

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

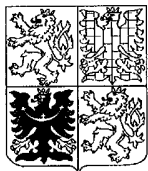
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 -2885

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.02.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.02.1997 14.02.1997**
14.02.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9703099 1997/9703100**
1997/9703101

(33) Země priority: **GB GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/00811**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/35672**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/431

A 61 K 9/50

A 61 K 9/20

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES
PHARMACEUTIQUES, Nanterre Cedex,
FR;
SMITHKLINE BEECHAM S. A., Madrid,
ES;
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Mention Jacky Andre Gustave, Mayenne, FR;
Sanroma Bordallo Jose Luis, Toledo, ES;
Storm Kevin Huntley, Bristol Tennessee, TN,
US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří farmaceutický prostředek, který obsahuje amoxycillin a klavulanát v poměru n:1, kde n znamená celé číslo 1 až 16. Tyto farmaceutické prostředky mají sníženou celkovou hmotnost ve srovnání s dosud známými prostředky a připravují se z granulátu s obsahem amoxycillinu a klavulanátu a granulátu s obsahem amoxycillinu bez klavulanátu.

CZ 1999 - 2885 A3

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku, který jako svou účinnou složku obsahuje amoxycillin a clavulanat (co-amoxiclav), způsobu jeho výroby a jeho použití.

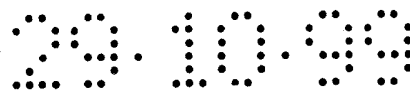
Dosavadní stav techniky

Uvedený produkt co-amoxiclav je vyráběn firmou SmithKline Beecham jako Augmentin pro léčení bakteriálních infekcí. Obsahuje kombinaci beta-laktamové antibakteriální látky amoxicillinu ve formě trihydrátu a inhibitoru beta-laktamázy, kyseliny klavulanové ve formě draselné soli. K dispozici jsou různé lékové formy, např. tablety, kapsle, prášky pro rekonstituci ve vodných sirupech, sáčky s obsahem sypného granulátu apod. Tyto prostředky mohou obsahovat amoxycillin a kyselinu klavulanovou v různých poměrech. Vyrábějí se například tablety a prášky pro rekonstituci ve vodném sirupu, které obsahují amoxycillin a kyselinu klavulanovou v poměru 2:1, 4:1 a 7:1, granuláty se vyrábějí ve stejných poměrech a mimo to ještě s poměrem 8:1 (Augmentin, SmithKline Beecham, Francie, prášek pro výrobu suspenze 100miligramů/mililitr, obsahující 100 mg amoxycillinu a 12,5 mg klavulanátu). Z uvedeného důvodu je způsob výroby poměrně složitý, protože každý výrobek s odlišným poměrem složek je nutno vyrábět odděleně a mísit různé množství účinných látek již na počátku postupu.

Mimo to se klavulanát mísí s ředidlem, obvykle v poměru 1:1, pro bezpečnější přepravu a skladování. Přidává se např. silikagel (např. Syloid AL-1) pro prostředky s výjimkou tablet a mikrokrytalická celuloza (např. Avicel) pro tablety, což opět ztěžuje výrobu.

Je zřejmé, že přetrvává nutnost vyvinout účinnější způsoby výroby a snížit složitost a tím zvýšit hospodárnost způsobu výroby. Nyní bylo zjištěno, že je toho možno dosáhnout použitím společného meziprojektu, kterým je granulát, obsahující pevný poměr amoxicillinu a klavulanátu, přičemž odlišných konečných poměrů těchto látek ve výsledném produktu se dosahuje přidáním příslušných množství amoxicillinu v pozdějších stupních postupu. Prostředky s obsahem granulátů směsi amoxicillinu a klavulanátu byly popsány v GB 2 005 538-A (Beecham Group), WO 95/28927 (SmithKline Beecham) a WO 95/25516 (SmithKline Beecham). V těchto publikacích se však nikde neuvádí ani nenavrhuje mísení granulátů amoxicillinu a klavulanátu s granuláty amoxicillinu.

Se zvyšováním absolutního množství účinných látek se zvyšuje také velikost tablety, takže tableta se méně snadno polyká. Tablety dále obsahují pomocné látky, jako desintegrční činidla, ředidla, kluzné látky, které jsou nezbytné pro výrobu tablety a které také podporují farmakokinetické vlastnosti tablety po jejím požití. Tyto pomocné látky však dále zvyšují hmotnost tablety. Mimo to běžná výroba tablet s použitím klavulanátu draselného a ředidla v poměru 1:1 dále zvyšuje hmotnost i velikost tablet. To znamená, že běžně dodávané povlékané tablety obsahující 500/125 a 875/125 mg amoxicillinu a klavulanátu, vyjádřená ve formě volných látek, mají hmotnost 1050 a 1482 mg, přičemž obsah účinných látek je 70 a 81 % hmotnostních. Prototypové prostředky popsané ve dřívějších publikacích navrhují například tablety s obsahem 500/125 mg uvedených látek při hmotnosti 872 mg pro nepovlékanou tabletu, taková tableta je uvedena například v příkladu 1 patentového spisu GB 2005 538, dále jsou uvedeny v



mezinárodní přihlášce WO 92/19227 tablety bez povlaku s hmotností 950 mg a 1050 mg v příkladech 14 a 15 a v téže přihlášce v příkladech 14 a 15 jsou uvedeny ještě tablety s obsahem uvedených látek 875/125mg s hmotností 1350 mg bez povlaku a 1450 mg s povlakem. Je tedy zřejmé, že by bylo žádoucí připravit menší tablety při daném množství účinné látky.

Nové dávkování prostředku co-amoxiclav s obsahem 1000/125mg 2x denně (bd) dále zvýšilo nutnost dokonalejších tablet. Až dosud byly tyto tablety získávány pouze zvětšením rozměrů již existujících tablet s obsahem 875/125mg uvedených látek, které již byly nepřijatelné pro některé nemocné.

Podstata vynálezu

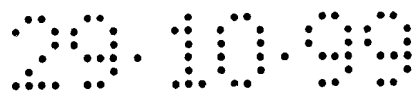
Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek s obsahem amoxycillinu a klavulanátu v poměru n:1, kde n je celé číslo 1 až 16, prostředek obsahuje první granulát s obsahem amoxycillinu a klavulanátu v poměru m:1 až 1:1, kde m je číslo nižší než n a druhý granulát s obsahem amoxycillinu bez klavulanátu, přičemž poměr prvního a druhého granulátu dává vznik celkovému poměru amoxycillinu a klavulanátu n:1.

Hodnota n je s výhodou 2,4,6,7,8 nebo 14.

Hodnota m je s výhodou celé číslo 1 až 5 a zvláště 1,2 nebo 4.

První granuláty s výhodou obsahují amoxycillin a klavulanát v poměru 1:1, 2:1 nebo 4:1, s výhodou 2:1.

Podle druhého provedení se vynález týká skupiny farmaceutických prostředků, obsahujících různé poměry amoxycillinu a klavulanátu v rozmezí 2:1 až 14:1, například 2:1, 4:1, 6:1, 7:1, 8:1 a 14:1, tyto prostředky se připravují z první skupiny granulátů s pevným poměrem amoxycillinu a klavulanátu, například 1:1 nebo 2:1, s výhodou 2:1 a z druhé



skupiny granulátů s obsahem amoxycillinu tak, že se mísí různá množství obou skupin granulátu.

Je tedy například možno připravit farmaceutické prostředky s uvedenými poměry 4:1, 7:1 a 8:1 tak, že se smísí granuláty s obsahem amoxycillinu a klavulanátu v poměru 2:1 s různým poměrným množstvím granulátů s obsahem amoxycillinu, například v poměrech 3:2, 3:5 a 3:6.

Pojem "amoxycillin" a "klavulanát" vždy zahrnuje volné látky a jejich deriváty, např. soli, není-li výslovně uvedeno jinak.

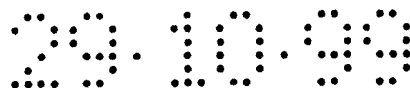
Hmotnosti a poměry jsou vztaženy na volný amoxycillin nebo volnou kyselinu klavulanovou v průběhu celé přihlášky.

Vhodnými deriváty amoxycillinu jsou amoxycillin trihydrát, bezvodý amoxycillin a soli amoxycillinu s alkalickými kovy, např. sodná sůl. S výhodou se rovnováha relativní vlhkosti ERH amoxycillintrihydrátu, užitého jako výchozí látka pro výrobu granulátu pečlivě kontroluje pomocí sušení, tak aby nedošlo k ovlivnění dalších vlastností prostředku. Hodnota ERH je s výhodou nižší než 50 %, zvláště nižší než 30 % a nejvýhodněji 10 až 20%.

