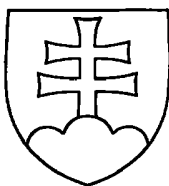


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1102-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A 61K 31/43

A 61K 9/50

A 61K 9/20

(22) Dátum podania: 10.02.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9703099.3, 9703100.9,
9703101.7

(32) Dátum priority: 14.02.1997, 14.02.1997, 14.02.1997

(33) Krajina priority: GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 14.08.2000

(86) Číslo PCT: PCT/EP98/00811, 10.02.1998

(71) Prihlasovateľ: SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques, Nanterre Cedex, FR;
SmithKline Beecham S. A., Madrid, ES;
SmithKline Beecham Corporation, Philadelphia, PA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Mention Jacky Andre Gustave, Mayenne Cedex, FR;
Sanroma Bordallo Jose Luis, Toledo, ES;
Storm Kevin Huntley, Bristol, TN, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutický prostriedok, spôsob jeho prípravy a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané ko-amoxiklavové prostriedky, ktoré majú zníženú hmotnosť v porovnaní s existujúcimi prostriedkami, ako aj prostriedky obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný v pomere 8 : 1 a prostriedky pripravené z granulátov amoxycilínu a granulátov amoxycilínu a klavulanátu a spôsob ich prípravy.

Farmaceutický prostriedok, spôsob jeho prípravy a jeho použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových prípravkov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát (ko-amoxiklav), spôsobov ich prípravy a ich použitia pri terapii.

Doterajší stav techniky

Produkt "ko-amoxiklav" je na trhu od SmithKline Beecham ako Augmentin určený na liečenie bakteriálnych infekcií. Zahrnuje kombináciu (β -laktámového antibakteriálneho činidla amoxycilínu (prítomného ako trihydrát) a β -laktamázového inhibítora kyseliny klavulanovej (prítomnej ako draselná soľ). Existujú rôzne prípravky, napríklad tablety, kapsuly, prášky (na rekonštitúciu vo vodných sirupoch) a vrecká obsahujúce sypké granuly, ktoré obsahujú rôzne pomery amoxycilínu a kyseliny klavulanovej. Sú teda dostupné tablety a prášky (na rekonštitúciu vo vodných sirupoch) obsahujúce amoxycilín a kyselinu klavulanovú v pomeroch 2:1, 4:1 a 7:1, kým vrecká sú dostupné s rovnakými pomermi, ako aj s pomerom 8:1 (Augmentin, SmithKline Beecham, Francúzsko, "poudre pour suspension buvable a 100 mg/ml nourisson", obsahujúci 100 mg amoxycilínu a 12,5 mg klavulanátu). To vedie k zložitosti pri spôsobe výroby, pretože každý produkt s rôznym pomerom sa pripravuje zvlášť pomocou vzájomného zmiešania rôznych množstiev amoxycilínu a klavulanátu v počiatočnom štádiu procesu.

Okrem toho sa klavulanát zmiešal so zriedčivom, konvenčne v pomere 1:1, na bezpečnejšie uskladnenie a dopravu. Zriedčivom bol silikagél (napríklad produkt Syloid AL-1) pre netabletové prípravky a mikrokryštalická celulóza (napríklad produkt Avicel) pre tabletové prípravky, čo prispieva k väčšej zložitosti pri výrobe.

Preto zostáva potreba vypracovať účinnejšie spôsoby výroby, na zníženie zložitosti a na zlepšenie ekonomiky výroby. Teraz sa zistilo, že sa toto môže

dosiahnuť pomocou použitia bežného medziproduktového granulátu, obsahujúceho pevné pomery amoxycilínu a klavulanátu, pričom sa líšiace sa pomery v koncovom prípravku dosiahnu potom pridaním príslušného množstva amoxycilínu v neskoršom štádiu výroby. Prípravky, ktoré majú granuláty, obsahujúce amoxycilín a klavulanát, sú opísané v GB 2005538-A (Beecham Group), WO 95/28927 (SmithKline Beecham) a WO 95/25516 (SmithKline Beecham). Nie je tam však návrh kombinovať granuláty amoxycilínu a klavulanátu s granulátmi amoxycilínu.

Keď absolútne množstvo liečivej látky vzrastá, vzrastá tiež veľkosť tablety, čo robí tablety menej atraktívnymi na prehĺtanie. Tablety ďalej zahrnujú vehikulá, ako napríklad dezintegranty, zriedčovadlá, lubrikanty, ktoré sú potrebné na umožnenie výroby tabliet a na zlepšenie farmakokinetickej účinnosti tablety, keď sa tableta berie raz. Takéto vehikulá ďalej prispievajú k veľkej hmotnosti tablety. Naviac, konvenčná prax prípravy tabliet obsahujúcich klavulanát draselný z 1:1 zmesi klavulanátu draselného a zriedčovadla, uvedená vyššie, ďalej pridáva k hmotnosti a veľkosti tablety. Teda bežne dostupné (poťahované) tablety obsahujúce 500/125 a 875/125 mg amoxycilínu a klavulanátu, (vyjadrené ako hmotnosti zodpovedajúcich voľných kyselín) majú hmotnosti 1050 a 1482 mg, z ktorých liečivé látky zodpovedajú asi 70 % hmotnostných a 81% hmotnostných. Prototyp prípravkov opísaných v skorších patentových prihláškach navrhuje 500/125 mg tablety vážiace 872 mg (nepoťahované) (Príklad 1, GB 2005538-A), 950 mg (nepoťahované), 1050 mg (poťahované) (Príklad 14 & 15, WO 92/19227) a 875/125 mg tablety vážiace 1350 mg (nepoťahované) a 1450 mg (poťahované) (Príklad 14 & 15, WO 92/19227). Existuje teda potreba poskytnúť tabletové prípravky, ktoré majú menšie veľkosti pre dané množstvo liečivej látky.

Nový ko-amoxiklavový dávkový režim 1000/125 mg dvakrát denne (bd) vyvolal potrebu vhodného tabletového prípravku(kov). Tato jednotková dávka doteraz nebola poskytovaná ako tabletový prípravok, pretože sa predpokladalo, že takýto vzrast veľkosti existujúcej 875/125 mg tablety poskytne tablety, ktoré by boli neprijateľne veľké pre prehĺtanie pacientom.

Podstata vynálezu

V prvom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prostriedok, obsahujúci amoxycilín a klavulanát v pomere $n:1$, kde n je číslo od 1 do 16, ktorý zahrnuje prvú sadu granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát v pomere $m:1$ až $1:1$, kde m je číslo menej ako n ; a druhú sadu granulátov, obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát; pri pomere medzi prvou a druhou sadou granulátov, ktorý poskytne celkový pomer medzi amoxycilínom a klavulanátom $n:1$.

Výhodne n je 2, 4, 6, 7, 8, alebo 14,

Výhodne m je číslo od 1 do 5, výhodnejšie, 1, 2 alebo 4,

Výhodne prvá sada granulátov zahrnuje amoxycilín a klavulanát v pomere $1:1$, $2:1$ alebo $4:1$, výhodne $2:1$.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje viaceré farmaceutické prostriedky, obsahujúce rôzne pomery amoxycilínu a klavulanátu od $2:1$ do $14:1$, napríklad vybrané z pomerov $2:1$, $4:1$, $6:1$, $7:1$, $8:1$ a $14:1$, ktoré sa pripravujú z prvej sady granulátov, ktoré majú pevný pomer amoxycilínu a klavulanátu, napríklad $1:1$ alebo $2:1$, výhodne $2:1$, druhej sady granulátov obsahujúcich amoxycilín, pomocou kombinovania rôznych relatívnych podielov týchto dvoch sád granulátov.

Teda napríklad sa môžu pripraviť prípravky s rôznym obsahom, ktoré majú pomery $4:1$, $7:1$ a $8:1$ pomocou kombinovania granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát v pomere $2:1$ s rôznymi relatívnymi množstvami granulátov, obsahujúcich amoxycilín, napríklad v pomeroch $3:2$, $3:5$ a $3:6$.

Pojmy "amoxycilín" a "klavulanát", používané v tomto dokumente, a ak to nie je inak špecifikované, zahrnujú aj voľné materské kyseliny aj deriváty, ako napríklad ich soli.

Hmotnosti a pomery sú vyjadrené v zmysle hmotnosti materskej látky amoxycilínu alebo kyseliny klavulanovej, táto terminológia je použitá v celom opise, ak to nie je uvedené inak.

Vhodnými derivátmi amoxycilínu sú trihydrát amoxycilínu, bezvodý amoxycilín a amoxycilínové soli alkalických kovov, ako napríklad amoxycilín sodný. Výhodne je rovnovážna relatívna vlhkosť (ERH) použitého trihydrátu amoxycilínu

ako suroviny na výrobu granulátu starostlivo riadená vhodným sušením, takže neovplyvňuje iné aspekty prípravku. Výhodne je ERH menej ako 50 %, výhodnejšie menej ako 30 %, najvýhodnejšie od 10 do 20%.

Výhodnými derivátmi kyseliny klavulanovej sú soli alkalických kovov kyseliny klavulanovej, ako napríklad klavulanát draselný.

Výhodné prípravky podľa tohto vynálezu zahŕňujú trihydrát amoxycilínu a klavulanát draselný, táto kombinácia spĺňa predpísané overenie a je zvlášť výhodná.

