



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0806900-0 A2



* B R P I 0 8 0 6 9 0 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 10/01/2008

(43) Data da Publicação: 29/04/2014

(RPI 2260)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/08

A61K 9/14

A61P 31/00

A61K 31/43

A61K 31/545

C07D 499/00

(54) Título: FORMULAÇÕES CONTENDO BETA-LACTAMA COM ELEVADA ESTABILIDADE EM SOLUÇÕES AQUOSAS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 19/01/2007 DE 10 2007 002 924.3

(73) Titular(es): Bayer Animal Health GMBH

(72) Inventor(es): Bernd Bigalke, Dirk Mertin, Franz Pirro

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008000125 de 10/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/086971 de 24/07/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES CONTENDO BETA-LACTAMA COM ELEVADA ESTABILIDADE EM SOLUÇÕES AQUOSAS"**.

A presente invenção refere-se a novas formulações para dissolução em água que contêm um antibiótico de β -lactama e ureia e cujo valor de pH se situa na faixa de 4,5 até 8, após dissolução da formulação em água. As formulações são particularmente apropriadas para o tratamento de doenças bacterianas em animais.

Para o tratamento de infecções bacterianas em animais úteis, particularmente aves, porcos e bezerros, antibióticos são frequentemente dissolvidos na água potável, para garantir uma administração simples e segura. Entre os compostos ativos assim empregados, a penicilina amoxicilina tem uma grande importância. Preparados de amoxicilina correspondentes estão disponíveis no mercado, por exemplo Vetrinoxina (Ceva), Suramox 50 (Virbac) e Amoxinsol 50 (Vetoquinol). Nesses preparados o composto ativo é armazenado em uma concentração de 100 – 300 ppm dissolvido na água potável e armazenado no reservatório de água dos animais úteis. Um tipo mais moderno de aplicação da água potável é a preparação de um concentrado contendo o composto ativo, alimentado continuamente por meio de uma bomba dosadora, para abastecimento do reservatório de água dos animais. Por exemplo, a preparação de um tal concentrado com mais do que 0,3% m/V de amoxicilina, devido à pequena solubilidade basal de amoxicilina em água, não é possível sem alguma dificuldade.

A amoxicilina, entretanto, como substância com uma função carboxila ácida e uma função amina básica, pode ser dissolvida por adição de quantidades equivalentes de ácido ou base. A Figura 1 apresenta a solubilidade de amoxicilina relativa ao valor do pH.

A solubilidade da amoxicilina pode ser visivelmente melhorada através do ajuste do valor do pH em uma faixa ácida ($\text{pH} < 3$) ou básica ($\text{pH} > 7$). Além disso, a amoxicilina, como também outros antibióticos de β -lactama, são extremamente sensíveis à hidrólise. Uma estabilização limitada é possível, através da escolha de uma faixa ótima de pH, que no caso da

amoxicilina situa-se entre cerca do pH 5,0 e 7,0. Através do ajuste nesta faixa de pH obtém-se uma estabilidade suficiente na água potável. Todavia, dada a limitada solubilidade da amoxicilina, até agora não foi factível um emprego como concentrado ($> 0,3\%$ m/V).

5 β -lactamas se decompõem hidroliticamente em meio aquoso formando oligômeros. Por este motivo a velocidade relativa de decomposição depende da concentração (reação 2ª ordem), com o que a estabilidade de um concentrado é ainda mais reduzida.

10 Sabe-se que a solubilidade das substâncias farmacologicamente ativas em água pode ser aperfeiçoada por adição de substâncias hidrotrópicas. Por hidrotropia compreende-se o fenómeno, pelo qual uma substância dificilmente solúvel na presença de um segundo componente, ele próprio não representando nenhum solvente, é solúvel em água. Substâncias que apresentam um aperfeiçoamento na solubilidade deste tipo são denominadas hidrótropas ou hidrotópicas. Elas atuam como promotoras de dissolução com diferentes mecanismos de atuação. Assim por exemplo ureia ou N-metilacetamida aumentam a solubilidade através de um efeito de ruptura da estrutura, com o qual a estrutura da água de um material dificilmente solúvel é decomposta nas imediações do grupo hidrófobo.

20 Descreve-se o aperfeiçoamento da solubilidade assim como da velocidade da dissolução de antibióticos de β -lactama através da adição de ureia. Assim Kwon e outros conseguiu aperfeiçoar a solubilidade da cefalosporina 7- β -[(2-)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxi-iminoacetamido]-3-(2,3-ciclopenteno-4-carbamoyl-1-piridínio)-metil]-3-cefem-4-carboxilato-sulfato (CDK-604) (Kwon SY, Shin HJ, Kim CK; Physicochemical characteristics of cephalosporin derivative, CKD-604: stabilization and solubilization in aqueous media; Yakche Hakhoechi (1999), 29(3), 205-210). A ureia também aperfeiçoa a solubilidade e velocidade de dissolução de ampicilina em água (Jimenez FA, Sanchez-Morcillo J, Selles E; Effect of coadjuvants in the dissolution rate of oral ampicillin; Ciencia & Industria Farmaceutica (1979), 11 (4), 175-80) assim como a biodisponibilidade de ampicilina em coelhos (Jimenez, FA, Sanchez-Morcillo J, Selles E; Effects of coadjuvants on the bioa-

vailability of oral ampicillin: urea. Part II; Farmacia Clinica (1984), 1(8), 639-43, 645-7, 649-52). A velocidade de dissolução de ampicilina no suco gástrico ou suco enteral artificial pode, além disso, ser aperfeiçoada por uma dispersão sólida em polietilenoglicol 4000 ou 6000, ureia ou ácido cítrico (Singhais SC, Mathur VB; Dissolution characteristics of ampicillin solid dispersions; Indian Drugs (1979), 16(10), 236-8). Machida et AL. (JP 02124823, JP 02124822) descrevem misturas de cefalosporinas com arginina, lisina, histidina, ornitina, citrulina, seus cloridratos, hidroxiprolina, cloreto de sódio, cloreto de potássio, ureia, nicotinamida, benzoato de sódio, salicilato de sódio e/ou taurina. Scharland (DE 2433424) verificou a liberação in vitro de comprimidos contendo ureia com β -lactamas, sem entretanto ter quantificado a influência da ureia na velocidade de liberação. A ureia foi, ali pré-tratada com cloreto de metileno.

