



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 761218 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

A61K031/43 A A61K031/42 B
A61K009/20 B A61K009/28 B
A61K047/00 B A61K031/43 C

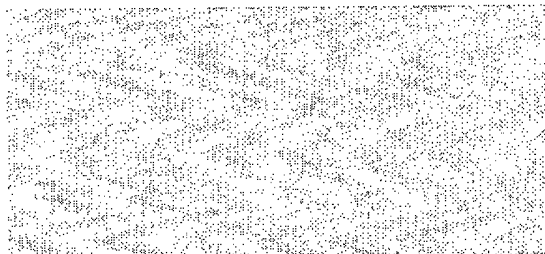
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1995.04.19</p> <p>(30) Prioridade: 1994.04.23 GB 9408117</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1997.03.12</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.10.11</p>	<p>(73) Titular(es): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ONE FRANKLIN PLAZA PHILADELPHIA, PA 19130 US</p> <p>(72) Inventor(es): NIGEL PHILIP DAVIDSON GB CREIGHTON PIERCE CONLEY US</p> <p>(74) Mandatário(s): ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT</p>
---	--

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM POLÍMEROS COMPREENDENDO AMOXICILINA E CLAVUNALATO

(57) Resumo:

PROCESSO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM POLÍMEROS
COMPREENDENDO AMOXICILINA E CLAVUNALATO



DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM POLÍMEROS COMPREENDENDO AMOXICILINA E CLAVUNALATO"

A presente invenção relaciona-se com um processo para preparação de medicamentos para administração oral para o tratamento de infecções bacterianas, compreendo amoxicilina e sais de ácido clavulânico.

A amoxicilina e seus derivados, e.g., tri-hidrato de amoxicilina, são conhecidos (e.g. GB 1241844) como agentes antibacterianos úteis no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas e gram-positivas. O ácido clavulânico e seus derivados, e.g. os seus sais tal como o clavulanato de potássio, são conhecidos (e.g. GB 1508977) como inibidores da β -lactamase que inibem a actividade das enzimas β -lactamase produzidas pelas bactérias e que lhes conferem resistência ao antibiótico destruindo os antibióticos β -lactamas tais como a amoxicilina. Os termos "amoxicilina" e "clavulanato" tal como aqui utilizados e a menos que especificado de outro modo incluem os precursores com ácido livre e derivados tal como os seus sais. A utilização de clavulanato em combinação com amoxicilina melhora consequentemente a eficácia da amoxicilina.

A utilização de clavulanato de potássio em combinação com tri-hidrato de amoxicilina nas relações amoxicilina:ácido clavulânico 1:1 a 6:1 (expresso em termos de peso do composto precursor amoxicilina ou ácido

clavulânico, sendo esta terminologia utilizada ao longo desta descrição, a menos que especificado de outro modo) é descrita na GB 2005538. O clavulanato de potássio é um material excepcionalmente difícil de formular, sendo extremamente higroscópico e sensível à humidade. A degradação ocorre facilmente na presença de água e de meio aquoso.

As formulações conhecidas de amoxicilina e clavulanato são proporcionadas para administração três vezes por dia (i.e. dosagem "tid"). É desejável para conveniência do paciente e concordância *inter alia* que sejam proporcionadas tais formulações para administração duas vezes por dia (i.e., dosagem "tid"). É também muito desejável que tais formulações possuam uma biodisponibilidade consistente dos ingredientes activos clavulanato e amoxicilina.

Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Dekker, Inc., 1990, vol. 3, pp. 93-97) proporciona uma discussão geral sobre as técnicas de revestimento de película por filme para comprimidos e menciona *inter alia* que a utilização de solventes orgânicos está a ser ultrapassada pela utilização de formulações para revestimento de base aquosa. Tondachi *et al* (Drug Development and Industrial Pharmacy, 3(3) 227-240, 1977) descrevem a utilização de hidroxipropilmetil celulose (HPMC) como um revestimento de comprimidos num sistema aquoso, incluindo a sua aplicação a um comprimido "sensível à humidade", de penicilina.

A EP 0 049061 (Beecham Group plc) descreve comprimidos revestidos contendo amoxicilina e clavulanato. Apesar de não haver revelação explícita sobre se o revestimento de película foi aplicado a partir de um sistema de solventes aquosos ou orgânicos, a utilização de ftalato de dietilo como

plastificante sugere fortemente que foi utilizado um sistema de solventes orgânicos.