Výhodné granuláty na použitie v prípravkoch podľa tohto vynálezu boli už skôr opísané v WO 92/19277 (SmithKline Beecham) a GB 2005538-A (Beecham Group). Výhodné granuláty môžu zahŕňať okrem amoxycilínu a, ak je prítomný, klavulanátu, vehikulá konvenčne používané v takýchto granulátoch, napríklad intra-granulový dezintegrant, intragranulový lubrikant a intragranulové zriedčivo.

Vhodné intra-granulové dezintegranty zahŕňujú škroby, ako napríklad kukuričný škrob a ryžový škrob, krospovidón (zosietený N-vinyl-2-pyrrolidinón; CLPVP), škrobglykolát sodný, kroskarmelózu sodnú a formaldehyd-kazeín, alebo ich kombinácie. Výhodné intra-granulové dezintegranty zahŕňujú škrobglykolát sodný a CLPVP, konkrétne ako CLPVP napríklad produkt predávaný pod obchodnými menami Polypladone XL a Polypladone XL-10. Výhodne je intragranulový dezintegrant prítomný od 0,1 do 10 % hmotnostných, výhodne od 1,0 do 8,0 % hmotnostných, výhodnejšie od 1,25 do 3,5 % hmotnostných z granulátu.

Vhodné intragranulové lubrikanty sú lubrikanty konvenčné v tomto odbore, ako napríklad masťné kyseliny s dlhým reťazcom, ako napríklad kyselina stearová, alebo jej soli, konkrétne soli kovov Skupiny II, ako napríklad horčíka alebo vápnika. Výhodným lubrikantom je stearan horečnatý. Výhodne sa lubrikant používa v čo najnižšom podiele, napríklad tvorí od 0 do 1 % hmotnostného, výhodne od 0 do 0,5 % hmotnostného, výhodnejšie od 0 do 0,35 % hmotnostného. Výhodne, ak je granulát tvorený zo zložiek, ktoré boli spevnené za použitia valcovacieho zariadenia, je možné nepoužiť vôbec žiaden lubrikant.

Výhodne, keď granulát obsahuje klavulanát draselný, granuláty tiež zahŕňujú intragranulové zriedčivo, ako napríklad silikagél (ktorý môže tiež pôsobiť

ako intragranulové vysušovadlo), napríklad produkt Syloid AL-1, alebo mikrokryštalická celulóza (ktorá môže tiež pôsobiť ako pomocná látka pri lisovaní), napríklad produkt Avicel. Výhodne je intragranulové zriedčovadlo, ak je prítomné, silikagél vzhľadom na jeho najlepšiu vysušovaciu schopnosť. Konvenčne sa zriedčovadlo zahrnuje v hmotnostnom pomere asi 1:1 vzhľadom na hmotnosť klavulanátu draselného, granulát sa pripravuje z 1:1 zmesi klavulanátu draselného a silikagélu alebo mikrokryštalickej celulózy. Tiež sa však zistilo, že je možné zníženie týkajúce sa množstva intragranulového zriedčovadla, konkrétne silikagélu, na oveľa nižšiu hladinu, a dokonca sa vyhnúť jeho použitiu. Preto v ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje granulát, obsahujúci amoxycilín a klavulanát, ako je definované skôr v tomto dokumente a intragranulové zriedčovadlo, prítomné od 0 do 100 % hmotnostných, výhodne od 0 do 50 % hmotnostných, výhodnejšie od 5 do 25 % hmotnostných, najvýhodnejšie od 5 do 15% hmotnostných, typicky asi 10 % hmotnostných klavulanátu draselného. Výhodne je vysušovacie zriedčovadlo zahrnuté v podiele asi 0,5 až 5 % hmotnostných zmesi amoxycilínu s klavulanátom, výhodnejšie od 1 do 3 % hmotnostných. Takéto granuláty dovoľujú prípravu konečných prípravkov, konkrétne tabliet, ktoré majú zníženú celkovú hmotnosť a veľkosť.

Typicky je podiel amoxycilínu a klavulanátu draselného, ak je prítomný, v granuláte od 90 do 99,9 % hmotnostných, výhodne od 92 do 99 % hmotnostných, napríklad od 95 do 99 % hmotnostných, ako napríklad 96,5 až 98,75 % hmotnostných z hmotnosti granulátu. Keď granulát obsahuje zriedčovadlo, toto môže predstavovať do 30 % hmotnostných z granulátu, výhodne do 25 % hmotnostných, výhodnejšie do 10 % hmotnostných, výhodne do 5 % hmotnostných. Keď granulát obsahuje zriedčovadlo, granulát bude obsahovať zodpovedajúco nižší podiel amoxycilínu alebo zmesi amoxycilínu s klavulanátom, napríklad od 70 do 99,9 % hmotnostných z granulátu, výhodne od 85 % hmotnostných, výhodnejšie od 90 % hmotnostných, typicky od 93 do 97 % hmotnostných.

Výhodné amoxycilínové granuláty obsahujú od 95 do 99 % hmotnostných, výhodne od 96 do 98 % hmotnostných, výhodnejšie od 96,5 do 97,5 % hmotnostných trihydrátu amoxycilínu a od 1 do 5 % hmotnostných, výhodne 2 do 4

% hmotnostných, výhodnejšie od 2,5 do 3,5 % hmotnostného škrobglykolátu alebo CLPVP. Najvýhodnejšie granuláty pozostávajú v podstate z asi 97 % hmotnostných trihydrátu amoxicilínu a 3 % hmotnostných CLPVP.

Výhodné granuláty amoxicilínu a klavulanátu draselného majú 2:1 pomer amoxicilínu ku klavulanátu; silikagél je prítomný od 5 do 15 % hmotnostných z klavulanátu draselného, typicky asi 10 % hmotnostných; a CLPVP je prítomný od 0,5 do 5 % hmotnostných z trihydrátu amoxicilínu, výhodne od 1 do 4 % hmotnostných, typicky asi 3 % hmotnostných.

Výhodne majú častice amoxicilínu a klavulanátu, ak je prítomný, v granulátoch veľkosti v rozsahu 1 μm až 300 μm , zvlášť 10 μm až 200 μm . Typická vhodná distribúcia veľkosti častíc amoxicilín/kyselina klavulanová je: >200 μm , 5 % hmotnostných alebo menej; 200 až 100 μm , 5 až 15 % hmotnostných; 100 až 50 μm , 7,5 až 15 % hmotnostných; <50 μm 70 % hmotnostných alebo viac.

Granuláty podľa tohto vynálezu môžu byť prítomné v rôznych konečných prípravkoch, vrátane napríklad tabliet, napríklad tabliet na prehltnutie, dispergovateľných tabliet a rozhrýznuteľných, voliteľne šumivých tabliet; kapsúl; vodných sirupov a vreciek. Môžu sa pripraviť pomocou kombinovania granulátov s dodatočnými extragranulovými vehikulami konvenčne používanými v takýchto prípravkoch a pomocou ďalšieho spracovania na konečné prípravky.

Tablety podľa tohto vynálezu môžu zahŕňať extra-granulový dezintegrant, napríklad kukuričný škrob a ryžový škrob, CLPVP, škrobglykolát sodný, kroskarmelózu sodnú, mikrokryštalickú alebo mikropráškovú celulózu, nízko-substituovanú hydroxypropylcelulózu (t.j. celulózu čiastočne substituovanú s 2-hydroxypropylovými skupinami, napríklad menej substituovaná než 25 %, výhodne substituovaná 7 až 16 %), zosietená karboxymetylcelulóza sodná, napučateľné iónovymenné živice, formaldehyd-kazeín, alebo algináty. Výhodným extra-granulovým dezintegrantom je nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza, napríklad produkt L-HPC LH-11 (od Shinetsu). Táto zložka má tiež užitočné spájacie vlastnosti, čím umožňuje prípravu tablety s dobrou tvrdosťou pre relatívne nízky podiel tejto zložky. Iné užitočné extra-granulové dezintegranty zahŕňujú

CLPVP a škrobglykolát sodný.

Podiel extra-granulového dezintegrantu k celkovej hmotnosti tablety sa môže meniť medzi širokými hranicami, napríklad 0,1 až 25 % hmotnostných. Napríklad nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza, CLPVP alebo škrobglykolát sodný sa môžu výhodne používať v rozsahu 0,1 až 15,0 % hmotnostných, výhodne 1,0 až 10,0 % hmotnostných, výhodne 3,0 až 8,0 % hmotnostných z celkovej hmotnosti tablety. Ak je použitá celulóza alebo kombinácia obsahujúca celulózu, napríklad ako je opísané vyššie, obsahujúca asi 80 až 90 % hmotnostných celulózy, extra-granulový dezintegrant môže zahŕňať 1 až 20 % hmotnostných. Dispergovateľné tablety budú mať tendenciu zahŕňať relatívne vyšší podiel extra-granulového dezintegrantu, aby sa napomohlo procesu rozpúšťania.

Tablety podľa tohto vynálezu môže tiež zahŕňať extra-granulový lubrikant, napríklad masťnú kyselinu s dlhým reťazcom, ako napríklad kyselinu stearovú alebo jej soli, konkrétne jej soli kovov Skupiny II, ako napríklad soľ horčička alebo soľ vápnika, výhodne stearan horečnatý. Výhodne je extra-granulový lubrikant používaný v rozsahu od 0,1 do 2 % hmotnostných, výhodnejšie od 0,2 do 0,5, typicky od 0,3 do 0,4 % hmotnostného z tablety.

