



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 27850 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/34; A61K 31/424; A61P 31/04**
- (43) Date de publication : **03.04.2006**
- 
- (21) N° Dépôt : **28647**
- (22) Date de Dépôt : **09.12.2005**
- (30) Données de Priorité : **16.06.2003 GB 0313913.6 ; 16.06.2003 US 60/478,769**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2004/006551 15.06.2004**
- (71) Demandeur(s) : **GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **RAMSEY, MICHAEL, GALE ; RICKMAN, JILL, TRACY**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
- 
- (54) Titre : **PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DE L'AMOXICILLINE ET DU CLAVULANATE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des préparations contenant de l'amoxicilline et du clavulanate, destinées à être reconstituées en suspension aqueuse. Ces préparations contiennent de faibles concentrations de carboxyméthylcellulose pouvant stabiliser leur pH.

RESUME

L'invention concerne des préparations contenant de l'amoxicilline et du clavulanate, destinées à être reconstituées en suspension aqueuse. Ces préparations contiennent de faibles concentrations de carboxyméthylcellulose pouvant stabiliser leur pH.




FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DE  
L'AMOXICILLINE ET DU CLAVULANATE

La présente invention concerne des formulations pharmaceutiques comprenant de l'amoxicilline et du clavulanate adaptées pour une administration pédiatrique.

5           La combinaison de l'amoxicilline et du clavulanate (co-amoxiclav) est un traitement empirique efficace pour les infections bactériennes qui peut être administré par voie orale sous forme de dose, par exemple sous forme de comprimés, et pour les  
10 formulations pédiatriques, sous forme d'une solution aqueuse ou d'une suspension, qui est normalement aromatisée. Diverses formulations de co-amoxiclav sont commercialisées par GlaxoSmithKline sous le nom commercial d'Augmentin.

15           Les formulations pédiatriques comprenant de l'amoxicilline et du clavulanate sont traditionnellement fournies sous la forme d'une poudre sèche ou de granulés, dans un contenant tel qu'une  
20 bouteille. Ceci est reconstitué avec un volume défini d'eau avant la première utilisation, pour donner une




suspension de concentration définie, généralement une suspension à doses multiples qui couvre la totalité du traitement thérapeutique.

Il est bien connu que le clavulanate est sensible  
5 à la dégradation, sous forme de poudre sèche et également dans un état reconstitué. La stabilité à l'état sec est importante car elle peut limiter la durée de vie d'un produit. La stabilité, dans le cas où une suspension liquide serait constituée, est également  
10 importante puisqu'elle est nécessaire pour donner un produit dans un état liquide qui reste stable sur une période de 7 à 10 jours quand elle est stockée dans des conditions appropriées, par exemple à environ 5°C (dans un réfrigérateur).

15 Il est habituel d'inclure un excès du composant clavulanate de façon à ce qu'au moins 90 % de la quantité nominale après 7 ou 10 jours de stockage soient conservés, pour conserver ainsi une efficacité optimum. Même avec de tels surplus, il est nécessaire  
20 de contrôler soigneusement le pH du produit pour minimiser le taux de dégradation du clavulanate dans l'état liquide.

Le profil pH-stabilité du clavulanate en solution aqueuse est en « forme de U », avec une stabilité  
25 optimum à un pH de 5,0 à 5,5. Il est cependant difficile de maintenir le pH optimum des solutions car la dégradation provoque l'augmentation du pH, du fait de la formation de produits de dégradation basiques. Si l'augmentation du pH est trop élevée, la dégradation  
30 s'accélère, même dans la période des 7 ou 10 jours (comme représenté sur la figure 1).



Le maintien d'une bonne stabilité du composant clavulanate dans l'état liquide par le contrôle du pH est compliqué par le fait que l'amoxicilline génère des produits de dégradation acides en solution aqueuse. De plus, l'amoxicilline et le clavulanate contiennent des produits de dégradation à des taux peu élevés quand ils sont initialement préparés, provenant du procédé de fermentation selon lequel ils sont préparés. Ceux-ci peuvent augmenter pendant le stockage, la fabrication du produit, et le stockage du produit sous forme d'une poudre sèche avant la reconstitution. Cette variabilité peut conduire à un pH incompatible avec le produit et à une stabilité variable dans l'état reconstitué ; par conséquent, un contrôle est nécessaire.

Ce problème est encore plus ressenti dans les suspensions reconstituées contenant des concentrations plus élevées en amoxicilline. L'amoxicilline a tendance à abaisser le pH d'une manière concentration dépendante. Comme il devient de plus en plus nécessaire d'utiliser des doses plus élevées d'amoxicilline, pour venir à bout des bactéries plus résistantes, les taux inclus dans les médicaments ont dû être augmentés. Ainsi, les formulations en suspension d'amoxicilline/clavulanate, qui étaient initialement de 125/32,5 mg/5 mL et de 250/62,5 mg/5 mL ont augmenté à 400/57 mg/5 mL et 100/12,5 mg/mL et, plus récemment, à 600/43 mg/5 mL avec l'introduction de l'Augmentin ES 600® au USA fin 2001. De plus, il est vraisemblable que des formulations comprenant 800 mg/5 mL et même 1000 mg/5 mL puissent être nécessaires dans le futur. Ces changements sont importants en termes de stabilité

car les taux plus élevés d'amoxicilline inclus ont tendance à abaisser le pH vers une région où le produit est moins stable.