Reportorio Farmaceutico Italiano (Cedif Editore, Milão, Itália, 1989, p. A-106 – A-108 descreve um comprimido revestido contendo 875 mg de amoxicilina e 125 mg de clavulanato de potássio. O revestimento parece compreender hidroxipropilmetilcelulose, etil celulose, propileno glicol e dióxido de titânio. Não existe, contudo, menção de como o revestimento é aplicado. O comprimido destina-se a dosagem duas ou três vezes por dia.

Foi produzida uma formulação de amoxicilina/clavulanato que permite a dosagem bd, e que possui também o benefício inesperado de uma biodisponibilidade particularmente consistente, particularmente do clavulanato. Em alguns casos a formulação também pode mostrar uma biodisponibilidade aumentada.

Assim, a presente invenção proporciona um processo para preparação de um comprimido compreendendo uma mistura compactada de 750-950 mg de amoxicilina e de uma quantidade de clavulanato numa relação em peso de amoxicilina : clavulanato entre 6:1 e 8:1 e possuindo uma película de revestimento de película de polímeros, cujo processo inclui como passo final o revestimento de película do núcleo comprimido com um revestimento de película preparado num sistema de solventes aquosos.

Os materiais de revestimento de película são aplicados por um processo de revestimento de película aquoso, dado que a aplicação neste modo

forma uma película de tal natureza que também parece contribuir para a consistência melhorada da biodisponibilidade.

Derivados adequados da amoxicilina são tri-hidrato de amoxicilina, amoxicilina anidra e sais de metais alcalinos de amoxicilina, tal como a amoxicilina sódica. Derivados adequados de ácido clavulânico são sais de metais alcalinos de ácido clavulânico tal como o clavulanato de potássio. É preferido utilizar tri-hidrato de amoxicilina e clavulanato de potássio em combinação na formulação de comprimidos desta invenção contendo ambos, tendo esta combinação sido submetida a aprovação regulamentar e sendo particularmente vantajosa.

Adequadamente o comprimido contém nominalmente $875 \text{ mg} \pm 10 \%$ de amoxicilina e $125 \text{ mg} \pm 10 \%$ de clavulanato, i.e., uma relação nominal de amoxicilina:clavulanato de 7:1. O comprimido desta invenção pode adequadamente conter 50 % em peso ou mais, por exemplo cerca de 65-75% em peso da combinação de amoxicilina e clavulanato, e.g., tipicamente 70% em peso $\pm 2 \%$ em peso.

A formulação do comprimido desta invenção pode ser proporcionada para tratamento de infecções bacterianas em geral, por exemplo uma ou mais infecções respiratórias *inter alia* do tracto respiratório superior, infecções do tracto respiratório inferior, infecções do trato genito-urinário e infecções da pele e tecidos moles. A formulação do comprimido desta invenção é geralmente adequada para o tratamento de infecções por microorganismos que são susceptíveis aos antibióticos β -lactamas, e podem também possuir eficácia contra alguns microorganismos resistentes à penicilina.

A formulação de comprimidos da invenção pode incluir um ou mais de outros excipientes adicionais geralmente convencionais na forma de dosagem em questão. Por exemplo a forma de dosagem em comprimidos pode conter um ou mais diluentes convencionais tal como a celulose microcristalina (que também pode funcionar como auxiliar de compressão) e.g., compreendendo cerca de 20-35% em peso do comprimido, e.g., 25-30%; desintegrantes tal como o amido glicolato de sódio, e.g., compreendendo 0,5-3,5% em peso do comprimido, e.g., 1,75-2,25% em peso; lubrificantes tal como o estearato de magnésio, e.g., compreendendo 0,5-1,5% do comprimido, e.g., 0,75-1,25% em peso e deslizantes, tal como o dióxido de silício coloidal, e.g., compreendendo 0,25-1,0 % em peso do comprimido, e.g., 0,5-0,9% em peso. Apesar das classes e exemplos de excipientes acima listados, conjuntamente com os ingredientes activos perfazerem 100% de peso do núcleo do comprimido, adicionalmente as formas comprimidas podem conter agentes aromatizantes, corantes, preservantes dessecadores, etc., convencionais nas formas de dosagem em questão perfazendo até 100% de peso do núcleo não revestido do comprimido.

Os comprimidos da invenção podem ser fabricados por técnicas convencionais de manufactura de comprimidos, e.g., mistura dos ingredientes seguida por compactação a seco, granulação e depois compressão do granulado para formar o núcleo do comprimido. Um granulado adequado pode ser produzido, por exemplo, num granulador oscilante ou num compactador de rolos.