Prípravky podľa tohto vynálezu môžu tiež zahŕňať extra-granulové vysušovadlo ako napríklad silikagél. Tento môže byť prítomný v množstve do 5 % hmotnostných z prípravku, výhodne do 2 % hmotnostných tabletového prípravku. Starostlivá kontrola rovnovážnej relatívnej vlhkosti trihydrátu amoxycilínu používaného na granuláty umožňuje použitie relatívne menšieho podielu extra-granulového vysušovadla.

Tablety môžu tiež zahŕňať iné konvenčné vehikulá, typicky prítomné do asi 10 % hmotnostných z celkovej tabletovej hmotnosti, napríklad ochucovacie činidlá, napríklad príchute ako napríklad mentol, pepermint, vanilka alebo ovocné príchute, ochucovacie činidlá sú typicky prítomné do asi 0,5 až 5 % hmotnostných z celkovej tablety a sladidlá, napríklad aspartam, prítomný do asi 15 mg na jednotkovú dávku. Vehikulá môžu tiež zahŕňať farbiace činidlá, konzervačné látky, pomôcky na suspendovanie a plnivá ako napríklad oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, stredný fosforečnan vápenatý, laktóza, sorbitol, uhličitan

vápenatý alebo uhličitan horečnatý. Takéto vehikulá sa výhodne zmiešajú s extra-granulovým dezintegrantom a lubrikantom (ak je prítomný). Materiály prítomné v tabletách by mali mať nízky obsah voľnej vlhkosti a výhodne budú predsušené.

Tablety podľa tohto vynálezu môžu tiež obsahovať šumivý pár známeho typu, napríklad tuhú kyselinu a uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalických kovov, ktoré pri kontakte s vodou generujú oxid uhličitý, čím pomáhajú pri dezintegrácii tablety, napríklad dihydrogencitrán sodný (56,04 % hmotnostných) a hydrogenuhličitan sodný (43,96 % hmotnostných). Výhodne sa pár poskytuje ako granuly pripravené z bezvodého práškoveho dihydrogencitránu sodného a práškoveho hydrogenuhličitanu sodného a zlisované spolu pomocou lisovania valcovaním, podľa procesu opísaného v WO 97/02014 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques).

Tablety môžu byť poťahované filmom konvenčným spôsobom, napríklad pre kozmetické, chuťové alebo výrobné ciele. Vhodné poťahové vrstvy zahŕňujú hydroxypropylcelulózu, akrylátové a/alebo metakrylátové ko-polyméry, ako napríklad produkty dostupné pod obchodnou značkou Eudragit, živice atď. Alternatívne potiahnutie môže byť enterorezistentné (potiahnutie, ktoré je napríklad nerozpustné v kyslých žalúdočných šťavách ale rozpustné v zásaditých tráviacich šťavách. Takéto potiahnutie umožní, že tablety prejdú cez žalúdok do dvanástnika, odkiaľ sa absorbujú. Vhodné enterorezistentné poťahové vrstvy obsahujú acetát-ftalát celulózy.

Výhodne sa potiahnutie filmom aplikuje pomocou vodných filmových techník poťahovania, čím sa možno vyhnúť potrebe organických rozpúšťadiel. Vhodné polyméry na použitie v takýchto technikách zahŕňujú hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, etylcelulózu (napríklad etylcelulózu v latexovej zmesi, ako je dodávaná od FMC Corporation ako "Aqua-Coat" (obchodná značka)), metylhydroxyetylcelulózu, polyvinylpyrolidón ("PVP", napríklad dodávaný pod menom Povidone (obchodná značka), karboxymetylcelulózu sodnú a akrylátové polyméry (napríklad známe estery kyseliny metakrylovej dodávané pod obchodným menom "Eudragit" (obchodná značka)).

Výhodným polymérom je hydroxypropylmetylcelulóza ("HPMC"), výhodne v

kombinácii s polyetylénglykolom ("PEG"). PEGy s nízkou molekulovou hmotnosťou (série 200 až 600) sú pri laboratórnej teplote kvapalné a nachádzajú použitie ako zvlákňovadlá. PEGy s vysokými molekulovými hmotnosťami (900 až 8000) sú pri laboratórnej teplote voskovité tuhé látky a sú používané v kombinácii s PEGmi s nízkou molekulovou hmotnosťou a s inými polymérmi, ako napríklad HPMC, na modifikovanie vlastností filmu a aby prispeli k lesku tablety.

Výhodným polymérom, ktorý sa môže aplikovať pomocou vodných techník potahovania filmom, je jedna alebo viaceré hydroxypropylmetylcelulózy spojené s jedným alebo viacerými PEGmi. HPMC polyméry majú výhody rozpustnosti vo fyziologických tekutinách, ako aj vo vode, neinterferencie s dezintegrantom tablety, rozpustnosti alebo dostupnosti liečiva, tvorby pružného filmu, slobody od protivnej chuti a zápachu, stability k teplu, svetlu, vzduchu, vlhkosti; kompatibility so stabilizátormi, farbivami a zakaľovadlami, a lesku. Hydroxypropylmetylcelulóza pôsobí ako látka tvoriaca film, a polyetylénglykol pôsobí ako zvlákňovadlo. Pomer zmesi hydroxypropylmetylcelulóza:polyetylénglykol v potahovom filme je výhodne medzi 7,5:1 až 5,5:1, napríklad asi 6,5:1 ± 10 %. Výhodne sa hydroxypropylmetylcelulóza aplikuje vo forme zmesi hydroxypropylmetylcelulózy 6 mPa.s a 15 mPa.s (6 cP a 15 cP), v pomere asi 2:1 až 4:1 napríklad asi 3:1 ± 10 %. Výhodne sa polyetylénglykol používa vo forme zmesi polyetylénglykol 4000 a 6000 v pomere medzi asi 1,2 až 2:1, napríklad asi 1:1. Filmový potah môže tiež výhodne zahrňovať zakaľovadlo, napríklad oxide titaničitý (biely). Výhodne môže byť zakaľovadlo prítomné v podiele asi 1:1 ± 10 % s hydroxypropylmetylcelulózu vo filmovom potahu.

Materiály filmového potahu sa výhodne aplikujú pomocou vodného spôsobu potahovania filmom, pretože aplikácia týmto spôsobom tvorí film s povahou, ktorá sa tiež javí ako príspevok k zlepšenej konzistencii a biodostupnosti. Výhodná dávka tuhej zložky pre vodný filmový potah je asi 10 až 30 % hmotnosť/objem, typicky 10 až 20 % hmotnosť/objem, napríklad 15 % ± 2 %.

Výhodne sa potiahnutie filmom aplikuje tak, aby deponovaná hmotnosť vysušených filmových materiálov zodpovedala medzi 0,5 a 5 % hmotnostnými,

výhodne medzi 1 a 4 % hmotnostnými, výhodnejšie 1,5 až 3,5 % hmotnostného z celkovej hmotnosti poťahovanej tablety.

Výhodne podiel amoxycilínu a klavulanátu v tabletách podľa tohto vynálezu je 60 až 98 % hmotnostných z celkovej tablety (počítané ako hmotnosť konkrétnej používanej formy, napríklad hmotnosť trihydrátu amoxycilínu alebo klavulanátu draselného).

Výhodne sa tablety podľa tohto vynálezu poskytujú vo vhodných jednotkových dávkových formách, napríklad obsahujúcich nominálne 125/62,5, 250/62,5, 250/125, 500/62,5, 500/125, 875/125 a 1000/125 mg zmesi amoxycilín-/klavulanát. Tablety môžu byť dispergované vo vode pred užitím, alebo sa môžu alternatívne pohryzť alebo sa môžu prehltnúť celé.

Odborník ľahko zistí, že v tabletách podľa tohto vynálezu, granuláty môžu byť v rozdrvenom stave v dôsledku lisovania tabliet, a následne nemusia mať diskrétno ohraničenia, alebo môžu byť delené alebo rozlámané na menšie granuláty. Vynález má zahŕňať tablety, ktoré majú takúto štruktúru obsahujúcu drvené granuláty. Výhodne je veľkosť granulátov v rozsahu 100 μ m až 2 mm, výhodne asi 1 mm $\pm$ 0,25 mm, maximálny rozmer.

Výhodne sa tablety balia do kontajnera, ktorý spomaľuje prístup atmosférickej vlhkosti, napríklad balenie do pľuzgierikov alebo tesne uzatvárateľných fľaštičiek atď., ako je konvenčné v tomto odbore. Výhodne fľaštičky tiež zahŕňujú vysušovací materiál na ochranu klavulanátu.

Pomocou zníženia relatívneho množstva používaných vehikúl, konkrétne intra-granulového zriedovadla, ako aj minimalizácie množstiev extra-granulových vehikúl používaných v tabletovom prípravku, sa môžu pripraviť tablety so zníženou hmotnosťou. K tomu prispieva starostlivá kontrola obsahu vlhkosti rôznych vehikúl, ako aj trihydrátu amoxycilínu, čím sa zabezpečí, že sa nevyžaduje väčšia vysušovacia kapacita. Preto v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje tabletový prípravok obsahujúci prvú sadu granulátov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát a druhou sadou granulátov obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát, ako je definované skôr v tomto dokumente, v ktorom spojené hmotnosti všetkých vehikúl

sú menej než 20 % hmotnostných, výhodne menej než 18 % hmotnostných, výhodnejšie menej než 15 % hmotnostných, typicky od 10 do 12 % hmotnostných, z nepoťahovaného jadra hmotnosti tablety. To poskytuje tablety, ktoré sa pacientom ľahšie prehltajú. Okrem toho, takéto tablety so zníženou hmotnosťou majú pri výrobe nižšie náklady, pretože sa používa menej surovín, vo výrobnom závode sa prenáša menej materiálov a účinne sa zvyšuje kapacita zariadenia, pretože sa na jednu tabletu spracuje menej materiálu.

