

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 245543 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438764**

(22) Data zgłoszenia: **2021.01.11**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.07.18 BUP 29/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.08.26 WUP 35/2024**

(51) MKP:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(62) Numer zgłoszenia, z którego nastąpiło
wydzielenie:
436634

(73) Uprawniony z patentu:
**CELVET SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Błonie, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:
MICHAŁ KOŁODZIEJCZYK, Końskie, PL
MICHAŁ NACHAJSKI, Łódź, PL
JUSTYNA KOŁODZIEJSKA, Łódź, PL
MAŁGORZATA GODLEWSKA, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Karol Gajek, Raszyn, PL

(54) Tytuł:

**Niewodna kompozycja farmaceutyczna w postaci zawiesiny do podawania doustnego,
sposób jej wytwarzania oraz zastosowanie**

PL 245543 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest niewodna kompozycja farmaceutyczna w postaci zawiesiny do podawania doustnego zawierająca antybiotyk β -laktamowy i inhibitor β -laktamaz, sposób jej wytwarzania oraz zastosowanie w leczeniu chorób bakteryjnych.

W stanie techniki istnieją zawiesiny do podawania doustnego dla dzieci, gdzie substancje czynne – amoksycylina i kwas klawulanowy znajdują się w formie proszku. Do opakowania zawierającego proszek należy dodać wodę we właściwej ilości, aby stężenie produktu było odpowiednie. Właściwe stężenie produktu determinuje podanie właściwej dawki pacjentowi. Zawiesinę przygotowuje się *ex tempore*. Suchy proszek jest stabilny 2 lata. Sporządzona zawiesina jest stabilna przez 7 dni. Przygotowaną do użycia zawiesinę (lek po dodaniu wody) należy przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C), nie dłużej niż 7 dni. Jeżeli konieczne jest leczenie dłuższe niż 7 dni, pacjent musi kupić drugie opakowanie leku. Często pacjenci mają kłopoty z przygotowaniem zawiesiny o właściwym stężeniu, ponieważ mają problemy z ilością dodawanej wody. Często, gdy pacjentami są małe dzieci dawka nie jest przyjęta w całości ponieważ dzieci się krztuszą, wymiotują co powoduje brak skuteczności leczenia i narastanie antybiotykooporności.

Często lekarze weterynarii przepisują lek ludzki dla zwierząt, niemniej zawiesina zawiera substancje poprawiające smak (owocowe) co dla zwierząt jest nieakceptowalne. W przypadku zwierząt podawanie tabletek z antybiotykiem dwa razy dziennie przez 7 do 21 dni jest praktycznie niewykonalne. Właściciele zwierząt uciekają się do podawania leków w pokarmie. Tabletkę rozpuszcza się, jest wypluwana przez zwierzę, bardzo często nie jest zjadana lub zwierzę przyjmuje ją w kęsie pokarmu a następnie wypluwa – czego właściciel może nie zauważyć. Wówczas dawka podanego leku jest nieprawidłowa. Lek jest nieskuteczny i generuje narastanie antybiotykooporności. Podawanie antybiotyku w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych zwierzętom dwa razy dziennie przez 7 do 21 dni również nie jest akceptowalne przez zwierzęta, ponieważ iniekcja domięśniowa jest bardzo bolesna. Ponadto właściciel ma kłopot z przychodzeniem do lekarza weterynarii dwa razy dziennie.

Dokument WO 2008039472 A2 ujawnia niewodną kompozycję farmaceutyczną zawierającą: amoksycylinę (trójwodzian), klawulanian potasu, dwutlenek krzemu, koloidalny dwutlenek krzemu, triglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Myritol 318PH), monostearynian sorbitanu i BHT. W innym wariantcie wynalazku jest również zestaw składający się z dwóch pojemników, gdzie przykładowo pierwszy pojemnik zawiera amoksycylinę i kwas klawulanowy, a drugi pojemnik zawiera triglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Pojemniki zestawu są mieszane przed pierwszym użyciem. Wykazano, że tak powstały preparat jest stabilny przez 21 dni.

W dokumencie US 5122377 A ujawniono doustny system dostarczania dla leków weterynaryjnych, które są niestabilne w środowisku wodnym. Ujawniono, że doustny, niewodny żel może zostać przygotowany przez połączenie oleju roślinnego lub zwierzęcego z dwutlenkiem krzemu. Przykładowo kompozycja zawiera amoksycylinę, olej arachidowy, olej z wątroby dorsza i dwutlenek krzemu. W innym wariantcie wynalazku kompozycja zawiera jeden lub więcej triglicerydów (korzystnie triglicerydy kwasu kaprynowego i kaprylowego i/lub triglicerydy kwasu kaprynowego, kaprylowego i stearynowego). Przykładowo kompozycja do podawania doustnego jest w postaci pasty i zawiera amoksycylinę, Miglyol (triglicerydy kwasu kaprynowego i kaprylowego), olej z wątroby dorsza, dwutlenek krzemu, surfaktant i substancję poprawiającą smak. Przykładowo kompozycja do podawania doustnego jest w postaci pasty i zawiera amoksycylinę, Miglyol (triglicerydy kwasu kaprynowego i kaprylowego), Softisan (triglicerydy kwasu kaprynowego, kaprylowego i stearynowego), olej z wątroby dorsza, dwutlenek krzemu, surfaktant, sacharynę sodową i substancję poprawiającą smak i tBHQ-przeciwutleniacz. Kompozycja nie zawiera kwasu klawulanowego ani innego inhibitora β -laktamaz. Kompozycje można podawać za pomocą tubostrzykawki.

Przedmiotowe zgłoszenie dotyczy niewodnej kompozycji farmaceutycznej w postaci zawiesiny do podawania doustnego zawierającej zarówno antybiotyk β -laktamowy i inhibitor β -laktamaz, która jak wykazały badania stabilności, jest stabilna przez 6 miesięcy w temperaturze 25°C oraz nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych, mimo, że nie zawiera konserwantów. Pozwala to na stosowanie leku przez dłuższy czas zwłaszcza u tych pacjentów, u których podawanie tabletek lub iniekcji jest utrudnione np. dzieci, osób starszych i zwierząt. Kompozycje według wynalazku mogą być pakowane w tubostrzykawki.

Do wytwarzania kompozycji według wynalazku wykorzystuje się olej oliwkowy lub triglicerydy kwasów tłuszczowych C8 i C10 np. Labrafac Lipophile LW 1349, który jest specyficznym płynnym tłuszczem – łatwo wchłaniany, łatwo metabolizowany, jest dobrym biologicznie obojętnym źródłem energii. Postać leku to zawiesina w żelu lipofilowym w którym na bazie krzemionki koloidalnej (koloidalny dwutlenek krzemu, nazwa handlowa Aerosil 200) tworzy się struktura sieciowa, która umożliwia żelowanie fazy ciekłej formulacji (oleju oliwkowego lub Labrafac Lipophile LW 1349). Kompozycja zawiera substancje poprawiające smak dostosowane do preferencji zwierząt lub ludzi.

Kompozycja według wynalazku przeznaczona jest do leczenia chorób bakteryjnych u ludzi i zwierząt. Preparat dla ludzi korzystnie zawiera 875 mg amoksycyliny i 125 mg kwasu klawulanowego w saszetce lub 400 mg amoksycyliny i 57 mg kwasu klawulanowego w 5 ml. Preparat dla zwierząt korzystnie zawiera 20 mg amoksycyliny i 5 mg kwasu klawulanowego w 1 ml lub 100 mg amoksycyliny i 50 mg kwasu klawulanowego w 1 ml lub 200 mg amoksycyliny i 50 mg kwasu klawulanowego w 1 ml.

Przedmiotem wynalazku jest niewodna kompozycja farmaceutyczna w postaci zawiesiny do podawania doustnego zawierająca antybiotyk β -laktamowy, inhibitor β -laktamaz, substancję wypełniającą, substancję żelującą, przeciwutleniacz i substancję poprawiającą smak, przy czym substancja wypełniająca jest wybrana z grupy składającej się z triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 i oleju oliwkowego, a substancją żelującą jest koloidalny dwutlenek krzemu, charakteryzująca się tym, że jest w postaci zawiesiny o charakterze żelu lipofilowego otrzymanej w wyniku wzmieszania substancji żelującej do wcześniej przygotowanej mieszanki antybiotyku β -laktamowego, inhibitora β -laktamaz, substancji wypełniającej, przeciwutleniacza i substancji poprawiającej smak.