A compactação por rolos envolve geralmente um procedimento de crivagem que pode conduzir a uma distribuição do tamanho de partículas mais reduzida com menos partículas em ambos os extremos da granulometria

admissível. A compactação por rolos pode também ser mais adequada à larga escala contínua do granulado a partir do qual o comprimido da invenção é formado, porque apesar de a granulação oscilante e a compactação por rolos serem geralmente consideradas como inteiramente equivalentes, verificou-se no comprimido da invenção que a compactação por rolos contribui para um inesperado aumento na consistência da biodisponibilidade e é assim preferido. Um método adequado de compactação por rolos é *via* a utilização do conhecido compactador por rolos "Chilsonator". Uma descrição de tal compactador por rolos está incluída por exemplo em "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachan *et al.*, 3ª Ed., Lea & Febiger (1986) página 318-320. Também é preferido que a preparação das formulações da invenção seja efectuada sob condições de baixa humidade, e.g., menos de 30% RH, mais adequadamente menos de 20% RH, idealmente tão baixa quanto possível, para auxiliar a preservação do muito sensível à humidade clavulanato, particularmente o clavulanato de potássio.

Os polímeros que podem ser aplicados num revestimento de película aquoso podem facilitar a aplicação do revestimento de película por técnicas de revestimento de película aquoso, evitando assim a necessidade de solventes orgânicos. Polímeros adequados incluem hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose (por exemplo etilcelulose numa composição com latex fornecida por FMC Corporation como "Aqua-Coat (marca registada)), metil-hidroxietil-celulose, polivinilpirrolidona ("PVP", e.g., fornecida sob o nome Povidona (marca registada), carboximetilcelulose de sódio e polímeros de acrilato (e.g., os ésteres de ácido metacrílico fornecidos sob o nome comercial "Eudragit" (marca registada)).

Um polímero preferido é a hidroxipropilmetilcelulose ("HPMC") adequadamente em combinação com polietileno glicol ("PEG"). Os PEG de baixo peso molecular (séries 200 a 600) são líquidos à temperatura ambiente e utilizam-se como plastificantes. Os PEG de elevado peso molecular (900 a 8000) são sólidos cerosos à temperatura ambiente e são utilizados em combinação com PEG de baixo peso molecular e com outros polímeros tais como HPMC para modificar as propriedades da película e contribuir para o brilho do comprimido.

Um polímero preferido que pode ser aplicado por técnicas de revestimento de película aquoso é uma ou mais hidroxipropilmetil celulosas combinadas com um ou mais PEG. Os polímeros HPMC possuem as vantagens da solubilidade em fluídos fisiológicos assim como na água, não interferem com a desagregação do comprimido, dissolubilidade ou disponibilidade do fármaco, formação de película flexível, livres de quaisquer sabor ou odor objectionável, estável ao calor, à luz, ar, humidade, compatibilidade com estabilizantes, corantes, opacificantes e brilho. A hidroxipropilmetilcelulose funciona como formador de película, e o polietileno glicol funciona como plastificante. A relação hidroxipropilmetilcelulose:polietileno glicol situa-se adequadamente entre 7,5:1 e 5,5:1, e.g., cerca de 6,5:1, $\pm 10\%$. O polietileno glicol é adequadamente aplicado sob a forma de uma mistura de polietileno glicol 4000* e 6000* numa relação entre cerca de 1:2 a 2:1, e.g., cerca de 1:1 (* nos EUA estes materiais são fornecidos como polietileno glicol 3350 e 6000 respectivamente). O revestimento de película pode também incluir um opacificante, por exemplo, dióxido de titânio (branco). O opacificante pode adequadamente estar presente numa proporção de cerca de 1:1 $\pm 10\%$ com a hidroxipropilmetilcelulose no revestimento de película. Uma carga de sólidos adequada para o revestimento de película aquoso é de cerca de 10-30% p/v, tipicamente 10-20%, e.g., 15% $\pm 2\%$.

Adequadamente, o revestimento de película é aplicado de modo a aplicar um peso de materiais de película secos correspondentes a cerca de 1,0-4,0 % em peso do total do comprimido revestido.

Preferencialmente, as formas de dosagem do medicamento da invenção são embaladas numa embalagem que iniba o ingresso de humidade atmosférica, e.g., embalagens "blister" ou frascos bem rolhados etc., como é convencional na arte. Os frascos incluem preferencialmente um material dessecante para preservar o clavulanato.

A forma(s) de dosagem unitária do medicamento da invenção pode adequadamente destinar-se para administração oral, por exemplo a intervalos separados por 6 ou mais horas, e.g., separado por 8 ou mais horas, e.g., separado por até 12 horas. Apesar de particularmente adequado para dosagem bd, a formulação de comprimidos desta invenção pode também ser administrada com frequência mais elevada, e.g., dosagem tid, quando apropriado e dentro dos limites de dosagem aprovados.