Výhodné tablety so zníženou hmotnosťou zahŕňujú:

amoxycilínové granuláty, ktoré pozostávajú v podstate z trihydrátu amoxycilínu prítomného v množstve asi 97 % hmotnostných a CLPVP prítomného v množstve asi 3 % hmotnostné;

granuláty amoxycilínu a klavulanátu draselného, ktoré majú 2:1 pomer amoxycilínu ku klavulanátu; silikagél prítomný v množstve asi 10 % hmotnostných klavulanátu draselného a asi 3 % hmotnostné z CLPVP; a

extragranulové vehikulá vrátane:

silikagélu (výhodne 0,5 až 2,0 % hmotnostné, výhodnejšie asi 1,0 až 1,2 % hmotnostného); nízko-substituovanej hydroxypropylcelulózy (výhodne 3 až 8 % hmotnostných, výhodnejšie 5 až 6 % hmotnostných); koloidného oxidu kremičitého (výhodne 0,1 až 0,5 % hmotnostného, výhodnejšie 0,1 až 0,3 % hmotnostného); a stearan horečnatý (výhodne 0,2 až 0,5 % hmotnostného, výhodnejšie 0,3 až 0,4 % hmotnostného); alebo

CLPVP (výhodne 3 až 10 % hmotnostných, výhodnejšie 5 až 8 % hmotnostných); a stearan horečnatý (výhodne 0,2 až 0,5 % hmotnostného, výhodnejšie 0,3 až 0,4 % hmotnostného).

Výhodné 500/62,5 mg tablety budú mať tabletové jadro hmotnosti v rozsahu 700 až 800 mg, výhodnejšie 720 až 780 mg. Výhodné 500/125 mg tablety budú mať tabletové jadro hmotnosti v rozsahu 800 až 950 mg, výhodnejšie 800 až 900 mg, najvýhodnejšie 800 až 850 mg.

Výhodné 875/125 mg tablety budú mať tabletové jadro hmotnosti v rozsahu 1250 až 1375 mg, výhodnejšie 1250 až 1325 mg. Výhodné 1000/1125 mg tablety budú mať tabletové jadro hmotnosti v rozsahu 1400 až 1550 mg, výhodnejšie 1425

až 1475 mg.

Zvlášť výhodné 500/125 mg tablety budú mať celkovú hmotnosť (jadro plus poťahová vrstva) menej než 900 mg, najvýhodnejšie menej než 850 mg. Zvlášť výhodné 500/62,5 mg tablety budú mať celkovú hmotnosť (jadro plus poťahová vrstva) menej než 850 mg, najvýhodnejšie menej než 800 mg. Zvlášť výhodné 875/125 mg tablety budú mať celkovú hmotnosť (jadro plus poťahová vrstva) menej než 1400 mg, najvýhodnejšie menej než 1350 mg. Zvlášť výhodné 1000/125 mg tablety budú mať celkovú hmotnosť (jadro plus poťahová vrstva) menej než 1550 mg, výhodne menej než 1500 mg.

Odborník ľahko zistí, že vyššie zmienené tablety sa môžu tiež vyrábať konvenčnejším prístupom, použitím jedinej sady granúl, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát v konečnom pomere; napríklad, 4:1, 7:1 alebo 8:1, namiesto dvoch sád granúl, opísaných skôr v tomto dokumente, použitím intra- a extra-granulových vehikúl v rovnakých podieloch. Tento vynález pokrýva všetky takéto tablety.

Ako je opísané v tomto dokumente, 1000/125 mg jednotková dávka v tablete prípravku sa môže poskytnúť ako jediná tableta, výhodne so zníženou hmotnosťou. Výhodné tablety so zníženou hmotnosťou 1000/125 mg tablety obsahujú amoxycilín a klavulanát prítomný v množstve od 83 do 95 % hmotnostných, výhodne 85 až 93 % hmotnostných, výhodnejšie 87 až 91 % hmotnostných z hmotnosti jadra tablety a farmaceuticky prijateľné vehikulá prítomné v množstve od 5 do 17 % hmotnostných, výhodne 7 až 15 % hmotnostných, výhodnejšie 9 až 13 % hmotnostných z hmotnosti jadra tablety (bez akejkoľvek poťahovej vrstvy). Odborník však ľahko zistí, že dávka sa môže tiež poskytnúť použitím dvoch 500/62,5 mg tabliet (pomer amox/klav = 8:1). Takéto tablety budú prirodzene menšie, pretože obsahujú menej liečivej látky takže takéto tablety môžu tiež byť založené na konvenčnejších prípravkoch, napríklad existujúcich 500/125 mg prípravkov, kde nie je takáto potreba na zníženie hmotnosti a veľkosti tabliet. Preto v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje tablety obsahujúce asi 500 mg amoxycilínu a asi 62,5 mg klavulanátu draselného a farmaceuticky prijateľné vehikulá. Odborník ďalej zistí, že 1000/125 mg dávka sa môže tiež poskytnúť pomocou kombinácie tablety 500/125 mg amoxycilín/klavulanát a 500 mg

amoxicilínovej tablety, napríklad použitím existujúcich takýchto tabliet alebo upravením jednej alebo druhej, aby sa ľahšie rozlíšili tieto dve tablety, napríklad podľa tvaru alebo farby. Pacientov súhlas s takouto dvoj-tabletovou stratégiou môže byť zvýšený pomocou poskytnutia tablety v pľuzgierikovom balení, pričom každý pľuzgierik obsahuje dve tablety. Tento vynález pokrýva všetky takéto prístupy.

1000/125 mg jednotková dávka sa môže tiež poskytnúť ako rozhryznuteľná, voliteľne šumivá tableta, čím sa prekoná problém s prehĺtaním celej veľkej tablety pomocou hryzenia tablety pacientom a pomocou jej rozlámania na menšie kúsky pred prehĺtnutím. Preto v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje rozhryznuteľné, voliteľne šumivé, tablety obsahujúce 1000/125 mg amoxicilínu a klavulanátu.

Rozhryznuteľné tablety sa môžu pripraviť pomocou kombinovania granulátov, ako sú opísané skôr v tomto dokumente, s extra-granulovými vehikulami konvenčne používanými na vytvorenie rozhryznuteľného základu, napríklad manitol, sorbitol, dextróza, fruktóza, alebo laktóza, samotné alebo v kombinácii, výhodne prítomné v množstve od 10 do 30 % hmotnostných počítané na hmotnosť koncovej tablety, výhodnejšie od 15 do 25 % hmotnostných. Tablety môžu tiež obsahovať konvenčné lubrikanty, ako napríklad stearan horečnatý, sladidlá, ako napríklad aspartám alebo sacharín sodný a ochucovacie a farbivé činidlá. Dezintegračné činidlá môžu tiež byť včlenené ako extragranulové vehikulum, čím sa poskytne pacientovi možnosť dispergovania tablety v malom množstve vody pred podávaním. Vhodné dezintegračné činidlá zahŕňujú produkty založené na celulóze, ako napríklad mikroprášková celulóza, mikrokryštalická celulóza alebo hydroxypropylcelulóza, ako aj škrobglykolát sodný a CLPVP. Tento dezintegrant je výhodne prítomný v množstve od 5 do 30 % hmotnostných, výhodnejšie od 5 do 15 % hmotnostných, počítané na hmotnosť koncovej tablety.

Výhodne sa rozhryznuteľné tablety tiež poskytujú so šumivým párom. Šumivé rozhryznuteľné tabletové prípravky obsahujúce 250/125 alebo 250/62,5 mg zmesi amoxicilín/klavulanát už boli skôr opísané v EP 0396335 A1 (Beecham Group plc). Vhodné takéto šumivé páry sú dobre známe v tomto odbore a typicky zahŕňujú tuhú kyselinu a uhličitán alebo hydrogenuhličitán alkalických kovov, ktoré pri kontakte s vodou generujú oxid uhličitý, napríklad kyselina citrónová,

dihydrogencitrán sodný alebo hydrogencitrán sodný a (hydrogen)uhličitan sodný. Môžu sa tiež používať iné farmaceuticky prijateľné zmesi kyselina/uhličitan alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy, napríklad kyselina vínna, adipová, fumárová alebo maleínová a (hydrogen)uhličitan sodný, draselný alebo vápenatý alebo glycínuhličitan sodný. Výhodne sa tieto dve zložky používajú v chemickom molekulovom ekvivalentovom základe v rozsahu 4:3 až 1:3, výhodnejšie asi 2:3 (kyslá:zásaditá zložka).

