formulary XV. США стеариновая кислота US определяется как содержащая не меньше 40% стеариновой кислоты, не меньше 40% пальмитиновой кислоты и не меньше 90% стеариновой и пальмитиновой кислот.

Гранулометрические измерения для 25 примеров 1-3 выполнялись при помощи оптической микроскопии, счетчика Коултера и лазерного рассеивания, используя следующие методы:

1. Оптическая микроскопия. 30

Небольшой образец покрытого липидом материала суспендировали на предметном стекле в силиконовой жидкости и частицы рассматривали и подсчитывали при увеличении 100, используя микроскоп. 35

Для каждой порции приготовили два предметных стекла и на одном стекле под считывали девять полей. Размер частиц определяли в соответствии с сеткой нитей стандарта Великобритании (BS3406, 1961) и 40 распределяли по диапазонам $> 60 \text{ мкм} < 75 \text{ мкм}$. Числовой отсчет в каждом диапазоне размеров записывали и использовали для вычисления объемного среднего диаметра (VMD), применяя следующую формулу: 45

$$\frac{\sum_{i=1}^n N(x_i) x_i^3}{\sum_{i=1}^n N(x_i) x_i^2} \quad 50$$

где $i = 1$;

N_{x_i} = число в данном диапазоне размеров: 55

x_i = средняя точка диапазона размеров.

2. Счетчик Коултера.

Небольшой образец покрытого липидом материала суспендировали в диспергаторе Коултера на предметном стекле. Количество

этого диспергированного образца добавляли в измерительный химический стакан счетчика Коултера, содержащий 1%-ный раствор хлористого натрия в дистиллированной воде, отфильтрованный через 0,45 мкм фильтр Millipore, пока индекс концентрации на счетчике Коултера (модель TA11) не станет равным 5-10%. Содержимое химического стакана затем 30 мин подвергали акустической обработке, поместили в счетчик Коултера и перемешивали 1 минуту до взятия отсчета. В ряде диапазонов размеров от 6,0 мкм до 128,0 мкм провели числовой подсчет частиц. Этот отсчет повторили после четырех минут перемешивания.

Среднее значение одноминутного и четырехминутного отсчетов вычислили для каждого диапазона размеров и использовали для вычисления VMD (формула, описанная в методе 1).

Измерение повторяли от начала подготовки пробы для минимум пяти отдельных образцов в серии. Пять значений усреднили для получения одного сложного среднего.

Если не оговорено иначе, то все ссылки в описании на средние диаметры основываются на методе счетчика Коултера.

3. Лазерное рассеивание

Образец 5 мг покрытого липидом материала ввели в 5 мл 0,25% Твин 80 в дистиллированной воде и подвергали акустической обработке в течение 60 с. Ампулу с пробой два раза переворачивали для перемешивания содержимого и затем образец по каплям добавляли в измерительную ячейку классификатора Malvern 3600 E-типа, пока не получили затемнение луча 0,2. Показания снимали после одноминутного и четырехминутного перемешивания в ячейке.

Вычислили значение VMD для каждого образца. В каждой серии проводили измерения минимум пяти образцов и получили сложное среднее.

Пример 1. Приготавливают дисперсию аморфного цефуроксим аксетила (150 г) в порошке стеариновой кислоты ВРС (850 г), расплавляя липид, поднимая температуру расплавленного липида до температуры около 15°C выше его температуры плавления и добавляя при перемешивании цефуроксим аксетил.

Расплавленную дисперсию липид/цефуроксим аксетил вводят в установку распылительная сушилка/кристаллизатор, используя перистальтический насос и распылителя, используя внешнее двухступенчатое смесительное жидкостное сопло (размеры выпускного отверстия сопла 2,54 мм/жидкостное отверстие) и 3,81-4,57 мм (кольцеобразное распыляющее жидкостное

отверстие) при температуре воздуха 65-70°C и давлении распыления 345 кПа (50 фунтов на кв. дюйм). Продукт охлаждают, используя поток воздуха, подаваемого в распылительную камеру при окружающей 5 температуре и отвержденный продукт собрали в циклонном сепараторе.