As doses diárias totais adequadas de amoxicilina situam-se entre 900 – 1800 mg por dia, preferencialmente 1000 – 1750 inclusive diariamente. Doses totais diárias de ácido clavulânico situam-se entre 200-300 mg diariamente, preferencialmente 250 ± 10 mg inclusive. Dentro dos limites de dosagem total diária referida acima para administração oral bd, os comprimidos da invenção podem ser administrados oralmente em intervalos separados por cerca de 8 – 12 horas.

Exemplo 1.

Foi preparada uma formulação para comprimidos possuindo a seguinte composição:

Ingrediente	(mg)	% em peso	Função	Ref. a Padrões
Constituintes Activos¹:				
Tri-hidrato de amoxicilina	1017,4	70,2	Ingred. activo	EP
(equivalente a amoxicilina)	875,00			
Clavulanato de potássio	152,45	10,5	Ingred. activo	G319
(equivalente a ácido clavulânico)	125,0			
Outros constituintes:				
Estearato de magnésio	14,50	1,00	Lubrificante	NF
Amido Glicolato de Sódio	29,00	2,00	Desintegrante	NF
Dióxido de Silício Coloidal	10,0	0,70	Deslizante	NF
Celulose Microcristalina	226,65	15,6	Aux. de Compressão & Diluente	NF
Peso do núcleo comprimido	1450,00	100,00		
Revestimento de película²				
Água Purificada	NA	NA	Solvente	USP
Opadry White YS-1-7700	32,0	2,2	Revestimento	NA
Opadry White YS-1-7700 pode ser composto como se segue:				
Dióxido de Titânio	13,76	43,0	Opacificante	EP
Hidroxipropilmetil celulose 6cps	10,56	33,0	Formador de película	
Hidroxipropilmetil celulose 15cps	3,52	11,0	Formador de película	JP
	2,08	6,5	Plastificante	USNF
Polietileno Glicol 3350 ³	2,08	6,5	Plastificante	USNF XVII
Polietileno Glicol 8000 ³	NA	NA	Solvente ⁴	USP
Água Purificada ⁴				
Peso nominal do comprimido revestido:	1482,00			

¹ Estas quantidades dependem da potência dos activos utilizados e baseiam-se em 86% para a amoxicilina e 82% para o clavulanato de potássio (o clavulanato de potássio 41% é parte de uma mistura 1:1 com celulose microcristalina). O peso constante do comprimido é mantido através do ajustamento da quantidade de celulose microcristalina de acordo com a potência dos activos.

² Os constituintes para o revestimento de película também podem ser fornecidos como uma mistura de pó branco, por exemplo, Colorcon, como Opadry White YS-1-7700 nos EUA ou Opadry White OY-S-7300 na Europa. A percentagem em peso dos constituintes do revestimento de película são expressos como percentagem do peso da película Opadry.

³ Os Polietileno Glicóis 3350 e 8000 são fornecidos na Europa como Polietileno Glicóis 4000 e 6000, respectivamente.

⁴ A Água Purificada é removida durante o processamento.

O revestimento de película é aplicado a 100 % do peso de núcleos.

Os comprimidos foram feitos por mistura da amoxicilina, clavulanato de potássio e porções da celulose microcristalina e de estearato de magnésio, compactação da mistura com rolos ("chilsonating") e misturando depois com os outros constituintes, antes de prensada numa prensa convencional para comprimidos e revestimento. O processo é descrito mais detalhadamente abaixo.

Todos os componentes são crivados ou carregados no misturador através de um alimentador vibratório equipado com um crivo de malha 4 ou através de um crivo do misturador de malha 14, e através de um moinho, a menos que especificado de outro modo. O moinho é operado a 1500 rpm, facas para a frente, com uma placa perfurada de 0,093 polegadas.

Carrega-se uma porção de aproximadamente 2/3 da celulose micro-

cristalina num misturador adequado. Carrega-se o misturador com aproximadamente 1/5 da porção de tri-hidrato de amoxicilina. Carrega-se o misturador com metade do estearato de magnésio através de um crivo de malha 14. A mistura é agitada durante dois minutos. Carrega-se o misturador com mais 2/5 da porção de tri-hidrato de amoxicilina e 1/2 da mistura de clavulanato de potássio/celulose microcristalina. A composição é misturada durante três minutos. Carrega-se então o misturador com o tri-hidrato de amoxicilina e o clavulanato de potássio/celulose microcristalina restantes. A composição é misturada durante cinco minutos.