Výhodné páry zahŕňujú zmes kyselina citrónová/hydrogenuhličitan sodný a dihydrogencitrán sodný/hydrogenuhličitan sodný, konkrétne dihydrogencitrán sodný (56,04% hmotnostných) a hydrogenuhličitan sodný (43,96 % hmotnostných). Výhodne sa poskytujú ako granule pripravené z bezvodého práškoveho dihydrogencitránu sodného a práškoveho hydrogenuhličitanu sodného a zlisované spolu pomocou valcového lisu, podľa procesu opísaného v WO 97/02014 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques). Vhodné druhy bezvodého práškoveho dihydrogencitránu sodného zahŕňujú častice, ktoré sú v podstate (t.j. asi viac než 90 % hmotnostných) v rozsahu 0 až 500 μm , výhodne 355 μm , výhodnejšie 0 až 250 μm . Vhodné druhy sú dostupné od Roche (dihydrogencitrán sodný, bezvodý prášok, maximum 5 % hmotnostných so zrnami veľkosti $>0,250$ mm), Boehringer Ingelheim (monosodium zitate wasserfrei Art-Nr 661 511, minimálne 90 % hmotnostných s veľkosťou zŕn $<0,150$ mm), Jungbunzlauer (maximum 5 % hmotnostných s veľkosťou zŕn $>0,355$ mm) a Harmann & Reimer Corp. (maximálne 1 % hmotnostné s veľkosťou zŕn $>0,500$ mm). Vhodné druhy práškoveho hydrogenuhličitanu sodného zahŕňujú častice, ktoré sú v podstate (t.j. asi viac než 90 % hmotnostných) v rozsahu 0 až 500 μm , výhodne 270 μm , výhodnejšie 0 až 130 μm . Vhodné druhy práškoveho hydrogenuhličitanu sodného sú dostupné od Solvay, napríklad druhy 0 až 13 (častice veľkosti, podľa sitovej metódy: $>0,16$ mm max; 15 g/kg) a extra-jemný (častice veľkosti podľa sitovej metódy: $>0,125$ mm max; 20 g/kg).

Výhodne je pár prítomný v množstve od 5 do 30 % hmotnostných z konečnej hmotnosti tablety, výhodnejšie od 5 do 15 % hmotnostných, typicky asi 10

% hmotnostných.

Granuláty opísané skôr v tomto dokumente sa môžu tiež používať na prípravu iných farmaceutických prípravkov okrem tabliet. Napríklad sa môžu dodávať ako vrecká produktu obsahujúce sypký granulátový prípravok vo vhodnej jednotkovej dávke, na rekonštitúciu vo vode, čím sa vytvorí sirupový prípravok tesne pred použitím, napríklad pre podávaním malým deťom. Takýto sypký granulovaný prípravok môže zahŕňať ďalšie vehikulá, ako napríklad sladidlá, zahusťovadlá, konzervačné látky, ako napríklad benzoan sodný a pufre, ako napríklad citran sodný.

Výhodné vrecká zahŕňajú:

amoxycilínové granuláty, ktoré pozostávajú v podstate z trihydrátu amoxycilínu prítomného v množstve asi 97 % hmotnostných a CLPVP prítomného v množstve asi 3 % hmotnostné;

granuláty amoxycilínu a klavulanátu draselného, ktoré majú 2:1 pomer amoxycilínu ku klavulanátu; silikagél je prítomný v množstve asi 10 % hmotnostných z klavulanátu draselného a CLPVP je prítomný v množstve asi 3 % hmotnostné z trihydrátu amoxycilínu; a

extra granulové vehikulá vrátane silikagélu (výhodne 5 až 20 % hmotnostných, výhodnejšie asi 10 až 15 % hmotnostných), a príchut' (výhodne 2 až 10 % hmotnostných, výhodnejšie 3 až 8 % hmotnostných).

Takéto vrecká sa môžu výhodne poskytnúť ako "bez cukrové" prípravky obsahujúce umelé sladidlá, ako napríklad aspartám, namiesto cukru. Výhodne takéto prípravky zahŕňajú výhodne 1 až 10 % hmotnostných, výhodnejšie asi 1 až 5 % hmotnostných aspartámu.

Takéto prípravky vo vreckách majú zníženú hmotnosťou v porovnaní s existujúcimi vreckovými prípravkami obsahujúcimi zodpovedajúce hmotnosti amoxycilínu a klavulanátu a teda sa môžu poskytnúť v menších vreckách, čím sa ušetrí náklady balenia.

Ďalšie vhodné prípravky zahŕňajú zapuzdrené prípravky, ktoré môžu voliteľne zahŕňať extra-granulový lubrikant, ktorý ak je prítomný, je výhodne v množstve menej než 0,5 % hmotnostného z granulátu, obsiahnuté vo

farmaceutickej kapsuly. Farmaceutickou kapsulou môže byť úplne konvenčná kapsula, schopná rozpustiť sa v žalúdku, čím sa uvoľní jej obsah, napríklad vyrobená zo želatíny.

Vreckové a zapuzdrené prípravky opísané vyššie výhodne obsahujú jednotkové dávky amoxicilínu, napríklad vrecká obsahujúce nominálne 125/31,25, 250/31,25, 250/62,5, 500/125, 500/62,5, 875/125 alebo 1000/125 mg zmesi amoxicilín/klavulanát.

Iné vhodné prípravky zahŕňujú prípravky na pediatrické použitie, ktoré sa rekonštituuju na vodné suspenzie pred použitím. Takéto prípravky môžu zahŕňať ďalšie extragranulové vehikulá, ako napríklad vysušovacie činidlá, napríklad silikagél alebo vysušený maltodextrín, zahusťovadlá, ako napríklad xantánová guma, karboxymetylcelulóza sodná, silikagél a hydroxypropylmetylcelulóza, konzervačné látky, ako napríklad benzoan sodný, sladidlá, ako napríklad aspartám, acesulfamát draselný, a sacharín sodný, lubrikanty, ako napríklad stearan horečnatý, klzné látky, ako napríklad koloidný oxid kremičitý, a ochucovacie činidlá, ako napríklad ovocná príchuť(te). Zistilo sa, že takéto prípravky sú menej práškové a preto sa neobaľujú na vnútornej strane fľaše, ktorá ho obsahuje, čím sa zvyšia ich estetické atribúty. Ďalej, výhodné prípravky majú menší objem a teda sa môžu poskytnúť v menšom kontajneri. Prípravky sa poskytujú tak, že obsahujú príslušné množstvo amoxicilínu a klavulanátu, ktoré sa má rekonštituovať na vodný roztok, napríklad 100/12,5 mg/ml v 30 ml, 100 /12,5 mg/ml v 60ml, 125/31,25 mg/5 ml v 60 až 80 ml a 250/62,5 mg/5 ml v 60 až 80 ml.

Odborník ľahko zistí, že vyššie uvedené vrecká, zapuzdrené a pediatrické prípravky, sa môžu tiež vyrábať konvenčnejším prístupom, použitím jedinej sady granúl obsahujúcich amoxicilín a klavulanát v konečnom pomere napríklad, 4:1, 7:1 alebo 8:1, oproti dvom sadám granúl opísaným v tomto dokumente, použitím intra- a extra-granulových vehikúl v rovnakých podieloch. Tento vynález pokrýva všetky takéto prípravky.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutické prostriedky, obsahujúce amoxicilín a klavulanát v pomere n:1, ako je definované skôr v tomto dokumente, výhodne 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, a ktoré zahŕňujú granuláty pozostávajúce v

podstate z amoxycilínu a klavulanátu, CLPVP (ako intragranulový dezintegrant) prítomný v množstve od 0,5 do 5 % hmotnostných z trihydrátu amoxycilínu, výhodne 1 až 4 % hmotnostné, typicky asi 3 % hmotnostné a silikagél (ako intragranulové zriedovadlo/vysušovadlo) prítomný v množstve od 5 do 15 % hmotnostných z klavulanátu draselného, typicky asi 10 % hmotnostných.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje spôsob prípravy prípravkov podľa tohto vynálezu, ako je definované v tomto dokumente. Tento spôsob zahŕňa zmiešavanie prvej sady granulátov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát spolu s druhou sadou granulátov obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát v príslušnom pomere, potom ďalším spracovaním získanie konečného požadovaného prípravku, napríklad lisovaním na tablety, plnenie do vreciek, fľaštičiek alebo kapsúl.

L'ahko sa zistí, že sa môže ľahko pripraviť rad rôznych prípravkov s líšiacimi sa pomermi amoxycilínu ku klavulanátu pomocou použitia bežných medzi-produktových granulátov, obsahujúcich daný pomer amoxycilínu a klavulanátu, napríklad 2:1, a potom pridaním rôznych relatívnych množstiev granulátov obsahujúcich amoxycilín samotný, čím sa poskytnú rôzne konečné pomery.

Ďalej je zrejmé, že použitie granulátov, obsahujúcich silikagél a silikagélu ako extra-granulové vehikulum, namiesto mikropráškovej celulózy dovoľuje vývoj radu rôznych typov prípravkov s niekoľkými rôznymi typmi vehikul, čím sa ďalej znižuje zložitosť výrobného procesu.

Výhodne je amoxycilín a klavulanát, ak je prítomný, (liečivá látka) rozomletý a preosiaty, aby sa dosiahol požadovaný rozsah veľkosti častíc. Výhodne je intra-granulový dezintegrant tiež rozomletý a preosiaty, aby sa dosiahol požadovaný rozsah veľkosti častíc, napríklad v prípade CLPVP asi 30 μm , ale veľkosť častíc sa nezdá byť kritickou. Pripravená liečivá látka a intra-granulové vehikulá sa potom spolu zmiešajú v suchom stave a zlisujú sa pod tlakom. Toto môže byť uskutočnené pomocou konvenčných suchých lisovacích prostriedkov, napríklad lisovaním, valcovaním, extrúziou atď, a vhodným tlakom pre proces spevnenia je 30 až 200 kN, napríklad 70 až 100, výhodne, 80 až 90 kN pre amoxycilínové granuláty a 50 až 80, výhodne 60 až 70 kN pre amoxycilín/klavulanátové granuláty. Vyššie opísané granulátové prípravky sú zvlášť vhodné na výrobu spevnením pomocou valcovania.

