



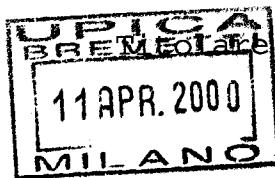
MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAzione  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102000900837282
Data Deposito	11/04/2000
Data Pubblicazione	11/10/2001

Priorità	60/129,074			
Nazione Priorità	US			
Data Deposito Priorità				
Priorità	60/150,727			
Nazione Priorità	US			
Data Deposito Priorità				
Priorità	60/159,813			
Nazione Priorità	US			
Data Deposito Priorità				
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

METODO DI TRATTAMENTO.



BEECHAM PHARMACEUTICALS (PTE)

## DESCRIZIONE

MI 2000A000788

La presente invenzione è relativa ad un nuovo metodo di trattamento con l'utilizzo di amoxicillina e clavulanato di potassio e a nuove formulazioni, in particolare formulazioni in forma di compressa, da usarsi in tali metodi.

L'amoxicillina e il clavulanato di potassio sono rispettivamente un antibiotico  $\beta$ -lattamico noto e un inibitore della  $\beta$ -lattamasi noto. Prodotti che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio sono commercializzati sotto la denominazione commerciale "Augmentin" dalla SmithKline Beecham. Tali prodotti sono particolarmente efficaci per il trattamento di infezioni acquisite in comunità, in particolare infezioni del tratto respiratorio superiore negli adulti e otite media nei bambini. Sono state approvate varie formulazioni in forma di compressa di amoxicillina e clavulanato di potassio per la commercializzazione, che comprendono vari pesi e rapporti differenti di amoxicillina e clavulanato di potassio, per esempio compresse convenzionali da deglutire comprendenti 250/125, 500/125, 500/62,5 e 875/125 mg di amoxicillina / acido clavulanico (nella forma di clavulanato di potassio). Tali compresse comprendono amoxicillina e acido clavulanico in un rapporto di 2:1,

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
 N. Iscriz. MI 2000 862B  
 (in proprio e per gli altri)

4:1, 8:1 e 7:1 rispettivamente. La compresa da 875/125 mg è stata sviluppata per fornire una formulazione in forma di compressa che potesse venire somministrata in un regime di dosaggio bid (due volte al giorno). Essa viene commercializzata anche per il dosaggio tid (tre volte al giorno) in Italia e in Spagna. La compresa da 500/62,5 mg è stata pure sviluppata per fornire una formulazione in forma di compressa che potesse venire somministrata in un regime di dosaggio bid, due compresse di queste venendo assunte ogni 12 giorni, di preferenza rispetto ad una singola compressa da 1000/125 mg. Un dosaggio singolo da 1000/125 mg è anch'esso disponibile, in Francia, ma come sacchetto a dosaggio singolo piuttosto che come compressa. Tipicamente, i regimi approvati forniscono un dosaggio singolo di 125 mg di clavulanato di potassio.

In aggiunta, la pubblicazione brevettuale internazionale WO 97/09042 (SmithKline Beecham) descrive formulazioni in forma di compressa che comprendono amoxicillina e acido clavulanico in un rapporto compreso nell'intervallo da 12:1 a 20:1, preferibilmente da 14:1. Per di più, viene proposto che il dosaggio preferito di 1750/125 mg possa venire fornito nella forma di due compresse, la prima comprendendo 875/125 mg di amoxicillina e acido clavulanico e la seconda 875 mg di amoxicillina. Il rapporto 14:1 viene affermato che sia

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

utile per il trattamento empirico di un'infezione batterica potenzialmente causata da *S pneumoniae* resistente ai farmaci (drug resistant) (DRSP). Questa domanda di brevetto descrive anche formulazioni pediatriche che comprendono amoxicillina e clavulanato in un rapporto pari a 14:1 per la somministrazione di dosaggi di amoxicillina pari a 90 mg/kg/giorno. I dati suggeriscono che tale dosaggio possa fornire concentrazioni di antibiotico sufficienti per eradicare la DRSP con valori della MIC di amoxicillina acido +/- clavulanico  $\leq 4$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Bottenfield et al, Pediatr Infect Dis J, 1998, 17, 963-8).

La pubblicazione brevettuale internazionale WO 94/16696 (SmithKline Beecham) rivela in modo generale che l'acido clavulanico può intensificare in maniera inattesa l'efficacia dell'amoxicillina nei confronti di microorganismi che hanno un meccanismo resistente che non è mediato dalla  $\beta$ -lattamasi.

