

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 244822 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **436634**

(22) Data zgłoszenia: **2021.01.11**

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

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.03.11 WUP 11/2024**

(51) MKP:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(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 244822 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 mieszaninę triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 oraz mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18 np. Labrafac Lipophile WL1349 oraz Gelucire 43/01. Labrafac Lipophile LW 1349 jest specyficznym płynnym tłuszczem – łatwo wchłaniany, łatwo metabolizowany, jest dobrym biologicznie obojętnym źródłem energii. 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, przeciwutleniacz i substancję poprawiającą smak, charakteryzująca się tym, że substancją wypełniającą jest mieszanina triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 oraz mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18.

Korzystnie 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.

Korzystnie kompozycja farmaceutyczna zawiera antybiotyk β -laktamowy oraz inhibitor β -laktamaz w ilości 2–25% wagowych oraz mieszaninę triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 oraz mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18 w ilości 74–97% 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 stosunek triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 do mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18 w mieszaninie wynosi 0,75:0,25 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), 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).

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) mono-, di- i triglicerydy kwasów tłuszczowych C8-C18 podgrzewa się do stopienia, a następnie lekko ochładza; c) stopioną masę uzyskaną w etapie b) miesza się z triglicerydami kwasów tłuszczowych C8 i C10 i dodaje przeciwutleniacz; d) produkty uzyskane w etapie a) i c) miesza się do otrzymania homogennej zawiesiny.

Korzystnie temperatura podgrzewania w etapie b) nie przekracza 60°C.

Korzystnie mieszanie w etapie d) przeprowadza się z prędkością 700–800 obr./min.

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 LH-25 w czasie przechowywania.
- Fig. 2 przedstawia porównanie stref zahamowania wzrostu szczepu *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację LH-25 w badaniach *ex tempore* i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leku w warunkach przyspieszonego starzenia.
- Fig. 3 przedstawia porównanie stref zahamowania wzrostu szczepu *S. aureus* ATCC 6538 powodowanych przez formułację LH-25 w badaniach *ex tempore* i po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania leku w warunkach przyspieszonego starzenia.
- Fig. 4 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie LH-125 w czasie przechowywania.
- Fig. 5 przedstawia zmiany zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie LH-250 w czasie przechowywania.
- Fig. 6 przedstawia tubostrzykawkę z formułacjami według wynalazku.

Przykłady wykonania**Przykład 1****Formulacja LH-250**

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 250 mg/ml, typ mieszaniny trój glicerydów

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	25,00 g
Substancja wypełniająca (mieszanina trój glicerydów*)	77,00 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,077 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

*mieszanina trójglicerydów zawiera Labrafac Lipophile WL1349 oraz Gelucire 43/01 pellets w relacji ilościowej 0,75:0,25 w/w

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Gelucire 43/01 pellets ogrzać do stopienia, nie przekraczając temperatury 60°C. Po lekkim wystudzeniu Gelucire 43/01 pellets, stopioną masę wymieszać z substancją Labrafac Lipophile WL 1349. Do mieszaniny dodać przeciwutleniacz otrzymując bazę preparatu. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z bazą (prędkość mieszania 700–800 obr./min.) do otrzymania homogennej zawiesiny. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 2**Formulacja LH-125**

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 125 mg/ml, typ mieszaniny trój glicerydów

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	12,5 g
Substancja wypełniająca (mieszanina trójglicerydów*)	83,30 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,083 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

*mieszanina trójglicerydów zawiera Labrafac Lipophile WL1349 oraz Gelucire 43/01 pellets w relacji ilościowej 0,75:0,25 w/w

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Gelucire 43/01 pellets ogrzać do stopienia, nie przekraczając temperatury 60°C. Po lekkim wystudzeniu Gelucire 43/01 pellets, stopioną masę wymieszać z substancją Labrafac Lipophile WL 1349. Do mieszaniny dodać przeciwutleniacz otrzymując bazę preparatu. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z bazą (prędkość mieszania 700–800 obr./min.) do otrzymania homogennej zawiesiny. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 3