Použitie spevnenia valcovaním na prípravu granúl, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát draselný je opísané v WO 92/19227 a WO 95/28927 (obidva od SmithKline Beecham).

Je známe, že klavulanát draselný je vysoko citlivý na vlhkosť, takže je výhodné, že sa príprava prípravkov podľa tohto vynálezu uskutočňuje sa podmienok nízkej vlhkosti, napríklad menej než 30 % relatívna vlhkosť, výhodnejšie menej než 20 % relatívna vlhkosť, ideálne 7 až 10 % relatívna vlhkosť.

Na ďalšie spracovanie na tablety môže byť potrebné pomlieť a preosiať granuláty, aby sa dosiahla vhodná frakcia veľkosti granulátu. Lisovanie na tablety sa môže uskutočniť konvenčným spôsobom, napríklad v konvenčnom tabletovacom stroji. Ako voliteľný ďalší krok sa tableta môže potiahnuť, ako je opísané vyššie.

Prípravky podľa tohto vynálezu sa môže použiť na liečenie bakteriálnych infekcií všeobecne, napríklad jednej alebo viacerých inter alia infekcií horných dýchacích ciest, infekcií dolných dýchacích ciest, infekcií genitálno-urinárneho traktu a pokožky a infekcií jemných tkanív.

Preto v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje na použitie prvú sadu granulátov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát s druhou sadou granulátov obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát pri výrobe liekov na liečenie bakteriálnych infekcií.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález bude teraz opísaný pomocou príkladov. V nich sú hmotnosti a % ako skutočné hmotnosti a % hmotnostné trihydrátu amoxycilínu a klavulanátu draselného, namiesto zodpovedajúcich ekvivalentoch voľných kyselín.

V nasledujúcich príkladoch je výhodné použiť trihydrát amoxycilínu, v ktorom rovnovážna relatívna vlhkosť je v rozsahu 10 až 20 %, čo umožňuje znížiť relatívne množstvo vysušovadla na minimálnu hladinu.

Príklad 1 - Amoxycilínový granulát

Amoxycilín trihydrát sa pomlel a preosial použitím sita s otvormi 1,0 až 0,7

mm (0,04 alebo 0,027 palcov), a zmiešal sa počas 15 minút v zmiešavači s vysušeným zosieteným polyvinylpyrolidinónom (CLPVP), ktorý má molekulovú hmotnosť približne 1 milión a hustotu $1,22 \text{ mg/cm}^3$ (Polypasdone XL - obchodná značka), zmes obsahovala 3,4 % hmotnostného CLPVP. Zmes sa spevnila použitím valcovacieho zariadenia na spevnenie pri kontrolovanom tlaku 50 kN. Spevnené vločky sa granulovali v mlyne, alebo sa granulovali cez sito vybavené s 1 mm sitom, čím sa získala vhodná frakcia veľkosti.

Príklad 2 - Amoxycilínový granulat

Trihydrát amoxycilínu	97,087 % hmotnostných
CLPVP (Polypasdone XL)	2,913

Pomletý trihydrát amoxycilínu a kros повідónu (vlhkosť $<2 \%$ hmotnostné, preosiate na 1 mm site) sa zvlášť odvážili a potom sa zaviedli do zmiešavača (najprv amox), aby sa spolu zmiešali, obe operácie sa uskutočňujú v kontrolovanom priestore ($t^0 = 20 \pm 1 \text{ } ^\circ\text{C}$, relatívna vlhkosť $<30 \%$). Výsledná zmes sa odobrala do dvojitéch polyetylénových vreciek v označených kontajneroch a uskladnila sa pre následné spevnenie valcovaním.

Zariadenie na spevnenie valcovaním Bepex sa plnilo so zmesou, pričom sa zachovávala hladina v plniacej násypke, s plnením cely nastaveným na 15 kN a nastavením spevňovania na valcovaciu silu 80 až 90 kN. Výsledné vločky sa kalibrovali na oscilačnom granulátore vybavenom clonou s 1 mm otvormi. Nespevnený materiál, ktorý prešiel cez 1 mm sito sa recykloval. Granule sa vážili a odoberali do dvojitéch polyetylénových vreciek a súdkov. Spevnenie valcovaním a kalibrácia sa uskutočnili v kontrolovanom priestore ($t^0 = 20 \pm 1 \text{ } ^\circ\text{C}$, relatívna vlhkosť $<30 \%$).

Príklad 3 - Amoxycilínový granulat

Použitím postupu identického ako je postup z Príkladu 1, sa pripravili granuláty obsahujúce 97,12 % hmotnostných trihydrátu amoxycilínu spolu s 2,88 % hmotnostného škrobglykolátu sodného (ako "Primogel") ako intra-granulového

dezintegrantu.

Príklad 4 - Granulát amoxycilín/klavulanát

Granuláty obsahujúce amoxycilín a klavulanát v pomere 2:1 boli pripravené použitím postupu identického s Príkladom 1, obsahovali:

Trihydrát amoxycilínu	46,3 % hmotnostného
Klavulanát draselný	24,3
Silikagél (Syloid Al-1)	24,3
CLPVP (Polypladone XL) (vysušený)	1,38

Klavulanát draselný a silikagél sú použité ako 1:1 zmes (založené na skutočnej hmotnosti klavulanátu draselného).

Príklad 5 - Granulát amoxycilín/klavulanát

Granuláty obsahujúce amoxycilín a klavulanát v pomere 2:1 a menší podiel silikagélu, než v Príklade 4 boli pripravené použitím postupu identického s Príkladom 1, obsahovali:

Trihydrát amoxycilínu	63,3 % hmotnostného
Klavulanát draselný	31,7
Silikagél (Syloid Al-1)	3,1
CLPVP (Polypladone XL) (vysušený)	1,9

Pomletý amoxycilín, kros повідón (vlhkosť <2 %) a silikagél (preosiate na 1 mm) a nakoniec 1:1 zmes trihydrát amoxycilín/klavulanát draselný (preosiata na 1 mm) sa zaviedli postupne do zmiešavača a zmiešali sa spolu v kontrolovanom priestore ($t^0 = 20 \pm 1$ °C, relatívna vlhkosť <30 %). Zmes sa potom odobrala do dvojitéch polyetylénových vreciek s vysušovadlom v označenom kontajneri na uskladnenie pred spevnením valcovaním.

Zariadenie na spevnenie valcovaním Bepex sa plnilo so zmesou, pričom sa zachovávala hladina v plniacej násypke, s plnením cely nastaveným na 15 kN a nastavením spevňovania na valcovaciu silu 80 až 90 kN. Výsledné vločky sa kalibrovali na oscilačnom granulátore vybavenom clonou s 1 mm otvormi. Nespevnený materiál, ktorý prešiel cez 1 mm sito sa recykloval. Granule sa vážili a

odoberali do dvojitéch polyetylénových vreciek a súdkov. Spevnenie valcovaním a kalibrácia sa uskutočnili v riadenej oblasti ($t^0 = 20 \pm 1$ °C, relatívna vlhkosť <30 %).

Príklad 6 Tablety so zníženou hmotnosťou

Tablety so zníženou hmotnosťou obsahujúce 500 mg/62,5 mg, 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg alebo 1 g/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát sa pripravili pomocou kombinovania granulátov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát draselný (Príklad 5) v pomere 2:1 s granulátmi obsahujúcimi amoxycilín Príklad 2), čím sa poskytol celkový pomer 8:1, 4:1, 7:1 alebo 8:1 s extragranulovými vehikulami, konkrétne s nízko substituovanou hydroxy-propylcelulózou ako extragranulovým dezintegrantom, takže celkové zloženie bolo nasledujúce:

	500/125 mg	875/125 mg	1 g/125 mg
Jadro	mg	mg	mg
Trihydrát amoxycilínu (100 % teoreticky; ekvivalent 500, 875 mg alebo 1 g Amox. 100%-ného)	573,87	1004,272	1147,74
Klavulanát draselný (100 % teoreticky; ekvivalent 125 mg kyseliny klavulanovej 100%-nej)	148,93	148,930	148,930
Silikagél ¹ (intra-granulový)	14,89	14,890	14,890
CLPVP (intra-granulový)	17,21	30,130	34,430
Silikagél ¹ (extra-granulový)	8,3	14,000	16,000
Nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza ²	50,00	70,000	80,000
Koloidný silikagél ³	1,70	2,700	3,000
Stearan horečnatý	3,00	4,600	5,300
Celková hmotnosť (jadro)	817,9	1289,520	1450,29

Poťahová vrstva	817,9	1289,520	1450,29
Hydroxypropylmetylcelulóza 5 mP.s (5 cP)	6,93	10,925	12,288
Hydroxypropylmetylcelulóza 15 mP.s (15 cP)	2,31	3,642	4,096
Polyetylén glykol 4000	1,369	2,158	2,427
Polyetylén glykol 6000	1,369	2,158	2,427
Oxid titaničitý	9,022	14,225	15,997
Celková hmotnosť poťahovej vrstvy	21	33,108	37,235
Celková hmotnosť poťahovanej tablety	838,9	1322,628	1487,525

	500/62,5 mg	500/62,5 mg	500/62,5 mg
Jadro	mg	mg	mg
Trihydrát amoxicilínu(100 % teoreticky; ekvivalent 500, 875 mg alebo 1 g Amox. 100%-ného)	573,87	573,87	573,87
Klavulanát draselný (100 % teoreticky; ekvivalent 125 mg kyseliny klavulanovej 100%-nej)	74,46	74,46	74,46
Silikagél ¹ (intra-granulový)	7,45	7,45	7,45
CLPVP (intra-granulový)	17,21	17,21	17,21
Silikagél ¹ (extra-granulový)	7,4	15,3	17,2
Nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza ²	44,5	61,3	78,4
Koloidný silikagél ³	1,50	1,50	1,50
Stearan horečnatý	2,7	2,8	2,8
Celková hmotnosť (jadro)	729,09	753,89	772,99

Poťahová vrstva (ako je uvedené vyššie)	19	19	19
Celková hmotnosť poťahovanej tablety	748,09	772,89	792,99

¹ Syloid Al-1

² L-HPC LH-11 alebo ekvivalent;

³ Aerosil 200 alebo ekvivalent.

