

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996-3090
(22) Přihlášeno: 19.04.1995
(30) Právo přednosti: 23.04.1994 GB 1994/9408117
(40) Zveřejněno: 16.04.1997
(Věstník č. 04/1997)
(47) Uděleno: 13.08.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 13.10.2004
(Věstník č. 10/2004)
(86) PCT číslo: PCT/EP1995/001463
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1995/028927

(11) Číslo dokumentu:

294 168

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. :⁷

A 61 K 31/43

A 61 K 31/42

A 61 K 9/20

A 61 K 9/28

\\(A 61 K 31/43, A 61 K 31:42)

(73) Majitel patentu:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US

(72) Původce:

Conley Creighton Pierce, Bristol, TN, US
Davidson Nigel Philip McCreath, Bristol, TN, US

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby prostředku ve formě tablety,
obsahujícího kompaktní směs amoxycilinu a
klavulanátu**

(57) Anotace:

Je popsán způsob výroby prostředku ve formě tablety pro orální podávání k ošetřování bakteriálních infekcí, obsahujícího kompaktní směs 875 mg $\pm$ 10 % amoxycilinu a 125 mg $\pm$ 10 % klavulanátu, s podmínkou, že je dosažen nominální hmotnostní poměr amoxycilinu ke klavulanátu 7:1, a opatřeného filmovým povlakem z polymerů, při kterém se v koncovém kroku na jádro tablety nanese filmový povlak z polymerů technickým postupem povlékání filmem z vodného prostředí.

CZ 294168 B6

Způsob výroby prostředku ve formě tablety, obsahujícího kompaktní směs amoxycilinu a klavulanátu

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu výroby prostředku ve formě tablety pro orální podávání, obsahujícího kompaktní směs amoxycilinu a klavulanátu, s podmínkou, že je dosažen nominální hmotnostní poměr těchto sloučenin. Tablety jsou určeny k ošetřování bakteriálních infekcí.

10

Dosavadní stav techniky

Amoxycilin a jeho deriváty, například trihydrát amoxycilinu, jsou známy (například z patentu GB 1 241 844) jako antibakteriální přípravky, které jsou vhodné pro ošetřování gram-negativních a gram-pozitivních bakteriálních infekcí. Kyselina klavulanová a její deriváty, například její soli, jako je klavulanát draselný, jsou známy (například z patentu GB 1 508 977) jako β -laktamázové inhibitory, které inhibují aktivitu β -laktamázových enzymů, produkovaných bakteriemi, a které prokazují antibiotickou rezistenci ničícími β -laktamovými antibiotiky, jako je amoxycilin. Výrazy "amoxycilin" a "klavulanát" zde používané, pokud není uvedeno jinak, zahrnují jak volné základní kyseliny, tak jejich deriváty, jako jsou jejich soli. Použití klavulanátu v kombinaci s amoxycilinem v důsledku toho zvyšuje účinnost amoxycilinu.

Použití klavulanátu draselného v kombinaci s trihydrátem amoxycilinu s poměrem amoxycilinu ke kyselině klavulanové do 1 : 1 do 6 : 1 (vyjádřeno jako hmotnosti základních sloučenin, amoxycilinu a kyseliny klavulanové, přičemž tato terminologie se používá v celém přítomném popisu, pokud není uvedeno jinak), je popsáno v patentu GB 2 005 538. Klavulanát draselný je výjimečně obtížný materiál pro zpracování na léčivé prostředky, protože je mimořádně hydrofobický a citlivý na vlhkost. Degradace nastává snadno v přítomnosti vody a vodného prostředí.

Známe léčivé prostředky z amoxycilinu a klavulanátu jsou určeny pro podávání třikrát denně (to znamená trojí dávkování—"tid"). Pro pacienty je mimo jiné vhodné a vyhovuje jim, pokud takové prostředky jsou upraveny pro podávání dvakrát denně (to znamená dvojí dávkování—"bid" nebo "bd"). Je také vysoce žádoucí, aby takové prostředky měly konzistentní biologickou dostupnost aktivních složek, klavulanátu a amoxycilinu.