Formulacja LH-25

Przygotowanie preparatów z amoksycyliną i kwasem klawulanowym dla psów i kotów w dawce 25 mg/ml, typ mieszaniny trójglicerydów

Receptura na 100 ml preparatu:

Mieszanina amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 w/w	2,50 g
Substancja wypełniająca (mieszanina trójglicerydów*)	83,30 g
Przeciwutleniacz (α -Tokoferol)	0,09 g
Corrigens (substancja poprawiająca smak)	0,05 g

*mieszanina trójglicerydów zawiera Labrafac Lipophile WL1349 oraz Gelucire 43/01 pellets w relacji ilościowej 0,75:0,25 w/w

Sposób wykonania:

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wymieszać z corrigensem. Gelucire 43/01 pellets ogrzać do stopienia, nie przekraczając temperatury 60°C. Po lekkim wystudzeniu Gelucire 43/01 pellets, stopioną masę wymieszać z substancją Labrafac Lipophile WL 1349. Do mieszaniny dodać przeciwutleniacz otrzymując bazę preparatu. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z corrigensem zmieszać z bazą (prędkość mieszania 700–800 obr./min.) do otrzymania homogennej zawiesiny. Następnie wyfasować odpowiednie porcje do opakowania jednostkowego i zabezpieczyć folią zewnętrzną. Przechowywać w lodówce.

Przykład 4

Badania jakościowe postaci leku z amoksycyliną i kwasem klawulanowym

Zadanie, stanowiące etap VI projektu, obejmowało badanie trwałości i stabilności amoksycyliny i kwasu klawulanowego w formulacjach 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 3 postaci leku: LH-25, LH-125, LH-250

Przechowywanie postaci leków w warunkach testu przyspieszonego starzenia

Trzy wytworzone formulacje zostały zapakowane w tuby dozujące (tubostrykawki). Następnie próbki formulacji 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 formulacji (ex tempore), po 1, 3 i 6 miesiącach przechowywania

Badania lepkości strukturalnej formulacji 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-płytki (Reometr Brookfield CAP 2000+, Brookfield). Badania reologiczne formulacji wykonano na próbkach o wielkości 0,5 cm³ w temperaturze 25 ± 0,5°C. Wykonano po 6 powtórzeń pomiarów dla każdej formulacji. 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 sączonek 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 sączonek 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 sączonek 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 Nicol et 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 gramododatni – *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 formułacje 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 LH-25

Formulacja LH-25 cechuje się nie tylko najniższą lepkością, co ułatwia dozowanie i aplikację, ale również najwyższą stabilnością fizykochemiczną. Średnia lepkość formulacji LH-25 zmierzona dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 273,81 mPa·s. Charakterystyczne wahania lepkości w trakcie 6-miesięcznego okresu przechowywania są dla formulacji LH-25 nieznaczne. Po 6 miesiącach przechowywania średnia lepkość tej formulacji wyznaczona dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 373,93 mPa·s i w zasadzie nie różni się ona od wyniku uzyskanego w badaniu ex tempore, który wynosi 273,81 mPa·s – tabela 1.

Tabela 1. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku LH-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	392,93	309,62	302,03	305,51
560	305,77	324,35	254,4	284
680	253,03	267,73	226,07	263,07
800	224,43	326,57	206,22	257,99
920	192,88	127,22	164,82	259,1
wartość średnia	273,81	271,10	230,71	273,93

Badanie zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w formulacji LH-25 w trakcie 6-miesięcznego okresu przechowywania wskazuje na nieznaczny wzrost średniej zawartości substancji leczniczej, przy czym procent zmiany nie przekracza niskiej wartości 3,8% po 6 miesiącach przechowywania w warunkach testu przyspieszonego starzenia. Przy wartościach odchyłeń standardowych do 13% stanowi to podstawę do wyciągnięcia wniosku na temat stabilności amoksycyliny i kwasu klawulanowego w formulacji i tym samym o jej trwałości. Potwierdzeniem powyższego jest również brak obserwowanych zmian w charakterze widma UV i niezmiennione w trakcie przechowywania maximum absorbancji wynoszące 272 nm – tabela 2, Fig. 1.

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

LH-25	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	104,2817	100,4223	105,9648	108,2404
odchylenie	5,550996	13,00558	8,665885	9,337481
% zmiany		3,700924	1,613968	3,796126

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formulację LH-25 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 LH-25 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych – Fig. 2 i Fig. 3.

Omówienie wyników badania postaci leku 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

Formulacja LH-125

W badaniach ex tempore średnia lepkość LH-125 uzyskana dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi 509,45 mPa·s. W trakcie przechowywania formulacji obserwowano spadek jej średniej wartości lepkości, nie wpływający na stabilność fizykochemiczną preparatu i jego właściwości

aplikacyjne. W porównaniu ze średnią lepkością formułacji, wynoszącą w warunkach badania ex tempore 509,45 mPa·s, po 6-miesięcznym okresie przechowywania uzyskano wartość lepkości, wynoszącą 415,68 mPa·s – tabela 3.

Tabela 3. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku LH-125 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	641,05	495,22	521,73	503,75
560	526,75	403,23	449,35	432,98
680	480,37	371,9	395,78	385,98
800	478,06	345,78	361,93	408,83
920	421,02	312,45	344,15	346,88
wartość średnia	509,45	385,72	414,59	415,68

Zawartość amoksycyliny i kwasu klawulanowego po 6-miesięcznym okresie przechowywania zmienia się w stosunku do wartości początkowych o ok. 5,9%. Zmiana średniej wartości zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego wykazuje charakter linowy wzrastający w czasie. Wynik badania zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w czasie przechowywania postaci leku LH-125 znajduje się na akceptowalnym poziomie trwałości i stabilności amoksycyliny i kwasu klawulanowego w tym preparacie farmaceutycznym – tabela 4, Fig. 4.

Tabela 4. Średnie wartości stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie LH-125 w czasie przechowywania

LH-125	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	98,03865	98,10272	100,1786	103,7812
odchylenie	10,76899	5,384957	9,584524	3,246064
% zmiany		0,065356	2,182787	5,857387

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację LH-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 LH-125 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych.

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 LH-250

Średnia lepkość LH-250 dla zakresu szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹ wynosi w warunkach badania ex tempore 635,11 mPa·s. Zmiany lepkości w czasie są widoczne i przekraczają 10% wartości w trakcie 6-miesięcznego okresu przechowywania. Gdy średnia lepkość po wytworzeniu i usieciowaniu preparatu wynosi 635,11 mPa·s, to po 1 miesiącu spada ona do wartości 530,05 mPa·s, po 3 miesiącach wynosi 570,59 mPa·s, a po 6 miesiącach – 541,14 mPa·s. Udowodniona pomiarowo niestabilność reologiczna nie ma wpływu na utrudnienia aplikacji. Preparat łatwo się wyciska i dozuje – tabela 5.

Tabela 5. Porównanie średnich wartości lepkości postaci leku **LH-250** po różnym czasie przechowywania uzyskanych w zakresie szybkości ścinania od 440 do 920 s⁻¹.

Szybkość ścianania [s ⁻¹]	Lepkość [mPa s]			
	ex tempore	po 1 miesiącu	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach
440	799,2	653,35	681,75	679,9
560	677,05	543,87	587,02	550,68
680	607,8	503,17	548,98	510,97
800	559,85	480,7	537,48	482,78
920	531,65	469,17	497,7	481,37
wartość średnia	635,11	530,05	570,59	541,14

Zmiany średniej zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego w czasie przechowywania są niewielkie, nie przekraczają 4%. W przypadku preparatu LH-250 należy podkreślić wysokie wartości odchylenia standardowego, (nawet 12,39), co może świadczyć o niehomogenności preparatu. Powyższe może zostać zniwelowane w warunkach półtechnicznych i produkcyjnych w czasie optymalizacji procesu mieszania – tabela 6, Fig. 5.

Tabela 6. Średnie wartości stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w preparacie **LH-250** w czasie przechowywania.