Vhodnými deriváty kyseliny klavulanové jsou soli s alkalickými kovy, např. klavulanát draselný.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu s výhodou obsahují amoxycillin trihydrát a a klavulanát draselný, tato kombinace byla schválena jako zvláště výhodná.

Vhodnými granuláty pro použití při výrobě prostředků podle vynálezu jsou zvláště granuláty, které byly již dříve popsány ve WO 92/19277 (SmithKline Beecham) a GB 2 005 538 (Beecham Group). Vhodné granuláty mohou kromě amoxycillinu a popřípadě klavulanátu obsahovat ještě pomocné látky, které se



v granulátech běžně užívají, např. desintegrační činidla, kluzné látky a ředidla.

Vhodnými desintegračními činidly pro tvorbu granulátů jsou škroby, jako kukuřičný nebo rýžový škrob, zesítený N-vinyl-2-pyrolidinon, CLPVP, sodná sůl glykolátu škrobu, sodná sůl zesítené karmelozy a formaldehyd-kasein nebo směsi těchto látek. Výhodným intragranulárním desintegračním činidlem je sodná sůl glykolátu škrobu a CLPVP, zvláště CLPVP, může jít např. o běžně dodávaný produkt Polyplasdone XL a Polyplasdone XL-10. Intragranulární desintegrační činidlo se s výhodou použije v množství 0,1 až 10 %, s výhodou 1,0 až 8,0 % a zvláště 1,25 až 3,5 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost granulátu.

Vhodným intragranulárním kluzným činidlem mohou být běžně užívané látky, např. mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, jako kyselina stearová nebo její soli, zvláště soli hořečnaté nebo vápenaté. Výhodnou kluznou látkou je stearan hořečnatý. Tyto látky se užívají v malém množství, např. 0 až 1%, s výhodou 0 až 0,5 % a zvláště 0 až 0,35 % hmotnostních. Granulát se s výhodou připravuje ze složek, předem stlačených válcováním, v tomto případě je obvykle možné kluznou látku úplně vynechat.

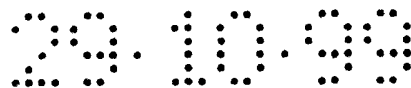
V případě, že granulát obsahuje klavulanát sodný, je výhodné přidávat ještě intragranulární ředidlo, např. silikagel, který současně pohlcuje vodu. Může např. jít o běžně dodávaný produkt Syloid AL-1, nebo je možno použít mikrokry- talickou celulozu, která také napomáhá snadnějšímu slisování, jde např. o Avicel. Intragranulární ředidlo je s výhodou silikagel vzhledem ke své schopnosti pohlcovat vodu. Ředidlo se běžně přidává v hmotnostním poměru 1:1 ke klavulanátu



draselnému, takže granulát se připravuje ze směsi klavulanátu draselného a silikagelu nebo mikrokryсталické celulozy v poměru 1:1. Bylo zjištěno, že je možné snížit relativní množství intragranulárního ředidla, zvláště silikagelu na mnohem nižší úroveň, nebo toto činidlo zcela vyloučit. Vynález se tedy týká také granulátu, který obsahuje amoxycillin a klavulanát ve svrchu uvedených poměrech a mimo to intragranulární ředidlo v množství 0 až 100 %, s výhodou 0 až 50 %, ještě výhodněji 5 až 25 %, nejvýhodněji 5 až 15 %, typicky 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost klavulanátu draselného. Ředidlo, pohlcující vodu je s výhodou obsaženo v množství 0,5 až 5 % hmotnostních, vztaženo na součet hmotnosti amoxycillinu a klavulanátu, zvláště výhodně 1 až 3 % hmotnostní. Tyto granuláty dovolují připravit výsledné prostředky, zvláště tablety, se sníženou celkovou hmotností i velikostí.

Podíl amoxycillinu a popř. klavulanátu v granulátu je tedy 90 až 99,9 %, s výhodou 92 až 99 %, např. 95 až 99 %, typicky 96,5 až 98,75 % hmotnostních. V případě, že granulát obsahuje ředidlo, může toto ředidlo tvořit až 30 % hmotnostních granulátu, s výhodou až 25 %, ještě výhodněji až 10 % a nejvýhodněji 5 % hmotnostních. V případě, že granulát obsahuje ředidlo, bude obsahovat odpovídající nižší podíl amoxycillinu nebo amoxycillinu s klavulanátem, např. 70 až 99,9 % hmotnostních granulátu, s výhodou až 85 %, zvláště až 90 % a typicky 93 až 97 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost granulátu.

Výhodné granuláty s obsahem amoxycillinu obsahují 95 až 99 %, s výhodou 96 až 98 % a zvláště 96,5 až 97,5 % hmotnostních amoxycillintrihydrátu a 1 až 5 %, s výhodou 2 až 4 % a zvláště 2,5 až 3,5 % hmotnostních glykolátu škrobu nebo



CLPVP. Výhodné granuláty jsou tvořeny 97 % hmotnostními amoxycillintrihydrátu a 3 % hmotnostními CLPVP.

Výhodné granuláty s obsahem amoxycillinu a klavulanátu draselného obsahují amoxycillin a klavulanát v poměru 2:1, mimo to obsahují silikagel v množství 5 až 15 % hmotnostních, vztaženo na klavulanát draselný, typicky 10 % hmotnostních a CLPVP v množství 0,5 až 5 % hmotnostních, vztaženo na množství amoxycillintrihydrátu, s výhodou 1 až 4 % a zvláště 3 % hmotnostní.

Částice amoxycillinu a klavulanátu v případě jeho přítomnosti mají s výhodou velikost v rozmezí 1 až 300, s výhodou 10 až 200 mikrometrů. Typická distribuce velikosti částic amoxycillinu/kyseliny klavulanové je 5 % nebo méně částic, větších než 200 mikrometrů, 5 až 15 % částic s velikostí 200 až 100 mikrometrů, 7,5 až 15 % částic s velikostí 100 až 50 mikrometrů a 70 nebo více procent částic menších než 50 mikrometrů.

Granuláty podle vynálezu mohou být použity v celé řadě výsledných lékových forem. Může jít o tablety, určené například k polknutí, žvýkání nebo dispergování v tekutině, popřípadě o šumivé tablety, dále o kapsle, vodné sirupy a pod. Tyto lékové formy je možno připravit smísením granulátů s pomocnými látkami, běžně užívanými v těchto lékových formách.

Tablety podle vynálezu mohou obsahovat extragranulární desintegrační činidlo, například kukuřičný nebo rýžový škrob, CLPVP, sodnou sůl glykolátu škrobu, sodnou sůl zesítené karmelozy, mikrokrytalickou celulozu, hydroxypropylcelulozu s nízkým stupněm substituce, tzn. celulozu, částečně substituovanou 2-hydroxypropylovými skupinami, například na

méně než 25 %, s výhodou na 7 až 16 %, dále může jít o požitelné iontoměničové pryskyřice, formaldehyd-kasein nebo algináty. Zvláště výhodná je pro toto použití hydroxypropylceluloza s nízkým stupněm substituce, jako obchodně dodávaný produkt L-HPC LH-11 (Shinetsu). Tento materiál má výhodné 5 pojivové vlastnosti, takže dovoluje výrobu tablet s dostatečnou tvrdostí i při nízkém podílu této složky. Dalšími použitelnými extragranulárními desintegračními prostředky jsou CLPVP a sodná sůl glykolátu škrobu.

10 Podíl extragranulárního desintegračního činidla k celkové hmotnosti tablety se může měnit v širokém rozmezí, například 0,1 až 25 % hmotnostních. Například hydroxypropylcelulozu s nízkým stupněm substituce, CLPVP nebo sodnou sůl glykolátu škrobu je s výhodou možno použít v 0,1 až 15,0 %, 15 zvláště 1,0 až 10,0 % a typicky 3,0 až 8,0 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost celé tablety. V případě použití celulozy nebo směsi s obsahem celulozy, například obsahující 80 až 90 % hmotnostních celulozy, může být extragranulární desintegrační činidlo užito v množství 1 až 20 % hmotnostních. Dispergovatelné tablety budou obvykle obsahovat poměrně vysoký 20 podíl takového činidla k usnadnění rozpouštění.

Tablety podle vynálezu mohou také obsahovat extragranulární kluzné látky, například mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, jako kyselinu stearovou nebo její soli, zejména 25 soli kovů ze skupiny II, například soli hořečnaté nebo vápenaté, zvláště výhodný je stearan hořečnatý. Extragranulární kluzná látka se s výhodou užije v množství 0,1 až 2 %, ještě výhodněji 0,2 až 0,5 % a zvláště 0,3 až 0,4 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost celé tablety.