П р и м е р 2. Дисперсию аморфного цефуроксим аксетила (150 г) в порошке стеариновой кислоты ВРС (850 г) получают из 10 сухой смеси ингредиентов, расплавляя ли-пид и поддерживая температуру на 15°C выше температуры плавления липида.

Расплавленную дисперсию липид/цефуроксим аксетил насосом подали в устройство 15 распылительная сушилка/кристаллизатор со скоростью 300-500 мл/мин и распыляют, используя внутреннее смесительное двухступенчатое жидкостное сопло (поставляемое фирмой Делаван лимитед, Виднее, Чериш, 20 каталожный номер 32163-1 и описанное в описании патент Великобритании № 1412133) при температуре воздуха 65-70°C и давлении распыления 276-345 кПа (40-50 фунтов на кв. дюйм). Продукт охлаждают, 25 используя поток воздуха, подаваемого в распылительную камеру при окружающей температуре и отвержденный продукт собрали силой тяжести.

П р и м е р 3. Дисперсию аморфного 30 цефуроксим аксетила в порошке стеариновой кислоты ВРС получили как в примере 2.

Расплавленную дисперсию липид/цефуроксим аксетил шестеренчатым насосом подают в установку распылительная сушилка/кристаллизатор и распыляют, используя внешнее смесительное двухступенчатое жидкостное сопло (отверстие 2.0 мм) при температуре воздуха 75°C и давлении распыления 310 кПа (45 фунтов на кв. дюйм). 40 Продукт охлаждают, используя поток воздуха, подаваемого в распылительную камеру при окружающей температуре и отвержденный продукт собирают в циклонном сепараторе. 45

Для партий материала, полученных в соответствии со способами, описанными в примерах 1-3 получены следующие размеры частиц (см. табл. 1).

П р и м е р 4. Сухую смесь цефуроксим 50 аксетила (124 г) и порошка стеариновой кислоты ВРС (676 г) нагревают при 68°C при перемешивании для расплавления липида и образования суспензии. Расплавленную дисперсию липид/цефуроксим аксетил вводят в распылительную охлаждающую камеру при скорости 400 мл/мин, подавая давление в камеру расплава. Суспензию распыляют, используя внутреннее смесительное двухступенчатое жидкостное сопло

(см. пример 2) при температуре воздуха 78°C и давлении 380 кПа (55 фунтов на кв. дюйм). Продукт охлаждают потоком воздуха, подаваемого в распылительную камеру и отвержденный продукт собирают при помощи силы тяжести.

Средний диаметр частиц по объему (счетчик Коултера) 51 мкм. Содержание цефуроксим аксетила 15,4%.

П р и м е р 5. Дисперсию для липидного покрытия получают расплавом липида, повышением температуры расплавленного липида до температуры на 15°C выше его температуры плавления и добавлением соответствующего количества цефуроксим аксетила при перемешивании, и используя мешалку с большими сдвиговыми усилиями.

Расплавленную суспензию липид/цефуроксим аксетил насосом подают в обычное устройство распылительная сушилка/кристаллизатор при высоте распылительной камеры 1,82 м со скоростью 300 мл.мин и распылили, используя внешнее смесительное жидкостное двухступенчатое сопло (как в примере 1) при давлении распыления 275-414 кПа (40-60 фунтов на кв. дюйм). Продукт охлаждают: используя поток воздуха, подаваемого в распылительную камеру при 7-11°C. Твердый продукт собирают в циклонном сепараторе.

Следующие смеси цефуроксим аксетила и различных липидов охлаждают распылением для получения маскирующих вкус покрытых липидом частиц цефуроксим аксетила. Диаметры полученных частиц определяли оптической микроскопией, используя анализатор изображений "Квантимет 970" (см. табл. 2).