Korzystnie antybiotyk β -laktamowy wybrany jest z grupy składającej się z amoksycyliny, benzylopenicyliny, fenoksymetyloopenicyliny, oksacyliny, kloksacyliny, dikloksacyliny, flukloksacyliny, ampicyliny, piwampicyliny, tikarcyliny, karbenicyliny, azlocyliny, mezlocyliny, piperacyliny, apalcyliny, mencylinamu, piwamencylinamu, cefadroksylu, cefalorydyny, cefazolinu, cefradyny, cefaglicyny, cefaleksyny, cefalotyny, cefapiryny, cefacetrylu, cefatrilu, cefuroksymu, cefamandolu, cefakloru, cefatryzyny, cefonicidu, ceforemidu, cefotiamu, cefprozylu, cefotaksymu, ceftriaksonu, cefoperazonu, ceftyzoksymu, cefsulodyny, cefmenoksymu, cefpiramidu, ceftazydymu, cefpiromu, cefepimu, ceftanu, cefmetazolu, cefoksytyny, cefotetanu, imipenemu, aztreonamu i ich mieszanin oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli i wodzianów, natomiast inhibitor β -laktamaz wybrany jest z grupy składającej się z kwasu klawulanowego, sulbaktamu, tazobaktamu, awibaktamu, waborbaktamu, relebaktamu oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

Korzystnie kompozycja farmaceutyczna zawiera antybiotyk β -laktamowy oraz inhibitor β -laktamaz w ilości 2–25% wagowych, triglicerydy kwasów tłuszczowych C8 i C10 albo olej oliwkowy w ilości 70–89% wagowych oraz krzemionkę koloidalną w ilości 3–12% wagowych.

Korzystnie stosunek antybiotyku β -laktamowego do inhibitora β -laktamaz wynosi od 2:1 do 14:1 w/w.

Korzystnie stosunek antybiotyku β -laktamowego do inhibitora β -laktamaz wynosi 4:1 w/w.

Korzystnie antybiotykiem β -laktamowym jest amoksycylina a inhibitorem β -laktamaz jest kwas klawulanowy.

Korzystnie przeciwutleniaczem jest alfa-tokoferol.

Korzystnie kompozycja farmaceutyczna jest stabilna przez 6 miesięcy w temperaturze 25°C.

Korzystnie kompozycja farmaceutyczna jest w tubostrzykawce.

Korzystnie kompozycja farmaceutyczna jest przeznaczona dla ssaków i gadów.

Korzystnie ssakiem jest człowiek.

Korzystnie ssakiem jest kot, pies, naczelne (np. lemury, kapucynki, gibony, szympany, goryle), dwuprzodozębownce (np. latopałanka, koala, kangur), parzystokopytne (np. kozy, owce, wielbłądy, świnie, krowy, alpaki, lamy), nieparzystokopytne (np. konie, kucyki, tapiry, zebry), gryzonie (np. myszy, szczury, szynszyle, chomiki, kawia domowa, myszokoczki), jeżokształtne (np. jeże), zajęczaki (np. królik), drapieżne (tygrysy, pumy, pantery).

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompozycji farmaceutycznej według wynalazku, charakteryzujący się tym, że obejmuje etapy:

- a) antybiotyk β -laktamowy oraz inhibitor β -laktamaz miesza się z substancją poprawiającą smak;
- b) substancję wypełniającą podgrzewa się i dodaje przeciwutleniacz;
- c) produkty uzyskane w etapie a) i b) miesza się do otrzymania homogennej zawiesiny;

d) do produktu uzyskanego w etapie c) dodaje się porcjami substancję żelującą i miesza do ochłodzenia.

Korzystnie temperatura podgrzewania w etapie b) wynosi 35–39°C.

Korzystnie mieszanie w etapie c) i d) przeprowadza się z prędkością 500–800 obr./min.

Jeszcze kolejnym przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna według wynalazku do zastosowania w leczeniu chorób bakteryjnych.

Krótki opis figur

Fig. 1 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-L-25 w czasie przechowywania.

Fig. 2 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-O-25 w czasie przechowywania.

Fig. 3 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-L-125 w czasie przechowywania.

Fig. 4 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-O-125 w czasie przechowywania.

Fig. 5 przedstawia porównanie stref zahamowania wzrostu szczepu *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację O1-O-125 uzyskanych w badaniach *ex tempore* i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leku w warunkach przyspieszonego starzenia.

Fig. 6 przedstawia porównanie stref zahamowania wzrostu szczepu *S. aureus* ATCC 6538 powodowanych przez formułację O1-O-125 w badaniach *ex tempore* i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leku w warunkach przyspieszonego starzenia.

Fig. 7 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-L-250 w czasie przechowywania.

Fig. 8 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-O-250 w czasie przechowywania.

Fig. 9 przedstawia porównanie stref zahamowania wzrostu szczepu *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację O1-O-250 uzyskanych w badaniach *ex tempore* i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leku w warunkach przyspieszonego starzenia.

Fig. 10 przedstawia porównanie stref zahamowania wzrostu szczepu *S. aureus* ATCC 6538 powodowanych przez formułację O1-O-250 w badaniach *ex tempore* i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leku w warunkach przyspieszonego starzenia.

Fig. 11 przedstawia tubostrzykawki z formułacjami według wynalazku.

Przykłady wykonania

Przykład 1

Formulacja O1-L-250

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 250 mg/ml, typ żel lipofilowy na bazie Labrafac Lipophile WL 1349

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	25,00 g
Substancja wypełniająca (Labrafac Lipophile WL 1349)	75,14 g
Substancja żelująca (Aerosil 200)	6,38 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,20 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Substancję wypełniającą podgrzać do temperatury 35–39°C, dodać przeciwutleniacz. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem mieszać z substancją wypełniającą do otrzymania homogennej zawiesiny przez mieszanie z prędkością 500–800 obr./min. Nie zmieniając prędkości mieszania dodawać porcjami Aerosil 200. Mieszać do ochłodzenia. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 2

Formulacja O1-O-250

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 250 mg/ml, typ żel lipofilowy na bazie oliwy z oliwek Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	25,00 g
--	---------

Substancja wypełniająca (olej z oliwek)	74,70 g
Substancja żelująca (Aerosil 200)	6,00 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,20 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Substancję wypełniającą podgrzać do temperatury 35–39°C, dodać przeciwutleniacz. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z substancją wypełniającą do otrzymania homogennej zawiesiny przez mieszanie z prędkością 500–800 obr./min. Nie zmieniając prędkości mieszania dodawać porcjami Aerosil 200. Mieszać do ochłodzenia. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 3

Formulacja O1-L-125

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 125 mg/ml, typ żel lipofilowy na bazie Labrafac Lipophile WL 1349

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	12,5 g
Substancja wypełniająca (Labrafac Lipophile WL 1349)	82,24 g
Substancja żelująca (Aerosil 200)	8,00 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,20 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Substancję wypełniającą podgrzać do temperatury 35–39°C, dodać przeciwutleniacz. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z substancją wypełniającą do otrzymania homogennej zawiesiny przez mieszanie z prędkością 500–800 obr./min. Nie zmieniając prędkości mieszania dodawać porcjami Aerosil 200. Mieszać do ochłodzenia. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 4

Formulacja O1-O-125

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 125 mg/ml, typ żel lipofilowy na bazie oliwy z oliwek

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	12,5 g
Substancja wypełniająca (olej z oliwek)	78,05 g
Substancja żelująca (Aerosil 200)	7,00 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,20 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Substancję wypełniającą podgrzać do temperatury 35–39°C, dodać przeciwutleniacz. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z substancją wypełniającą do otrzymania homogennej zawiesiny przez mieszanie z prędkością 500–800 obr./min. Nie zmieniając prędkości mieszania dodawać porcjami Aerosil 200. Mieszać do ochłodzenia. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 5

Formulacja O1-L-25

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 25 mg/ml, typ żel lipofilowy na bazie Labrafac Lipophile WL 1349

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	2,50 g
Substancja wypełniająca (Labrafac Lipophile WL 1349)	78,7 g
Substancja żelująca (Aerosil 200)	10,00 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,20 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Substancję wypełniającą podgrzać do temperatury 35–39°C, dodać przeciwutleniacz. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z substancją wypełniającą do otrzymania homogennej zawiesiny przez mieszanie z prędkością 500–800 obr./min. Nie zmieniając prędkości mieszania dodawać porcjami Aerosil 200. Mieszać do ochłodzenia. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 6**Formulacja O1-O-25**

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 25 mg/ml, typ żel lipofilowy na bazie oliwy z oliwek

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	2,50 g
Substancja wypełniająca (olej z oliwek)	83,70 g
Substancja żelująca (Aerosil 200)	8,60 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,20 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Substancję wypełniającą podgrzać do temperatury 35–39°C, dodać przeciwutleniacz. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z substancją wypełniającą do otrzymania homogennej zawiesiny przez mieszanie z prędkością 500–800 obr./min. Nie zmieniając prędkości mieszania dodawać porcjami Aerosil 200. Mieszać do ochłodzenia. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 7**Badania jakościowe postaci leku z amoksycyliną i kwasem klawulanowym**

Zadanie, stanowiące etap VI projektu, obejmowało badanie trwałości i stabilności amoksycyliny i kwasu klawulanowego w formułacjach według wynalazku w czasie 6 miesięcy, metodą przyspieszonego starzenia. Celem VI etapu badań jest wybór docelowej formy postaci farmaceutycznej na podstawie przeprowadzonego badania oraz na podstawie wcześniejszych wyników badań.