Prostředky podle vynálezu mohou rovněž obsahovat extragranulární materiály, odnímající vodu, například silikagel. Tyto látky mohou tvořit až 5 %, s výhodou až 2% tablet. Je nutno pečlivě řídit rovnovážný stav relativní vlhkosti amoxicillintrihydrátu, protože v tomto případě je možno užít poměrně menší podíl extragranulárního materiálu, odnímajícího vodu.

Tablety mohou dále obsahovat běžně užívané pomocné látky, které jsou v typických případech obsaženy v množství až 10 %, vztaženo na celkovou hmotnost tablety. Jde například o látky o úpravu chuti, jako jsou mentol, vanilková nebo ovocná příchuť, tyto látky obvykle tvoří přibližně 0,5 až 5 % hmotnostních tablety, mimo to mohou být obsažena sladidla, jako aspartam v množství až 15 mg pro jednotlivou dávku. Mimo to mohou tablety obsahovat barviva, konzervační látky, látky, napomáhající tvorbě suspenze a plniva, například oxid křemičitý, mikrokrytalickou celulozu, hydrogenfosforečnan vápenatý, laktozu, sorbitol, uhličitan vápenatý nebo hořečnatý. Tyto pomocné látky se s výhodou mísí s extragranulárním desintegračním činidlem a kluznou látkou. Materiály, užití pro výrobu tablety by měly mít nízký obsah volné vody a s výhodou se předem suší.

Tablety podle vynálezu mohou rovněž obsahovat dvojici effervescentních látek známého typu, například pevnou kyselinu a uhličitan nebo hydrogenuhlitan alkalického kovu. Při styku takové dvojice látek s vodou se tvoří oxid uhličitý, který napomáhá rozpadu tablety. Jde například o dihydrogencitronan sodný v množství 56,04 % hmotnostních a hydrogenuhlitan sodný v množství 43,96 % hmotnostních. Uvedená dvojice látek se obvykle dodává ve formě granulátu, připraveného z

bezvodého práškového dihydrogencitronanu sodného a práškového hydrogenuhličitanu sodného, granulát se zahustí válcováním postupem, který byl popsán ve WO 97/02014 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques).

5 Tablety mohou být opatřeny povlakem filmu běžným způsobem, například pro lepší vzhled a přijatelnost tablet. Vhodné povlaky mohou obsahovat hydroxypropylcelulozu, kopoly-
mery akrylátu a/nebo methakrylátu, například produkty, běžně
10 dodávané pod obchodní značkou Eudragit, dále různé pryskyřice apodobně. Může také jít o enterosolventní povlak, například
takový, který je nerozpustný v kyselé žaludeční šťávě, avšak
rozpustný v alkalické střevní šťávě. Povlak tohoto typu umož-
ní průchod tablety žaludkem až do dvanáctníku, kde teprve
15 dojde ke vstřebávání. Vhodné povlaky tohoto typu obsahují acetátftalát celulozy.

 Povlak ve formě filmu se s výhodou nanáší z vodného roztoku tak, aby nebylo zapotřebí použít organická rozpouště-
20 dla. Vhodnými polymery pro toto použití jsou hydroxypropylce-
luloza, hydroxypropylmethylceluloza, ethylceluloza, například
ve formě latexu, dodávaného pod obchodním názvem Aqua Coat
(FMC Corporation), dále methylhydroxyethylceluloza, polyvi-
nylpyrrolidon PVP, dodávaný například pod názvem Povidone,
sodná sůl karboxymethylcelulozy a akrylátové polymery, napří-
25 klad estery kyseliny methakrylové, dodávané pod názvem Eudragit.

 Výhodným polymerem je hydroxypropylmethylceluloza HPMC, s výhodou ve směsi s polyethylenglykolem PEG. PEG s
30 nízkou molekulovou hmotností 200 až 600 jsou kapalné při tep-
lotě místnosti a užívají se jako změkčovadla. PEG s vysokou
molekulovou hmotností 900 až 8000 jsou při teplotě místnosti

voskovité pevné látky, užívané ve směsi s PEG s nízkou molekulovou hmotností a s dalšími polymery, například HPMC k modifikaci vlastností filmů a pro zvýšení lesku tablet.

5 Výhodným polymerem, který je možno nanášet z vodného roztoku je hydroxypropylmethylceluloza v kombinaci s různými typy PEG. Polymery typu HPMC jsou rozpustné ve fyziologických tekutinách i ve vodě, nebrání rozpadu tablet, jejich rozpouštění ani dostupnosti účinné látky a tvoří ohebné filmy, nemají nepříjemnou chuť ani vůni, jsou stálé při vyšší teplotě,
10 na světle, na vzduchu a v přítomnosti vyšší vlhkosti, jsou kompatibilní se stabilizátory, barvivy a jsou lesklé. Hydroxypropylmethylceluloza je základní látkou pro tvorbu filmu a polyethylenglykol má funkci změkčovadla. Poměr hydroxypropylmethylcelulozy a polyethylenglykolu v povlaku je s výhodou
15 v rozmezí 7,5:1 až 5,5 :1, například přibližně 6,5:1 +/- 10 %.

Hydroxypropylmethylceluloza se s výhodou nanáší ve formě směsi hydroxypropylmethylcelulozy 6 cps a 15 cps v poměru 2:1 až 4:1, například 3:1 +/- 10 %. Polyethylenglykol se s výhodou užije je formě směsi polyethylenglykolu 4000 a 6000 v poměru 1:2 až 2:1, například 1:1. Povlak filmu může také obsahovat látku, snižující průhlednost, například bílý oxid titaničitý. Tato látka je obvykle přítomna v poměru 1:1 +/- 10 %, vztaženo na množství hydroxypropylmethylcelulozy v
25 povlaku filmu.

Materiál povlaku se s výhodou nanáší z vodného roztoku, což přispívá ke zvýšené biologické dostupnosti účinných látek. Podíl pevných látek ve vodném roztoku pro nanášení filmu je obvykle 10 až 30 %, s výhodou 10 až 20 %, například
30 15 +/- 2 % hmotnostní.

S výhodou se povlak nanáší tak, aby celková hmotnost suchého filmu tvořila 0,5 až 5 %, s výhodou 1 až 4 % a zvláště 1,5 až 3,5 % hmotnostních tablety.

5 Podíl amoxicillinu a klavulanátu v tabletách podle vynálezu je 60 až 98 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost celé tablety a přepočítáno z hmotnosti použité formy účinné látky, například amoxicillintrihydrátu nebo klavulanátu draselného.

10 Tablety podle vynálezu jsou obvykle vyráběny tak, aby obsahovaly běžnou jednotlivou dávku, například 125/62,5, 250/62,5, 250/125, 500/62,5, 500/125, 875/125 a 1000/125 mg amoxicillinu/klavulanátu. Tablety mohou být před požitím dispergovány ve vodě nebo mohou být žvýkány nebo je možno je polknout vcelku.

15 Je zřejmé, že v tabletách podle vynálezu mohou být granuláty přítomny v rozdrčeném stavu, který je důsledkem lisování tablety, takže jednotlivá zrna granulátu nejsou přesně ohraničena a mohou být rozlomena na menší částice. Vynález zahrnuje tablety s touto strukturou, v nichž je rozměr částic granulátu v rozmezí 100 mikrometrů až 2 mm, s výhodou je maximální rozměr těchto částic 1 mm +/- 0,25 mm.

20

Tablety jsou s výhodou uloženy do balení, které brání přístupu vody ze vzduchu, může jít například o blistr nebo uzavřené lahvičky apodobně. Lahvičky s výhodou obsahují materiál, odnímající vodu.

25

Snížením relativního množství pomocných látek, zejména intragranulárního ředidla i extragranulárních pomocných látek při výrobě tablety je možno připravit tablety se sníženou hmotností. Toho je možno dosáhnout zejména při pečlivém omezování množství vody v různých pomocných látkách a také v

30

použitém amoxicillintrihydrátu tak, aby nebylo nutné použít větší množství materiálu, pohlcujícího vodu. Podle dalšího provedení se vynález týká tablet, které obsahují první skupinu granulátů s obsahem amoxicillinu a klavulanátu a druhou skupinu granulátů s obsahem amoxicillinu bez klavulanátu, 5 přičemž celková hmotnost všech pomocných látek je nižší než 20 %, s výhodou nižší než 18 %, ještě výhodněji méně než 15 % a typicky 10 až 12 % hmotnostních pro nepovlečené jádro tablet. Tímto způsobem se získají tablety, které se snadněji 10 polykají. Mimo to tyto tablety s nižší hmotností jsou levnější, protože se užívá menšího množství surovin, do výroby tablet se přepravuje menší množství materiálu a kapacita zařízení je účinněji využita vzhledem k nižšímu množství materiálu na 1 tabletu.