Jsou vyráběny prostředky s obsahem amoxycilinu a klavulanátu, které umožňují dvojí dávkování a také mají neočekávaný prospěch, zvláště z konzistentní biologické dostupnosti, obzvláště klavulanátu. V některých případech léčivý prostředek může také projevoval zvýšenou biologickou dostupnost.

Podstata vynálezu

45

Předmět tohoto vynálezu je způsob výroby prostředku ve formě tablety, obsahujícího kompaktní směs 875 mg $\pm$ 10 % amoxycilinu a 125 mg $\pm$ 10 % klavulanátu, s podmínkou, že je dosažen nominální hmotnostní poměr amoxycilinu ke klavulanátu 7 : 1, a opatřeného filmovým povlakem z polymerů, jehož podstata spočívá v tom, že v koncovém kroku se na jádro tablety nanese filmový povlak z polymerů technickým postupem povlákání filmem z vodného prostředí.

50

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu vodné prostředí sestává z čištěné vody.

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu množství tuhé látky vnášené do vodného filmového povlaku tvoří od 10 do 30 g na 100 ml rozpouštědla.

55

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu se filmový povlak aplikuje v takovém množství, že hmotnost materiálů suchého filmu z vytvořeného filmového povlaku odpovídá 1,0 až 4,0 % z celkové hmotnosti povlečené tablety.

5

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu filmový povlak obsahuje alespoň jednu látku ze skupiny, zahrnující hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, ethylcelulózu, methylhydroxyethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, natriumkarboxymethylcelulózu a akrylátové polymery. Zvláště je výhodné, pokud filmový povlak obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o viskozitě 6 mPa.s a 15 mPa.s, v hmotnostním poměru od 2 : 1 do 4 : 1.

10

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu filmový povlak obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu v kombinaci s polyethylenglykolem. Zvláště výhodné je, pokud se polyethylenglykol aplikuje ve formě směsi polyethylenglykolů 4000 a 6000 v hmotnostním poměru 1 : 2 do 2 : 1.

15

Výhodné provedení tohoto vynálezu zahrnuje lisování mikrokrytalické celulózy, tvořící 20 až 35 % hmotnostních tablety, natriumglykolátu škrobu, tvořícího 0,5 až 3,5 % hmotnostních tablety, stearátu hořečnatého, tvořícího 0,5 až 1,5 % hmotnostního tablety a koloidního oxidu křemičitého, tvořícího 0,25 až 1,0 % hmotnostní tablety, dohromady s aktivními složkami za vzniku hmotnostně 100 % nepovlečeného jádra tablety.

20

Podle jiného výhodného provedení tohoto vynálezu se nejdříve válcovým stlačováním směsi amoxycilinu a klavulanátu vyrobí granulát, který se potom s pomocnými látkami stlačí do jader tablet vhodných pro pohlazení.

25

Dále se tento vynález blíže objasňuje.

Materiály filmového povlaku se výhodně aplikují povlakovacím procesem pro vodný film, ježto aplikace tímto způsobem vytváří film povahy, u které se také ukazuje, že přispívá ke zlepšení konzistence v biologické dostupnosti. Vhodné tuhé látky vnášené do povlaku z vodného filmu tvoří okolo 10 až 30 % hmotnostně objemových, obvykle 10 až 20 % hmotnostně objemových, například 15 ± 2 % hmotnostně objemových.

30

Účelně se filmový povlak aplikuje tak, že se ukládají materiály obsažené v suchém filmu v hmotnosti, která odpovídá přibližně 1,0 až 4,0 % hmotnostním, vztaženo na celkovou hmotnost povlečené tablety.

35

Výhodně dávkové formy léčiva podle tohoto vynálezu jsou baleny do zásobníku, který zabraňuje přístupu atmosférické vlhkosti, například do obalů tvaru puchýřů nebo do neprodyšně uzavřených lahviček a podobně, jak je obvyklé v oboru. Výhodné lahvičky také obsahují desikační materiál, aby se ochránil klavulanát.