Przygotowanie postaci leków do badań trwałości

Postaci leku charakteryzujące się w poprzednich etapach badań dobrymi parametrami reologii i tekstury, zostały przygotowane w ilościach niezbędnych do przeprowadzenia badań trwałości i stabilności w czterech punktach czasowych sześciomiesięcznego okresu przechowywania:

- ex tempore (bezpośrednio po wytworzeniu i usieciowaniu postaci leku, tzn. po czasie nie mniejszym niż 24 godziny od wykonania leku),
- po 1 miesiącu od wytworzenia,
- po 3 miesiącach od wytworzenia,
- po 6 miesiącach czasu przechowywania.

Przygotowano 6 postaci leku: O1-L-25, O1-O-25, O1-L-125, O1-O-125, O1-L-250, O1-O-250.

Przechowywanie postaci leków w warunkach testu przyspieszonego starzenia

Sześć wytworzonych formułacji zostało zapakowanych w tuby dozujące (tubostrykawki). Następnie próbki formułacji zostały umieszczone w komorze badań cieplnych (komora klimatyczna typu KBK-100W, Wytwórnia Aparatury Medycznej „Wamed”, Warszawa). Zastosowane zostały standardowe warunki wilgotności i temperatury, wymagane do badań trwałości i stabilności leków przeznaczonych docelowo do przechowywania w lodówce (metoda przyspieszonego starzenia). Postaci leku przechowywano w temperaturze 25°C przy wilgotności 60%.

Badanie lepkości strukturalnej po wytworzeniu formułacji (ex tempore), po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania

Badania lepkości strukturalnej formułacji zostały wykonane bezpośrednio po wytworzeniu preparatów (ex tempore) oraz po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leków w warunkach przyspieszonego starzenia. Badanie zostało wykonane przy zastosowaniu reometru cyfrowego typu stożek-płytką (Reometr Brookfield CAP 2000+, Brookfield). Badania reologiczne formułacji wykonano na próbkach o wielkości 0,5 cm³ w temperaturze 25 ± 0,5°C. Wykonano po 6 powtórzeń pomiarów dla każdej formułacji. Krzywe lepkości wykonano w zakresie szybkości ścinania od 79,99 do 920 s⁻¹.

Badanie zmiany zawartości substancji leczniczej bezpośrednio po wytworzeniu preparatów (ex tempore) oraz po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania

Wykonane zostały badania oceny zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego bezpośrednio po wytworzeniu preparatów (ex tempore) oraz po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leków w warunkach przyspieszonego starzenia. Próbki do badań przygotowano w następujący sposób:

- Postaci leków dla kotów (kociąt) oraz psów (szczeniaków) o masie 1 kg, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 20 mg amoksycyliny i 5 mg kwasu klawulanowego: odważano 1 g postaci leku, rozpuszczano w 20 ml chloroformu i wytrząsano z 50 ml wody destylowanej w ciągu 10 min. Po tym czasie górną warstwę pobierano strzykawką i sączono przez sączek o wielkości porów 0,22 μm.
- Postaci leków dla kotów oraz psów o masie 10 kg, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 100 mg amoksycyliny i 25 mg kwasu klawulanowego: odważano 1 g postaci leku, rozpuszczano w 20 ml chloroformu i wytrząsano z 250 ml wody destylowanej w ciągu 10 min. Po tym czasie górną warstwę pobierano strzykawką i sączono przez sączek o wielkości porów 0,22 μm.
- Postaci leków dla psów o masie 20 kg, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 200 mg amoksycyliny i 50 mg kwasu klawulanowego: odważano 1 g postaci leku, rozpuszczano w 20 ml chloroformu i wytrząsano z 500 ml wody destylowanej w ciągu 10 min. Po tym czasie górną warstwę pobierano strzykawką i sączono przez sączek o wielkości porów 0,22 μm.

Ocenę zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w próbkach wytworzonych formułacji przeprowadzono metodą spektrofotometryczną po uwolnieniu substancji czynnych do medium akceptorowego (Spektrofotometr Nicolet Evolution, Spectro Lab). Absorbancję próbki badano przy długości fali 272 nm. Na podstawie przygotowanej wcześniej krzywej kalibracyjnej oznaczano stężenie amoksycyliny i kwasu klawulanowego w próbkach i wyznaczano współczynnik dawki w próbce jako procent wartości deklarowanej (Q). Następnie obliczono procent zmiany dawki w czasie (% zmiany).

Badanie skuteczności działania antybakteryjnego po wytworzeniu formułacji (ex tempore), oraz po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania

Wykonane zostały badania skuteczności działania antybakteryjnego przygotowanych formułacji ex tempore (bezpośrednio po jej wytworzeniu) i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leków w warunkach przyspieszonego starzenia. W badaniach wykorzystano 2 wzorcowe szczepy bakterii. Jeden gramujemny – *Escherichia coli* ATCC 25922 i drugi gram dodatni – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Oba szczepy pochodziły z amerykańskiej kolekcji drobnoustrojów (ATCC) i mieściły się w spektrum aktywności przeciwbakteryjnej amoksycyliny połączonej z kwasem klawulanowym – substancji czynnej w analizowanych formułacji leku. Mogą być one także potencjalnymi patogenami zwierząt hodowlanych i towarzyszących człowiekowi.

Krażki nasączone badanymi formułacjami przygotowano w sposób opisany poniżej. Badane formułację upłynniano w temperaturze 35°C. Następnie 20 μl formułacji przenoszono na powierzchnię jałowego krążka bibułowego (Oxoid) i umieszczano w lodówce na okres 30 minut celem zastygnięcia masy formułacji. Na powierzchni każdego krążka powstała w ten sposób cienka warstwa badanej formułacji.

Badanie skuteczności działania antybakteryjnego wykonano metodą dyfuzyjno-krążkową, która jest powszechnie wykorzystywana do oceny aktywności przeciwbakteryjnej preparatów zawierających substancje przeciwdrobnoustrojowe. Zawiesinę komórek szczepów wzorcowych o gęstości optycznej 0,5 wg skali McFarlanda posiewano na powierzchnię podłoża agarowego Mueller-Hinton (BD), na które następnie układano krążki nasączone badanymi formułacjami leku. Płytki z posiewami preinkubowano w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie inkubowano w warunkach tlenowych, w temperaturze 35°C przez 16–18 godzin. Ocenę aktywności działania przeciwbakteryjnego formułacji oceniano na podstawie powstałych stref zahamowania wzrostu wykorzystanych w badaniach wzorcowych szczepów bakterii. Dla każdego z czterech punktów czasowych sześciomiesięcznego okresu przechowywania badanie wykonano w trzech powtórzeniach. Opisując uzyskane wyniki badań posługiwano się wartościami średnimi.