15 Výhodné tablety se sníženou hmotností obsahují:

granuláty amoxicillinu, tvořené v podstatě amoxicillintrihydrátem v množství 97 % hmotnostních a CLPVP v množství 3 % hmotnostní,

20 granuláty amoxicillinu a klavulanátu draselného, obsahující uvedené látky v poměru 2:1 a mimo to silikagel v množství 10 % hmotnostních klavulanátu draselného a 3 % hmotnostní CLPVP a

extragranulární pomocné látky:

25 silikagel v množství 0,5 až 2,0 %, s výhodou 1,0 až 1,2 %, hydroxypropylcelulozu s nízkým stupněm substituce (s výhodou 3 až 8 % a zvláště 5 až 6 %), koloidní oxid křemičitý s výhodou 0,1 až 0,5 % a zvláště 0,1 až 0,3 % a stearan hořečnatý s výhodou 0,2 až 0,5 % a zvláště 0,3 až 0,4 % nebo

30 CLPVP s výhodou 3 až 10 % a zvláště 5 až 8 % a stearan hořečnatý s výhodou 0,2 až 0,5 % a zvláště 0,3 až 0,4%.

Výhodné tablety s obsahem 500/62,5 mg účinných látek budou mít hmotnost jádra v rozmezí 700 až 800 mg a zvláště 720 až 780 mg. Výhodné tablety s obsahem 500/125 mg účinné látky budou mít hmotnost jádra v rozmezí 800 až 950 mg, s výhodou 800 až 900 mg a zvláště 800 až 850 mg. Výhodné tablety s obsahem 875/125 mg budou mít hmotnost jádra 1250 až 1375 mg, s výhodou 1250 až 1325 mg. Výhodné tablety s obsahem 1000/125 mg účinné látky budou mít hmotnost jádra 1400 až 1550 mg, s výhodou 1425 až 1475 mg.

10 Zvláště výhodné tablety s obsahem 500/125 mg účinné látky budou mít celkovou hmotnost jádra a povlaku nižší než 900 mg, s výhodou nižší než 850 mg. Zvláště výhodné tablety s obsahem 500/62,5 mg účinné látky budou mít celkovou hmotnost nižší než 850 mg, s výhodou nižší než 800 mg. Zvláště výhodné tablety s obsahem 875/125 mg budou mít celkovou hmotnost nižší než 1400 mg a s výhodou nižší než 1350 mg. Zvláště výhodné tablety s obsahem 1000/125 mg účinné látky budou mít celkovou hmotnost nižší než 1550 mg a zvláště výhodně nižší než 1500 mg.

20 Je zřejmé, že svrchu uvedené tablety je také možno připravit výhodnějším způsobem při použití jediné skupiny granulátů, které obsahují amoxicillin a klavulanát v konečném poměru 4:1, 7:1 nebo 8:1 místo svrchu uvedených dvou skupin granulátů, přičemž intra- a extragranulární pomocné látky se 25 užijí ve stejném množství. Vynález zahrnuje takové tablety jako své další provedení.

Jak již bylo svrchu popsáno, je možno zpracovat dávku 1000/125 mg účinných látek na jedinou tabletu, s výhodou se sníženou hmotností. Výhodná tableta s obsahem 1000/125 mg 30 účinných látek bude obsahovat podíl směsi amoxicillinu a

klavulanátu 83 až 95 %, s výhodou 85 až 93 % a zvláště 87 až 91 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost jádra tablety a farmaceuticky přijatelné pomocné látky v množství 5 až 17 %, s výhodou 7 až 15 % a zvláště 9 až 13 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost jádra tablety bez jakéhokoliv povlaku. Je zřejmé, že je možno snadno připravit také tablety s hmotností 500/62,5 mg účinných látek při poměru těchto látek 8:1, takže pro podání téže dávky se uijí 2 tablety. Tablety tohoto typu budou menší vzhledem k nižšímu obsahu účinných látek. Již se například vyrábějí tablety s obsahem 500/125mg účinných látek, v nichž není zapotřebí snižovat hmotnost a rozměr tablet. To znamená, že podle dalšího provedení se vynález týká tablet, obsahujících 500 mg amoxicillinu, 62,5mg klavulanátu draselného a farmaceuticky přijatelné pomocné látky. Je dále zřejmé, že dávky 1000/125 mg účinných látek je možno dosáhnout podáním kombinace tablety s obsahem 500/125 mg amoxicillinu a klavulanátu a tablety s obsahem 500 mg amoxicillinu. Přijatelnost takového podávání dvou tablet současně je možno pro nemocného zvýšit dodáváním tablet ve formě blistru, přičemž každý blister by obsahoval 2 tablety. Takový blister tvoří další provedení vynálezu.

Dávku 1000/125 mg je možno podat také ve formě tablet, určených ke žvýkání, nebo ve formě šumivých tablet. V tomto případě je problém polykání velké tablety vcelku vyřešen žvýkáním a rozlomením na menší části před polykáním. Také tento typ tablet spadá do rozsahu vynálezu.

Tablety, určené ke žvýkání je možno připravit smíšením svrchu popsaných granulátů s extragranulárními pomocnými látkami, běžně užívanými pro vytvoření základu pro žvýkání, jako jsou například mannitol, sorbitol, dextroza, fruktoza

nebo laktoza jako takové nebo ve směsi, s výhodou v množství 10 až 30 % a zvláště 15 až 25 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost tablety. Tyto tablety mohou rovněž obsahovat běžné kluzné látky, například stearan hořečnatý, sladidla, jako aspartam nebo sodnou sůl sacharinu a dále látky pro úpravu chuti a barviva. Desintegrační činidlo může být použito jako extragranulární pomocná látka k dispergování tablety v malém množství vody před podáním. Vhodným desintegračním činidlem jsou látky na bázi celulozy, jako jemně prášková celuloza, mikrokystalická celuloza nebo hydroxypropylceluloza, dále sodná sůl glykolátu škrobu a CLPVP. Desintegrační činidlo je s výhodou obsaženo v množství 5 až 30 % a zvláště 5 až 15 %, vztaženo na celkovou hmotnost výsledné tablety.

Tableta, určená ke žvýkání může také obsahovat effervescentní dvojici látek. Effervescentní tableta ke žvýkání, obsahující 250/125 nebo 250/62,5mg amoxicillinu/klavulanátu již byla dříve popsána v EP 396 335 (Beecham Group plc). Vhodné dvojice effervescentních látek jsou běžně známé, s výhodou jde o pevnou kyselinu a uhličitán nebo hydrogenuhlíčan alkalického kovu. Tyto látky vytvářejí při styku s vodou oxid uhličitý. Může jít například o kyselinu citronovou, hydrogencitronan sodný nebo dihydrogencitronan sodný a uhličitán nebo hydrogenuhlíčan sodný. Je možno použít i jiné farmaceuticky přijatelné kombinace kyselin a jejich solí s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, může jít například o kyselinu vinnou, adipovou, fumarovou nebo jablečnou, uhličitán nebo hydrogenuhlíčan sodný, draselný nebo vápenatý nebo o sodnou sůl glycinkarbonátu. Obě složky se s výhodou užijí v molekulárních ekvivalentech v poměru 4:3 až 1:3, zvláště 2:3 (kyselá složka:bazická složka).

Výhodnými dvojicemi takových látek jsou kyselina citronová/hydrogenuhličitan sodný a dihydrogencitronan sodný/hydrogenuhličitan sodný, zvláště dihydrogencitronan sodný (56,04 % hmotnostních) a hydrogenuhličitan sodný (43,96 % hmotnostních). Tyto látky se s výhodou užívají ve formě granulátů, připravených z bezvodého práškového dihydrogencitronanu sodného a práškového hydrogenuhličitanu sodného stlačením pomocí válce způsobem podle mezinárodní přihlášky WO 97/02014 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques).