40

Forma nebo formy jednotkové dávky léčiva podle tohoto vynálezu mohou být účelně určeny k orálnímu podávání, například v intervalech oddělených 6 nebo více hodinami, například oddělených 8 nebo více hodinami, například vhodné dávkování pro podávání dvakrát denně, prostředky ve formě tablet podle tohoto vynálezu se mohou podávat ve větší frekvenci, například v dávkování třikrát denně, pro příslušné indikace a v souladu s dávkovými limity.

45

Vhodná celková denní dávka amoxycilinu je v rozmezí od 900 do 1800 mg, výhodně od 1000 do 1750 mg včetně za den. Vhodné celkové denní dávky kyseliny klavulanové jsou v rozmezí od 200 do 300 mg, výhodně 250 ± 10 mg včetně za den. V celkových denních dávkách uvedených výše, pro orální podání dvakrát denně, se tablety podle tohoto vynálezu mohou orálně podávat v intervalech oddělených 8 až 12 hodinami.

50

Navržených způsobů ošetřování bakteriálních infekcí u lidských jedinců a u zvířat spočívá v tom, že se lidským jedinci nebo zvířeti, potřebujícímu takové ošetření, orálně podává léčivo popsané výše ne více než dvakrát denně.

- 5 Vynález také poskytuje způsob přípravy léčivých prostředků ve formě tablet, kterými je léčivo pro orální podávání k ošetřování bakteriálních infekcí, který spočívá v tom, že se slisuje směs 750 až 950 mg amoxycilinu a klavulanátu v množství, při kterém hmotnostní poměr amoxycilinu ke klavulanátu činí od 6 : 1 do 8 : 1 včetně a kompaktní jádro se povléká filmový povlakem, jenž obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu a polyethylenglykoly.

- 10 Vhodné a výhodné formy tohoto způsobu jsou popsány výše s odkazem na samotném léčivém prostředku ve formě tablet *mutates mutandis*.

- 15 Vynález také poskytuje léčivý prostředek ve formě tablety, jak je popsáno výše, pro použití jako aktivní terapeutická substance.

Vynález také poskytuje léčivý prostředek ve formě tablety, jak je popsáno výše, pro použití při ošetřování bakteriálních infekcí.

- 20 Vynález také skýtá použití léčivého prostředku ve formě tablety, jak je popsáno výše, pro přípravu léčiva určeného k použití při ošetřování bakteriálních infekcí.

- 25 Způsob ošetřování bakteriální infekce u lidských pacientů zahrnuje stupeň podání účinného množství amoxycilinu a klavulanátu obsaženého v léčivém prostředku ve formě tablety, jak je popsáno výše.

Příklady provedení vynálezu

- 30 Vynález bude nyní popsán pouze formou příkladů.

Příklad 1

- 35 Léčivý prostředek ve formě tablety se připraví z těchto složek:

Složka	Hmotnost (mg)	Obsah (% hmotn.)	Funkce	Odkaz
Aktivní složky ¹ :				
Trihydrát amoxycilinu	1017,4	70,2	aktivní složka	EP
(ekvivalent k amoxycilinu)	875,00			
Klavulanát draselný	152,45	10,5	aktivní složka	G319
(ekvivalent ke kyselině klavulanové)	125,0			
Jiné složky:				
Stearát hořečnatý	14,50	1,00	mazivo	NF
Natriumglykolát škrobu	29,00	2,00	látka napomáhající rozpadu	NF
Koloidní oxid křemičitý	10,0	0,70	kluzná látka	NF
Mikrokrytalická celulóza	226,65	15,6	pomocná lisovací látka a ředidlo	NF
Hmotnost povlaku tablet	1450,00	100,00		
Povlakový film ²				
Čištěná voda	NA	NA	rozpouštědlo	USP
Odpary White YS-1-7700	32,0	2,2	filmový povlak	NA

pokračování:

Složka	Hmotnost (mg)	Obsah (% hmotn.)	Funkce	Odkaz
Odpary White YS-1-7700				
Může se rozpadnout na tyto složky:				
Oxid titaničitý	13,76	43,0	látka vytvářející zákal	EP
Hydroxypropylmethyl celulóza 6 mPa.s	10,56	33,0	látka tvořící film	
Hydroxypropylmethyl celulóza 15 mPa.s	3,52	11,0	látka tvořící film	JP
Polyethylenglykol 3350 ³	2,08	6,5	plastikátor	USNF
Polyethylenglykol 8000 ³	2,08	6,5	plastikátor	USNF
Čištěná voda ⁴	NA	NA	rozpouštědlo ⁴	XVII USP
Nominální hmotnost povlečené tablety	1482,00			

¹ Tato množství jsou závislá na působnosti aktivních látek a jsou vztažena na 86 % amoxycilin a 82 % klavulanát draselný (41 % klavulanát draselný je částí směsi s mikrokrytalickou celulózu v poměru 1 : 1). Konstantní hmotnost tablet se udržuje úpravou množství mikrokrytalické celulózy podle působivosti účinných látek.

² Složky filmového povlaku se mohou dodávat jako suchá prášková směs buď od firmy Colorcon, jako Opadry White YS-1-7700 v USA nebo jako Opadry White OY-S-7300 v Evropě. Hmotnostní procenta pro složky filmového povlaku jsou vyjádřena jako procenta z hmotnosti filmu Opadry.

³ Polyethylenglykoly 33500 a 8000 se dodávají v Evropě jako polyethylenglykoly 4000 a 6000.

⁴ Vyčištěná voda se odstraňuje během zpracování.

Filmový povlak se aplikuje na 100 % hmotnost jádra.

Tablety se zhotovují smícháním amoxycilinu, klavulanátu draselného a podílů mikrokrytalické celulózy a stearátu hořečnatého. Získaná směs se podrobí válcovému stlačování (v Chilsonatoru) a potom se promíchá s dalšími složkami, předtím než se tabletuje na obvyklém tabletovacím lisu a povleče se. Tento způsob je dále popsán podrobněji.

Všechny složky se prosijí nebo nadávkuje do hnětacího přístroje přes vibrační dávkovač vybavený sítím propouštějícím částice rozměru 3,631 mm, přes mísicí síto pro rozměr částic 1,168 mm a přes mlecí zařízení, pokud není uvedeno jinak. Mlecí zařízení se provozuje při frekvenci otáček 1500 za minutu, s noži směřujícími vpřed, s perforovanou deskou za minutu, s noži směřujícími vpřed, s perforovanou deskou o otvorech 2,36 mm.

Přibližně 2/3 podílu mikrokrytalické celulózy se nadávkuje do vhodného hnětacího zařízení. Do tohoto hnětacího zařízení se nadávkuje také přibližně 1/5 podílu trihydrátu amoxycilinu. Polovina stearátu hořečnatého se do hnětacího zařízení nadávkuje přes síto pro rozměr částic 1,168 mm. Vše se míchá v hnětacím zařízení po dobu 2 minut. Do hnětacího zařízení se nadávkuje další 2/5 podílu trihydrátu amoxycilinu a 1/2 směsi klavulanátu draselného a mikrokrytalické celulózy. Směs se promíchává další 3 minuty. Do hnětacího zařízení se nadávkuje zbytek trihydrátu amoxycilinu a směsi klavulanátu draselného s mikrokrytalickou celulózu. Směs se míchá po dobu 5 minut.

Smíšené složky se podrobí válcovému stlačování v zařízení Chilsonator o vhodném objemu, za tlaku 6870 kPa, potom se vypustí do mlecího zařízení Fitzmill, provozovaného při frekvenci otáček 1800 za minutu, s noži směřujícími vpřed, s perforovanou deskou o otvorech 2,01 až 2,77 mm, poté se prosijí vibračním sítím opatřeným horním sítím pro rozměr částic 1,168 mm a spodním sítím pro rozměr částic 0,912 mm, recirkulují a znovu se stlačují na granule nad a pod uvedenou velikostí, až příslušný řez sítím obnáší 98 % náplně.