Uzyskano następujące wyniki i wyciągnięto następujące wnioski z segmentu badań jakościowych postaci leku:

Postaci leku dla kotów (kociąt) oraz psów (szczeniaków) o masie 1 kg, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 20 mg amoksycyliny i 5 mg kwasu klawulanowego

Formulacja O1-L-25

We wszystkich czterech punktach pomiarowych badania (ex tempore, po 1, 3, 6 miesiącach przechowywania) formulacja O1-L-25 charakteryzuje się najwyższą lepkością. W badaniu ex tempore średnia lepkość tej formulacji uzyskana dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 1608,48 mPa·s, podczas gdy dla O1-O-25 uzyskano w tych samych warunkach badania wartość 1180,42 mPa·s. Po 6 miesięcznym czasie przechowywania przy tych samych szybkościach ścinania dla formulacji O1-L-25 uzyskano średnią wartość lepkości 1982 mPa·s, podczas gdy dla O1-O-25-1405,28 mPa·s. Należy podkreślić, że po 3 miesiącach przechowywania odnotowano gwałtowny wzrost lepkości formulacji O1-L-25. Przy niskich szybkościach ścinania z zakresu 79,99–320 s⁻¹ wartości lepkości znajdują się poza możliwościami pomiarowymi użytego reometru. Również po 6 miesiącach przechowywania postać leku O1-L-25 utrzymuje bardzo wysokie parametry lepkościowe przy niskich szybkościach ścinania. W zakresie szybkości ścinania od 79,99 do 200 s⁻¹ leżą one poza zakresem pomiarowym aparatu i są możliwe do zmierzenia dopiero przy szybkości ścinania 320 s⁻¹. Ponieważ formulacja O1-L-25 charakteryzuje się bardzo wysoką lepkością przy najniższych prędkościach ścinania, to przekłada się to na dość duże siły początkowe potrzebne do wyciśnięcia formulacji z tuby. Zjawisko to jest funkcją niewielkiej ilości substancji czynnych w formulacji (20 mg + 5 mg), które mają wpływ na upłynnianie preparatu, jak również dużej zawartości substancji pomocniczych, szczególnie Aerosilu 200, która przyczynia się do zwiększania lepkości strukturalnej. Należy również uwzględnić wzajemny możliwy wpływ Labrafacu Lipophile WL 1349 i Aerosilu tworzącego żel lipofilowy na ciągłe sieciowanie formulacji w czasie. Średnia lepkość zmierzona dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ w badaniu ex tempore wynosi 1608,45 mPa·s, po 1 miesiącu przechowywania – 1836,01 mPa·s, po 3 miesiącach – 2081,08 mPa·s, natomiast po 6 miesiącach – 1982,78 mPa·s. – tabela 1.

Tabela 1. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku O1-L-25 po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa·s]			
	ex tempore	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	2926,17	3286	3808	4015,17
560	1767,67	1953,67	2530,83	2354,17
680	1289,22	1685,67	1818,67	1566,67
800	1141	1303,18	1408,38	1263,74
920	918,17	951,55	839,53	714,17
wartość średnia	1608,45	1836,01	2081,08	1982,78

Średnie procentowe zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego mierzone w czterech punktach czasowych okresu przechowywania wskazują na trwałość amoksycyliny i kwasu klawulanowego w tej formulacji. Procent zmiany zawartości substancji leczniczej nie przekracza niskiej wartości 3,8% po 6 miesiącach przechowywania w komorze badań cieplnych. Również w przypadku formulacji O1-L-25 nie zaobserwowano zmian w charakterze widma UV i zmian maximum absorbancji (272 nm) w trakcie trwania testu przyspieszonego starzenia – tabela 2, Fig. 1.

Tabela 2. Średnie wartości stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-L-25 w czasie przechowywania.

O1-L-25	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	105,5011	101,6539	101,4614	108,5041
odchylenie	5,176563	7,204682	4,393208	3,321497
% zmiany		3,646643	3,829106	2,846424

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację O1-L-25 po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania postaci leku w warunkach przyspieszonego starzenia nie odbiegają od wielkości stref zahamowania powodowanych przez formułację w badaniach *ex tempore*. Uzyskane wyniki badań ewidentnie wskazują, że formułacja O1-L-25 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych.

Formułacja O1-O-25

Postać leku O1-O-25 wykazuje niższe parametry lepkości niż formułacja O1-L-25. Formułacja O1-O-25 łatwo wyciska się z tubostrzykawki, jest wygodna w aplikacji. W badaniach *ex tempore* średnia lepkość formułacji O1-O-25 uzyskana dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 1180,42 mPa·s, podczas gdy dla O1-L-25 uzyskano w tych samych warunkach wartość lepkości 1608,45 mPa·s. W badaniach *ex tempore* średnia lepkość formułacji O1-O-25 uzyskana dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 273,81 mPa·s, a lepkość O1-O-25 – 1180,42 mPa·s. Pomimo tak znacznej różnicy w wartościach lepkości, formułację O1-O-25 pod względem parametrów reologicznych można zakwalifikować do grupy preparatów farmaceutycznych o korzystnych właściwościach użytkowych. Z kolei nie jest korzystny wzrost lepkości tej formułacji w czasie przechowywania w stosunku do wartości początkowej (*ex tempore*), co jest widoczne szczególnie w badaniach po 3 miesiącach. W badaniach lepkości w warunkach *ex tempore* w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ lepkość O1-O-25 wynosi 1180,42 mPa·s. Po 1 miesiącu przechowywania lepkość w tych samych warunkach wynosi 1073,66 mPa·s., po 3 miesiącach przechowywania uzyskano wartość lepkości 1686,91 mPa·s., natomiast po 6 miesiącach – 1405,29 mPa·s.

Powyższe nie przekłada się w żadnym stopniu na właściwości użytkowe preparatu: w całym przedziale czasowym badania trwałości i stabilności (6 miesięcy) formułacja O1-O-25 łatwo wyciska się z dozownika – tabela 3.

Tabela 3. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku **O1-O-25** po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa·s]			
	<i>ex tempore</i>	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	1591,83	1672,33	2394,83	2363,5
560	1304,27	1238,5	1930,83	1684,33
680	1106,58	884,18	1634	1292,5
800	1032,18	847,33	1273,38	826,03
920	867,23	725,95	1201,5	860,08
wartość średnia	1180,42	1073,66	1686,91	1405,29

Średnia zawartość amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-O-25 w trakcie przechowywania zmienia się w stosunku do średniej wartości początkowej o ok. 5%, przy odchyleniach o wartości 9,9. Wynik badania zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w czasie przechowywania postaci leku O1-O-25 jest w pełni zadowalający i znajduje się na akceptowalnym poziomie trwałości i stabilności amoksycyliny i kwasu klawulanowego w tym preparacie farmaceutycznym – tabela 4, Fig. 2.

Tabela 4. Średnie wartości stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie **O1-O-25** w czasie przechowywania.

O1-O-25	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	97,42918	100,5863	97,94585	102,6844
odchylenie	8,231076	9,913293	2,478052	5,978542
% zmiany		3,240454	0,530308	5,393921

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formuację O1-O-25 po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania postaci leku w warunkach przyspieszonego starzenia nie odbiegają od wielkości stref zahamowania powodowanych przez formuację w badaniach *ex tempore*. Uzyskane wyniki badań ewidentnie wskazują, że formuacja O1-O-25 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych.

Omówienie wyników badania postaci leku dla kotów oraz psów o masie 10 kg, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 100 mg amoksyliny i 25 mg kwasu klawulanowego

Formuacja O1-L-125

Formuacja O1-L-125 posiada najwyższą lepkość w grupie preparatów, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 100 mg amoksyliny i 25 mg kwasu klawulanowego. W warunkach badania *ex tempore* średnia lepkość O1-L-125 uzyskana dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 1605,91 mPa·s. W tych samych warunkach badania lepkość lepkość formuacji O1-O-125 wynosi 1494,32 mPa·s. Lepkość formuacji O1-L-125 jest wysoka i osiąga wartości zbliżone do analogicznej do niej formuacji z mniejszą zawartością substancji leczniczych (O1-L-25). Podczas gdy w warunkach badania *ex tempore* dla formuacji O1-L-125 dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ uzyskano średnią wartość lepkości wynoszącą 1605,91 mPa·s. (tab. 9), to dla formuacji O1-L-25 w tych samych warunkach badania wartość ta wynosi 1608,48 mPa·s. Formuacja O1-L-25 posiada wyższe wartości lepkości niż O1-L-125 przy najniższych szybkościach ścinania użytych w trakcie eksperymentu. W badaniu po 6 miesiącach przechowywania średnia wartość lepkości O1-L-25 przy szybkości ścinania 79,99 s⁻¹ oraz 200 s⁻¹ jest bardzo wysoka, niemożliwa do zbadania przy użyciu stosowanego reometru ponieważ leży poza jego zakresem pomiarowym. Dla formuacji O1-L-125 lepkość wyznaczona po 6 miesiącach przechowywania przy szybkości ścinania 79,99 s⁻¹ jest również wysoka, ale możliwa do zmierzenia i wynosi ona 23628,33 mPa·s.