Dans le même temps, le pH du produit augmente pendant le stockage sous forme de poudre sèche et dans l'état liquide, du fait de la formation accrue des produits de dégradation basiques du clavulanate. Si l'augmentation est excessive, le produit se trouvera déporté dans une région où la stabilité du clavulanate est médiocre.

Par conséquent, les fluctuations de pH dus aux concentrations des médicaments, à la variabilité des substances de départ ou aux changements quand le produit est dans l'état reconstitué peuvent conduire à une stabilité inconsistante et à un produit non robuste.

En prenant en considération ces contraintes, ces complexités et ces tendances, il est urgent d'identifier une substance pouvant avoir un effet stabilisant sur le clavulanate se trouvant dans une suspension amoxicilline/clavulanate.

Une formulation de poudre sèche comprend un mélange de différents excipients, inclus pour diverses raisons, par exemple pour assister le procédé de fabrication, pour maintenir le produit sec, pour assister la formation d'une suspension appropriée et pour améliorer les attributs esthétiques tels que le goût et la sensation en bouche. Il est nécessaire de choisir parmi les différentes classes d'excipients généralement utilisés ceux qui n'affecteront pas de manière négative la stabilité. Etant donné la sensibilité au pH du clavulanate, il pourrait être


envisagé d'ajouter des ingrédients pour tamponner le pH du produit, afin d'optimiser la stabilité. Cependant, il est connu que la dégradation du clavulanate est accélérée par les sels tampons et d'autres espèces ioniques (Haginaka J ; Nakagawa T ; Uno T : *Chem. Pharm. Bull.* (1981) 29 (11) 3334-3341, Stability of Clavulanic Acid in Aqueous Solutions). Par conséquent, les modificateurs de pH généralement utilisés, comme les sels de citrate, devraient être évités. D'autres modificateurs de pH peuvent également être inappropriés, par exemple à cause de leur goût salé, amer, ou du fait d'autres caractéristiques désagréables qui sont indésirables dans un produit liquide qui est administré aux enfants. Le choix des excipients est donc conditionné par ces considérations, par conséquent les formulations comprennent aussi peu d'excipients que possible, pour minimiser les effets néfastes sur la stabilité dans l'état liquide.

Les formulations d'amoxicilline et de clavulanate servant à constituer des suspensions liquides pour une administration par voie orale comprennent traditionnellement un diluant pour le clavulanate de potassium ; un déshydratant, traditionnellement le dioxyde de silicium ; un glissant, traditionnellement le dioxyde de silicium colloïdal ; un agent d'aide à la mise en suspension, traditionnellement une combinaison de gomme de xanthane et d'hydroxypropylméthylcellulose ; un édulcorant, traditionnellement un édulcorant artificiel tel que l'aspartame ; et des aromatisants, traditionnellement une combinaison d'arôme de fruits ou

de bonbons, par exemple d'orange, de framboise et de  
mélasse claire.

Les formulations représentatives sont décrites  
dans le document WO 96/34605 (SmithKline Beecham), pour  
5 une suspension de 400/57 mg/5 mL et une suspension de  
200/28 mg/5 mL, et dans le document WO 97/09042  
(SmithKline Beecham), pour une suspension de  
600/43 mg/5 mL et reflètent étroitement les produits  
commerciaux existants. De plus, il a également été  
10 inclus dans ces formulations un modificateur de pH tel  
que l'acide succinique, pour modifier le pH de la  
suspension reconstituée de façon à ce qu'il reste dans  
la fenêtre de stabilité pour le clavulanate. Les  
formulations décrites dans le document WO 00/03695 (Lek)  
15 comprennent un système tampon composé d'acide citrique  
et de citrate de sodium. Au contraire, le document  
WO 98/35672 et le document WO 01/13883 (SmithKline  
Beecham Laboratories Pharmaceutiques) décrivent des  
formulations de poudre sèche destinées à être  
20 reconstituées en suspension et qui sont préparées à  
partir de granulés d'amoxicilline et de clavulanate  
dans un rapport 2:1, le reste de l'amoxicilline étant  
fourni par les granulés d'amoxicilline, et ces  
formulations ne comprennent pas de modificateurs de pH  
25 identifiables.

Il a désormais été découvert de manière inattendue  
que de faibles taux de carboxyméthylcellulose sodique  
ont un effet bénéfique sur la stabilité du composant  
clavulanate quand les suspensions sont constituées sous  
30 forme de liquide.





La carboxyméthylcellulose sodique est un excipient pharmaceutique qui est largement utilisé dans diverses applications, par exemple, comme agent de revêtement, délitant pour comprimés et capsules, liant pour comprimés, ou dans les produit liquide, comme agent stabilisant, agent de suspension, agent augmentant la viscosité, ou agent absorbant l'eau (Handbook of Pharmaceutical Excipients, troisième édition, 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 87). L'utilisation de la carboxyméthylcellulose sodique dans une suspension reconstituée composée d'amoxicilline et de clavulanate comprenant 100/12,5 mg/mL et 400/57 mg/5 mL est décrite dans le document WO 98/35672 et le document WO 01/13883 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutique). Il apparaîtra cependant qu'elle a été incluse pour jouer le rôle d'agent de suspension traditionnel ou d'agent épaississant traditionnel, sans reconnaître l'effet bénéfique désormais observé, du fait des taux relativement bas d'amoxicilline utilisés.