A ureia, entretanto, reduz a estabilidade de antibióticos de β -lactama. Por exemplo, misturas de amoxicilina/clavulanato de K com ureia tingem-se de marrom em um curto espaço de tempo já à temperatura ambiente. Essa incompatibilidade é também visível em testes microcalorimétricos deste tipo de misturas. A figura 3 mostra a tonalidade quente de uma mistura 1:1 de amoxicilina/clavulanato K 4:1 e ureia, em comparação com ambas as substâncias puras. A superfície sob a curva é uma medida para o âmbito de uma reação de decomposição exotérmica.

Surpreendentemente verificou-se, porém, que a instabilidade de tais formulações de antibióticos de β -lactama contendo ureia em solução aquosa é menor do que o esperado. Por exemplo, a amoxicilina em uma solução aquosa de amoxiClav que contém 40% de ureia é, na verdade, mais instável do que em uma solução correspondente sem ureia. Ainda assim a estabilidade com uma perda de substância ativa menor do que 10% num espaço de tempo de 24 horas é muito melhor do que era de se esperar segundo as verificações microcalorimétricas. Até mesmo a estabilidade do ácido clavulânico não foi prejudicada de modo algum pela ureia (Figura 4).

A invenção refere-se, portanto, a formulações para dissolução em água, que contêm um antibiótico de β -lactama e ureia, sendo que o valor

do pH após dissolução da formulação em água situa-se na faixa de 4,5 até 8.

Apesar do efeito aperfeiçoador da solubilidade da ureia, a velocidade de dissolução de β -lactama, dependendo da concentração, pode ser muito pequena sob condições práticas. Neste caso, a β -lactama pode ser primeiramente dissolvida com uma base como sal. Em seguida ajusta-se então com um ácido ou uma substância fornecedora de ácido no valor do pH de estabilidade ótima. A ureia impede neste caso a precipitação da β -lactama.

Verificou-se, além disso, que os preparados de acordo com a invenção, após a preparação de soluções prontas para uso, são muito palatáveis, e que, após administração em regra pode-se verificar um aumento do ganho de peso dos animais.

O sistema de acordo com a invenção consiste, portanto, em um ou mais composto(s) ativo(s) de β -lactama assim como ureia. Para aumento da velocidade da solução pode-se acrescentar uma base e um ácido ou uma substância fornecedora de ácido. De acordo com uma forma preferida de execução, emprega-se uma substância que forma apenas progressivamente um ácido; assim é possível dissolver todos os componentes concomitantemente em água. A β -lactama é primeiramente dissolvida sob a influência da base, a liberação inicial concomitante de ácido leva então a um ajuste do valor do pH ao ótimo de estabilidade desejado da β -lactama.

As formulações são de tal modo determinadas, que o valor do pH da solução aquosa assim preparada situa-se na faixa de 4,5 até 8, de preferência de 5 até 7, particularmente preferido de 5,5 até 6,5.

Como composto ativo de β -lactama pode ser, por exemplo, empregado: amoxicilina, ampicilina, azidocilina, azlocilina, aztreonam, benzilpenicilina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefalexin, cefamandol, cefazolin, cefepim, cefixim, cefotaxim, cefotiam, cefoxitina, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxon, cefuroxim, cefaloridin, ácido clavulânico, dicloxacilina, ertapenem, flucloxacilina, imipenem, latamoxef, loracarbef, meropenem, mezlocilin, oxacilin, fenpoximetilpenicilina, oxacilina, piperacilina, propicilina,

sulbactam, sultamicilina, temocilina, ticarcilina. São preferidos aqui amoxicilina, ampicilina e ácido clavulânico, sendo particularmente preferido amoxicilina. De acordo com uma forma de execução particularmente preferida, é empregada a combinação propriamente conhecida e de bons resultados da substância ativa de amoxicilina (particularmente na forma de seu tri-hidrato) e ácido clavulânico (particularmente na forma de seu sal de potássio). A proporção da mistura amoxicilina/ácido clavulânico, indicada como proporção em massa, situa-se a 10:1 até 1:1, de preferência 8:1 até 2:1, particularmente preferido a 4:1 até 2:1.

Os compostos ativos de β -lactama também podem ser empregados na forma de seus sais ou ésteres farmacologicamente compatíveis ou também como solvatos, particularmente hidratos, dos ácidos, sais ou ésteres livres.

A concentração dos compostos ativos de β -lactama nas formulações de acordo com a invenção é usualmente de 0,5 até 20% m/m, de preferência de 1 até 10% m/m, particularmente preferido de 3 até 10% m/m.

A concentração dos compostos ativos de β -lactama nas soluções aquosas preparadas com as formulações de acordo com a invenção é usualmente de 0,01 até 10% m/V, de preferência de 0,1 até 10% m/V, particularmente preferido de 0,5 até 5% m/V (% m/V representa g/100 ml de solução).

Ureia é empregada nas formulações de acordo com a invenção comumente em uma concentração de 50-99% m/m, de preferência 70-95 % m/m, e particularmente preferido 80 – 95% m/m. Se a partir delas for preparado um concentrado aquoso, a concentração de ureia é usualmente de 1 – 90% m/V, de preferência 120 – 60 % m/V, e particularmente preferido 30 – 50 % m/V relativo à solução aquosa.

Como bases podem ser empregadas, por exemplo: arginina, carbonato de cálcio, hidrogenocarbonato de cálcio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenofosfato de potássio, hidróxido de potássio, fosfato de potássio, lisina, meglumina, morfina, acetato de sódio, ascorbato de sódio, benzoato de sódio, borato de sódio, butirato de sódio,

caprato de sódio, carbonato de sódio, citrato de sódio, formiato de sódio, gluconato de sódio, glutamato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenofosfato de sódio, hidróxido de sódio, lactato de sódio, malato de sódio, maleato de sódio, oxalato de sódio, fosfato de sódio, propionato de sódio, 5 piruvato de sódio, salicilato de sódio, succinato de sódio, tartarato de sódio, piperidina, trietilamina, trometamol. São preferidos aqui arginina, carbonato de potássio, lisina, meglumina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, fosfato de sódio e trometamol.

Como ácidos podem ser empregados por exemplo: ácido adípico, 10 ácido fórmico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido asparagínico, ácido benzóico, ácido succínico, ácido bórico, ácido pirúvico, ácido butírico, ácido caprônico, ácido cítrico, ácido acético, ácido galacturônico, ácido glucônico, ácido glucurônico, ácido glutâmico, ácido gulônico, ácido maleico, ácido malônico, ácido manurônico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido 15 ftálico, ácido propiônico, ácido nítrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido sulfônico, ácido tartárico. Como derivados livres de ácido podem ser empregados, por exemplo ésteres, lactonas, anidridos, por exemplo galacturono lactona, glucono lactona, gulono lactona, lactídeos, anidrido de ácido maleico, manuronolactona, anidrido de ácido ftálico.

20 Pelos motivos já mencionados, são empregados de preferência os derivados ácidos que liberam os ácidos retardadamente; estes são particularmente lactonas, por exemplo, podem ser empregados: galacturona, gluconolactona, glucuronolactona, gulonolactona, lactídeos ou manuronolactona. Particularmente preferido aqui é glucono- δ -lactona (D-ácido glucônico- 25 5-lactona), que hidrolisa lentamente em água formando ácido glucônico.

Já que a ureia pode prejudicar a estabilidade da beta lactama, as formulações de acordo com a invenção podem ser divididas em dois componentes de acordo com uma forma de execução preferida: um componente contém a β -lactama assim como opcionalmente a base ou a substância 30 formadora de ácido. O outro componente contém a ureia assim como o ácido ou a substância formadora de ácido (caso o primeiro componente contenha a base) ou opcionalmente a base (caso o primeiro componente conte-

nha a substância formadora de ácido). Todavia também é possível misturar a β -lactama com ácido ou substância formadora de sal e base e separar daqui a ureia. Preferidos como sistema de dois componentes, entretanto, são as formas de execução nas quais ácido ou substância formadora de ácido e base são separados. Para preparação da solução aquosa ambos os componentes são diluídos em água.

Caso seja empregado um ácido para ajuste do valor do pH, é vantajoso, no sistema de dois componentes, primeiro dissolver o componente de β -lactama e depois o componente de ureia-ácido. Desde que o ácido seja formado primeiramente em retardo com o tempo a partir de uma substância liberadora de ácido, ambos os componentes podem ser diluídos em água concomitantemente.

Desde que haja uma estabilidade suficiente da β -lactama ou se ela puder ser obtida por medidas propriamente conhecidas, as formulações com substâncias liberadoras de ácido também são muito bem-apropriadas para sistemas de componente único.

As formulações ou os componentes de acordo com a invenção, antes da dissolução em água, apresentam-se de preferência na forma sólida, por exemplo como pós, granulados, péletes ou comprimidos. As formulações ou os componentes são usualmente preparados por misturação dos constituintes e opcionalmente por outro processamento, tal como trituração, granulação, colocação em comprimidos, entre outros, de maneira propriamente conhecida. Para preparação de um agente pronto para uso, as formulações são usualmente dissolvidas de tal forma em água que a concentração de β -lactamas situa-se na faixa de 0,01 até 0,1% m/V. Entretanto, frequentemente é preparado um concentrado por dissolução em água, que então é dosado à água potável ou ao alimento. A concentração de β -lactama em um concentrado situa-se usualmente na faixa de 0,5 até 10% m/V.

A eficácia antibacteriana das β -lactamas é propriamente conhecida. As formulações ou soluções aquosas delas obteníveis, de acordo com a invenção, podem ser respectivamente empregadas.

As formulações de acordo com a invenção e as soluções aquo-

sas delas obteníveis são apropriadas em geral para o emprego por homens e animais. De preferência são empregadas na criação de animais, criação de gado, em animais úteis, animais confinados, animais de zoológico, animais de laboratório, animais cobaias, e animais para hobbies.

5 Pertencem aos animais úteis e animais de criação, por exemplo, bezerros, cavalos, ovelhas, porcos, cabras, camelos, búfalos, equinos, coelhos, animais selvagens, veados, animais de pelo, tais como por exemplo martas do Canadá, chinchilas, ursos, assim como pássaros tais como por exemplo, galinhas, gansos, perús, patos, pombos, e tipos de aves domésticas e de zoológico

10 Pertencem aos animais de laboratório e animais cobaia os camundongos, as ratazanas, porquinhos – da-índia, ramsters dourados, cavalos, répteis e gatos.

15 Pertencem aos animais de hobby os coelhos, hamsters, porquinhos-da-Índia, camundongos, cavalos, reptéis, os respectivos tipos de aves, cachorros e gatos.

Além desses, podem ser mencionados peixes, a saber peixes úteis, peixes de cativeiro, peixes de aquário, e peixes de cativeiro de todas as faixas etárias que vivem na água doce ou salgada.

20 É preferido o emprego em aves, por exemplo gansos, patos, pombos, e particularmente perús e galinhas, assim como em porcos e bezerros.

O emprego tanto pode ocorrer profilaticamente como também terapeuticamente.

25 As formulações aqui descritas são comumente administradas de preferência oralmente após dissolução em água, e opcionalmente posterior diluição.

Exemplos:

Exemplo 1

30 30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de potássio 4:1 (mistura de tri-hidrato de amoxicilina e clavulanato de K, respectivamente em uma proporção de massa de 4 partes de amoxocilina anidro e 1 parte de

ácido clavulânico) e 13 g de gluconolactona, por um lado, assim como 4,0 g de carbonato de sódio e 400 g de ureia, por outro lado, são diluídos com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidra) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

5 Exemplo 2

30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 e 6,5 g de gluconolactona por um lado assim como 1,3 g de hidróxido de sódio e 400 g de ureia por outro lado são misturados e diluídos com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

Exemplo 3

30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 são misturados com 6,0 g de fosfato de sódio. Em um recipiente separado são misturados 400 g de ureia e 12,5 g de gluconolactona. Ambas as misturas são diluídas com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

Exemplo 4

30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 são misturados com 7,0 g de gluconolactona. Em um recipiente separado são misturados 6,4 g de arginina e 400 g de ureia. Ambas as misturas são diluídas com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

Exemplo 5

30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 e 5,4 g de lisina por um lado assim como 400 g de ureia e 7 g de gluconolactona por outro lado são misturados e diluídos com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

30 Exemplo 6

30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 e 7,2 g de meglumina por um lado assim como 400 g de ureia e 7,0 de gluconolactona

por outro lado são diluídos com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

Exemplo 7

5 30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K e 4,5 g de trometamol por um lado assim como 400 g de ureia e 7,0 g de gluconolactona por outro lado são diluídos com água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

10 Exemplo 8

 30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 , 4,0 g de carbonato de sódio e 13 g de gluconolactona são misturados. Essa mistura é diluída com 400 g de ureia e água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

15 Exemplo 9

 400 g de ureia, 6,4 g de arginina e 7,0 g de gluconolactona são misturados. Essa mistura é diluída juntamente com 30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 em água formando um volume final de 1000 ml. Resulta um concentrado com 2% m/V de amoxicilina (anidro) e 0,5% m/V de ácido clavulânico.

Exemplo 10

 14,7 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1, 3,5 g de gluconolactona e 32,2 g de arginina são misturados e diluídos com 200 g de ureia em 50 l de água. Resulta uma solução pronta para ser bebida com 200 ppm de amoxicilina (anidro), 50 ppm de ácido clavulânico e 4000 ppm de ureia.

Exemplo 11

30 29,4 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1, 7,0 g de gluconolactona e 6,4 g de arginina são misturados e diluídos com 400 g de ureia em 50 l de água. Resulta uma solução pronta para ser bebida com 400 ppm de amoxicilina (anidro), 100 ppm de ácido clavulânico e 8000 ppm de

ureia.

Exemplo 12

30 g de tri-hidrato de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 e 13,5 g de arginina são misturados e diluídos em 900 ml de água. Em um recipiente separado mistura-se 400 g de ureia e 5,6 g de ácido tartárico e acrescenta-se à solução. Preenche-se com água até 1000 ml.

A Figura 5 e a Figura 6 mostram a estabilidade dos compostos ativos dos exemplos 2 e 4-7.

Exemplo Biológico

10 Exemplo A

A aceitação por perús de soluções de água potável contendo tri-hidrato de amoxicilina / ácido clavulânico.

3 Grupos cada qual com 80 perús obtiveram durante um total de 8 semanas as seguintes soluções de água potável:

- 15 1. Água potável sem aditivo
2. 200/50 ppm de amoxicilina/ácido clavulânico + 4000 ppm de ureia (Exemplo 10)
3. 400/100 ppm de amoxicilina/ácido clavulânico + 8000 ppm de ureia (Exemplo 11)
- 20 4. 4000 ppm de ureia
5. 8000 ppm de ureia

Observou-se, a cada quatro fases de tratamento de duas semanas, o consumo diário de água potável por grupo de animais. Esta é uma medida para a palatabilidade do preparado de água potável em questão. O consumo das soluções de água potável contendo amoxicilina/ácido clavulânico pelos perús é apresentado na figura 7.

Os exemplos 10 e 11 de acordo com a invenção apresentam um consumo mais elevado de água potável, e assim uma melhor palatabilidade do que as soluções de ureia livres de substância ativa ou água potável não contendo medicamento.

A Figura 8 mostra que o aumento de peso dos perús se elevou com administração dos exemplos 10 e 11 de acordo com a invenção.

Figuras:

- Figura 1: Solubilidade de amoxicilina dependendo do valor do pH
- Figura 2: Estabilidade de amoxicilina dependendo do valor do pH
- Figura 3: Teste microcalorimétrico de amoxicilina/clavulanato de K (4:1),
5 ureia e uma mistura de amoxicilina/clavulanato de K (4:1)-ureia
(proporção de mistura 1:1)
- Figura 4: Influência de ureia na estabilidade de uma solução 0,3% de amoxicilina/clavulanato de K 4:1 em água, pH 6,5
- Figura 5: Estabilidade de amoxicilina em solução aquosa à temperatura
10 ambiente relativa aos exemplos 2 e 4-7
- Figura 6: Estabilidade de ácido clavulânico em solução aquosa à temperatura ambiente relativo aos exemplos 2 e 4-7
- Figura 7: Consumo de soluções de água potável contendo amoxicilina/ácido clavulânico por perús (n = 240)
- 15 Figura 8: Peso dos perús após 57 dias de tratamento com soluções de água potável contendo amoxicilina/ácido clavulânico e soluções comparativas (n = 90).

REIVINDICAÇÕES

1. Formulações para dissolução em água, que contêm um antibiótico de β - lactama e ureia, nas quais o valor do pH após dissolução da formulação em água está na faixa de 4,5 até 8.

5 2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antibiótico de β -lactama pode ser dissolvido em água em uma concentração maior do que 0,3% m/V.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ela contém uma base.

10 4. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ela contém uma base e um ácido ou um derivado ácido.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a base é arginina, carbonato de potássio, lisina, meglumina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, fosfato de sódio ou trometamol.

15 6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que como base é empregada arginina.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o derivado ácido é uma lactona.

20 8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a lactona é glucono- δ -lactona (D-ácido glucônico-5-lactona).

9. Formulação de acordo com uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que como β - lactama é empregado amoxicilina.

25 10. Formulação de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que ela contém amoxicilina, particularmente tri-hidrato de amoxicilina, em combinação com ácido clavulânico ou um sal de ácido clavulânico.