LH-250	Ex tempore	Po 1 miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Q średnie	94,39253	98,10828	94,84969	96,47041
odchylenie	12,39318	0,266378	10,05083	7,308896
% zmiany		3,936492	0,484321	2,201315

Wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów wzorcowych – *S. aureus* ATCC 6538 i *E. coli* ATCC 25922 powodowanych przez formułację LH-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 LH-250 poddana testowi przyspieszonego starzenia nie traci swoich właściwości przeciwbakteryjnych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Niewodna kompozycja farmaceutyczna w postaci zawiesiny do podawania doustnego zawierająca antybiotyk β -laktamowy, inhibitor β -laktamaz, substancję wypełniającą, przeciwutleniacz i substancję poprawiającą smak, **znamienna tym**, że substancją wypełniającą jest mieszanina triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 oraz mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18.
2. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 1, **znamienna tym**, że 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, mecylinamu, piwmecylinamu, cefadroksylu, cefalorydyny, cefazolinu, 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 wodnianów, 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 oraz mieszaninę triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 oraz mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18 w ilości 74–97% wagowych.
 4. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **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 4, **znamienna tym**, że stosunek antybiotyku β -laktamowego do inhibitora β -laktamaz wynosi 4:1 w/w.
 6. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że stosunek triglicerydów kwasów tłuszczowych C8 i C10 do mono-, di- i triglicerydów kwasów tłuszczowych C8-C18 w mieszaninie wynosi 0,75:0,25 w/w.
 7. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że antybiotykiem β -laktamowym jest amoksycyliną a inhibitorem β -laktamaz jest kwas klawulanowy.
 8. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że przeciwutleniaczem jest alfa-tokoferol.
 9. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że jest stabilna przez 6 miesięcy w temperaturze 25°C.
 10. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że jest w tubostrzykawce.
 11. Kompozycja farmaceutyczna według jednego z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że jest przeznaczona dla ssaków i gadów.
 12. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 11, **znamienna tym**, że ssakiem jest człowiek.
 13. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 11, **znamienna tym**, że ssakiem jest kot, pies, naczelne (np. lemury, kapucynki, gibony, szympany, 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).
 14. Sposób wytwarzania kompozycji farmaceutycznej określonej w zastrzeżeniach 1–13, **znamienny tym**, że obejmuje etapy:
 - a) antybiotyk β -laktamowy oraz inhibitor β -laktamaz miesza się z substancją poprawiającą smak;
 - b) mono-, di- i triglicerydy kwasów tłuszczowych C8-C18 podgrzewa się do stopienia, a następnie lekko ochładza;
 - c) stopioną masę uzyskaną w etapie b) miesza się z triglicerydami kwasów tłuszczowych C8 i C10 i dodaje przeciwutleniacz;
 - d) produkty uzyskane w etapie a) i c) miesza się do otrzymania homogennej zawiesiny.
 15. Sposób według zastrzeżenia 14, **znamienny tym**, że temperatura podgrzewania w etapie b) nie przekracza 60°C.
 16. Sposób według zastrzeżenia 14 albo 15, **znamienny tym**, że mieszanie w etapie d) przeprowadza się z prędkością 700–800 obr./min.
 17. Kompozycja farmaceutyczna określona w zastrzeżeniach 1–13 do zastosowania w leczeniu chorób bakteryjnych.