En conséquence, la présente invention fournit une formulation pharmaceutique d'amoxicilline et de clavulanate fournie sous la forme d'une composition de poudre sèche adaptée pour constituer avec de l'eau un une suspension à doses multiples qui comprend environ 400 à environ 1250 mg d'amoxicilline et environ 40 à environ 90 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 10:1, et qui comprend en outre un agent stabilisant le pH qui est la carboxyméthylcellulose sodique. Il a été trouvé que



l'incorporation de carboxyméthylcellulose sodique ne donnait pas seulement un pH optimum au moment de la constitution initiale mais minimisait également le changement de pH pendant le stockage pendant 10 jours, sans avoir aucun effet catalytique néfaste sur la dégradation du clavulanate. Cet effet est surprenant car la carboxyméthylcellulose sodique est de nature ionique et on pourrait donc s'attendre à ce qu'elle catalyse la dégradation du clavulanate. Ceci peut être mis en contraste avec l'utilisation antérieure du dérivé neutre de la cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, par exemple, dans le produit comprenant 600/43 mg/5 mL (document WO 97/09042) où un effet de même nature bénéfique pour le pH n'est pas observé.

Dans un autre aspect, la présente invention fournit une formulation pharmaceutique d'amoxicilline et de clavulanate fournie sous la forme d'une suspension reconstituée ayant une concentration d'environ 400 à environ 1250 mg d'amoxicilline et d'environ 40 à environ 90 mg de clavulanate pour 5 mL de suspension reconstituée, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 10:1, et qui comprend en outre un agent stabilisant le pH qui est la carboxyméthylcellulose sodique.


Dans un autre aspect, la présente invention fournit l'utilisation de la carboxyméthylcellulose sodique pour la stabilisation du pH d'une suspension reconstituée comprenant environ 400 à environ 1250 mg d'amoxicilline et environ 40 à environ 90 mg de clavulanate pour 5 mL de suspension reconstituée, de



sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 10:1, en réduisant ainsi la quantité de clavulanate dégradée.

5 Dans un mode de réalisation, le pH se situe dans la gamme d'environ 5,0 à environ 5,5 au moment de la constitution initiale. De préférence, le changement de pH (augmentation) pendant le stockage est inférieur à environ 1 unité de pH, de préférence inférieur à 0,9 unité de pH, et de manière davantage préférée inférieur à 0,8 unité de pH, après 10 jours à 4°C. De préférence, le pH final après 10 jours de stockage à 4°C est d'environ 5,8 à environ 5,9. Ceci peut être mis en contraste avec un pH initiale d'environ 4,1 à 4,6, une dérive ultérieure de pH d'au moins 1,5 unités et un pH 15 final de 5,8 à 6,1, pour des formulations comparables ne contenant pas de carboxyméthylcellulose sodique, et dans les mêmes conditions. Le présent produit commercialisé à 600/43 mg/ 5 mL possède un pH initial d'environ 4,7.

20 Dans un aspect supplémentaire, la présente invention fournit une formulation pharmaceutique d'amoxicilline et de clavulanate sous la forme d'une composition de poudre sèche adaptée pour être reconstitué avec de l'eau en une suspension de dose 25 multiple comprenant environ 400 à environ 1250 mg d'amoxicilline et environ 40 à environ 90 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 10:1, et qui au moment de la constitution avec de l'eau possède un pH initial d'environ 5,0 à 30 environ 5,5. De préférence, le pH final, après 10 jours



de stockage à 4°C est d'environ 5,8 à environ 5,9. Dans un aspect supplémentaire, la présente invention fournit l'utilisation de carboxyméthylcellulose sodique pour réduire la quantité de clavulanate dégradée dans une suspension reconstituée comprenant environ 400 à environ 1250 mg d'amoxicilline et environ 40 à environ 90 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation. De préférence, la perte de clavulanate après 10 jours de stockage à 4°C est réduite d'au moins 15 % ; et de manière davantage préférée, pour une suspension reconstituée ayant une concentration d'environ 750 à environ 1250 mg d'amoxicilline et d'environ 40 à environ 90 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation, d'au moins 20 %, comparé à la même suspension sans carboxyméthylcellulose sodique.

Dans un aspect supplémentaire des inventions mentionnées ci-dessus, la suspension comprend environ 500 à environ 1250 mg d'amoxicilline et environ 40 à environ 90 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 12:1.

Dans un aspect supplémentaire des inventions mentionnées ci-dessus, la suspension comprend environ 550 à environ 1250 mg d'amoxicilline et environ 40 à environ 90 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 14:1.

Dans un aspect supplémentaire de la présente invention, l'amoxicilline est présente en une quantité d'environ 700 à environ 1250 mg par quantité unitaire



de formulation et le clavulanate est présent en une quantité d'environ 40 à environ 90 mg par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 14:1.

5 Dans un aspect supplémentaire de la présente invention, le clavulanate est présent en une quantité d'environ 40 à environ 60 mg par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'au moins 14:1.

10 Le rapport amoxicilline sur clavulanate se situe dans la gamme d'environ 10:1 à 30:1, de préférence de 12:1 à environ 30:1 (par rapport aux poids des acides libres correspondants). Les rapports traditionnels de l'amoxicilline et du clavulanate sont d'environ 14:1,  
15 d'environ 15:1, d'environ 16:1 et d'environ 20:1, de préférence d'environ 14:1 ou d'environ 16:1. Cependant, il sera apprécié par l'homme du métier que les caractéristiques critiques sont les quantités absolues individuelles et intrinsèques d'amoxicilline et de  
20 clavulanate, plutôt que le rapport de ceux-ci.