30 11. Formulação de acordo com a reivindicação 1, na forma de dois componentes separadamente empacotados, sendo que um componente contém a quantidade total de antibiótico de β - lactama e o outro componente contém a quantidade total de ureia.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 11, na qual o an-

tibiótico de β - lactama é combinado com um derivado ácido e a ureia com uma base.

5 13. Formulação de acordo com a reivindicação 11, na qual o antibiótico de β - lactama é combinado com uma base e a ureia com um ácido ou um derivado ácido.

 14. Formulação de acordo com a reivindicação 11, na qual o antibiótico de β - lactama é combinado separadamente com um ácido ou um derivado ácido e uma base e a ureia se apresenta separadamente.

10 15. Processo para preparação de uma formulação como definida em uma das reivindicações de 1 até 14, por misturação dos constituintes e opcionalmente posterior processamento.

 16. Medicamento, contendo uma formulação como definida em uma das reivindicações anteriores e água.

15 17. Medicamento de acordo com a reivindicação 16, contendo 0,01 até 10% (m/V) de amoxicilina.

 18. Processo para preparação do medicamento como definido em uma das reivindicações 16 ou 17, na qual dissolve-se uma das formulações de acordo com uma das reivindicações de 1 até 14 em água.

20 19. Emprego das formulações como definidas em uma das reivindicações de 1 até 14, para preparação de medicamentos para o combate de doenças bacterianas.

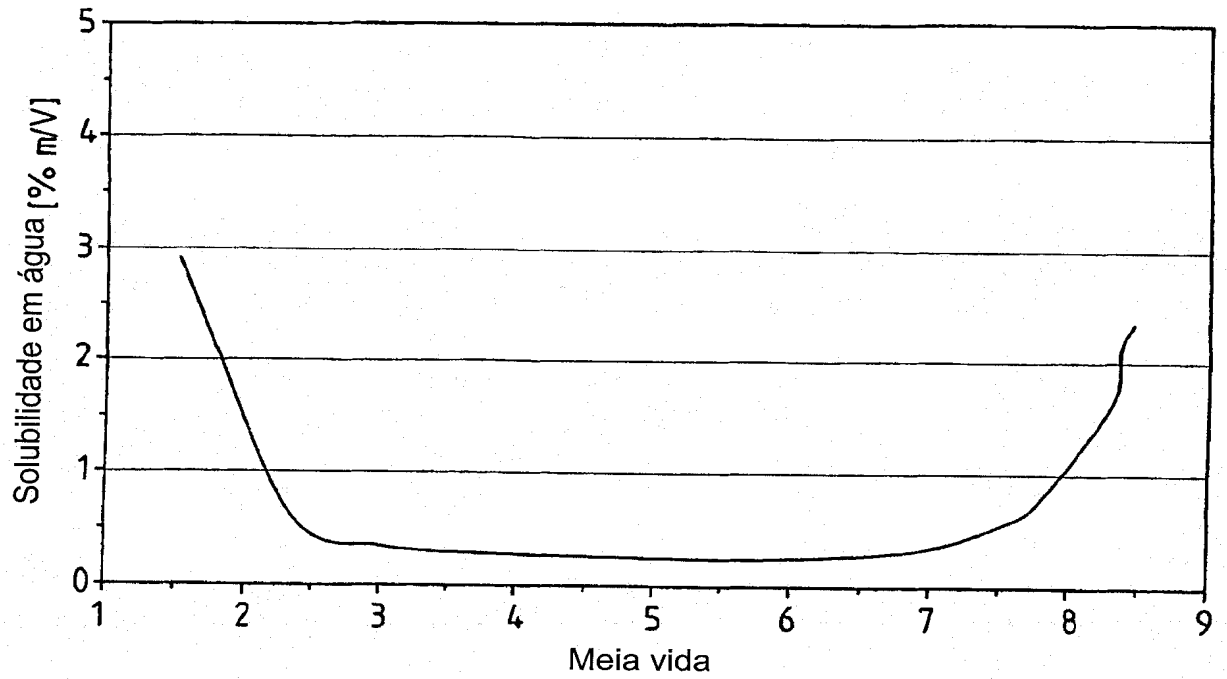
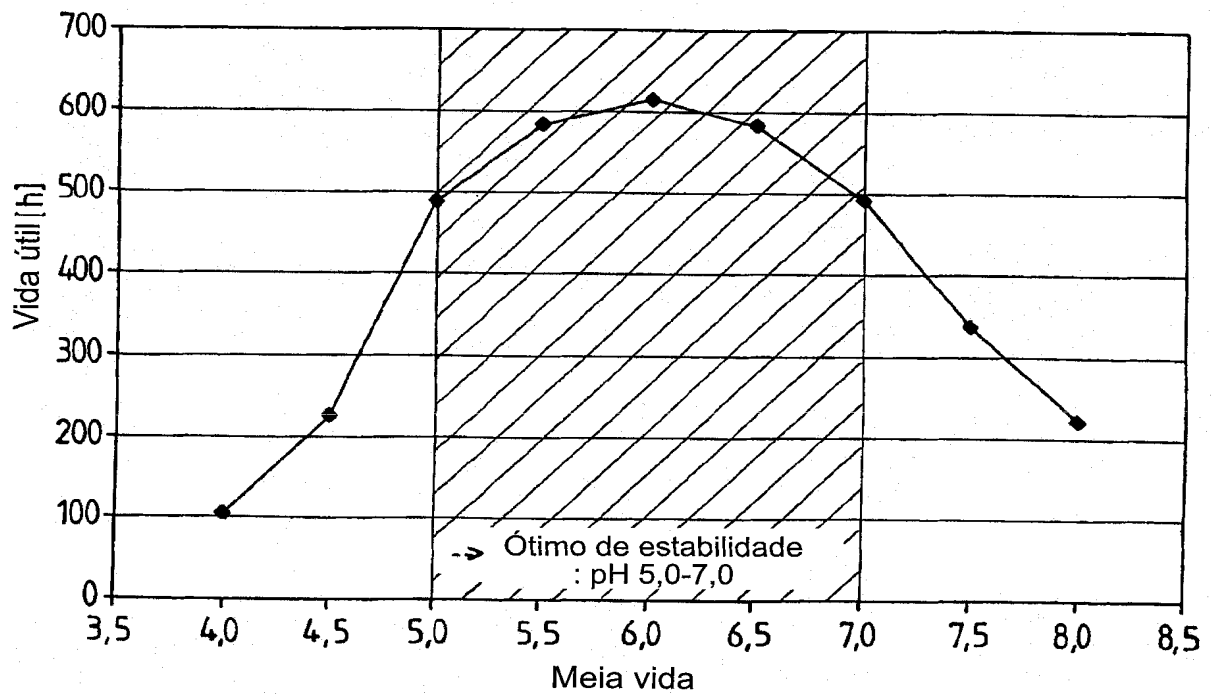
Fig.1**Fig.2**