Przy kolejnej szybkości ścinania 200 s⁻¹ lepkość O1-L-125 wynosi 7531,17 mPa·s. W trakcie przechowywania wahania wartości lepkości nie przekraczają 10%, co wskazuje na stabilność reologiczną formuacji. W badaniach *ex tempore* dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ uzyskano średnią wartość lepkości formuacji O1-L-125 wynoszącą 1605,92 mPa·s. W tych samych warunkach badania po 1 miesiącu przechowywania lepkość tej formuacji wynosi 1487,65 mPa·s. Po 3 miesiącach uzyskano wartość 1624,58 m·Pa·s, natomiast po 6 miesiącach – 1443,83 mPa·s – tabela 5.

Tabela 5. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku **O1-L-125** po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa·s]			
	<i>ex tempore</i>	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	2904,33	2693,33	2990,5	2457,17
560	1760,5	1651,83	1779,5	1958
680	1294,1	1234,65	1159,25	1050,3
800	1222,9	967,65	1264,26	1038,54
920	847,72	890,8	929,4	715,12
wartość średnia	1605,91	1487,65	1624,58	1443,83

Zawartość amoksyliny i kwasu klawulanowego ulega nieznacznym wahaniom, lecz ich stabilność w formuacji jest wysoka. Zmiany zawartości amoksyliny i kwasu klawulanowego w trakcie przechowywania nie przekraczają 3,7% w stosunku do zawartości początkowej. Potwierdza to wysoką trwałość i stabilność amoksyliny i kwasu klawulanowego w trakcie przechowywania – tabela 6, Fig. 3.

Tabela 6. Średnie wartości stężenia amoksyliny i kwasu klawulanowego w preparacie **O1-L-125** w czasie przechowywania.

O1-L-125	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	101,3764	99,35212	105,1328	101,6626
odchylenie	2,607057	3,143093	1,167467	1,699422
% zmiany		1,996795	3,705388	0,282349

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację O1-L-25 po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania postaci leku w warunkach przyspieszonego starzenia nie odbiegają od wielkości stref zahamowania powodowanych przez formułację w badaniach *ex tempore*. Uzyskane wyniki badań ewidentnie wskazują, że formułacja O1-L-25 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych.

Formułacja O1-O-125

Lepkość preparatu O1-O-125 w warunkach badania *ex tempore* jest niższa od lepkości O1-L-125. Dla formułacji O1-O-125 dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ uzyskano średnią wartość lepkości wynoszącą 1494,32 mPa·s. W tych samych warunkach badania dla formułacji O1-L-125 uzyskano wartość 1605 mPa·s. W całym 6-miesięcznym okresie przechowywania preparatów farmaceutycznych wyznaczone wartości lepkości formułacji O1-O-125 w czterech punktach czasowych badania wynoszą kolejno: 1494,32 mPa·s, 1461,64 mPa·s, 1739,52 mPa·s oraz 1395,93 mPa·s. Dla formułacji O1-L-125 uzyskano w tych samych warunkach wartości: 1605,91 mPa·s, 1487,65 mPa·s, 1624,58 mPa·s oraz 1443,83 mPa·s. Choć różnice lepkości obydwu formułacji kształtują się na zbliżonym poziomie, O1-O-125 charakteryzuje się korzystnymi parametrami reologicznymi: dobrze wyciska się z tubostrzykawki i dobrze się aplikuje. Przyczyna tego faktu wiąże się z zachowaniem próbek preparatów przy niskich szybkościach ścinania. Przy szybkości ścinania 79,99 s⁻¹, która jest pierwszą szybkością zastosowaną w eksperymencie, lepkość O1-L-125 w warunkach *ex tempore* wynosi 26788,33 mPa·s, po 1 miesiącu przechowywania – 29480 mPa·s, po trzech miesiącach – poza możliwościami pomiarowymi aparatu i po 6 miesiącach – 23628,33 mPa·s. Dla formułacji O1-O-125 uzyskano dużo niższe wartości przy szybkości ścinania 79,99 s⁻¹: w badaniach *ex tempore* uzyskano wartość 10009,83 mPa·s, po 1 miesiącu przechowywania – 11941,67 mPa·s, po 3 miesiącach – 11165 mPa·s i po 6 miesiącach – 11622,86 mPa·s. Te różnice lepkości wskazują na zróżnicowanie granicy płynięcia, rozumianej jako wartość naprężenia ścinającego, przy której preparat przestaje być ciałem stałym i zaczyna płynąć. Formułacja O1-O-125 charakteryzuje się dużo niższymi wartościami granicy płynięcia, która umożliwia rozpylanie się formułacji i łatwość aplikacji. Jak już wcześniej wykazano, zmiany lepkości formułacji O1-O-125 w trakcie przechowywania nie mają charakteru tendencji, a jedynie ulegają wahaniom, nie mającym wpływu na właściwości aplikacyjne – tabela 7.

Tabela 7. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku **O1-O-125** po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa·s]			
	<i>ex tempore</i>	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	1838	1977,83	2120,33	1875,29
560	1505,67	1587	1735,83	1483,57
680	1326,55	1362,5	1597,83	1286,57
800	1419,43	1173,93	1620,1	1230,37
920	1381,93	1206,92	1623,5	1103,83
wartość średnia	1494,32	1461,64	1739,52	1395,93

Zmiany zawartości amoksyliny i kwasu klawulanowego w trakcie przechowywania formułacji O1-O-125 nie przekraczają 2,7% w stosunku do zawartości początkowej. Świadczy to o wysokiej trwałości i stabilności amoksyliny i kwasu klawulanowego w trakcie przechowywania – tabela 8, Fig. 4.

Tabela 8. Średnie wartości stężenia amoksyliny i kwasu klawulanowego w preparacie **O1-O-125** w czasie przechowywania.

O1-O-125	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	98,41666	97,39364	98,6695	100,6668
odchylenie	6,97662	4,140829	3,918888	5,08888
% zmiany		1,039474	2,670152	0,70001

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację O1-O-125 po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania postaci leku w warunkach przyspieszonego starzenia nie odbiegają od wielkości stref zahamowania powodowanych przez formułację w badaniach *ex tempore*. Uzyskane wyniki badań ewidentnie wskazują, że formułacja O1-O-125 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych – Fig. 5 i Fig. 6.

Omówienie wyników badania postaci leku dla psów o masie 20 kg, dla których dawka lecznicza o wielkości 1 cm³ zawiera 200 mg amoksycyliny i 50 mg kwasu klawulanowego

Formułacja O1-L-250

Podobnie, jak w przypadku poprzednich dawek amoksycyliny i kwasu klawulanowego, preparat posiada najwyższą lepkość. Dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ w badaniu *ex tempore* uzyskano dla formułacji O1-L-250 średnią wartość lepkości wynoszącą 1885,67 mPa·s. W tych samych warunkach badania lepkość O1-L-250 wynosi 1282,07 mPa·s. W punktach pomiarowych czasu przechowywania odnotowano duże wahania wartości lepkości strukturalnej, świadczące o niestabilności reologicznej postaci leku O1-L-250. W badaniu preparatu po jego wytworzeniu i usieciowaniu, średnią lepkość w przyjętym przedziale szybkości ścinania oszacowano na 1885,67 mPa·s. Po 1 miesiącu wartość lepkości wynosiła 1313,01 mPa·s, po 3 miesiącach – 1283,42 mPa·s, a po 6 miesiącach – 1682,38 mPa·s – tabela 9.

Tabela 9. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku O1-L-250 po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa·s]			
	<i>ex tempore</i>	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	2950	2225,17	1694,17	2181
560	2088,5	1435,18	1624,55	2319,17
680	1653,67	1008	1583,04	1377,33
800	1394,17	924,02	743,6	1426
920	1342	972,68	771,73	1108,4
wartość średnia	1885,67	1313,01	1283,42	1682,38

Procent zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-L-250 jest niewielki i w tym przypadku nie przekracza 3,71%, co świadczy o trwałości i stabilności w zakresie średniej zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego. Odchylenie standardowe uzyskane przy pomiarze zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w O1-L-250 pozwala przewidywać lepszą homogenność formułacji O1-L-250 – tabela 10, Fig. 7.