Средний диаметр частиц по числу 7,32 мкм (95% от общего числа полученных частиц имели диаметр меньше 21 мкм).

Средний диаметр частиц по объему 47,1 мкм.

П р и м е р 6. Покрытые мальтодекстрином частицы цефуроксим аксетила получили диспергированием мальтодекстрина (400 г) отдушки мороженого с фруктами (1 г) и крахмала 1500 (25 г) в дистиллированной воде (до 1 л) при помощи мешалки с большими сдвиговыми усилиями. Цефуроксим аксетил (100 г) диспергировали в этой суспензии, используя мешалку с большими сдвиговыми усилиями и суспензию затем высушили распыливанием, используя обычные методы высушивания распыливанием. Продукт собрали в циклонном сепараторе.

Покрытый мальтодекстрином цефуроксим аксетил затем покрыли стеариновой кислотой ВРС, как описано о примере 5.

Порошок стеариновой кислоты ВРС 60 мас.% 600 г

Покрытый мальтодекстрином цефуроксим аксетил, 40 мас.% 400 г

Средний диаметр частиц по числу 7,51 мкм (95% общего числа полученных частиц имели диаметр меньше 23 мкм).

Средний диаметр частиц по объему 46,0 мкм.

П р и м е р 7. Используя способы, описанные в примере 5, следующие смеси цефуроксим аксетила и различных липидов охлаждают распыливанием для получения вкусомаскирующих покрытых липидом частиц цефуроксим аксетила.

Для любого специалиста в данной области совершенно очевидно, что отсутствуют практически затруднения технологического порядка в производстве как более крупных, так и более мелких частиц, чем частиц, размеры которых указаны в примерах - в конечном счете ограничения обусловлены такими свойствами композиций, как возможность "разжевывания", тогда как сверхкрупные частицы создают ощущения песчинок.

Общее превосходство антибиотических свойств цефуроксим аксетила над свойствами пенициллиновых антибиотиков, в частности, над свойствами пепамециллина вполне понятно. Относительно преимуществ заявленного способа заявитель указывает, при введении в организм собак, снабженных покрытием пенициллиновых композиций в соответствии с патентом изобретения № 1323161 достигаются уровни содержания их в кроки, приблизительно на 60-80% ниже уровне, достигаемых введением в организм тонкоизмельченного пенициллина и то, по мнению заявителя, означает значительное уменьшение или снижение возможности абсорбции.

Испытания заявитель проводил на добровольцах с использованием для введения

в организм либо полностью диспергированного цефуроксима аксетила, то есть обычной таблетки, снабженной покрытием, содержащей цефуроксим аксетил, либо водной суспензии композиции в соответствии с настоящим изобретением. Измеряли концентрацию цефуроксима в моче субъектов и общее количество выделенного цефуроксима рассчитывали и выражали как долю от вводимого количества (эквивалентно 250 мг цефуроксима). Поскольку цефуроксим в организме не подвергается метаболизму и, следовательно, попадает в мочу в неизменном виде, конечное выделенное количество в процентном виде служит хорошим показателем количества цефуроксим аксетила, абсорбируемого из желудочно-кишечного тракта вследствие перорального введения в организм. Таким образом, заявитель получил нижеследующие результаты (см. табл. А).

Это свидетельствует, по мнению заявителя, что композиция настоящего изобретения приблизительно на 70% более эффективны чем обычные таблетки с пленочным покрытием, маскирующим привкус и лишь примерно на 20% менее эффективны, чем полностью диспергированный цефуроксим аксетил (неприятный на вкус). Тот факт, что эффективное маскирование вкуса может быть достигнуто при таком небольшом ослаблении действия, является наиболее ценным отличительным признаком настоящего изобретения и делает такие композиции особенно ценными в педиатрической медицине, поскольку детей, которые могли бы испытывать затруднения при глотании капсул или таблеток, можно легко лечить водными суспензиями предлагаемых композиций. В самом деле, недавно опубликованные результаты клинических сравнительных исследований при лечении педиатрических фарингитов пенициллином V и цефуроксимаксетилловыми суспензиями показывают, что эти последние позволяют достичь более значительной клинической бактериологической реакции.