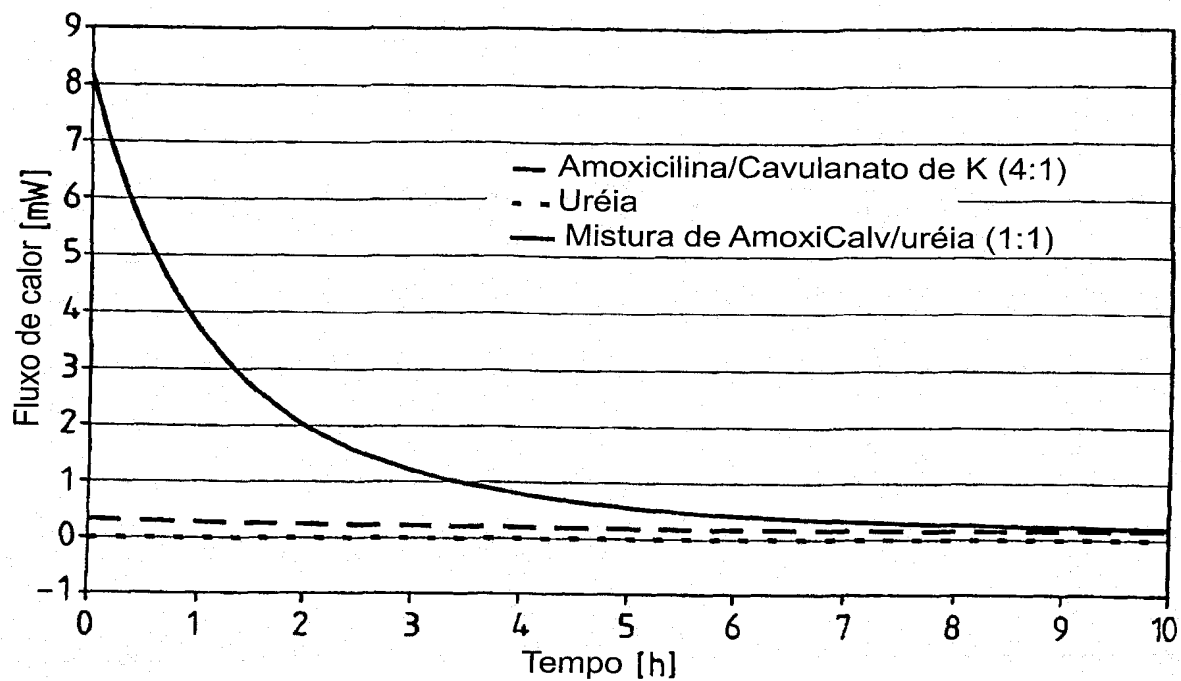
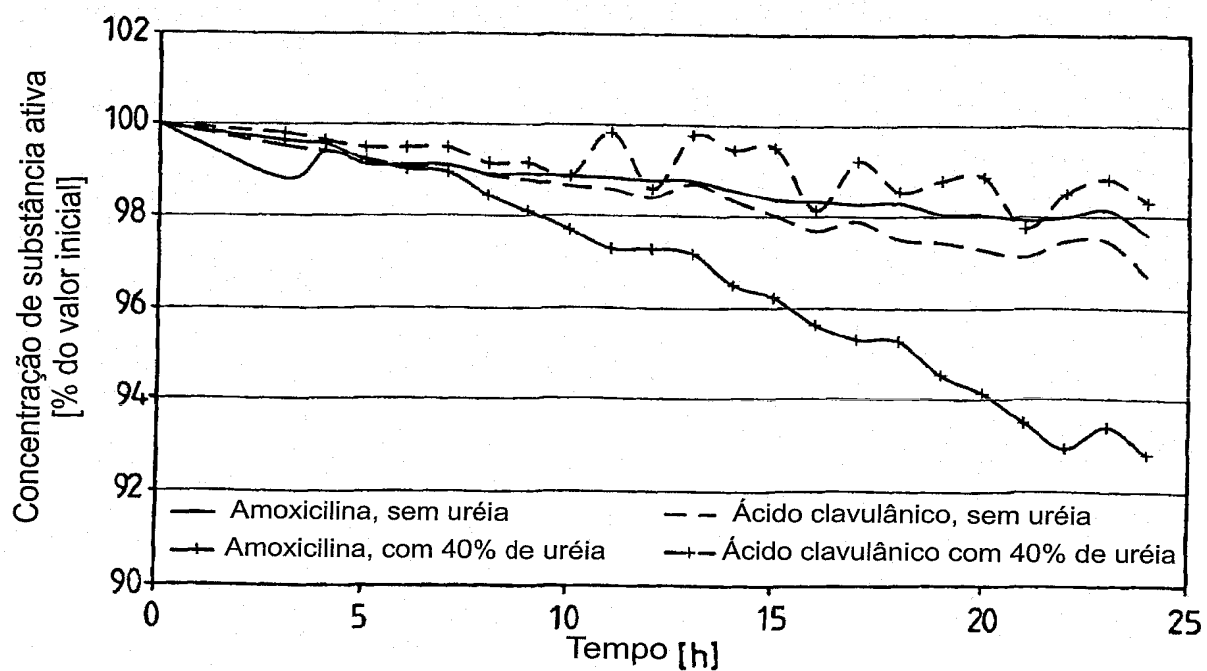
Fig.3**Fig.4**