Les compositions traditionnelles comprennent environ 600, 750, 800, 1000 et 1200 mg d'amoxicilline pour 5 mL de suspension reconstituée, en particulier environ 600/43 et environ 800/57 (rapport 14:1),  
25 environ 750/50 (rapport 15:1), environ 800/50 et environ 1000/62,5 (rapport 16:1), et environ 800/40 et environ 1000/50 (rapport 20:1) mg/5 mL (amoxicilline/clavulanate).

La carboxyméthylcellulose sodique est présente en  
30 une quantité efficace pour fournir un pH situé dans la gamme d'environ 5,0 à environ 5,5 au moment de la

constitution initiale et pour minimiser par la suite le changement de pH pendant le stockage, par exemple un changement inférieur à environ 1 unité de pH, de préférence inférieur à environ 0,9 unité de pH, et de manière davantage préférée inférieur à environ 0,8 5 unité de pH, après 10 jours de stockage à 4°C. De préférence, le pH final après 10 jours de stockage à 4°C est d'environ 5,8 à environ 5,9. Il a été trouvé de manière surprenante qu'elle était efficace à des taux 10 relativement bas. Traditionnellement, la carboxyméthylcellulose sodique est présente en une quantité d'environ 10 à environ 60 mg, de préférence d'environ 20 à environ 50 mg, et de manière davantage préférée d'environ 20 à environ 40 mg, ou mieux 15 d'environ 25 à environ 35 mg, par quantité unitaire de formulation. Ceci est avantageux car celle-ci n'a pas d'effet indésirable sur la facilité de reconstitution ou sur les propriétés liées à la viscosité comme le fluidité. De nombreuses gommés hydrophiles ne se 20 dispersent pas rapidement car chaque particule se retrouve entourée par une couche « gommeuse » qui l'empêche d'être davantage hydratée. Au contraire, la carboxyméthylcellulose sodique se disperse facilement aux taux utilisés. De plus, le taux de 25 carboxyméthylcellulose sodique inclus n'influence pas de manière importante son effet sur le pH, avec des variations de seulement 0,5 unité de pH sur une gamme de concentration de 10 à 50 mg/ par quantité unitaire de formulation.

30 Des carboxyméthylcelluloses sodiques de différentes qualités appropriées pour être utilisées



dans les formulations de la présente invention sont disponibles dans le commerce chez un certain nombre de vendeurs différents. Celles-ci peuvent avoir une taille de particule différente, un degré différent de polymérisation, un degré différent de substitution et une pureté différente. Les qualités acceptables d'un point de vue pharmaceutique sont préférées. De plus, le pH d'une solution de celle-ci à 1 % poids/volume peut varier entre 6,5 et 8,5, selon la monographie USP (US Pharmacopeia 25, 2002). Les qualités préférées de carboxyméthylcellulose sodique utilisables dans les formulations de la présente invention sont celles qui ont un pH situé entre environ 7,0 et environ 7,5 (pour une solution à 1,0 % poids/volume). Les qualités appropriées de carboxyméthylcellulose sodique sont disponibles chez des vendeurs tels qu'Hercule Incorporated (Wilmington, Delaware, USA) par exemple les produits Aqualon® CMC et Blanose® CMC ; et Akzo Nobel Functional Chemicals (3800 AE Amersfoort, Pays-Bas).

Un mode de réalisation comprend environ 600/43 mg d'amoxicilline/clavulanate et environ 25 à 35 mg, traditionnellement environ 30 mg de carboxyméthylcellulose sodique par quantité unitaire de formulation. Dans un exemple représentatif, ceci correspond à environ 2,5 à environ 3,5 % en poids de la formulation, traditionnellement environ 3 %.

Dans un autre mode de réalisation, la formulation comprend en outre de la gomme de xanthane, pour compléter la carboxyméthylcellulose sodique. La gomme de xanthane a une action qui débute plus rapidement. De



préférence, la gomme de xanthane est présente en une quantité d'environ 1 à environ 10 mg, de préférence d'environ 1 à environ 5 mg, et de manière davantage préférée d'environ 1 à environ 4 mg, traditionnellement d'environ 2,5 à environ 3,5 mg par quantité unitaire de formulation. Un rapport traditionnel carboxyméthylcellulose sodique sur gomme de xanthane est d'environ 12:1 à environ 8:1, et plus traditionnellement d'environ 10:1 en poids ; par exemple environ 30 mg de carboxyméthylcellulose sodique et environ 3 mg de gomme de xanthane par quantité unitaire de formulation.

D'autres excipients comprennent un diluant (pour le clavulanate), un déshydratant, un glissant, un aromatisant et un édulcorant.

Traditionnellement, le dioxyde de silicium est inclus en tant que diluant et déshydratant, et est présent en une quantité totale d'environ 140 à environ 190 mg (en prenant en compte n'importe quelle contribution de dioxyde de silicium du fait de l'utilisation d'un mélange de clavulanate de potassium et de dioxyde de silicium, par exemple un mélange 1:1) par quantité unitaire de formulation.

Traditionnellement, le glissant est le dioxyde de silicium colloïdal, présent en une quantité d'environ 30 à environ 50 mg, de préférence d'environ 30 environ 40 mg, traditionnellement d'environ 35 mg par quantité unitaire de formulation, pour des formulations contenant jusqu'à 900 mg d'amoxicilline. Pour les formulations contenant un taux plus élevé d'amoxicilline, il a été trouvé qu'il était utile



d'incorporer des taux plus élevés, pour conserver l'aptitude à l'écoulement du produit, par exemple environ 60 à environ 80 mg, de préférence environ 65 à environ 80 mg par quantité unitaire de formulation.