Vhodné typy bezvodého dihydrogencitronanu sodného v práškové formě mají částice, které mají z více než 90 % rozmezí velikosti 0 až 500 mikrometrů, s výhodou 355 mikrometrů a zvláště 0 až 250 mikrometrů. Vhodné materiály tohoto typu je možno získat od firem Roche (bezvodý práškový dihydrogencitronan sodný s maximálně 5 % hmotnostními částic s rozměrem vyšším než 0,250 mm), Boehringer Ingelheim (bezvodý dihydrogencitronan sodný číslo 661 511 s minimálně 90 % hmotnostními částic s průměrem nižším než 0,150 mm), Jungbunzlauer (maximálně 5 % hmotnostních částic s průměrem větším než 0,355 mm) a Haarmann a Reimer Corp. (maximálně 1 % částic s průměrem vyšším než 0,500mm). Vhodné typy práškového hydrogenuhličitanu sodného obsahují částice, z nichž je například více než 90 % s velikostí 0 až 500 mikrometrů, s výhodou 270 a zvláště 0 až 130 mikrometrů. Takové materiály je možno získat například od firmy Solvay (šarže 0 až 13 s velikostí částic při prosévání 15g/kg s průměrem větším než 0,16 mm, velmi jemné práškové materiály mají 20g/kg částic s průměrem větším než 0,125 mm).

Dvojice effervescentních látek tvoří 5 až 30 %, s výhodou 5 až 15 % a typicky 10 % hmotnostních celkové hmotnosti výsledné tablety.

Svrchu uvedené granuláty je možno použít také v případě výroby jiných lékových forem než tablet. Mohou být například ukládány do malých sáčků, které pak obsahují jednotlivou dávku volně sypného granulátu pro rozpuštění ve vodě na sirup těsně před použitím, například pro podávání malým dětem. Tyto sypné granuláty mohou obsahovat další pomocné látky, jako sladidla, zahušťovadla, konzervační látky, jako benzoát sodný a pufry, například citronan sodný.

Výhodný obsah sáčku je tvořen složkami:

granuláty amoxicillinu, obsahující amoxicillintrihydrát v množství 97 % a CLPVP v množství 3 % hmotnostní,

granuláty amoxicillinu a klavulanátu draselného, obsahující uvedené látky v poměru 2:1 a dále silikagel v množství 10 % hmotnostních, vztaženo na množství klavulanátu draselného a CLPVP v množství 3 % hmotnostní, vztaženo na hmotnost amoxicillintrihydrátu a

extragranulární pomocné látky, silikagel v množství 5 až 20 %, s výhodou 10 až 15 % hmotnostních a látky pro úpravu chuti v množství 2 až 10 %, s výhodou 3 až 8 % hmotnostních.

Sáčky s obsahem granulátů je možno dodávat také jako lékové formy, prosté cukru a popřípadě slazené umělým sladidlem, například aspartamem. Takové prostředky budou obsahovat 1 až 10 %, s výhodou 1 až 5 % hmotnostních aspartamu.

Sáčky tohoto typu mají sníženou hmotnost ve srovnání s běžnými lékovými formami, obsahujícími odpovídající množství amoxicillinu a klavulanátu a granulát tedy může být ukládán do menších sáčků, což znamená zmenšení nákladů na balení léku.

Další lékovou formou mohou být zapouzdřené lékové formy, popřípadě obsahující extragranulární kluzné látky v

množství nižším než 0,5 % hmotnostních granulátu, běžnou formou tohoto typu je kapsle. Může jít o běžnou kapsli pro rozpuštění v žaludku, například z želatiny.

5 Sáčky a zapouzdřené formy s výhodou obsahují dávky účinných látek například 125/31,25, 250/31,25, 250/62,5, 500/125, 500/62,5, 875/125 nebo 1000/125 mg amoxicillinu/klavulanátu.

10 Další vhodné lékové formy zahrnují formy pro pediatrické použití, které jsou určeny pro zpracování na vodné suspenze před použitím. Takové lékové formy mohou obsahovat další extragranulární pomocné látky, například látky, odnímající vodu, jako silikagel nebo sušený maltodextrin, zahušťovadla, jako je xanthanová guma, sodná sůl karboxymethylcelulozy, nebo hydroxypropylceluloza, konzervační činidlo jako benzoát
15 sodný, sladidla, jako aspartam, draselná sůl acesulfanátu nebo sodná sůl sacharinu, kluzné látky jako stearan hořečnatý nebo koloidní oxid křemičitý a látky pro úpravu chuti, jako ovocné příchutě. Takové prostředky jsou méně práškové a ne-
20 usazují se na vnitřní straně lahviček, takže jsou estetičtější. Mimo to je možno je uložit do menších lahviček. Lékové formy pro rekonstituci ve vodném roztoku obsahují amoxicillin a klavulanát například v množství 100/12,5 mg/ml na 30 ml, 100/12,5mg/ml na 60 ml, 125/31,25mg/5ml na 60 až 80 ml a 250/62,5mg/5 ml na 60 až 80ml.

25 Je zřejmé, že také uvedené lékové formy, tzn. sáčky s obsahem granulátu, kapsle a lékové formy pro pediatrické použití je možno vyrobit vhodnějším způsobem při použití jediné skupiny granulátů s obsahem amoxicillinu a klavulanátu v konečném poměru například 4:1, 7:1 nebo 8:1 při použití intra-a

extragranulárních pomocných látek v týchž poměrech. Vynález zahrnuje všechny takové lékové formy.

V dalším provedení se vynález týká farmaceutických prostředků, které obsahují amoxicillin a klavulanát v poměru n:1, tak jak bylo svrchu uvedeno, s výhodou v poměru 2:1, 4:1, 7:1 a 8:1, jde o farmaceutické prostředky s obsahem granulátů, tvořených v podstatě amoxicilinem a klavulanátem, CLPVP jako intragranulárním desintegračním činidlem v množství 0,5 až 5 % hmotnostních, vztaženo na amoxicillintrihydrát, s výhodou 1 až 4 % a typicky přibližně 3 % hmotnosti a silikagelem jako intragranulárním ředidlem a látkou, odnímající vodu v množství 5 až 15 %, typicky 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost klavulanátu draselného.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby farmaceutického prostředku podle vynálezu, který spočívá v tom, že se smísí první skupina granulátů, obsahující amoxicillin a klavulanát s druhou skupinou granulátů, obsahující amoxicillin bez klavulanátu v příslušném poměru a směs se dále zpracovává na požadovanou výslednou lékovou formu, například lisováním na tablety nebo plněním do sáčků, lahviček nebo kapslí.

Je zřejmé, že je možno připravit širokou škálu různých farmaceutických prostředků s různými poměry amoxicillinu a klavulanátu tak, že se jako společný meziprodukt použije granulát s daným poměrem amoxicillinu a klavulanátu, například 2:1 a pak se přidají další relativní podíly granulátů obsahujících pouze amoxicillin pro dosažení požadovaného výsledného poměru.

Je dále zřejmé, že použití granulátů s obsahem silikagelu, zejména jako extragranulární pomocné látky spíše než jemně práškové celulozy dovoluje získání různých typů

lékových forem s menším počtem různých pomocných látek, čímž je možno dále zjednodušit výrobu lékových forem.

S výhodou se postupuje tak, že se amoxicillin a popřípadě klavulanát mele a prosévá k získání požadovaného roz-
5 mezi velikosti částic. Intragranulární desintegrační činidlo se s výhodou rovněž mele a prosévá, například v případě CLPVP k získání průměru částic přibližně 30 mikrometrů, průměr částic však není kritickou hodnotou. Pak se účinné látky a intra-
10 granulární pomocné látky smísí v suchém stavu a slisují působením tlaku. Může jít například o přímé lisování, válcování, vytlačování apodobně. Vhodné je použití tlaku 30 až 200, například 70 až 100 a s výhodou 80 až 90kN pro granuláty amoxycillinu a 50 až 80, s výhodou 60 až 70kN pro granuláty, obsahující amoxicillin a klavulanát. Svrchu popsané granuláty
15 jsou zvláště vhodné pro zahuštění válcováním, tak jak již bylo pro uvedené účinné látky popsáno ve WO 92/19227 a WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Je známo, že klavulanát draselný je vysoce citlivý na vlhkost, takže je výhodné připravovat lékové formy podle vynálezu při nízké vlhkosti, například méně než 30 %, zvláště méně než 20 % a zvláště 7 až 10 % relativní vlhkosti RH.

Pro další zpracování na tablety může být zapotřebí granuláty umlít a prosévat k dosažení vhodné velikosti zrn. Lisování na tablety je možno uskutečnit běžným způsobem, například na běžném tabletovacím stroji. Tablety je pak možno
25 povlékat svrchu uvedeným způsobem.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou obecně určeny pro léčení bakteriálních infekcí, zejména horních a dolních cest dýchacích, infekcí močových cest a pokožky nebo
30 měkkých tkání.

Součástí řešení tedy tvoří použití první skupiny granulátů s obsahem amoxicillinu a klavulanátu a druhé skupiny granulátů s obsahem amoxicillinu bez klavulanátu pro výrobu farmaceutického prostředku k léčení bakteriálních infekcí.