Le formulazioni in forma di compressa commercializzate esistenti di amoxicillina e clavulanato di potassio sono convenzionali in quanto esse forniscono la liberazione immediata dei principi attivi una volta che la compressa raggiunge lo stomaco. Si è avuto anche un certo interesse nello sviluppo di formulazioni in cui il profilo di liberazione fosse modificato per consentire di avere un intervallo più lungo tra le somministrazioni delle dosi,

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. A. BO 862B  
(in proprio e per gli altri)

per esempio ogni 12 ore (bid, q12h), invece che ogni 8 ore (tid, q8h).

Così, per esempio, la pubblicazione brevettuale internazionale WO 95/20946 (SmithKline Beecham) descrive compresse a strati che comprendono amoxicillina e, facoltativamente, clavulanato di potassio, che hanno un primo strato che è uno strato a liberazione immediata e un secondo strato che è uno strato a liberazione lenta. Il rapporto più ampio di amoxicillina su acido clavulanico è da 30:1 a 1:1, con un intervallo preferito da 8:1 a 1:1. L'amoxicillina è opportuno che sia nella forma di amoxicillina triidrato. Esempi forniti di tali compresse a due strati contengono amoxicillina triidrato nello strato a liberazione immediata e amoxicillina più clavulanato nello strato a liberazione lenta. Le compresse a strati multipli sono descritte in modo più generale nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 94/06416 (Jacotec AG). Ulteriori compresse a doppio strato che comprende un acido clavulanico e amoxicillina sono descritte nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 98/05305 (Quadrant Holdings Ltd). In tali compresse, un primo strato comprende amoxicillina e un secondo strato comprende clavulanato e l'eccipiente trealosio per stabilizzare il componente costituito dal clavulanato.

In aggiunta, la pubblicazione brevettuale

Dr. Umberto GAMBARDINO  
N. Iscriz. AUSL 862B  
(in proprio e per gli altri)

internazionale WO 95/28148 (SmithKline Beecham) descrive formulazioni in forma di compressa di amoxicillina / clavulanato di potassio che hanno un nucleo che contiene amoxicillina e clavulanato di potassio ricoperto con un agente di ritardo della liberazione e circondate da uno strato di rivestimento esterno di amoxicillina e clavulanato di potassio. L'agente di ritardo della liberazione è un rivestimento gastro-resistente in modo tale che vi è una liberazione immediata del contenuto del nucleo esterno seguita da una seconda fase dal nucleo che è ritardato fino a quando il nucleo non raggiunge l'intestino. Per di più, la pubblicazione brevettuale internazionale WO 96/04908 (SmithKline Beecham) descrive formulazioni in forma di compressa di amoxicillina / clavulanato di potassio che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio in una matrice per la liberazione immediata e granuli in una forma a liberazione ritardata che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio. Tali granuli sono ricoperti con un rivestimento gastro-resistente e in questo modo la liberazione è ritardata fino a quando i granuli non raggiungono l'intestino. La pubblicazione brevettuale internazionale WO 96/04908 (SmithKline Beecham) descrive formulazioni a liberazione ritardata o protratta di amoxicillina / clavulanato di potassio formata a partire da granuli che hanno un nucleo

Dr. Umberto LAMBARDINO  
N. Iscriz. MI 862B  
(in proprio e per gli altri)

che comprende amoxicillina e clavulanato di potassio circondato da uno strato comprendente amoxicillina. La pubblicazione brevettuale internazionale WO 94/27557 (SmithKline Beecham) descrive formulazioni a liberazione controllata di amoxicillina e acido clavulanico preparate mediante l'utilizzo di un materiale ceroso idrofobo che viene poi sottoposto a infusione termica.

Formulazioni a liberazione controllata che comprendono amoxicillina sono state descritte da parecchi gruppi. Così, Arancibia et al ((Int J o Clin Pharm, Ther and Tox, 1987, 25, 97-100) descrivono le proprietà farmacocinetiche e la biodisponibilità di una formulazione a liberazione controllata che comprende 500 mg di amoxicillina. Non vengono forniti ulteriori dettagli della formulazione. La formulazione tuttavia è stata progettata per liberare dal 21 al 35% durante i primi 60 minuti, dal 51 al 66% dopo 4 ore, dal 70 all'80% dopo 6, dall'81 al 90% dopo 8 ore e più del 94% dopo 12 ore. Tuttavia essi hanno trovato una relazione scarsa, se non nulla, tra la velocità di dissoluzione in vitro e il comportamento farmacocinetico nel corpo. Hilton et al (International Journal of Pharmaceutics, 1992, 86, 79-88) hanno descritto una compressa a liberazione controllata alternativa avente un polimero di matrice idrofilo e un sistema a liberazione di gas per fornire galleggiamento intragastrico allo scopo di