5            Traditionnellement, l'édulcorant est un édulcorant artificiel tel que l'aspartame, présent en une quantité d'environ 10 à environ 15 mg, traditionnellement d'environ 12,5 mg par quantité unitaire de formulation.

              Traditionnellement, l'aromatisant est un arôme de  
10 fruit, par exemple l'arôme crémeux de fraise décrit dans le document WO 01/13883.

              Un mode de réalisation supplémentaire comprend de l'amoxicilline présente en une quantité d'environ 700 à environ 1250 mg, par exemple d'environ 800, 1000 ou  
15 1200 mg, du clavulanate de potassium présent en une quantité d'environ 40 à 90 mg, par exemple environ 800/50, 800/57, 1000/62,5, et 1200/43 mg ; de la carboxyméthylcellulose sodique présente en une quantité d'environ 20 à environ 50 mg, de préférence d'environ  
20 20 à environ 40 mg, et de manière davantage préférée d'environ 25 à environ 35 mg, traditionnellement d'environ 30 mg ; et de la gomme de xanthane présente en une quantité d'environ 1 à environ 10 mg, de préférence d'environ 1 à environ 5 mg, et de manière  
25 davantage préférée d'environ 1 à environ 4 mg, traditionnellement d'environ 3 mg ; de manière davantage préférée environ 30 mg de carboxyméthylcellulose sodique et environ 3 mg de gomme de xanthane par quantité unitaire de formulation.


30            Un autre mode de réalisation comprend de l'amoxicilline présente en une quantité d'environ

600 mg ; du clavulanate de potassium présent en une quantité d'environ 43 mg ; de la carboxyméthylcellulose sodique présente en une quantité d'environ 20 à environ 40 mg, de préférence d'environ 25 à environ 35 mg, 5 traditionnellement d'environ 30 mg ; et de la gomme de xanthane présente en une quantité d'environ 1 à environ 10 mg, de préférence d'environ 1 à environ 5 mg, et de manière davantage préférée d'environ 1 à environ 4 mg, 10 traditionnellement d'environ 3 mg par quantité unitaire de formulation ; de manière davantage préférée environ 30 mg de carboxyméthylcellulose sodique et environ 3 mg de gomme de xanthane par quantité unitaire de formulation.

Dans d'autre mode de réalisation de la présente 15 invention, les excipients consistent essentiellement en le dioxyde de silicium, la carboxyméthylcellulose sodique, la gomme de xanthane, le dioxyde de silicium colloïdal, un édulcorant artificiel et un aromatisant, tels que définis précédemment dans ce document.

20 Tel qu'utilisé dans ce document, le terme « quantité unitaire de formulation » fait référence à la quantité de formulation à l'état sec qui est reconstituée avec de l'eau pour donner 5 mL de suspension.

25 Dans les formulations de l'invention, l'amoxicilline est sous la forme d'amoxicilline trihydratée. De préférence, l'amoxicilline trihydratée est utilisée sous forme de granulé, par exemple sous la forme décrite dans le document WO 02/49618 (SmithKline 30 Beecham). De préférence, l'humidité relative d'équilibre (ERH) de l'amoxicilline trihydratée



utilisée comme matière première est soigneusement contrôlée par un séchage approprié afin qu'elle n'affecte pas de manière négative d'autres aspects de la formulation. De préférence, l'ERH est inférieure à 5 30 %, et de manière préférée entre toutes l'ERH est de 10 à 20 %.

Le clavulanate est de préférence sous forme de clavulanate de potassium. Le clavulanate de potassium est généralement vendu en mélange avec un diluant, le 10 dioxyde de silicium, traditionnellement un mélange 1:1. Le clavulanate de potassium est extrêmement sensible à l'humidité et doit être stocké et manipulé à une HR de 30 % ou moins, idéalement aussi basse que possible.

Les rapports en poids amoxicilline:clavulanate 15 exprimés dans ce document sont déterminés par rapport aux équivalents d'acide libre.

Généralement, les substances actives amoxicilline trihydratée et clavulanate de potassium représentent environ 70 à environ 85 % en poids de la formulation 20 initiale (en utilisant les poids absolus de l'amoxicilline trihydratée et du clavulanate de potassium).

De préférence, les excipients représentent environ 15 à environ 30 % en poids de la formulation initiale.


25 Les formulations de la présente invention peuvent être fabriquées selon les techniques classiquement utilisées pour la fabrication de formulations de poudre sèche destinées à être reconstituées en suspension aqueuse. Traditionnellement, les ingrédients secs sous 30 forme de poudre sont conjointement mélangés en une seule étape, dans un mélangeur, pour donner un mélange

homogène. Des contenants appropriés sont ensuite remplis avec le mélange de façon à ce que chaque contenant ait un poids défini de produit. Dans un autre aspect, le procédé peut impliquer une étape  
5 préliminaire de formation de granulé à partir d'un sous-ensemble d'ingrédients, par exemple une partie ou la totalité de la quantité d'amoxicilline et le clavulanate.

Les formulations de la présente invention sont de  
10 préférence fournies dans un contenant étanche à l'humidité atmosphérique, par exemple une bouteille en verre ou en plastique, pour être reconstituées avec de l'eau ou un autre milieu aqueux approprié juste avant l'utilisation. De préférence, une formulation de poudre  
15 sèche est fournie dans une bouteille possédant un bouchon étanche à l'humidité.

Les formulations de la présente invention ont comme premier objectif d'être administrées à des patients pédiatriques et seront donc de préférence  
20 adaptées en conséquence.