5 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady. V těchto příkladech jsou uváděna hmotnostní množství amoxicillintrihydrátu a klavulanátu draselného spíše než ekvivalenty volných látek, včetně procentuálních údajů. V příkladové části je použit amoxicillintrihydrát s rovnovážným
10 stavem relativní vlhkosti 10 až 20 %, což dovoluje snížit na minimum použité množství látky, pohlcující vodu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Granulát amoxicillinu

15 Amoxicillin trihydrát se mele a pak se nechá projít sítím s průměrem otvorů 1,0 až 0,7 mm, načež se 15 minut mísí v mísícím zařízení se sušeným zesítěným polyvinylpyrrolidinem CLPVP s molekulovou hmotností přibližně 1 000000 a hustotou 1,22 mg/cm³, je například možno použít prostředek Poly-
20 plasdone XL. Výsledná směs obsahuje 3,4 % hmotnostních CLPVP. Směs se zahustí stlačením pomocí válce při tlaku 50kN. Slisovaný materiál se granuluje pomocí mlýnu nebo protlačením sítím s otvory 1 mm k dosažení frakcí částic s vhodným
25 rozměrem.

Příklad 2

Granulát amoxicillinu

Amoxicillin trihydrát	97,087 %
CLPVP (Polyplasdone XL)	2,913

30

Mletý amoxycillin trihydrát a zesíťený polyvinylpyrrolidinol (obsah vlhkosti nižší než 2 %, prosetý na sítu s průměrem otvorů 1 mm) se odděleně zváží a pak se uloží do mísicího zařízení, do nějž se nejprve přidá amoxycillin, načež se obě látky mísí při teplotě $20 \pm 1^\circ\text{C}$ a relativní vlhkosti RH nižší než 30 %. Výsledná směs se uloží do vaků z dvojitého polyetyleny a skladuje pro další lisování pomocí válců.

Pak se lisovací zařízení Bepex naplní materiálem a úroveň materiálu v násypníku se stále udržuje, tlak ve vnitřním prostoru se nastaví na 15 kN a tlak válce na 80 až 90 kN. Výsledné slisované vločky se kalibrují na oscilačním granulacním zařízení se sítím s otvory 1 mm. Neslisovaný materiál sítím projde a vrací se zpátky do násypníku. Granulát se zváží a plní do pytlů z dvojitého polyetyleny. Celý postup se opět provádí při teplotě $20 \pm 1^\circ\text{C}$ a při RH nižší než 30 %.

Příklad 3

Granulát amoxycillinu

Granulát byl připraven obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že obsahoval 97,14 % hmotnostních amoxycillintrihydrátu 2,88 % hmotnostních sodné soli glykolátu škrobu (Primogel) jako intragranulární desintegrační činidlo.

Příklad 4

Granulát s obsahem amoxycillinu a klavulanátu

Granulát s obsahem amoxycillinu a klavulanátu v poměru 2:1 byl připraven způsobem podle příkladu 1 a obsahoval následující složky:

Amoxycillintrihydrát	46,3 %
Klavulanát draselný	24,3
Silikagel (Syloid AL-1)	24,3
CLPVP (Polyplasdone XL) sušený	1,38

5 Klavulanát draselný a silikagel se užijí jako směs v poměru 1:1, vztaženo na hmotnost klavulanátu draselného.

Příklad 5

Granulát s obsahem amoxycillinu a klavulanátu

10 Granuláty, které obsahují amoxycillin a klavulanát v poměru 2:1 a menší podíl silikagelu než granulát z příkladu 4 je možno připravit způsobem podle příkladu 1 při použití následující směsi:

Amoxycillintrihydrát	63,3 %
Klavulanát draselný	31,7
Silikagel (Syloid AL-1)	3,1
CLPVP (Polyplasdone XL) sušený	1,9

15 Mletý amoxycillin, zesítěný polyvinylpyrrolidinon s obsahem vlhkosti nižším než 2 % a silikagel, protlačený sítem s otvory 1 mm a nakonec směs amoxycillintrihydrátu a klavulanátu draselného v poměru 1:1, protlačená tímtež sítem se postupně přivádí do mísícího zařízení a mísí při teplotě 20 +/- 1°C a RH nižší než 30 %. Pak se směs uloží do dvojitého polyethylenových pytlů spolu s látkou odnímající vodu a v 20 těchto pytlích se skladuje před stlačením válcováním.

25 Pak se směs uloží do násypníku zařízení Bepex, tak aby v násypníku byla udržována stálá úroveň materiálu, vnitřní prostor násypníku se nastaví na tlak 15 kN a tlak válce na 60 až 70 kN. Výsledný materiál se kalibruje na oscilačním 30 granulačním zařízení se sítem s otvory 1 mm. Materiál, který

prošel sítem, se přivádí zpět do násypníku. Granulát se pak váží a uloží do vaků z dvojitého polyethylenu. Postup i kalibrace se provádějí při teplotě 20 +/- 1 °C a při RH nižší než 30 %.

5

Příklad 6

Tablety se sníženou hmotností

Tablety se sníženou hmotností, obsahující 500/62,5mg, 500/125 mg, 875/125 mg nebo 1000/125 mg amoxicillinu/klavulanátu byly připraveny smísením granulátů s obsahem amoxicillinu a klavulanátu draselného z příkladu 5 v poměru 2:1 s granuláty s obsahem amoxicillinu z příkladu 2, takže celkový poměr byl 8:1, 4:1, 7:1 nebo 8:1 při malém množství extragranulárních pomocných látek, zvláště hydroxypropylcelulozy s nízkým stupněm substituce jako extragranulárního desintegračního činidla, takže směs měla následující složení, množství je uvedeno v miligramech:

Jádro	500/125 mg	875/125 mg	1000/125 mg
20 Amoxicillintrihydrát x)	573,87	1004,272	1147,74
Klavulanát draselný xx)	148,93	148,93	148,93
Silikagel ¹ (intragranulární)	14,89	14,89	14,89
CLPVP (intragranulární)	17,21	30,13	34,43
Silikagel ¹ (extragranulární)	8,3	14,0	16,0
25 Hydroxypropylceluloza ²	50,00	70,00	80,00
Koloidní oxid křemičitý ³	1,70	2,70	3,00
Stearan hořečnatý	3,00	4,60	5,30
Jádro celkem	817,9	1289,52	1450,29
30 Povlak			

	Hydroxypropylmethylceluloza 5cP	6,93	10,92	12,288
	"	15cP	2,31	3,642
	Polyethylenglykol 4000	1,369	2,158	2,427
	Polyethylenglykol 6000	1,369	2,158	2,427
5	Oxid titaničitý	9,022	14,225	15,997
	Povlak celkem	21	33,108	37,235
	Povlečená tableta celkem	838,9	1322,628	1487,525
		500/62,5	500/62,5	500/62,5
	Jádro			
10	Amoxycillintrihydrát x)	573,87	573,87	573,87
	Klavulanát draselný xx)	74,46	74,46	74,46
	Silikagel ¹ (intragranulární)	7,45	7,45	7,45
	CLPVP (intragranulární)	17,21	17,21	17,21
	Silikagel ¹ (extragranulární)	7,4	15,3	17,2
15	Hydroxypropylceluloza ²	44,5	61,3	78,4
	Koloidní oxid křemičitý ³	1,50	1,50	1,50
	Stearan hořečnatý	2,7	2,8	2,8
	Jádro celkem	729,09	753,89	772,99
	Povlak jako svrchu	19	19	19
20	Povlečená tableta celkem	748,09	772,89	792,99

Vysvětlivky k tabulce:

1 Syloid AL-1

2 Hydroxypropylceluloza s nízkým stupněm substituce,

25 L-HPC LH-11 nebo ekvivalent

3 Aerosil 200 nebo ekvivalent

x 100 % teoretického množství, ekvivalentní 500mg,
875mg nebo 1gram 100% amoxicillinu.

xx 100 % teoretického množství, ekvivalentní 125mg

30 100% kyseliny klavulanové.



Tablety se vyrábějí v řízeném prostředí při teplotě 20 +/- 1 °C a RH nižší než 30 %. Slisovaná směs se připraví tak, že se do mísícího zařízení postupně přidává granulát amoxicillinu, granulát s obsahem amoxicillinu a klavulanátu v poměru 2:1, silikagel, L-HPC LH-11 a koloidní oxid křemičitý, protlačený sítem s otvory 0,5 mm. Tyto materiály se smísí a pak se přidá stearan hořečnatý, protlačený sítem s otvory 0,5 mm, načež se směs znovu mísí. Výsledná směs se pak lisuje oválnými raznicemi na tablety požadované hmotnosti. Nepovlečené tablety se odebírají vždy za 5 až 15 minut a kontrolují se na tvrdost, tloušťku, průměrnou hmotnost, homogenitu a lomivost.