Rysunki

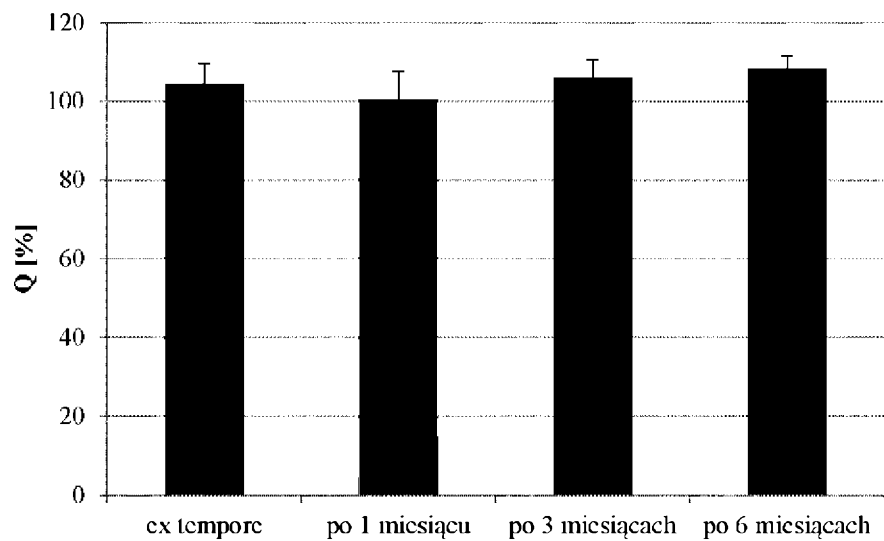


Fig. 1

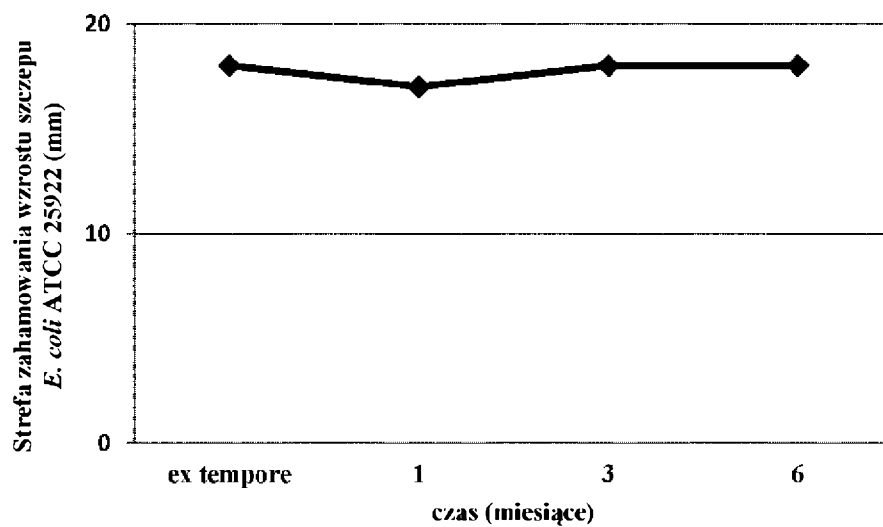


Fig. 2

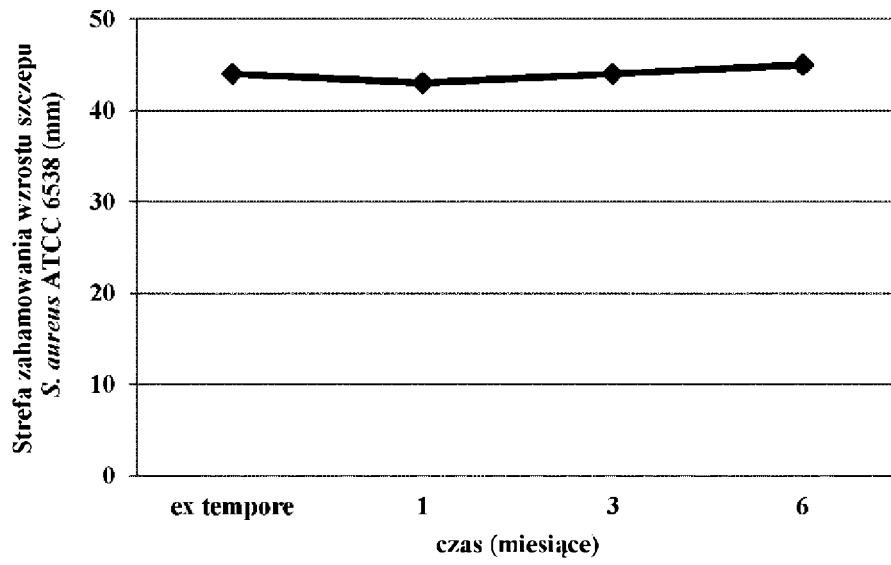