Т а б л и ц а 1

Пример	Классификатор Е - типа Malvern 3600	Счетчик Коутера TALL	Оптический микроскоп II мансо FM S
Л	44,91/*m	48,73/im	42,07^ m
2	n-10	n-5	n-2
партия А	43,93//m	38,80/лп	40,10/<m
2	n=20	n-5	n=2
партия В	55.5fy/m	44,43/im	43,86i«m
В	n-10	n=5	n=2
' = " , " ' , " - . 3 ■ . ■ ' ■ ; .	29,46/im	37,21j«m -	35,1^*
	n-10	n-10	

П р и м е ч а н и е : Все размеры частиц выражаются как VMD n = число измеренных проб,

Т а б л и ц а 2

а) Порошок стеариновой кислоты ВРС	85мас.%	850 г	;;	■ ■
цефуроксим аксетил	15 мае.%	150 г		
Средний диаметр частиц по числу 7,18 мкм (95% общего числа полученных частиц имели диаметр меньше 22 мкм)				
Средний диаметр частиц по объему 41,9 мкм				
б) Хайфек	85мас.%	850 г	■ ■ ' - ■ .	
цефуроксим аксетил	15 мае.%	150 г		
Средний диаметр частиц по числу 7,93 мкм (95% общего числа полученных частиц имели диаметр меньше 25 мкм)				
Средний диаметр частиц по объему 47,5 мкм в)				
Порошок стеариновой кислоты ВРС	42,5 мае.%	212,5 г	^	
Динасан112	42,5мас.%	212,5 г		
	15мас.%	75,0 г		
Средний диаметр частиц по числу 8,38 мкм (95% общего числа полученных частиц имели диаметр меньше 32 мкм)				
Средний диаметр частиц по объему 51,0 мкм				
Динасан112	85мас.%	426г	..	
цефуроксим аксетил	15мас.%	75 г		

Таблица 3

Смесь	мае. %	масса (г)
а) Порошок стеариновой кислоты В РС, покрытый мальтодекстрином цефуроксим аксетил	55	611
б) Порошок стеариновой кислоты ВРС	45	500
Цефуроксим аксетил	80	800
в) Ревел А	*	
Цефуроксим аксетил	20	200
г) Цетостеариловый спирт	80	800
Цефуроксим аксетил	20	200
д) Цетостеариловый спирт	85	850
Покрытый мальтодекстрином	15	150
Цефуроксим аксетил	60	600
а) Хайфек	40	400
Покрытый мальтодекстрином	60	600
Цефуроксим аксетил	40	400
ж) Порошок стеариновой кислоты	90	900
Цефуроксим аксетил	10	100
з) Порошок стеариновой кислоты	40	2(Ю
Динасан 112	40	400
Цефуроксим аксетил	20	100
м) Порошок стеариновой кислоты ВРС	42.5	212,5
Динасан 114	42.5	212,5
Цефуроксим аксетил	14	75
й) Стеариновая кислота	42,5	212.5
Пальмитиновая кислота	42,5	212,5
Цефуроксим аксетил	15	15
к) Стеариновая кислота	40	200
Пальмитиновая кислота	40	200
Цефуроксим аксетил	20	100

Таблица А

Композиция	Среднее выделенное с мочой количество, %
Обычная таблетка, снабженная пленочным покрытием Полностью диспергированный цефуроксим аксетил Суспензия композиции в соответствии с настоящим изобретением *	<p>*</p> <p>22.8 48,5</p> <p>38,6</p>

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор М.Куль

Замовлення 4059

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53. Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