Pour faciliter le dosage, la quantité de poudre fournie dans une bouteille et le volume d'eau utilisé pour reconstituer la poudre sont déterminés de façon à ce qu'une dose posologique soit fournie dans un volume  
25 approprié, par exemple de 2,5 à 10 mL, traditionnellement d'environ 5 mL de suspension reconstituée. Traditionnellement, la bouteille comprendra la totalité du traitement thérapeutique, de sorte que la suspension reconstituée sera une  
30 suspension à dose multiple. Cette administration peut être réalisée à l'aide d'une cuillère, par exemple une




cuillère étalonnée ou un récipient gradué, une seringue à extrémité plate ou une pompe doseuse étalonnée.

Il sera apprécié que les quantités spécifiques de clavulanate mentionnées précédemment dans ce document, 5 telles que 43 mg, 50 mg, 57 mg, 62,5 mg, etc., reflètent une quantité nominale et qu'en pratique, il peut être nécessaire d'inclure un surplus allant jusqu'à 10 %, de préférence jusqu'à 8 %, et de manière 10 davantage préférée jusqu'à 5 %, basé sur le poids nominal de clavulanate, pour permettre un degré contrôlé et acceptable de dégradation. La présente invention comprend tous ces surplus.

Il sera en outre apprécié qu'en pratique, pour satisfaire la pratique de fabrication, il peut être 15 nécessaire de prévoir un surplus de poids de remplissage, de sorte que les quantités définies précédemment dans ce document par quantité unitaire de formulation peuvent varier jusqu'à 10 %, 20 traditionnellement une variation constante pour tous les ingrédients de la formulation. La présente invention comprend toutes ces variations.

Il sera apprécié par l'homme du métier que quand des rapports amoxicilline sur clavulanate sont mentionnés, par exemple 14:1, le rapport est un rapport 25 cible nominal, et qu'en pratique, le rapport de la formulation peut varier de cette valeur nominale, par exemple jusqu'à environ  $\pm 10\%$ , de préférence jusqu'à  $\pm 8\%$ , pour le nombre d'amoxicilline, pour satisfaire le besoin de fournir un surplus en prévision de la 30 dégradation et également pour répercuter n'importe quelle dégradation ultérieure d'un ou des deux composés



actifs. Par conséquent, par exemple, un rapport des poids d'amoxicilline et de clavulanate dans une formulation qui se situe dans la gamme de 13:1 à 15:1 correspond à un rapport nominal de 14:1. La présente invention comprend toutes ces variations.

Les formulations de la présente invention peuvent être fournies pour le traitement des infections bactériennes, généralement chez les enfants, par exemple pour traiter une ou plusieurs des infections suivantes : les infections des voies respiratoires supérieures, les infections des voies respiratoires inférieures, les infections des voies génito-urinaires et les infections cutanées et des parties molles. Les formulations de la présente invention sont appropriées pour le traitement des infections des voies respiratoires supérieures chez l'enfant, par exemple l'otite moyenne et la sinusite, en particulier l'otite moyenne aiguë, qui sont des infections souvent causées par *S. pneumonia*, comprenant *S. pneumonia* insensible à la pénicilline et *S. pneumonia*, *H. influenzae* et *M. catarrhalis* résistant à la pénicilline. Il sera apprécié qu'il soit habituel de traiter de tels patients avec des dosages ajustés au poids corporel. Par conséquent, à titre d'exemple, un régime posologique de 90/6,4 (rapport 14:1) mg/Kg/jour, en doses divisées toutes les 12 heures (deux fois par jour) peut être fourni par une suspension de la présente invention comprenant des quantités de 600/43 mg/5 mL ou de 800/57 mg/5 mL, si un plus petit volume de dose unitaire est souhaité. Un régime posologique de 135/6,75 (rapport 20:1) mg/Kg/jour, en doses divisées

toutes les 12 heures (deux fois par jour) peut être  
 fourni par une suspension de la présente invention  
 comprenant des quantités de 800/40 mg/5 mL ou de  
 1000/50 mg/5 mL. Un régime posologique de 150/10  
 5 (rapport 15:1) mg/Kg/jour, en doses divisées toutes les  
 8 ou 12 heures (trois fois par jour ou deux fois par  
 jour) peut être fourni par une suspension de la  
 présente invention comprenant des quantités de  
 750/50 mg/5 mL. Un régime posologique de 160/10  
 10 (rapport 16:1) mg/Kg/jour, en doses divisées toutes les  
 8 ou 12 heures (trois fois par jour ou deux fois par  
 jour) peut être fourni par une suspension de la  
 présente invention comprenant des quantités de  
 800/50 mg/5 mL ou de 1000/62,5 mg/5 mL.

15 De manière appropriée, la suspension à dose  
 multiple est fournie en quantité suffisante pour  
 couvrir le traitement thérapeutique, traditionnellement  
 sur une période de 7 à 10 jours.

20 Tels qu'utilisés dans ce document, les termes  
 « pédiatrique » et « enfant » couvrent les âges allant  
 du nouveau-né à l'adolescent, par exemple jusqu'à  
 environ 40 kg de poids corporel, après quoi il sera  
 plus approprié d'utiliser les formulations pour adulte,  
 par exemple un comprimé.