Výroba tablety sa uskutočňuje v kontrolovanom priestore ($t^0 = 20 \pm 1$ °C, relatívna vlhkosť <30 %). Zmes na lisovanie sa pripravila zavedením do zmiešavača: amoxycilínového granulátu; granulátu amoxycilín/klavulanát 2/1; silikagélu L-HPC LH-11 a koloidného oxidu kremičitého preosiateho na 0,5 mm. Tieto materiály sa spolu zmiešajú. Potom sa pridal stearan horečnatý (preosiaty na 0,5 mm), po čom nasledovalo ďalšie zmiešavanie. Táto zmes sa potom lisovala použitím konkávných oválnych dierovačov, čím sa poskytli tablety požadovanej hmotnosti. Nepoťahované tablety sa vzhľadom na každých 5 až 15 minút počas behu lisovania a kontrolovali sa z hľadiska tvrdosti, hrúbky, strednej hmotnosti, jednotnosti hmotnosti a drobivosti.

Nepotiahnuté tabletové jadrá sa potom poťahovali filmom so suspenziou poťahovej vrstvy (15 % hmotnostných vo vode) na vhodnom stroji na poťahovanie, otáčaním jadier a striekaním filmom suspenzie poťahovej vrstvy, kým sa neaplikuje teoretické množstvo filmového poťahu (WO 95/28927, SmithKline Beecham)

Filmom poťahované tablety sa potom uskladnili v príslušných uzavretých kontajneroch.

500/125 mg tablety: tableta mala celkovú hmotnosť asi 817,9 mg, vrátane 63 mg extragranulových vehikúl plus poťahová vrstva asi 21 mg. Trihydrát amoxycilínu a klavulanát draselný predstavovali asi 89,6 % hmotnostných z jadra hmotnosti tablety. To sa môže porovnať so súčasnými 500/125 mg tabletami, ktoré majú jadro hmotnosti 1050 mg, z ktorého trihydrát amoxycilínu a klavulanát draselný predstavujú asi 69,3 % hmotnostného a mikrokryštalická celulóza asi 27 %

hmotnostných. Množstvá môžu byť polovičné, čím sa poskytne 250/62,5 mg tableta.

V tabletách 875/125 mg trihydrát amoxycilínu a klavulanát draselný predstavujú asi 89,43 % hmotnostného hmotnosti jadra tablety. To sa môže porovnať so súčasnými 875/125 mg tabletami, ktoré majú jadro hmotnosti 1450 mg, z ktorého trihydrát amoxycilínu a klavulanát draselný predstavujú asi 80 % hmotnostných a mikrokryštalická celulóza asi 15,6 % hmotnostných (WO 95/28927, SmithKline Beecham).

V tabletách 1 g/125 mg trihydrát amoxycilínu a klavulanát draselný predstavovali asi 89,41 % hmotnostných hmotnosti jadra tablety. Množstvá môžu byť polovičné, čím sa poskytne 500/62,5 mg tableta.

Príklad 7 - Tablety so zníženou hmotnosťou

Tablety so zníženou hmotnosťou obsahujúce 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg alebo 1 g/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát sa pripravili pomocou kombinovania granulátov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát draselný (Príklad 5) v pomere 2:1 s granulátmi obsahujúcimi amoxycilín (Príklad 1), čím sa poskytol celkový pomer 4:1, 7:1 alebo 8:1 s extragranulovými vehikulami, konkrétne s CLPVP ako extragranulovým dezintegrantom, takže celkové zloženie bolo nasledujúce:

	500/125 mg	875/125 mg	1 g/125 mg
Jadro	mg	mg	mg
Trihydrát amoxycilínu (založené na 86,4 % skúške na amox.; ekvivalent 500, 875 mg alebo 1 g Amox. 100%-ného)	578,7	1012,7	1157,4
Klavulanát draselný (založené na 82,5 % skúške na KCA; ekvivalent 125 mg kyseliny klavulanovej 100%-nej)	151,5	151,5	151,5
Silikagél ¹ (intra-granulový)	15,2	15,2	15,2
CLPVP (intra-granulový)	17,4	30,4	34,7

CLPVP (extra-granulový)	60	90	100
Stearan horečnatý	3,00	4,50	5,0
Celková hmotnosť (jadro)	825,8	1304,3	1463,8

¹ Syloid AL-1

Vhodná na rozpúšťadle založená poťahová vrstva pre jadrá z vyššie uvedených tabliet je nasledujúca:

Dimethicone 200	0,04 mg
Etylcelulóza	3,21
Hydroxypropylmetylcelulóza 15 mP.s (15 cP)	12,8
Suspénzia oxidu titaničitého	11,34
Dietylftalát	3,78
Celková hmotnosť poťahovej vrstvy	31,17

Príklad 8 - 500 mg/125 mg a 1 g/125 mg vrecká

Granuláty sa pripravili použitím postupov identických s Príkladmi 1 a 5. Granuláty sa potom zmiešali v príslušných pomeroch s typickými vehikulami pre vrecká, čím sa vyrobili prípravky vo vreckách obsahujúce:

	500/125 mg	1 g/125 mg
Trihydrát amoxycilínu (ekvivalent 500 mg alebo 1 g Amoxycilínu. 100%-ného)	573,87mg	1147,4
Klavulanát draselný (100 % teoreticky; ekvivalent 125 mg kyseliny klavulanovej 100%-nej)	148,93	148,93
CLPVP (intra-granulový)	17,21	34,42
Silikagél ¹ (intra-granulový)	14,89	14,89

Silikagél ¹ (extra-granulový)	65,00	130,00
Aspartám	15,00	30,00
Broskyňa-Citrón-Jahoda príchuť	30,00	60,00
Celková hmotnosť	864,90	1565,98

¹Syloid AL-1

Vrecká obsahujúce 500/62,5 mg a 250/31,25 mg sa môžu pripraviť použitím pomerne prepočítaných množstiev na základe prípravku 1 g/125 mg.

Príklad 9 - 250/62,5, 500/125 a 875/125 mg vrecká

Granuláty sa pripravili použitím postupov identických s Príkladmi 1 a 5. Granuláty sa potom zmiešali v príslušných pomeroch s typickými vehikulami pre vrecká, čím sa vyrobili prípravky vo vreckách obsahujúce:

	250/62,5 mg	500/125 mg	875/125 mg
Trihydrát amoxycilínu (založené na 86,4 % skúške na amox.; ekvivalent 250, 500 a 875 mg Amoxycilínu 100%-ného)	289,35	573,87 mg	1147,4
Klavulanát draselný (založené na 82,5 % skúške na KCA; ekvivalent 62,5 a 125 mg kyseliny klavulanovej 100%-nej)	75,75	148,93	148,93
CLPVP (intra-granulový)	8,7	17,4	30,4
Silikagél ¹ (intra-granulový)	7,6	15,2	15,2
Silikagél ¹ (extra-granulový)	167,5	335	335
Aspartám	6	12,00	12,00
Broskyňa-Citrón-Jahoda príchuť	107	214	214
Mikrokryštalická celulóza	213,1	426,2	229,2

¹Syloid AL-1

Príklad 10 - Suspenzia 100 mg/12,5 mg/ml - 30 ml

Granuláty sa pripravili použitím postupov identických s Príkladmi 1 a 5. Granuláty sa potom zmiešali v príslušných pomeroch s typickými suspenznými vehikulami, čím sa vyrobili prípravky vo vreckách obsahujúce:

	250/62,5 mg
Trihydrát amoxycilínu (100% teoreticky, ekvivalent 3000 mg Amoxycilínu 100%-ného)	3443,22 mg
Klavulanát draselný (100% teoreticky; ekvivalent 375 mg kyseliny klavulanovej 100%-nej)	446,79
CLPVP (intra-granulový)	103,29
Silikagél ¹ (intra-granulový)	44,68
Silikagél ¹ (extra-granulový)	500,00
Xantánová guma	25,20
Karboxymetylcelulóza, sodná soľ	250,00
Benzoan sodný	51,00
Hydrofóbny koloidný oxid kremičitý	15,00
Aspartám	96,00
Stearan horečnatý	10,00
Jahodová príchuť	150,00
Celková hmotnosť	5135,50 mg

¹Syloid AL-1

Prípravok sa rozpustil do 30 ml vodného roztoku tesne pred prvým použitím. Rovnaký prípravok sa môže tiež rozpustiť do 60 ml vodného roztoku.