Nepovlečená jádra tablet se pak opatří povlakem filmu při použití povlékací suspenze s obsahem 15 % hmotnostních pevného podílu ve vodě při použití vhodného povlékacího zařízení tak, že se jádra nechají rotovat v bubnu a současně se ve formě postřiku nanáší suspenze tak dlouho, až se dosáhne teoretické hodnoty pro tvorbu filmu podle přihlášky WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Tablety, opatřené povlakem filmu se pak uloží do těsně uzavřených nádob.

V případě tablety s obsahem 500/125mg účinných látek má tableta celkovou hmotnost 817,9mg včetně 63 mg extragranulárních pomocných látek a 21 mg povlaku. Amoxicillintrihydrát a klavulanát draselný tvoří 89,6 % hmotnostních jádra tablety. To může být v kontrastu se současnými tabletami s obsahem 500/125 mg účinných látek, u nichž je hmotnost jádra 1050 mg, přičemž amoxicillintrihydrát a klavulanát draselný tvoří 69,3 % hmotnostní tablety a mikrokrystalická celuloza přibližně 27 % hmotnostních. Toto množství je proto zapotřebí rozdělit na

polovinu a podávat tablety s obsahem 250/62,5 mg účinných látek.

5 V tabletách s obsahem 875/125 mg účinných látek tvoří amoxicillintrihydrát a klavulanát draselný 89,43 % hmotnostních jádra tablety. To kontrastuje se současně vyráběnými tabletami, obsahujícími 875/125 mg účinných látek, u nichž je hmotnost jádra 1450 mg, přičemž amoxicillintrihydrát a klavulanát draselný tvoří 80 % a mikrokryсталická celuloza 15,6 % hmotnostních podle přihlášky WO 95/28927 (SmithKline
10 Beecham).

V tabletách s obsahem 1g/125mg účinných látek tvoří amoxicillintrihydrát a klavulanát draselný 89,41 % hmotnostních jádra tablety. Množství může být rozděleno na polovinu a mohou být podávány tablety s obsahem 500/62,5 mg účinných
15 látek.

Příklad 7

Tablety se sníženou hmotností

Tablety se sníženou hmotností, obsahující 500/125mg, 875/125mg nebo 1g/125mg amoxicillinu a klavulanátu byly připraveny smísením granulátu, obsahujícího amoxicillin a klavulanát draselný z příkladu 5 v poměru 2:1 a granulátu s obsahem amoxicillinu z příkladu 1 za vzniku výsledného poměru 4:1, 7:1 nebo 8:1 při použití extragranulárních desintegračních látek, směs má následující složení v miligramech:

25	Jádro	500/125	875/25	1g/125
		mg	mg	mg
	Amoxicillintrihydrát x	578,7	1012,7	1157,4
	Klavulanát draselný xx	151,5	151,5	151,5
	Silikagel ¹ (intragranulární)	15,2	15,2	15,2
30	CLPVP (intragranulární)	17,4	30,4	34,7

CLPVP (extragranulární)	60	90	100
Stearan hořečnatý	3,00	4,50	5,0
Jádro celkem	825,8	1304,3	1463,8

Vysvětlivky k tabulce:

5

l Syloid AL-1

x 86,4 % amoxicillinu, jde o ekvivalent 500, 875mg
nebo 1 gram 100% amoxicillinu.

xx 82,5 % klavulanátu draselného, což je ekvivalent
125mg 100% kyseliny klavulanové.

10

Vhodnou směsí pro tvorbu povlaku na tabletách, naná-
šenou z rozpouštědla je směs následujícího složení:

15

Dimethicone 200	0,04 mg
Ethylceluloza	3,21
Hydroxypropylmethylceluloza 15cps	12,8
Suspenze oxidu titaničitého	11,34
Diethylftalát	3,78
Povlak celkem	31,17

20

Příklad 8

Sáčky s obsahem 500/125mg a 1g/125mg

25

Granuláty byly připraveny způsobem podle příkladů 1 a
5. Vytvořené granuláty pak byly míseny v příslušném poměru s
pomocnými látkami, typickými pro tuto lékovou formu za vzniku
směsi, vhodné pro uložení do sáčků a obsahující následující
složky v miligramech:

30

	500/125mg	1g/125mg
Amoxicillintrihydrát x	573,87	1147,4
Klavulanát draselný xx	148,93	148,93

	CLPVP (intragranulární)	17,21	34,42
	Silikagel ¹ (intragranulární)	14,89	14,89
	Silikagel ¹ (extragranulární)	65,00	130,00
	Aspartam	15,00	30,00
5	Broskvová, citronová nebo jahodová příchuť	30,00	60,00
	Celkem	864,90	1565,98

Vysvětlivky:

10 1 Syloid AL-1
x 100 % teoretického množství, ekvivalentní 500mg
nebo 1 gram 100% amoxicillinu
xx 100 % teoretického množství, ekvivalentní 125 mg
100% kyseliny klavulanové

15 Sáčky s obsahem 500/62,5mg a 250/31,25mg je možno
připravit při použití množství pro prostředek s obsahem 1
gram/125mg účinných látek rozdělením směsi.

Příklad 9

20 Sáčky s obsahem 250/62,5mg, 500/125mg a 875/125mg
Granuláty byly připraveny způsobem podle příkladů 1 a
5. Pak byly granuláty smíseny v příslušném poměru s pomocnými
látkami typickými pro tuto lékovou formu a směs byla plněna
do sáčků. Složení směsi je uvedeno v miligramech:

25		250/62,5	500/125	875/125
		mg	mg	mg
	Amoxicillintrihydrát x	289,35	573,87	1147,4
	Klavulanát draselný xx	75,75	148,93	148,93
30	CLPVP (intragranulární)	8,7	17,4	30,4

	Silikagel ¹ (intragranulární)	7,6	15,2	15,2
	Silikagel ¹ (extragranulární)	167,5	335	335
	Aspartam	6	12,00	12,00
	Broskvová, citronová nebo			
5	jahodová příchut'	107	214	214
	Mikrokrytalická celuloza	213,1	426,2	229,2

Vysvětlivky:

I Syloid AL-1

10 x 86,4 %, ekvivalentní 250, 500 a 875 mg 100%
amoxicillinu

xx 82,5 %, ekvivalentní 62,5 a 125 mg 100% kyseliny
klavulanové.

15 Příklad 10

Suspence s obsahem 100mg/12,5mg/ml účinných látek

Granuláty pro celkem 30 ml suspenze byly připraveny
podle příkladů 1 a 25. Pak byly granuláty smíseny v přísluš-
ném poměru s typickými pomocnými látkami pro výrobu suspenze
20 za vzniku směsi, obsahující v miligramech:

	Amoxicillintrihydrát x	3443,22
	Klavulanát draselný xx	446,79
	CLPVP (intragranulární)	103,29
25	Silikagel ¹ (intragranulární)	44,68
	Silikagel ¹ (extragranulární)	500,00
	Xantanová guma	25,20
	Sodná sůl karboxymethylcelulozy	250,00
	Benzoát sodný	51,00
30	Hydrofobní koloidní oxid křemičitý	15,00

Aspartam	96,00
Stearan hořečnatý	10,00
Jahodová příchut'	150,00
Celkem	5135,50mg

5

Vysvětlivky:

l Syloid AL-1

x 100 % teoretického množství, ekvivalentní 3000mg

100% amoxycillinu

10

xx 100 % teoretického množství, ekvivalentní 375 mg

100% kyseliny klavulanové.

Směs byla doplněna na 30 ml vodného roztoku těsně před prvním použitím. Tutéž směs je možno ředit také až na 60 ml vodného roztoku.

15

Příklad 11

Žvýkáci šumivá tableta 1g/125 mg (složení v mg):

	Amoxycillintrihydrát	1147,74
	(ekvivalentní 1000,0 g amoxycillinu)	
20	Klavulanát draselný	148,93
	(ekvivalentní 125,0 g kyseliny klavulanové)	
	CLPVP	34,43
	Silikagel ¹ (intragranulární)	14,89
	Silikagel ¹ (extragranulární)	120,02
25	Dihydrogencitronan sodný	156,91
	Hydrogenuhlíčitan sodný	123,09
	Mikrokrystalická celuloza ²	280,00
	Látka pro úpravu chuti	90,00
	Aspartam	40,00
30	Stearan hořečnatý	30,00

29.10.99

Mannitol DC	614,01
Celkem	2800,00

Vysvětlivky:

- 5
- 1 Crospovidone
 - 2 Syloid AL-1
 - 3 Avicel PH 112

Příklad 12

- 10 Běžná tableta 500/125 mg

	mg
Jádro	
Amoxicillintrihydrát	578,87
(ekvivalentní 500 mg amoxicillinu)	
Klavulanát draselný	148,93
15 (ekvivalentní 125 mg kyseliny klavulanové)	
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	10,50
Sodná sůl glykolátu škrobu	21,00
Stearan hořečnatý	7,27
Mikrokrystalická celuloza do	1050
20 Povlak	
Methylhydroxypropylceluloza	11,88
Polyethylenglykol 4000	1,76
Polyethylenglykol 6000	1,76
Oxid titaničitý	11,60
25 Dimethicone	0,14
Povlak celkem	27,14
Tableta celkem	1077 mg

Vysvětlivka:

- 30 1 Primojel/Explotab)

Příklad 13

Tableta 500/125 mg

		mg
5	Jádro	
	Amoxicillintrihydrát	581,4
	(86 %, ekvivalentní 500 g amoxicillinu)	
	Klavulanát draselný	76,2
	(82 %, ekvivalentní 62,5 g kys.klavulanové)	
	Koloidní oxid křemičitý	8,2
10	Sodná sůl glykolátu škrobu	16,4
	Mikrokrystalická celuloza	129,1
	Stearan hořečnatý	5,7
	Jádro celkem	817,0
	Povlak jako v příkladu 6	24,5
15	Hmotnost tablety s povlakem	841,5 mg

Amoxicillin, zdroj klavulanátu (buď směs klavulanátu a amoxicillinu 1:1 nebo klavulanátu a mikrokrystalické celulozy 1:1), většina mikrokrystalické celulozy a část stearanu hořečnatého se smísí a směs se zahustí válčováním a mele na granulát. Granulát se pak smísí se sodnou solí glykolátu škrobu, koloidním oxidem křemičitým, zbytkem mikrokrystalické celulozy (přibližně 38,55 % celkového množství) a stearanem hořečnatým a výsledná směs se lisuje na jádra tablet. V posledním stupni se jádra opatří povlakem při použití vodné suspenze směsi pro tvorbu povlaku.

Hmotnost a relativní podíly složek z příkladů 1 a 13 je možno měnit, s výhodou se však jejich množství pohybuje v rozmezí +/- 10 % uvedeného množství, zvláště výhodně +/- 5 %

a nejvýhodněji +/- 2,5 %. V případě potřeby je možno použít i vyšší množství účinných látek.

5 Je velmi výhodné uvedené prostředky získávat při použití jediné skupiny granulátu s obsahem amoxicillinu a klavulanátu v poměru 4:1, 7:1 nebo 8:1 při použití intra- a extra-granulárních pomocných látek v tomtéž poměru. Vynález zahrnuje i takto připravené prostředky.

Zastupuje :

10

15

20

25

30

P A T E N T O V É N Á R O K Y

- 5 1. Farmaceutický prostředek, obsahující amoxycillin a klavulanát v poměru n:1, kde n znamená celé číslo 1 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje první skupinu granulátů s obsahem amoxycillinu a klavulanátu v poměru m:1 až 1:1, kde m je číslo, nižší než n a druhou skupinu granulátů, obsahující amoxycillin bez klavulanátu, přičemž poměr mezi 10 první a druhou skupinou granulátů se volí k dosažení celkového poměru amoxycillinu a klavulanátu n:1 a prostředek ve formě tablety obsahuje první a druhou skupinu granulátů ve směsi.
- 15 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že první skupina granulátů obsahuje amoxycillin a klavulanát v poměru 1:1 nebo 2:1.
- 20 3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že n má hodnotu 2, 4, 6, 7, 8 nebo 14.
4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako amoxycillin obsahuje amoxycillintrihydrát.
- 25 5. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako klavulanát obsahuje klavulanát draselný.
- 30 6. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že granuláty obsahují intragranulární desintegrační činidlo.

7. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že první skupina granulátů je tvořena v podstatě amoxicillinem, klavulanátem draselným, silikagelem a intragranulárním desintegračním
5 čínidlem.
8. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhá skupina granulátů je tvořena v podstatě amoxicillinem a intragranulárním
10 desintegračním čínidlem.
9. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 6 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako intragranulární desintegrační čínidlo obsahuje zesíťovaný N-vinyl 2-pyrrolidon nebo sodnou sůl glykolátu škrobu.
- 15 10. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje extragranulární pomocnou látku, kterou je hydroxypropylceluloza s nízkým stupněm substituce.
- 20 11. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jde o tabletu, kapsle, sáčky nebo práškový materiál pro rekonstituci na vodný sirup.
- 25 12. Farmaceutický prostředek ve formě tablety, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje první skupinu granulátů s obsahem amoxicillinu a klavulanátu a druhou skupinu granulátů s obsahem amoxicillinu bez klavulanátu, přičemž celková hmotnost pomocných látek je 20 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost nepovlečené tablety.

13. Farmaceutický prostředek ve formě tablety podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje granulát amoxicillinu, tvořený 97 % hmotnostními amoxicillintrihydrátu a 3 % hmotnostními CLPVP, dále granulát s obsahem amoxicillinu a klavulanátu draselného, obsahující uvedené látky v poměru 2:1, 10 % hmotnostních silikagelu, vztaženo na klavulanát draselný a 3 % hmotnostní CLPVP a mimo to obsahuje extragranulární pomocné látky silikagel, hydroxypropylcelulozu s nízkým stupněm substituce, nebo CLPVP, koloidní oxid křemičitý nebo stearan hořečnatý.

14. Farmaceutický prostředek ve formě tablety podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta má následující 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. Tablety s obsahem amoxicillinu a klavulanátu s následující celkovou hmotností jádra a povlaku:

500/62,5 mg - méně než 850 mg
500/125 mg - méně než 900 mg a
1000/125 mg - méně než 1550 mg.

16. Tableta, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 1000/125 mg amoxicillinu a klavulanátu v množství 83 až 95 % a farmaceuticky přijatelné pomocné látky v množství 5 až 17 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost jádra tablety bez jakéhokoliv povlaku.

17. Tableta, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 500 mg amoxicillinu, 62,5 mg klavulanátu draselného a farmaceuticky přijatelné pomocné látky.

5 18. Balení tablet ve formě blistru, v y z n a č u j í c í s e t í m, že každý blister obsahuje 2 tablety podle nároku 17.

19. Použití dvou tablet podle nároku 17 k podání jednotlivé dávky 1000 mg amoxicillinu a 125 mg klavulanátu draselného.

10 20. Tableta, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je žvýkatelná a popřípadě effervescentní a obsahuje 1000 mg amoxicillinu a 125 mg klavulanátu.

15 21. Žvýkatelná effervescentní tableta podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako dvojici effervescentních látek obsahuje dihydrogencitronan sodný a hydrogenuhličitan sodný, s výhodou ve formě granulátu.

20 22. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se smísí první skupina granulátů s obsahem amoxicillinu a klavulanátu a druhá skupina granulátů s obsahem amoxicillinu bez klavulanátu v příslušném poměru s pomocnými látkami a pak se popřípadě směs dále zpracovává na požadovanou lékovou formu.

25 23. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užijí skupiny granulátů, předem připravené za huštěním pomocí stlačení válcem.



24. Použití první skupiny granulátů s obsahem amoxycillinu a klavulanátu v poměru 2:1 a druhé skupiny granulátů s obsahem amoxycillinu bez klavulanátu pro výrobu farmaceutického prostředku, obsahujícího amoxycillin a klavulanát v poměru
5 vyšším než 2:1.

25. Použití první skupiny granulátů s obsahem amoxycillinu a klavulanátu spolu s druhou skupinou granulátů s obsahem amoxycillinu bez klavulanátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bakteriálních infekcí.
10

26. Granulát podle některého z nároků 1 až 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje amoxycillin a klavulanát spolu s intragranulárním ředidlem, přítomným v poměru 1:1 až 1:20, vztaženo na hmotnost klavulanátu.

27. Farmaceutické prostředky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují amoxycillin a klavulanát v různých poměrech v rozmezí 2:1 až 14:1, například 2:1, 4:1, 6:1, 7:1, 8:1 nebo 14:1 a jsou připraveny z první skupiny granulátů s pevným poměrem amoxycillinu a klavulanátu, například 1:1 nebo
20 2:1 a druhé skupiny granulátů s obsahem amoxycillinu smísením různých podílů obou skupin granulátu.

Zastupuje :

25

30