Přibližně 10 % podíl granulí se nadávkuje do hnětacího zařízení obtokem mlecího zařízení. Koloidní oxid křemičitý, natriumglykolát škrobu a zbývající podíly stearátu hořečnatého a mikrokrystalické celulózy se nadávkuje do hnětacího zařízení a směs se promíchává po dobu 5 minut. Potom se zbývající granule nadávkuje do hnětacího zařízení, obtokem mlecího zařízení, a mísí po dobu 15 minut.

Směs se lisuje, za použití vhodného tabletovacího lisu, vybaveného razníkem tvaru kapsle 10,0 x 21,50 mm, aby se formovaly tablety o hmotnosti 1,450 g, s hodnotami tvrdosti a tloušťky podle výrobních směrnic pro farmaceutické tablety.

Jádra tablet se potom povléknou povlakem vodného filmu v 300-kg šarži na povlékací pánvi o průměru 150 cm. Výhodný způsob povlékání vyžaduje odstranění vlhkosti přiváděného vzduchu při dostačující teplotě, při které se může dosáhnout relativní vlhkosti na výstupu menší než 12 % během roztrhací operace.

Při klinických zkouškách tablety z příkladu 1 projevují sníženou variabilitu u pacienta. Třebaže je uveden zvláštní případ tablety z příkladu 1, dosažený účinek se může také pozorovat s farmaceuticky ekvivalentními tabletami, které mají složení při poměru složek odlišném například o x10 %, například o x5 % od hodnot uvedených v příkladu 1.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby prostředku ve formě tablety, obsahující kompaktní směs 875 mg $\pm$ 10 % amoxycilinu a 125 mg $\pm$ 10 % klavulanátu, s podmínkou, že je dosažen nominální hmotnostní poměr amoxycilinu ke klavulanátu 7:1, a opatřeného filmovým povlakem z polymerů, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v koncovém kroku se na jádro tablety nanese filmový povlak z polymerů technickým postupem povlékání filmem z vodného prostředí.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vodné prostředí sestává z čištěné vody.

3. Způsob podle některého z nároků 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že množství tuhé látky vnášené do vodného filmového povlaku tvoří 10 do 30 g na 100 ml rozpouštědla.

45

4. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že filmový povlak se aplikuje v takovém množství, že hmotnost materiálů suchého filmu z vytvořeného filmového povlaku odpovídá 1,0 až 4,0 % z celkové hmotnosti povlečené tablety.

5. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že filmový povlak obsahuje alespoň jednu látku ze skupiny zahrnující hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, ethylcelulózu, methylhydroxyethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, natriumkarboxymethylcelulózu a akrylátové polymery.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že filmový povlak obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o viskozitě 6 mPa.s, a 15 mPa.s, v hmotnostním poměru od 2 : 1 do 4 : 1.

5 7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, **vyznačující se tím**, že filmový povlak obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu v kombinaci s polyethylenglykolem.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že polyethylenglykol se aplikuje ve formě směsi polyethylenglykolu 4000 a 6000 v hmotnostním poměru od 1 : 2 do 2 : 1.

10

9. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že zahrnuje lisování mikrokrytalické celulózy, tvořící 20 až 35 % hmotnostních tablety, natriumglykolátu škrobu, tvořícího 0,5 až 3,5 % hmotnostních tablety, stearátu hořečnatého, tvořícího 0,5 až 1,5 % hmotnostního tablety a koloidního oxidu křemičitého, tvořícího 0,25 až 1,0 % hmotnostní tablety, dohromady s aktivními složkami za vzniku hmotnostně 100% nepovlečeného jádra tablety.

15

10. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že se nejdříve válcovým stlačováním směsi amoxycilinu a klavulanátu vyrobí granulát, který se potom s pomocnými látkami stlačí do jader tablet vhodných pro povlékání.

20

25

Konec dokumentu