Príklad 11 - Rozhryznuteľná šumivá tableta (1 g/125 mg)

	mg
Trihydrát amoxycilínu (ekvivalent 1000 mg Amoxycilínu)	1147,74
Klavulanát draselný (ekvivalent 375 mg kyseliny klavulanovej)	148,93
CLPVP	34,43
Silikagél ¹ (intra-granulový)	14,89
Silikagél ¹ (extra-granulový)	120,00
Dihydrogencitran sodný	156,91
Hydrogenuhličitan sodný	123,09
Mikrokryštalická celulóza ²	280,00
Príchut'	90,00
Aspartám	40,00
Stearan horečnatý	30,00
Manitol DC	614,01
Celková hmotnosť	2,800

¹ Krospondón

² Syloid Al-1

³ Avicel PHI 12

Príklad 12 - Konvenčné 500/125 mg tablety

Jadro

Trihydrát amoxycilínu (ekvivalent amoxycilínu 500,0)	578,87
Klavulanát draselný (ekvivalent kyseliny klavulanovej 125,0)	148,93
Bezvodý koloidný oxid kremičitý	10,50
Škrobglykolát sodný ¹	21,00
Stearan horečnatý	7,27
Mikrokryštalická celulóza	doplnok 1050

Poťahová vrstva

Metylhydroxypropylcelulóza	11,88
Polyetylénglykol 4000	1,76
Polyetylénglykol 6000	1,76
Oxid titaničitý	11,60
Dimethicone	0,14
Poťahová vrstva	27,14
Celkovo	1077 mg

Príklad 13 - 500/125 mg tablety

Jadro

Trihydrát amoxicilínu (ekvivalent amoxicilínu 500,0, na základe 86 % účinnosti)	581,4
Klavulanát draselný (ekvivalent kyseliny klavulanovej 62,5, na základe 82 % účinnosti)	76,2
Koloidný oxid kremičitý	8,2
Škrobglykolát sodný	16,4
Mikrokryštalická celulóza	129,1
Stearan horečnatý	5,7
Hmotnosť	817,0

Poťahová vrstva

24,5

ako v Príklade 6

Celkovo

841,5 mg

Amoxycilín, klavulanátový zdroj (buď ako 1:1 zmes klav.:amox alebo 1:1 zmes klav. a mikrokryštalickej celulózy), väčšina z mikrokryštalickej celulózy a časť stearátu horečnatého sa spolu zmiešali. Táto zmes sa potom spevnila valcovaním a pomlela, čím sa vytvorili granule. Tieto granule sa zmiešali so škrobglykolátom sodným, koloidným oxidom kremičitým, zostávajúcou mikrokryštalickou celulózou (približne 38,55 % z celkového množstva) a stearátom horečnatým, a zmes sa potom zlisovala na tabletové jadrá. V konečnom kroku sa jadrá potiahli s vodnou suspenziou poťahovej vrstvy.

Hmotnosti a relatívne podiely zložiek z predchádzajúcich Príkladov 1 až 13 sa môžu meniť okolo uvedených hodnôt, ale výhodne sú v intervale ± 10 %, výhodnejšie ± 5 %, výhodne $\pm 2,5$ %. Ak je to potrebné, môže sa použiť prebytok aktívnych zložiek a upraviť.

Možno vidieť, že predchádzajúce prípravky sa môžu tiež vyrábať použitím jedinej sady granúl, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát v koncovom pomere 4:1, 7:1, alebo 8:1, namiesto opísaných dvoch sád, použitím intra- a extra-granulových vehikúl v rovnakých podieloch. Tento vynález pokrýva všetky takéto prípravky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok, obsahujúci amoxycilín a klavulanát v pomere $n:1$ kde n je číslo od 1 do 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje: prvú sadu granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát v pomere $m:1$ do $1:1$, kde m je číslo menšie než n ; a druhú sadu granulátov, obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát; v pomere prvej a druhej sady granulátov, ktorý poskytne celkový pomer medzi amoxycilínom a klavulanátom $n:1$, pričom prostriedok, keď je vo forme tabliet, zahŕňa prvú a druhú sadu granulátov v spoločnej zmesi.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prvá sada granulátov obsahuje amoxycilín a klavulanát v pomere $1:1$ alebo $2:1$.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že n je 2, 4, 6, 7, 8 alebo 14.

4. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že amoxycilín je prítomný ako trihydrát amoxycilínu.

5. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že klavulanát je prítomný ako klavulanát draselný.

6. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje intragranulový dezintegrant.

7. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prvá sada granulátov pozostáva v podstate z amoxycilínu, klavulanátu draselného, silikagélu a intragranulového dezintegrantu.

8. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že druhá sada granulátov pozostáva v podstate z

amoxycilínu a intragranulového dezintegrantu.

9. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že intragranulovým dezintegrantom je zosietený N-vinyl-2-pyrolidón alebo škrobglykolát sodný.

10. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje extra-granulové vehikulum, ktorým je nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza.

11. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme tablety, vrečka, kapsuly alebo prášku na rekonštitúciu ako vodný sirup.

12. Tabletový prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje prvú sadu granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát s druhou sadou granulátov obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát, podľa nároku 1, v ktorom spojené hmotnosti všetkých vehikul sú menšie ako 20 % hmotnostných z hmotnosti nepoťahovaného jadra tablety.

13. Tabletový prípravok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje:

amoxycilínové granuláty, ktoré pozostávajú v podstate z trihydrátu amoxycilínu prítomného v množstve asi 97 % hmotnostných a CLPVP prítomného v množstve asi 3 % hmotnostné;

granuláty amoxycilínu a klavulanátu draselného, ktoré majú 2:1 pomer amoxycilínu ku klavulanátu; silikagél je prítomný v množstve asi 10 % hmotnostných klavulanátu draselného a CLPVP je prítomný v množstve asi 3 % hmotnostné; a

extra granulové vehikulá vrátane silikagélu; nízko-substituovanej hydroxypropylcelulózy alebo CLPVP; koloidného oxidu kremičitého a stearanu horečnatého.

14. Tabletový prípravok podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že tabletové jadrá majú hmotnosti:

- 500/62,5 - 700 až 800 mg;
- 500/125 mg - 800 až 950 mg;
- 875/125 mg - 1250 až 1350 mg; a
- 1000/125 mg - 1400 až 1550 mg.

15. Amoxycilín/klavulanátové tablety, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú celkovú hmotnosť tablety (jadro plus poťahová vrstva):

- 500/62,5 mg - menej ako 850 mg;
- 500/125 mg - menej ako 900 mg; a
- 1000/125 mg - menej ako 1550 mg.

16. 1000/125 mg tableta, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje amoxycilín a klavulanát prítomný v množstve od 83 do 95 % hmotnostných a farmaceuticky prijateľné vehikulá prítomné v množstve od 5 do 17 % hmotnostných z hmotnosti jadra tablety (s vylúčením poťahovej vrstvy).

17. Tablety, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú asi 500 mg amoxycilínu a asi 62,5 mg klavulanátu draselného a farmaceuticky prijateľné vehikulá.

18. Tabletové blisterové balenie, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje v každom blistri dve tablety podľa nároku 17.

19. Použitie dvoch tabliet podľa nároku 17 na poskytnutie jednotkovej dávky 1000 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného.

20. Tabletový prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme rozhrýznuteľnej, voliteľne šumivej tablety, ktorá obsahuje asi 1000 mg amoxycilínu a asi 125 mg klavulanátu.

21. Rozhryznuteľná šumivá tableta podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že šumivým párom je dihydrogencitrán sodný a hydrogénuhličitan sodný, výhodne poskytované ako granuláty.

22. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa spoločné zmiešavanie prvej sady granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát s druhou sadou granulátov, obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát v príslušnom pomere s inými vehikulami a potom, ak je to potrebné a požadované, ďalšie spracovanie zmesi na získanie koncového požadovaného prostriedku.

23. Spôsob podľa nároku 22, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa predbežný krok prípravy prvej a/alebo druhej sady granulátov spevnením valcovaním.

24. Použitie prvej sady granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát v pomere 2:1 a druhej sady granulátov, obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát, pri výrobe farmaceutického prostriedku, obsahujúceho amoxycilín a klavulanát v pomere väčšom ako 2:1.

25. Použitie prvej sady granulátov, obsahujúcich amoxycilín a klavulanát s druhou sadou granulátov, obsahujúcich amoxycilín a žiaden klavulanát, pri výrobe liekov na liečenie bakteriálnych infekcií.

26. Granulát podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje amoxycilín a klavulanát a intragranulové zriedovadlo prítomné v pomere od 1:1 do 1:20 z klavulanátu.

27. Rôzne farmaceutické prostriedky, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú rôzne pomery amoxycilínu a klavulanátu od 2:1 do 14:1, napríklad vybrané z pomerov 2:1, 4:1, 6:1, 7:1, 8:1 a 14:1, ktoré sa pripravujú z prvej sady

granulátov, ktoré majú pevný pomer amoxycilínu a klavulanátu, napríklad 1:1 alebo 2:1, výhodne 2:1, a z druhej sady granulátov, obsahujúcich amoxycilín, pomocou kombinovania rôznych relatívnych podielov týchto dvoch sád granulátov.