25 L'invention va maintenant être décrite à l'aide  
 d'exemple

Exemple 1A-600/43 mg/5 mL de formulation en suspension

Ingrédient	(mg/5 mL)
*Amoxicilline trihydratée (correspondant	697,67

à 600 mg d'acide libre)	
*Mélange 1:1 de clavulanate de potassium/dioxyde de silicium (correspondant à 42,9 mg d'acide libre)	113,00 (8 % de surplus inclus)
Gomme de xanthane, FN	3,00
Aspartame, FN	12,50
**Dioxyde de silicium, FN	92,82
Dioxyde de silicium colloïdal, FN	35,00
Carboxyméthylcellulose sodique, FN	30,00
Arôme de fraise	26,00
Poids de remplissage total de poudre sèche par quantité unitaire	1010

\*Basé sur de l'amoxicilline trihydratée à une teneur en amoxicilline (acide libre) de 86 % et sur un mélange 1:1 de clavulanate de potassium/dioxyde de silicium à une teneur en acide clavulanique de 41 %.

5       \*\*La quantité de dioxyde de silicium est ajustée pour les teneurs en actif de l'amoxicilline trihydratée et le mélange de clavulanate de potassium/dioxyde de silicium afin de maintenir un poids de dose constant.

10       Dans l'exemple ci-dessus, il sera apprécié que la quantité de carboxyméthylcellulose sodique par quantité unitaire de formulation est de 30,00 mg.

15       Il sera apprécié qu'en pratique, un surplus de poids de remplissage par quantité unitaire peut être inclus, de sorte qu'un poids de remplissage total de poudre sèche par quantité unitaire peut être augmenté jusqu'à 10 %, par exemple jusqu'à un poids de remplissage total de poudre sèche par quantité unitaire d'environ 2000 mg.





La suspension de l'exemple 1A possède un pH initial d'environ 5,2, par rapport à l'Augmentin ES 600 qui possède un pH initial d'environ 4,7. De plus, la perte de clavulanate est d'environ 10 % sur une période de 10 jours de stockage à 4°C, par rapport à une perte d'environ 15 % pour l'Augmentin ES 600.

Exemple 1B-800/57 mg/5 mL de formulation en suspension

Ingrédient	(mg/5 mL)
*Amoxicilline trihydratée (correspondant à 600 mg d'acide libre)	930,23
*Mélange 1:1 de clavulanate de potassium/dioxyde de silicium (correspondant à 42,9 mg d'acide libre)	150,15 (8 % de surplus inclus)
Gomme de xanthane, FN	3,00
Aspartame, FN	12,50
**Dioxyde de silicium, FN	98,12
Dioxyde de silicium colloïdal, FN	50,00
Carboxyméthylcellulose sodique, FN	30,00
Arôme de fraise	26,00
Poids de remplissage total de poudre sèche par quantité unitaire	1300

10 \*Basé sur de l'amoxicilline trihydratée à une teneur en amoxicilline (acide libre) de 86 % et sur un mélange 1:1 de clavulanate de potassium/dioxyde de silicium à une teneur en acide clavulanique de 41 %.

15 \*\*La quantité de dioxyde de silicium est ajustée pour les teneurs en actif de l'amoxicilline trihydratée et le mélange de clavulanate de potassium/dioxyde de silicium afin de maintenir un poids de dose constant.



Dans l'exemple ci-dessus, il sera apprécié que la quantité de carboxyméthylcellulose sodique par quantité unitaire de formulation est de 30,00 mg.

5 Il sera également apprécié que les formulations ci-dessus des exemples 1A et 1B comprennent de l'amoxicilline trihydratée et du clavulanate de potassium dans un rapport qui est équivalent à un rapport de 14:1 (basé sur le poids des acides libres  
10 correspondants).

Exemples 2 à 4 : formulations comprenant 800/43, 1000/43 et 1200/43 mg/5 mL d'amoxicilline et de clavulanate.

15

Ingrédient	mg/5 mL pour un produit « 800 »	mg/5 mL pour un produit « 1000 »	mg/5 mL pour un produit « 1200 »
*Amoxicilline trihydratée (correspondant à l'acide libre)	930,23 (800)	1162,79 (1000)	1395,35 (1200)
*Mélange de clav.K/Syloid (correspondant à l'acide libre)	113,00 (43)	113,00 (43)	113,00 (43)
Gomme de xanthane	3,00	3,00	3,00
Aspartame	12,50	12,50	12,50
Gel de silice micronisé, 9 µ	100,27	107,71	105,15
Dioxyde de silicium colloïdal	35,00	35,00	35,00
CMC sodique	30,00	30,00	30,00
Arôme de fraise	26,00	26,00	26,00
Poids de la dose finale (quantité unitaire de formulation)	1250 mg	1490 mg	1720 mg



pH initial	5,20	5,11	5,05
pH après 10 jours	5,83	5,82	5,82

\* Basé sur une teneur en Amoxicilline de 86 % d'acide pur libre et une teneur en Clavulanate de 41,0 %.

#### 5 Exemple 5

L'impact de l'ajout de carboxyméthylcellulose sodique à une série de formulations traditionnelles comprenant de l'amoxicilline et du clavulanate sur la perte de clavulanate dans une suspension reconstituée sur une période de 10 jours a été examiné. Les formulations prototypes évaluées correspondaient à celles des exemples 1A et 2 à 4, avec une quantité d'amoxicilline de 600 à 1200 mg/5 mL et un taux constant de clavulanate de 43 mg/5 mL. De plus, une formulation supplémentaire contenant des quantités similaires d'excipients et comprenant 400 mg/5 mL et une formulation de référence comprenant 200 mg/5 mL ont également été incluses, pour réaliser une comparaison.

Les formulations ont été constituées avec de l'eau jusqu'aux concentrations définies. Des échantillons ont été prélevés au début et après 10 jours de stockage (à 4°C).