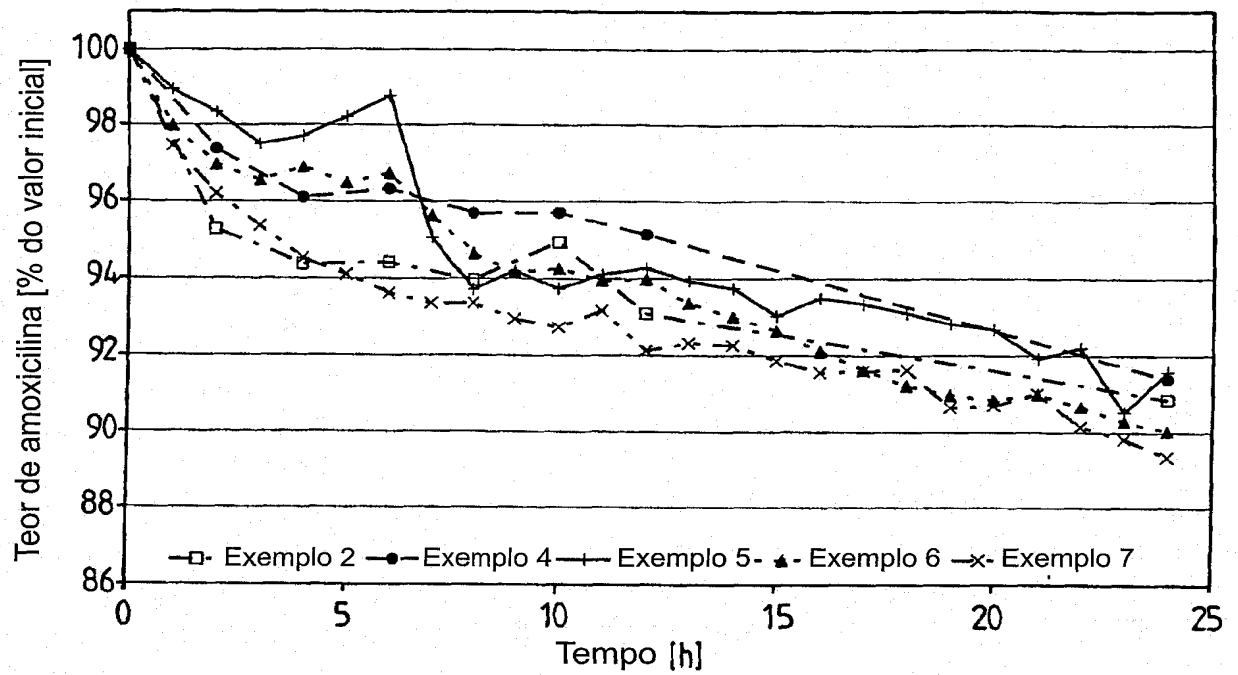
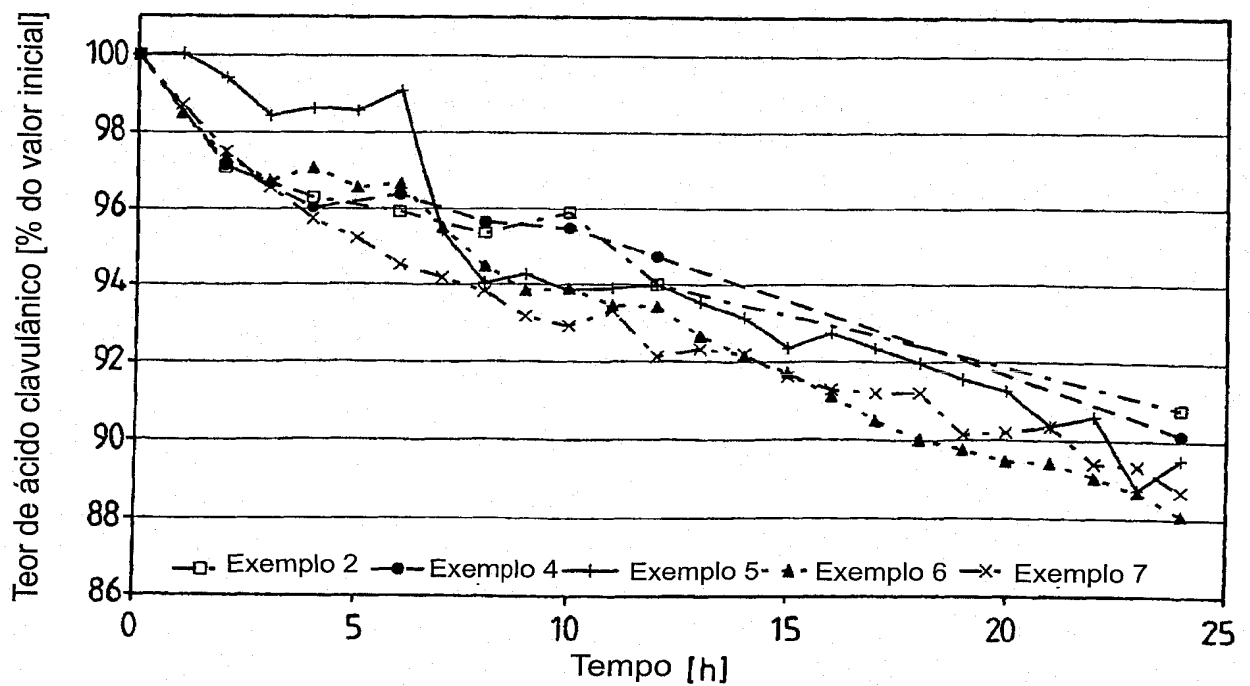
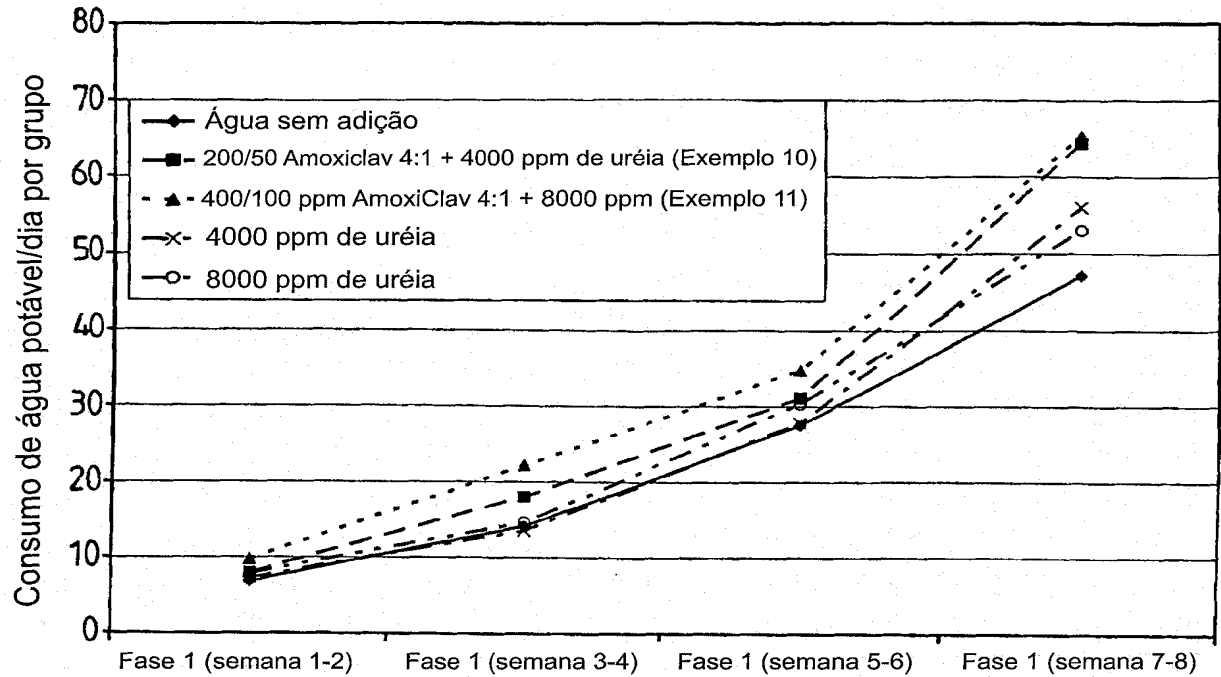
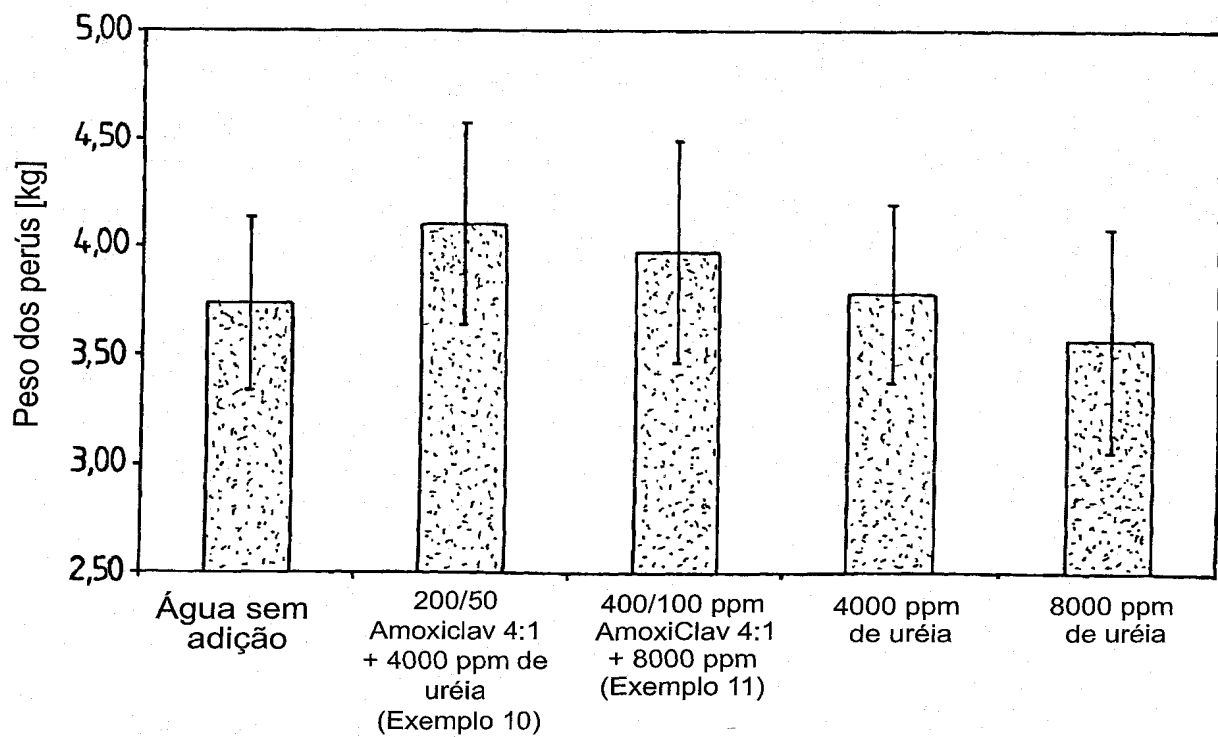
Fig.5**Fig.6**

Fig. 7**Fig. 8**

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES CONTENDO BETA-LACTAMA COM ELEVADA ESTABILIDADE EM SOLUÇÕES AQUOSAS"**.

- 5 A presente invenção refere-se a novas formulações para dissolução em água, que contêm um antibiótico de β -lactama e ureia, e cujo seu valor de pH encontra-se na faixa de 4,5 até 8 após dissolução da formulação em água. As formulações são particularmente apropriadas para tratamento de animais contra doenças bacterianas.