Tabela 10. Średnie wartości stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie O1-L-250 w czasie przechowywania.

O1-L-250	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	101,5811	102,8583	104,2403	105,3459
odchylenie	6,081002	1,154122	4,262143	1,836692
% zmiany		1,257369	2,61782	3,70618

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację O1-L-250 po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania postaci leku w warunkach przyspieszonego starzenia nie odbiegają od wielkości stref zahamowania powodowanych przez formułację w badaniach *ex tempore*. Uzyskane wyniki badań ewidentnie wskazują, że formułacja O1-L-250 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych.

Formulacja O1-O-250

Lepkość O1-O-250 przyjmuje średnie wartości w grupie formulacji z najwyższą zawartością amoksyliny i kwasu klawulanowego. W badaniu *ex tempore* średnia lepkość formulacji O1-O-250 w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 1282,07 mPa·s. W tych samych warunkach badania dla formulacji O1-L-250 uzyskano wartość 1885,67 mPa·s. Postać leku O1-O-250 charakteryzuje się wysoką stabilnością reologiczną. Zmiany lepkości w punktach czasowych procesu przechowywania nie przekraczają 10%. Gdy średnia lepkość O1-O-250 w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ w warunkach *ex tempore* wynosi 1282,07 mPa·s, to po 1 miesiącu przechowywania uzyskano wartość – 1149,83 mPa·s, po 3 miesiącach – 1328,13 mPa·s, a po 6 miesiącach – 1139,33 mPa·s. Preparat O1-O-250 jest wygodny w aplikacji, parametry reologiczne ułatwiają jego dozowanie z tubystrzykawką – tabela 11.

Tabela 11. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku **O1-O-250** po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa·s]			
	<i>ex tempore</i>	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	1493,33	1317	1686,5	1475,17
560	1284,12	1153,2	1616,67	1207,48
680	1174,13	1092,47	1244,9	1047,03
800	1117,65	1075,38	1253,64	983,33
920	1341,13	1111,08	838,93	983,62
wartość średnia	1282,07	1149,83	1328,13	1139,33

Procent zmiany stężenia amoksyliny i kwasu klawulanowego w czasie przechowywania formulacji O1-O-250 jest znikomy i nie przekracza 2,4%, co świadczy o wysokiej stabilności amoksyliny i kwasu klawulanowego w postaci leku w czasie – tabela 12, Fig. 8.

Tabela 12. Średnie wartości stężenia amoksyliny i kwasu klawulanowego w preparacie **O1-O-250** w czasie przechowywania.

O1-O-250	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	99,82083	97,62365	99,98624	102,2127
odchylenie	5,669471	5,429303	2,009397	4,549685
% zmiany		2,201123	0,165712	2,3962

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formulację O1-O-250 po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania postaci leku w warunkach przyspieszonego starzenia nie odbiegają od wielkości stref zahamowania powodowanych przez formulację w badaniach *ex tempore*. Uzyskane wyniki badań ewidentnie wskazują, że formulacja O1-O-250 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych – Fig. 9 i Fig. 10.

Zastrzeżenia patentowe

1. Niewodna kompozycja farmaceutyczna w postaci zawiesiny do podawania doustnego zawierająca antybiotyki β-laktamowy, inhibitor β-laktamaz, substancję wypełniającą, substancję żelującą, przeciwutleniacz i substancję poprawiającą smak, przy czym substancja wypełniająca jest wybrana z grupy składającej się z triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 i oleju oliwkowego, a substancją żelującą jest koloidalny dwutlenek krzemu, **znamienna tym**, że jest

- w postaci zawiesiny o charakterze żelu lipofilowego otrzymanej w wyniku wzmieszania substancji żelującej do wcześniej przygotowanej mieszanki antybiotyku β -laktamowego, inhibitora β -laktamaz, substancji wypełniającej, przeciwutleniacza i substancji poprawiającej smak.
2. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 1, **znamienna tym**, że antybiotyk β -laktamowy wybrany jest z grupy składającej się z amoksycyliny, benzylopenicyliny, fenoksymetylopenicyliny, oksacyliny, kloksacyliny, dikloksacyliny, flukloksacyliny, ampicyliny, piwampicyliny, tikarcyliny, karbenicyliny, azlocyliny, mezlocyliny, piperacyliny, apalcyliny, mecylinamu, piwmecylinamu, cefadroksylu, cefalorydyny, cefazoliny, cefradyny, cefaglicyny, cefaleksyny, cefalotyny, cefapiryny, cefacetrylu, cefatrilu, cefuroksymu, cefamandolu, cefakloru, cefatryzyny, cefonicidu, ceforemidu, cefotiamu, cefprozilu, cefotaksymu, ceftriaksonu, cefoperazonu, ceftyzoksymu, cefsulodyny, cefmenoksymu, cefpiramidu, ceftazydymu, cefpiromu, cefepimu, ceftanu, cefmetazolu, cefoksytyny, cefotetanu, imipenemu, aztreonamu i ich mieszanin oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli i wodzianów, natomiast inhibitor β -laktamaz wybrany jest z grupy składającej się z kwasu klawulanowego, sulbaktamu, tazobaktamu, awibaktamu, waborbaktamu, relebaktamu oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.
 3. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 1 albo 2, **znamienna tym**, że zawiera antybiotyk β -laktamowy oraz inhibitor β -laktamaz w ilości 2–25% wagowych, triglicerydy kwasów tłuszczowych C8 i C10 albo olej oliwkowy w ilości 70–89% wagowych oraz krzemionkę koloidalną w ilości 3–12% wagowych.
 4. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z zastrzeżeń 1–3, **znamienna tym**, że stosunek antybiotyku β -laktamowego do inhibitora β -laktamaz wynosi od 2:1 do 14:1 w/w.
 5. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 5, **znamienna tym**, że stosunek antybiotyku β -laktamowego do inhibitora β -laktamaz wynosi 4:1 w/w.
 6. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z zastrzeżeń 1–5, **znamienna tym**, że antybiotykiem β -laktamowym jest amoksycylina a inhibitorem β -laktamaz jest kwas klawulanowy.
 7. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z zastrzeżeń 1–6, **znamienna tym**, że przeciwutleniaczem jest alfa-tokoferol.
 8. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z zastrzeżeń 1–7, **znamienna tym**, że jest stabilna przez 6 miesięcy w temperaturze 25°C.
 9. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z zastrzeżeń 1–8, **znamienna tym**, że jest w tubostrzykawce.
 10. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z zastrzeżeń 1–9, **znamienna tym**, że jest przeznaczona dla ssaków i gadów.
 11. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 10, **znamienna tym**, że ssakiem jest człowiek.
 12. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 10, **znamienna tym**, że ssakiem jest kot, pies, naczelne (np. lemury, kapucynki, gibony, szympansy, goryle), dwuprzodozębowce (np. latopałanka, koala, kangur), parzystokopytne (np. kozy, owce, wielbłądy, świnie, krowy, alpaki, lamy), nieparzystokopytne (np. konie, kucyki, tapiry, zebry), gryzonie (np. myszy, szczury, szynszyle, chomiki, kawia domowa, myszokoczki), jeżokształtne (np. jeże), zajęczaki (np. królik), drapieżne (tygrysy, pumy, pantery).
 13. Sposób wytwarzania kompozycji farmaceutycznej określonej w zastrzeżeniach 1–12, **znamienny tym**, że obejmuje etapy:
 - a) antybiotyk β -laktamowy oraz inhibitor β -laktamaz miesza się z substancją poprawiającą smak;
 - b) substancję wypełniającą podgrzewa się i dodaje przeciwutleniacz;
 - c) produkty uzyskane w etapie a) i b) miesza się do otrzymania homogennej zawiesiny;
 - d) do produktu uzyskanego w etapie c) dodaje się porcjami substancję żelującą i miesza do ochłodzenia.
 14. Sposób według zastrzeżenia 13, **znamienny tym**, że temperatura podgrzewania w etapie b) wynosi 35–39°C.
 15. Sposób według zastrzeżenia 13 albo 14, **znamienny tym**, że mieszanie w etapie c) i d) przeprowadza się z prędkością 500–800 obr./min.
 16. Kompozycja farmaceutyczna określona w zastrzeżeniach 1–12 do zastosowania w leczeniu chorób bakteryjnych.