O conteúdo da mistura é passado através de um "Chilsonator" de capacidade adequada, sob uma pressão de 1000 psi, e depois descarregada através de um "Fitzmill" operando a 1800 rpm, facas para a frente, com uma placa perfurada de 0,079"-0,109", seguido por crivagem num crivo vibratório equipado com um crivo superior de malha 14 e um crivo inferior de malha 18, reciclagem e recompactagem dos grânulos com granulometria superior e inferior até que a separação aceitável seja 98% da carga.

Uma porção de aproximadamente 10% do granulado é carregado no misturador sem passar pelo moinho. O dióxido de silício coloidal, o amido glicolato de sódio e as restantes porções de estearato de magnésio e de celulose microcristalina são carregadas no misturador e a composição é misturada durante cinco minutos. O granulado restante é carregado no misturador, sem passar pelo moinho, e misturado durante 15 minutos.

A mistura é comprimida utilizando uma prensa adequada para comprimidos equipada com punções com a forma de cápsula de 0,3937" x 0,8465", para formar comprimidos com um peso de 1,450 g com valores de dureza e consistência dentro das orientações para comprimidos farmacêuticos.

Os núcleos dos comprimidos são então revestidos com o revestimento de película aquoso num recipiente de revestimento de 60" (150 cm) num lote de 300 kg. O processo preferido de revestimento requer entrada de ar desumidificado a uma temperatura suficiente para produzir uma humidade relativa na exaustão de menos de 12% durante a operação de pulverização.

Num teste clínico o comprimido do Exemplo 1 mostrou uma variabilidade *inter* sujeitos diminuída. Apesar de especificamente exemplificado pelo comprimido do Exemplo 1, este efeito pode também ser observado com comprimidos farmacêuticos equivalentes possuindo uma composição em que as proporções dos ingredientes diferem no intervalo de por exemplo + 10%, e.g., +5% dos valores dados no Exemplo 1.

Lisboa, 4 de Dezembro de 2000

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de uma formulação para comprimidos compreendendo uma mistura compactada de 750-950 mg de amoxicilina e uma quantidade de clavulanato numa relação em peso de amoxicilina : clavulanato entre 6:1 e 8:1 inclusive e possuindo um revestimento de película de polímeros cujo processo compreende como passo final o revestimento de película do núcleo comprimido com um revestimento de película baseado num sistema de solventes aquosos.

2. Processo como reivindicado na reivindicação 1 em que o solvente no sistema de revestimento aquoso consiste essencialmente em água purificada.

3. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 e 2 em que a carga de sólidos para o revestimento de película aquoso situa-se entre 10-30% p/v.

4. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o revestimento de película é aplicado de modo a depositar um peso de materiais de película secos correspondentes a entre 1 e 4% do peso total do comprimido revestido.

5. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o revestimento de película compreende hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, metil-hidroxi-etil-celulose, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose de sódio ou polímeros de acrilato.

6. Processo como reivindicado na reivindicação 5 em que o revestimento de película compreende hidroxipropilmetilcelulose 6cps e 15 cps numa relação de 2:1 a 4:1

7. Processo como reivindicado nas reivindicações 5 ou 6 em que o revestimento de película compreende hidroxipropilmetilcelulose em combinação com um polietileno glicol.

8. Processo como reivindicado na reivindicação 7 em que o polietileno glicol é aplicado sob a forma de uma mistura de polietileno glicol 4000 e 6000 numa relação entre 1:2 e 2:1.

9. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a formulação dos comprimidos contém 875 mg \pm 10% de amoxicilina e 125 mg \pm 10% de clavulanato, numa relação nominal de amoxicilina:clavulanato de 7:1.

10. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a formulação dos comprimidos contém adicionalmente celulose microcristalina compreendendo 20-35 % em peso do comprimido; amido glicolato de sódio compreendendo 0,5-3,5 % em peso do comprimido; estearato de magnésio compreendendo 0,5-1,5 % em peso do comprimido; dióxido de silício coloidal compreendendo 0,25-1,0 % em peso do comprimido; conjuntamente com os ingredientes activos perfazendo 100% de peso do núcleo do comprimido não revestido.

11. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes que compreende ainda os passos preliminares de preparação de grânulos compreendendo uma mistura de amoxicilina e clavulanato por compactação por rolos e, após isso, compactação dos grânulos com excipientes em núcleos de comprimidos adequados para revestimento.

Lisboa, 4 de Dezembro de 2000

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA