MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101995900478578**
Data Deposito	**16/11/1995**
Data Pubblicazione	**16/05/1997**

Titolo

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA

4783 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/cp **"COMPOSIZIONE FARMACEUTICA"** 16 NOV. 1995

a nome: **SmithKline Beecham S.p.A.**

con sede in: Baranzate di Bollate (Milano)

* * * MI 95 A 2354

La presente invenzione ha per oggetto composizioni farmaceutiche per la somministrazione orale nel trattamento delle infezioni batteriche. In particolare, l'invenzione ha per oggetto composizioni comprendenti l'antibiotico amoxicillina, sotto forma del suo triidrato, e l'inibitore della β-lattamasi acido clavulanico, sotto forma di clavulanato di potassio. Il clavulanato di potassio è estremamente sensibile all'umidità e le composizioni che lo contengono normalmente richiedono di essere essiccate.

GB 2005384 descrive composizioni farmaceutiche adatte per la somministrazione orale, che utilizzano silice colloidale sotto forma di Syloid™ come essiccante.

EP 0049061 descrive composizioni farmaceutiche per la somministrazione orale che comprendono amoxicillina triidrato e clavulanato di potassio, e inoltre tipi di essiccante alimentare.

PCT/EP 95/02127 descrive composizioni adatte per l'iniezione o l'infusione, che comprendono clavulanato di potassio e amoxicillina sodica, e che usano, tra l'altro, sali metallici essiccanti come essiccanti.

Si è ora trovato che si possono preparare composizioni per la somministrazione orale che incorporano un altro tipo di essiccante

all'interno della compressa stessa, e che danno un effetto essiccante migliorato per la stabilizzazione del contenuto di amoxicillina e di clavulanato.

Di conseguenza la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica solida adatta alla somministrazione orale, composizione che comprende amoxicillina triidrato, clavulanato di potassio e un essiccante, in cui l'essiccante comprende un sale metallico essiccante farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale.

La composizione solida dell'invenzione può essere, per esempio, una formulazione in compresse in cui una o più di tali compresse forniscono una dose unitaria degli ingredienti attivi amoxicillina triidrato e clavulanato di potassio. In alternativa, la composizione solida dell'invenzione può essere, per esempio, una formulazione in granulato, sia fornita in una quantità a dosaggio unitario come in una bustina, sia fornita in una quantità multidose per la suddivisione in dosi unitarie, o per la successiva compattazione per formare una compressa.

I pesi della amoxicillina triidrato e del clavulanato di potassio sono qui indicati in termini di pesi dei corrispondenti acidi liberi puri (pfa) amoxicillina e acido clavulanico, rispettivamente.

Opportunamente, il rapporto ponderale tra amoxicillina e acido clavulanico nella composizione farmaceutica della presente invenzione è da 30:1 a 2:1, per esempio da 15:1 a 2:1, per esempio 8:1, 7:1, 6:1 o 4:1 ± 10%.

In generale, la quantità di dosaggio unitario orale di una composizione di questa invenzione conterrà da 125 mg a 1250 mg di

amoxicillina, per esempio essa può contenere circa 125, 250, 500 o 1000 mg di amoxicillina.

In generale la quantità di dosaggio unitario orale di una composizione di questa invenzione conterrà da 20 a 300 mg di acido clavulanico, per esempio essa può contenere circa 25, 31,25, 50, 62,5, 100, 120, 125, 150, 200, 250 o 300 mg di acido clavulanico.

In generale le quantità di amoxicillina triidrato e di clavulanato di potassio nelle composizioni di questa invenzione possono essere simili a quelle in composizioni solide note destinate alla somministrazione orale.

I sali metallici essiccanti adatti utilizzabili nella presente invenzione sono farmaceuticamente accettabili quando somministrati per via orale. Esempi di tali sali comprendono gli alogenuri di metalli del gruppo I e del gruppo II, in particolare i cloruri oppure miscele di essi, quali forme essiccanti di cloruro di sodio, cloruro di calcio e cloruro di magnesio.

Una forma essiccante adatta di cloruro di sodio è una forma amorfa, ottenibile per esempio mediante essiccamento a spruzzo e avente un basso contenuto di umidità. Una forma essiccante adatta di cloruro di calcio è una forma almeno parzialmente disidratata, per esempio contenente 5% o meno di acqua, ottenibile per esempio mediante trattamento termico sotto vuoto del cloruro di calcio a un contenuto di acqua più elevato. Una adatta forma essiccante di cloruro di magnesio è una forma almeno parzialmente disidratata, ottenibile per esempio per trattamento termico sotto vuoto del cloruro di magnesio esaidrato, fino a che esso raggiunge

un contenuto d'acqua inferiore al 40% in peso.

Altri sali metallici che possono essere adatti comprendono il fosfato disodico in una forma almeno parzialmente anidra, contenente per esempio circa 0,1% d'acqua. Tali sali possono essere utilizzati singolarmente o in miscele, per esempio una miscela di cloruro di sodio e cloruro di magnesio.

La quantità di sale metallico essiccante necessaria per fornire un adeguato essiccamento della composizione farmaceutica dell'invenzione dipenderà dalla quantità di amoxicillina triidrato e di clavulanato di potassio nella composizione, ma essa può essere facilmente determinata sperimentalmente, per esempio tramite la determinazione della stabilizzazione del contenuto di amoxicillina triidrato e clavulanato di potassio.

In modo altamente opportuno, l'essiccante sarà presente in una quantità ponderale inferiore a quella del contenuto di amoxicillina triidrato e clavulanato di potassio. Per esempio, l'essiccante può rappresentare da 0,5 a 20% del peso totale della composizione, per esempio di una compressa formulata, in modo ottimale circa il 2-8% p/p, una quantità particolarmente preferita essendo circa 3 ± 1% p/p della forma solida.

Oltre agli ingredienti antibatterici attivi e all'essiccante presente nella forma solida, dette composizioni possono contenere uno o più eccipienti convenzionali appropriati per la forma solida, per esempio diluenti come cellulosa microcristallina, lubrificanti come stearato di magnesio, disgreganti come sodio amido glicolato,

polivinilpirrolidone reticolato o altri agenti noti simili, coadiuvanti di granulazione ecc. Inoltre tali composizioni possono contenere agenti aromatizzanti, conservanti e coloranti. I materiali presenti in tali composizioni dovrebbero avere bassi contenuti di umidità libera e di preferenza essere pre-essiccati. L'acqua fortemente legata, come l'acqua di cristallizzazione, ha generalmente uno scarso effetto negativo sulla stabilità.

Altri tipici agenti utilizzabili nella forma solida comprendono cellulosa microfine (come diluente per compresse), carbonato di calcio o carbonato di magnesio (generalmente carbonato di magnesio leggero) (come diluenti per compresse) e amido o polivinilpirrolidone reticolato (come disgreganti per compresse). La formulazione granulare può contenere qualsiasi eccipiente convenzionale, come diluenti, riempitivi, agenti di massa, ecc., utilizzato nelle formulazioni farmaceutiche in granulato, in quantità convenzionali.

Opportunamente il sale metallico essiccante può essere incorporato nella forma solida. Nel caso delle forme solide in compresse, il sale metallico essiccante può essere incluso opportunamente all'interno della compressa compattata. Nel caso delle formulazioni in granulato, il sale metallico essiccante può essere compreso all'interno dei granulati, oppure il sale metallico essiccante può essere incluso addizionalmente o in alternativa all'esterno dei granulati, insieme coi granulati, in un contenitore sigillato a prova di umidità quale una bustina.

Le forme solide in compresse secondo questa invenzione possono essere sottoposte a rivestimento filmogeno, se desiderato, con noti

agenti di rivestimento filmogeno come idrossipropilmetilcellulosa, oppure con uno strato che ritarda l'ingresso dell'umidità. Agenti adatti per tali rivestimenti filmogeni comprendono polimeri di metacrilato, copolimeri acido metacrilico metacrilato, e resine naturali come gomma lacca o resine coppale o le loro varianti convenzionali.

In alternativa, il rivestimento delle compresse può essere un rivestimento enterico, cioè un rivestimento insolubile nel succo gastrico acido ma solubile nel succo enterico alcalino; tale rivestimento consente al medicamento di attraversare lo stomaco ed entrare nel duodeno, dove viene assorbito. Rivestimenti enterici adatti comprendono la cellulosa acetato ftalato.

Le composizioni della presente invenzione sono opportunamente confezionate in confezioni protettive, per esempio flaconi chiusi con tappo a vite, bustine e strip in accoppiati con alluminio e confezioni in blister di alluminio.

Rientra anche nell'ambito della presente invenzione un procedimento per la preparazione di una composizione in compresse, come sopra descritta, che comprende portare in associazione i componenti di detta composizione e successivamente comprimere la miscela omogenea ottenendo compresse. Il processo mediante il quale viene preparata una forma solida in compresse può essere un processo in cui gli ingredienti in polvere sono sottoposti direttamente a compressione mediante stampi oppure alternativamente gli ingredienti possono essere pre-granulati, e successivamente sottoposti a comprimitura. Opportunamente il processo di granulazione è un processo di granulazione a secco, come compattazione

mediante punzoni o con rulli e successiva macinazione.

Rientra nell'ambito della presente invenzione anche un processo per la preparazione di una composizione in granulato, come sopra descritto, che comprende portare in associazione i componenti di detta composizione e successivamente formare in granuli la miscela omogenea. Anche in questo caso, il processo di granulazione è opportunamente un processo di granulazione a secco, quale compattazione mediante punzoni o con rulli e successiva macinazione.

E' preferibile che la preparazione della composizione sia effettuata in atmosfera secca, per esempio un'atmosfera contenente meno del 30% di umidità relativa e di preferenza contenente meno del 20% di umidità relativa. Tale condizione di umidità controllata è desiderabile per la conservazione del clavulanato di potassio, altamente sensibile all'umidità.

La presente invenzione fornisce anche una composizione per uso come sostanza terapeutica attiva nel trattamento delle infezioni batteriche.

La presente invenzione fornisce anche l'uso di una tale composizione nella preparazione di un medicamento per la somministrazione orale nel trattamento delle infezioni batteriche.

La presente invenzione fornisce anche un metodo per proteggere dalla degradazione da parte dell'umidità una composizione di amoxicillina triidrato e clavulanato di potassio in una composizione solida per la somministrazione orale, mediante l'uso di un sale metallico essiccante che sia farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale.

La presente invenzione fornisce anche un metodo di trattamento di un paziente umano, che comprende lo stadio di somministrazione orale, a un paziente in necessità di tale trattamento, di una composizione come sopra descritto.

Gli esempi seguenti illustrano l'invenzione e paragonano una composizione dell'invenzione a composizioni di controllo. Allo scopo di verificare l'effetto degli essiccanti interni a base di sali metallici, in locali a bassa umidità furono preparati tre diversi lotti (A), (B) e MG 1 di compresse di amoxicillina e clavulanato di potassio. MG 1 è una composizione di questa invenzione che utilizza cloruro di magnesio come essiccante, (A) non contiene essiccante, e (B) contiene come essiccante syloid.

La composizione di questi tre lotti è come segue, per compressa:

	Lotto (A)	Lotto (B)	Lotto MG 1
Amoxicillina triidrato (mg)	1004,5	1004,5	1004,5
Clavulanato di potassio (mg)	148,9	148,9	148,9
Aerosil 200 (mg)	10,0	10,0	10,0
Stearato di magnesio (mg)	14,5	14,5	14,5
Sodio amido glicolato (mg)	29,0	29,0	29,0
Cellulosa microcristallina (mg)	243,1	243,1	243,1
Syloid AL-1 (mg)	--	50,0	--
Cloruro di magnesio (*) (mg)	--	--	50,0

Nota: (*) $MgCl_2.6H_2O$ fu essiccato precedentemente per 6 ore a 120°C sotto vuoto; contenuto finale d'acqua (metodo KF) : 34,68%.

Le compresse furono fatte preparando una miscela finale di produzione standard per compresse di amoxicillina:clavulanato di potassio, senza Syloid^{TM} o cloruro di magnesio.

Questa miscela fu suddivisa in tre parti:

- la prima parte fu direttamente sottoposta a comprimitura, ottenendo il lotto (A);
- la seconda parte fu miscelata con Syloid AL-1^{TM} e poi compressa, ottenendo il lotto (B);
- la terza parte fu miscelata con cloruro di magnesio essiccato e poi compressa, ottenendo il lotto MG 1.

Per formare le compresse venne utilizzato un processo standard di compressione di polveri.

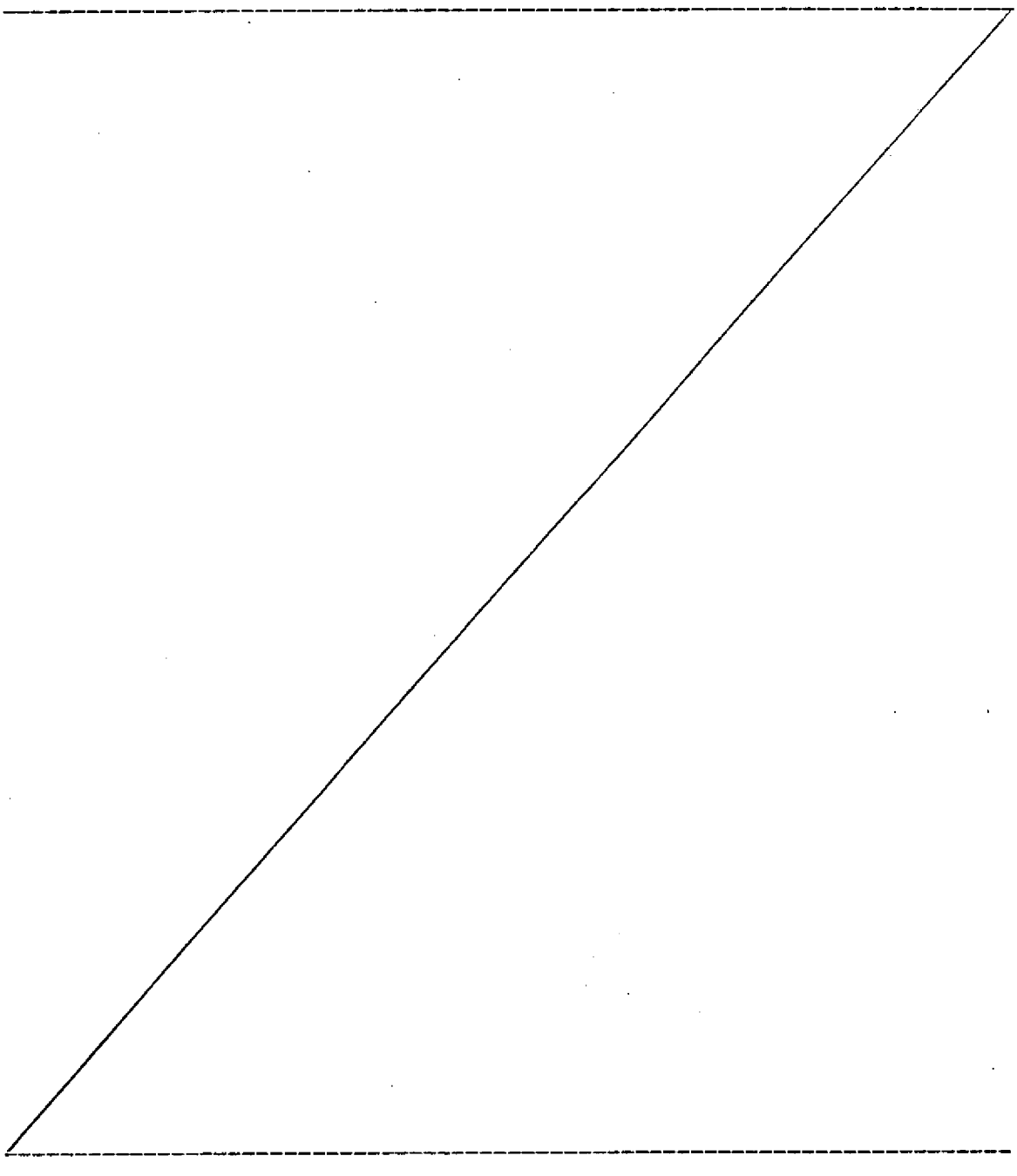
Le compresse risultanti, senza nessun rivestimento filmogeno e senza ulteriori trattamenti, furono confezionate in flaconi di vetro e i flaconi di vetro furono conservati a 50°C per 15 e 30 giorni.

I risultati analitici effettuati sulle compresse mostravano quanto segue, espresso in percentuali dei valori iniziali:

	Lotto (A)	**Lotto (B)**	**Lotto MG 1**
15 giorni a 50°C			
Amoxicillina	99,1%	98,5%	98,1%
Clavulanato	93,7%	94,3%	97,2%
30 giorni a 50°C			
Amoxicillina	98,8%	99,4%	99,4%
Clavulanato	89,8%	92,7%	97,7%

Questi risultati indicano una significativa riduzione della decomposizione del contenuto di amoxicillina e di clavulanato di queste compresse, mediante l'uso di cloruro di magnesio come essiccante, rispetto al mancato uso di essiccante o all'uso di biossido di silicio convenzionale.

Tali compresse potevano essere macinate con procedimenti noti per formare una composizione in granulato di questa invenzione.



RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica solida adatta alla somministrazione orale, che comprende amoxicillina triidrato, clavulanato di potassio e un essiccante, in cui l'essiccante è incorporato all'interno della forma solida e comprende un sale metallico essiccante farmaceuticamente accettabile per somministrazione orale.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, la quale è una formulazione in compresse o una formulazione in granulato.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il sale metallico essiccante è scelto tra alogenuri di metalli del Gruppo I e del Gruppo II.

4. Composizione secondo la rivendicazione 3, in cui il sale metallico essiccante è scelto fra le forme essiccanti di cloruro di sodio, cloruro di calcio e cloruro di magnesio e loro miscele.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4, in cui il sale metallico essiccante è il cloruro di sodio in forma amorfa.

6. Composizione secondo la rivendicazione 4, in cui il sale metallico essiccante è cloruro di calcio in forma almeno parzialmente disidratata.

7. Composizione secondo la rivendicazione 6, in cui il sale metallico essiccante è cloruro di calcio contenente 5% d'acqua o meno.

8. Composizione secondo la rivendicazione 4, in cui il sale metallico essiccante è cloruro di magnesio in forma almeno parzialmente disidratata.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8, in cui il sale metallico essiccante è cloruro di magnesio avente un contenuto d'acqua inferiore a

40% in peso.

10. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il sale metallico essiccante è fosfato disodico in forma almeno parzialmente anidra.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il sale metallico essiccante rappresenta da 0,5 a 20% del peso totale della composizione.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il sale metallico essiccante rappresenta circa da 2 a 8% del peso totale della composizione.

13. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il sale metallico essiccante è incorporato all'interno della forma solida.

14. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, la quale è una formulazione in granulato in cui il sale metallico essiccante è contenuto all'interno dei granuli, oppure addizionalmente o alternativamente il sale metallico essiccante è contenuto all'esterno dei granuli, insieme ai granuli in un contenitore adatto a tenuta di umidità.

15. Processo per la preparazione di una composizione in compresse, come rivendicato precedentemente, che comprende portare in associazione i componenti di detta composizione e successivamente comprimere la miscela mescolata per formare una compressa.

16. Procedimento per la preparazione di una composizione in granulato, come rivendicata precedentemente, che comprende portare in associazione

i componenti di detta composizione e successivamente formare in granuli la miscela mescolata.

17. Uso di una composizione come rivendicata in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 14 nella preparazione di un medicamento per la somministrazione orale nel trattamento delle infezioni batteriche.

18. Metodo per proteggere dalla degradazione da parte dell'umidità una composizione di amoxicillina triidrato e di clavulanato di potassio in una composizione solida per la somministrazione orale, mediante l'uso di un sale metallico essiccante farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale.

Milano, 16 novembre 1995

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