Fig. 3

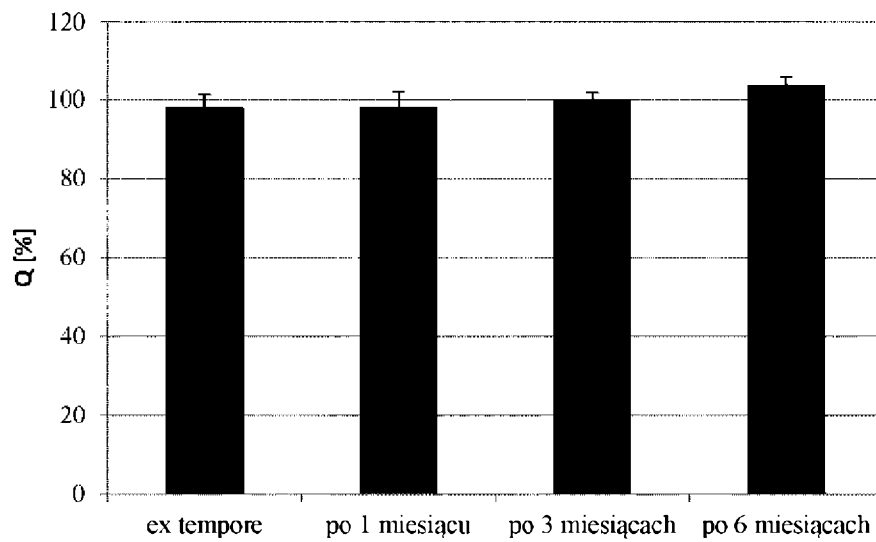


Fig. 4

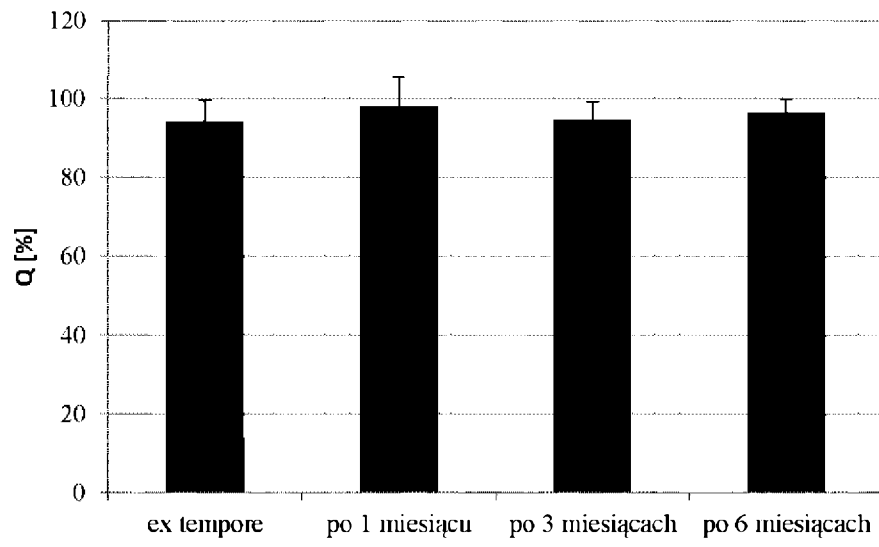


Fig. 5

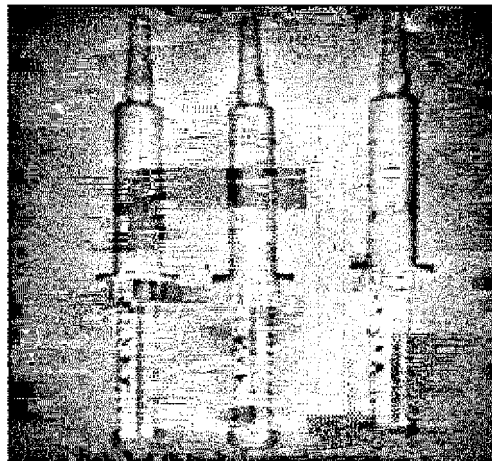


Fig. 6