Rysunki

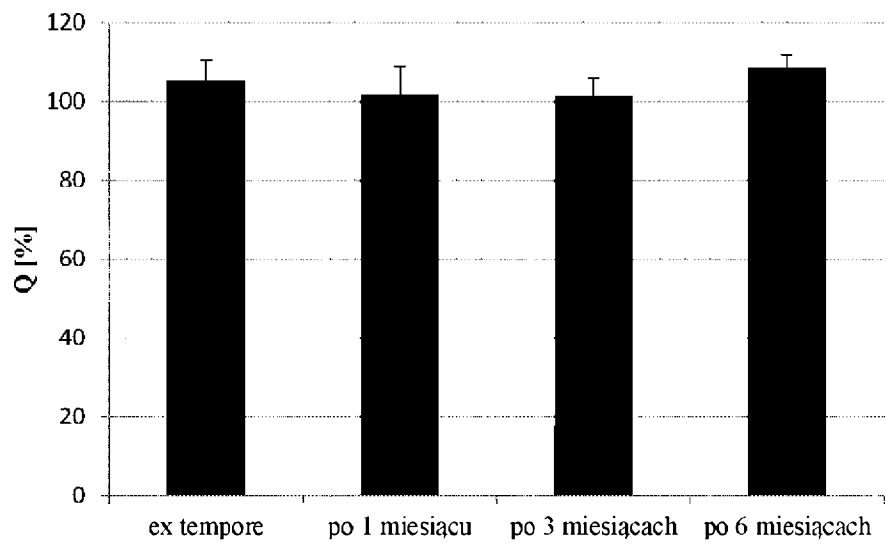


Fig. 1

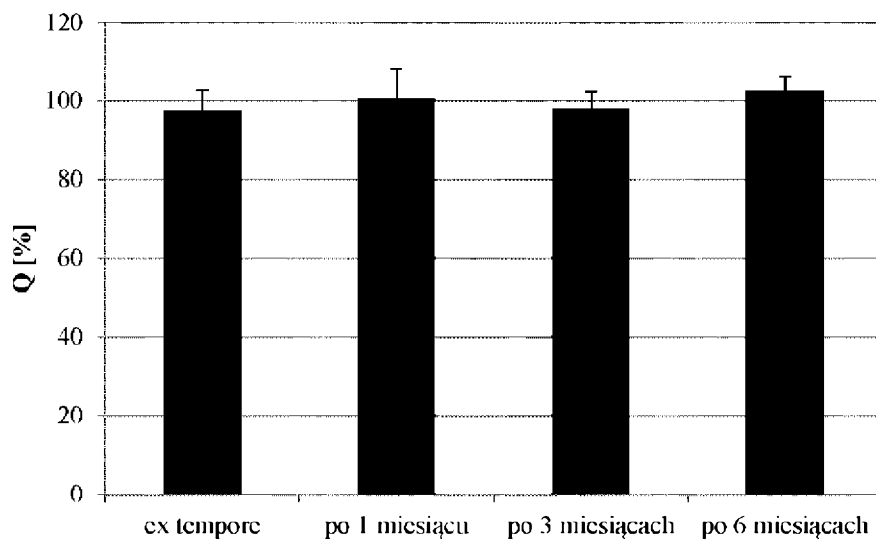


Fig. 2

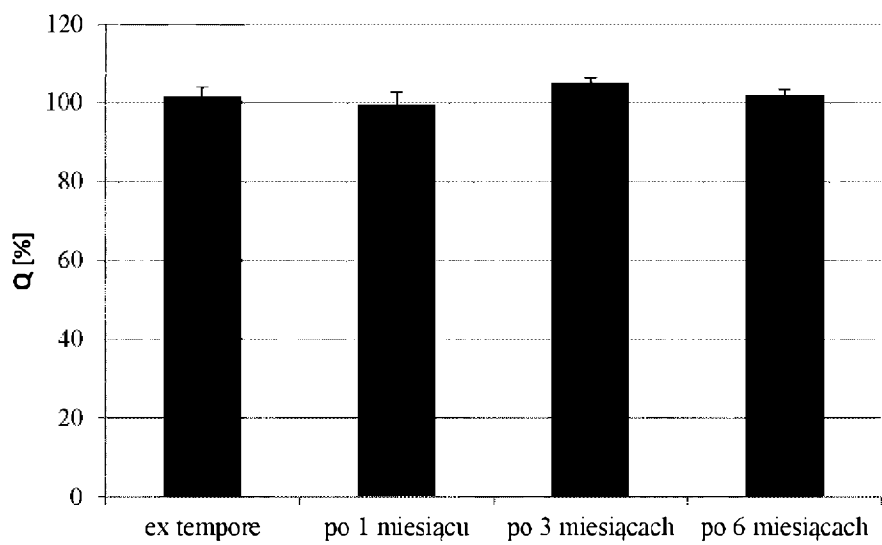


Fig. 3

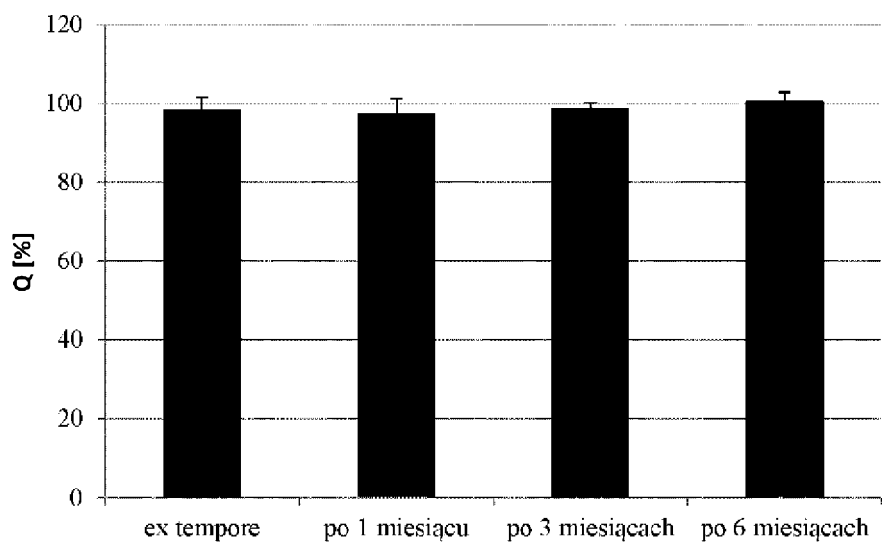


Fig. 4

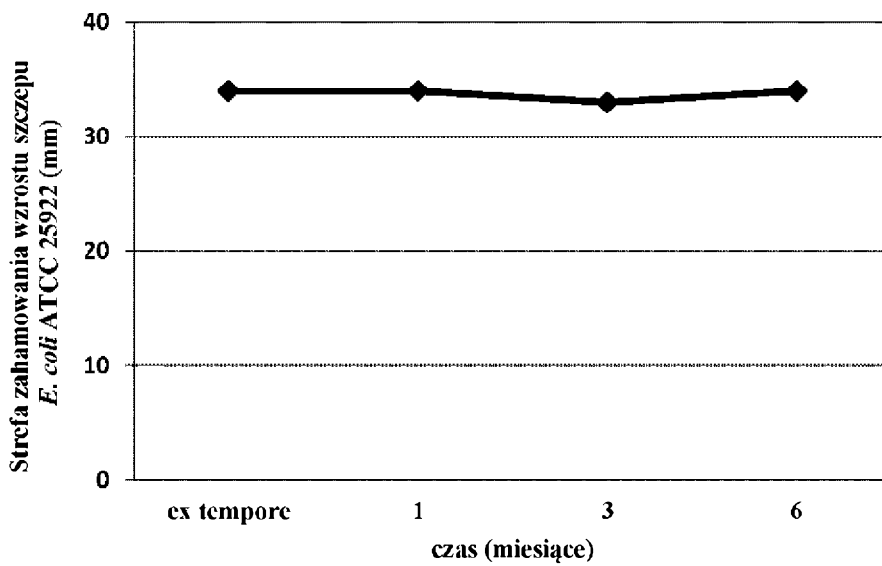


Fig. 5

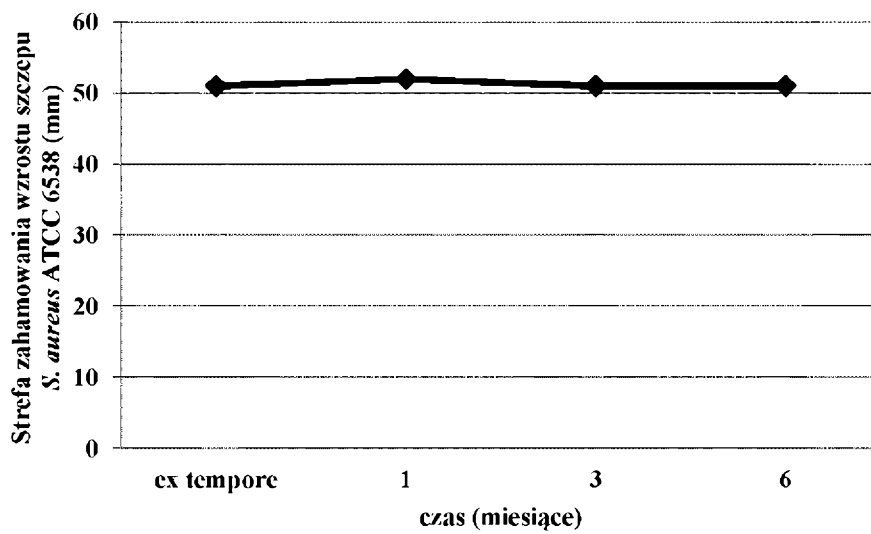


Fig. 6

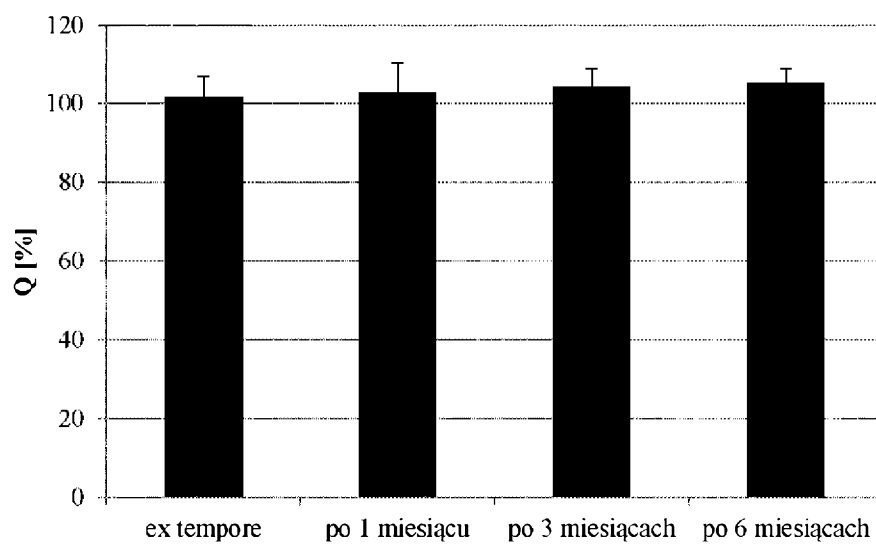


Fig. 7

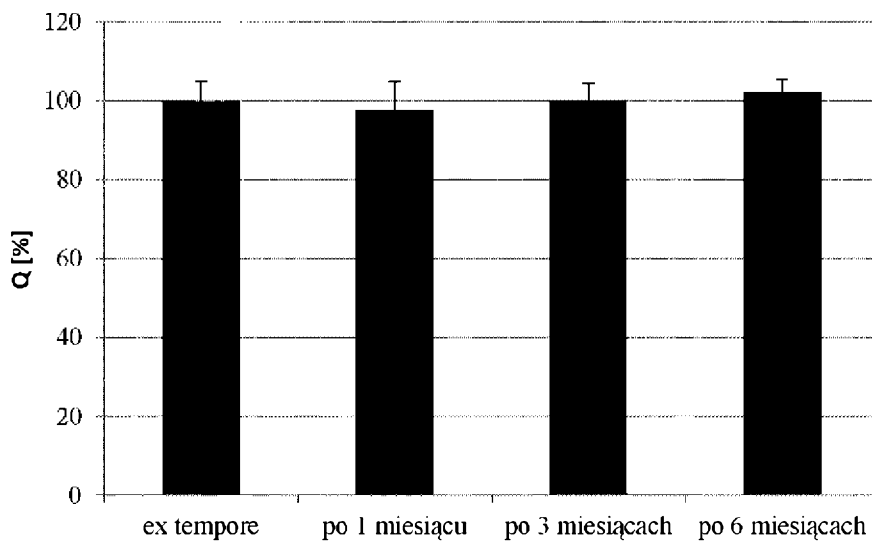


Fig. 8

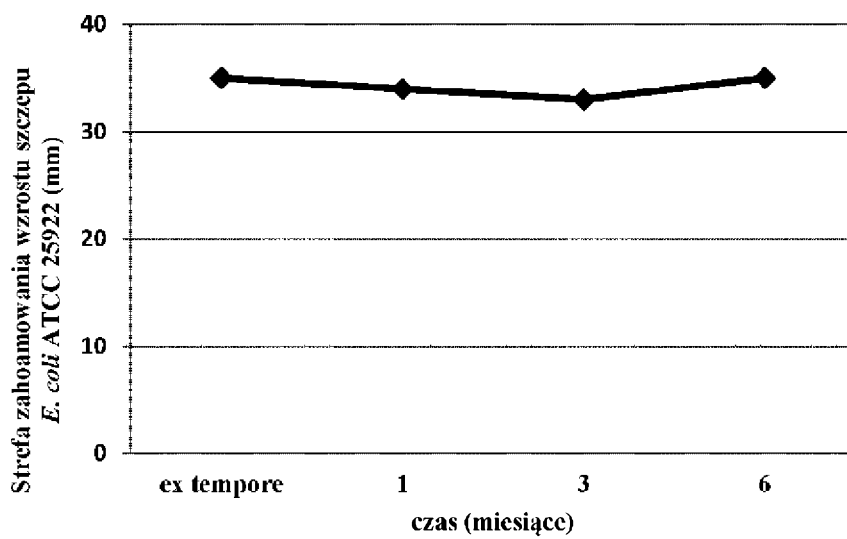


Fig. 9

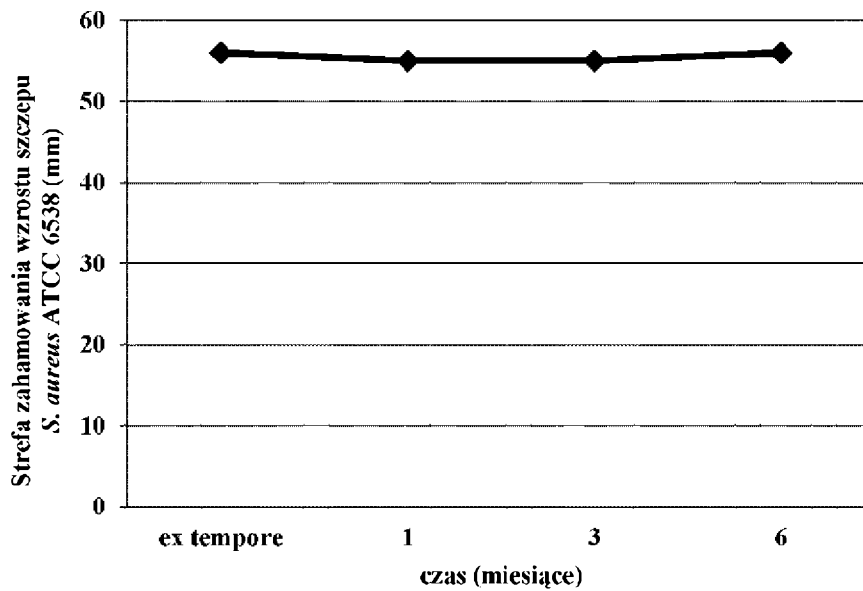


Fig. 10

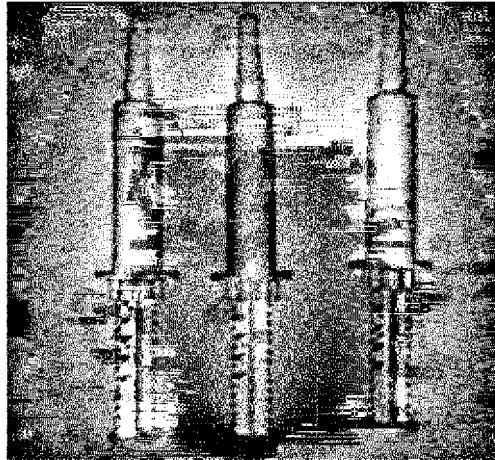


Fig. 11