Les échantillons ont été analysés pour déterminer la concentration en clavulanate en utilisant une CLHP et une détection UV. De plus, le pH de la suspension a été mesuré dans le même temps.

Les résultats correspondant à la variation de pH et à la perte de clavulanate pendant 10 jours sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau

Formulation	Jour 0	pH à 10 jours	Diff.	Perte de clavulanate après 10 jours (%)	Réduction/ (%)
« 200 »	4,60	6,13	1,53	9,4	
« 200 » w/CMC	5,48	5,91	0,43	8,6	0,8/8,5
« 400 »	4,46	6,05	1,59	12,0	
« 400 » w/CMC	5,40	5,87	0,47	9,1	2,9/24,2
« 600 »	4,35	6,00	1,65	11,8	
« 600 » w/CMC	5,30	5,84	0,54	9,5	2,3/19,5
« 800 »	4,25	5,90	1,65	13,7	
« 800 » w/CMC	5,20	5,83	0,63	10,2	3,5/25,5
« 1000 »	4,17	5,86	1,69	15,0	
« 1000 » w/CMC	5,11	5,82	0,71	9,6	5,4/36
« 1200 »	4,11	5,82	1,71	16,2	
« 1200 » w/CMC	5,05	5,82	0,77	11,4	4,8/29,6

w/CMC : formulation avec de la  
5 carboxyméthylcellulose sodique

Les résultats présentés ci-dessus montrent que sur  
une gamme de concentrations d'amoxicilline allant de  
200 à 1200 mg/5 mL, l'ajout de carboxyméthylcellulose  
10 sodique réduit le pourcentage de perte de clavulanate.  
Bien que l'amélioration vis-à-vis de la perte de  
clavulanate sur 10 jours en ajoutant de la  
carboxyméthylcellulose sodique soit seulement minime  
pour la formulation contenant 200 mg/5 mL  
15 d'amoxicilline, elle est extrêmement importante pour



les formulations contenant des concentrations plus élevées, en particulier pour les concentrations de 600,800, 1000 et 1200 mg/5 mL.

De plus, il a été trouvé que pour les formulations  
5 contenant de la carboxyméthylcellulose sodique, le pH de départ se trouve dans la région de stabilité optimum (pH 5,0 à 5,5), pour atteindre un pH final de 5,8 à 5,9. En comparaison, les formulations correspondantes sans carboxyméthylcellulose sodique avaient un pH initial de  
10 4,1 à 4,6 et un pH final de 5,8 à 6,1.



REVENDICATIONS

1. Formulation pharmaceutique d'amoxicilline et de clavulanate fournie sous la forme d'une composition de poudre sèche adaptée pour être reconstituée avec de l'eau en une suspension de dose multiple qui comprend  
5 environ 600 mg d'amoxicilline et environ 43 mg de clavulanate par quantité unitaire de formulation, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'environ 14:1, et qui comprend en outre un agent stabilisant le pH qui est la carboxyméthylcellulose  
10 sodique présente en une quantité d'environ 20 à environ 60 mg par quantité unitaire de formulation et des excipients acceptables d'un point de vue pharmaceutique.

2. Formulation selon la revendication 1 dans laquelle est présente environ 20 à environ 50 mg de  
15 carboxyméthylcellulose sodique par quantité unitaire de formulation.

3. Formulation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle est présente environ 25 à environ 35 mg de carboxyméthylcellulose sodique par quantité unitaire de  
20 formulation.



4. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 qui comprend en outre environ 1 à environ 10 mg de gomme de xanthane par quantité unitaire de formulation.

5 5. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui comprend en outre environ 1 à environ 5 mg de gomme de xanthane par quantité unitaire de formulation.

10 6. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et dans laquelle les excipients consistent essentiellement en le dioxyde de silicium, la gomme de xanthane, le dioxyde de silicium colloïdal, un édulcorant artificiel et un aromatisant.

15 7. Formulation pharmaceutique d'amoxicilline et de clavulanate fournie sous la forme d'une suspension reconstituée qui a une concentration d'environ 600 mg d'amoxicilline et d'environ 43 mg de clavulanate pour 5 mL de suspension reconstituée, de sorte que le  
20 rapport amoxicilline sur clavulanate est d'environ 14:1, et qui comprend en outre un agent stabilisant le pH qui est la carboxyméthylcellulose sodique présente en une quantité d'environ 20 à environ 60 mg pour 5 mL de suspension reconstituée.

25 8. Utilisation de carboxyméthylcellulose sodique pour réduire la quantité de clavulanate dégradée dans une suspension reconstituée comprenant environ 600 mg d'amoxicilline et environ 43 mg de clavulanate pour 5 mL de suspension reconstituée, de sorte que le  
30 rapport amoxicilline sur clavulanate est d'environ 14:1.



9. Utilisation de carboxyméthylcellulose sodique pour stabiliser le pH d'une suspension reconstituée comprenant environ 600 mg d'amoxicilline et environ 43 mg de clavulanate pour 5 mL de suspension reconstituée, de sorte que le rapport amoxicilline sur clavulanate est d'environ 14:1, en réduisant ainsi la quantité de clavulanate dégradée.

10. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 destinée à traiter les infections bactériennes.

(HUIT CENT CINQUANTE HUIT LIGNES)  
(TRENTE PAGES)

GLAXO GROUP LIMITED  
P.P. SABA & CO., Casablanca





Figure 1 : Effet du pH sur la stabilité du clavulanate