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz ALBO 362B  
(in proprio e per gli altri)

migliorare il tempo di ritenzione gastrico. Questo non ha mostrato alcun vantaggio rispetto ad una formulazione in capsula convenzionale, con una diminuzione della biodisponibilità. Al contrario, Hilton *et al* (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82, 737-743) hanno descritto una compressa a liberazione controllata da 750 mg incorporante il polimero gastroprotettivo acetato succinato di idrossipropilmethyl cellulosa. Questo tuttavia non è riuscito a mostrare alcun vantaggio rispetto ad una capsula convenzionale. In particolare, la biodisponibilità è stata ridotta al 64,6% in confronto con lo stesso dosaggio fornito in una capsula. Più recentemente, Hoffman *et al* (Journal of Controlled Release, 1998, 54, 29-37 e pubblicazione brevettuale internazionale WO 98/22091) hanno descritto una compressa comprendente 500 mg di amoxicillina in una matrice comprendente idrossipropilmethyl cellulosa, progettata per liberare il 50% del suo contenuto nelle prime 3 ore e per completare il processo di liberazione del farmaco in un arco di tempo di 8 ore. Si è trovato che il tempo al di sopra della MIC risultava significativamente esteso in confronto con una formulazione in forma di capsula, ma non sufficiente per un intervallo di somministrazione pari a 12 ore. La discussione è fornita nel contesto di una MIC teorica pari a 0,2 µg/ml.

Una parte della sfida nella fornitura di

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. iscrz AL 20.862B  
(in proprio e per gli altri)

formulazioni di amoxicillina in cui la liberazione del farmaco venga modificata in modo efficace (e una facile spiegazione per la mancanza di successo negli studi a cui si è già fatto riferimento) è la finestra relativamente stretta per l'assorbimento del farmaco nell'intestino tenue e il tempo di dimezzamento relativamente breve del farmaco. Per di più, la rapida eliminazione di amoxicillina (tempo di emivita per escrezione pari a 1,3 ore) rende difficile il mantenimento dei livelli nel siero poichè la clearance (eliminazione) dal corpo è molto rapida.

Nelle formulazioni in forma di compressa esistenti che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio, l'amoxicillina è presente nella forma di amoxicillina triidrato poichè l'uso di questa forma fornisce compresse con una maggiore stabilità all'immagazzinaggio rispetto a quelle in cui l'amoxicillina è presente nella forma di amoxicillina sodica (si veda il brevetto britannico GB 2 005 538, Beecham Group Ltd). L'amoxicillina sodica tuttavia viene utilizzata come componente di amoxicillina in formulazioni esistenti di amoxicillina e clavulanato di potassio adattate per la somministrazione endovenosa. La forma di amoxicillina sodica utilizzata è una forma essiccata per spruzzatura. In aggiunta, il brevetto europeo EP 0 131 147-A1 (Beecham Group plc) descrive una forma

  
Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

ulteriore di amoxicillina sodica, la cosiddetta "amoxicillina sodica cristallina". Un processo ulteriore per la preparazione di sali di amoxicillina, inclusa l'amoxicillina sodica, è descritto nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 99/62910 (SmithKline Beecham). L'amoxicillina sodica è relativamente solubile in acqua in confronto con l'amoxicillina triidrato.

Formulazioni che comprendono acido clavulanico e un acido organico farmaceuticamente accettabile o un suo derivato di tipo salino, per esempio citrato di calcio, sono state descritte nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 96/07408 (SmithKline Beecham). In tali formulazioni, si postula che la presenza del citrato di calcio dovrebbe contribuire a sopprimere l'intolleranza gastro-intestinale associata con la somministrazione orale di prodotti contenenti clavulanato.

Per di più, il brevetto degli Stati Uniti no 5 051 262 (Elan Corp) descrive l'incorporazione di un acido organico in una formulazione a liberazione modificata per fornire un microambiente nel quale il pH localmente modificato contribuisce a proteggere il principio attivo dalla degradazione.

Preoccupante è la crescente resistenza di organismi patogeni, come quelli che si trovano nelle infezioni del tratto respiratorio, ad agenti antiinfettivi

come amoxicillina / clavulanato di potassio, in particolare lo *S pneumoniae* resistente ai farmaci. La cresciuta resistenza alla penicillina del *S pneumoniae* (a motivo delle proteine leganti la penicillina modificate) si sta sviluppando in tutto il mondo e affligge i risultati clinici (si veda per esempio Applebaum P C, Ped Inf Dis J, 1996, 15(10), 932-9). Questi *S pneumoniae* resistenti alla penicillina - penicillin resistant *S pneumoniae* (PRSP) - sono stati denominati anche "DRSP" poichè essi spesso presentano una ridotta sensibilità non solo nei confronti della penicillina ma anche nei confronti di una gamma più ampia di classi antimicrobiche, tra cui macrolidi, azalidi, beta-lattami, solfonammidi e tetracicline. L'amoxicillina (con o senza clavulanato), insieme con alcuni dei più recenti chinoloni, è rimasta tra i farmaci orali più attivi contro isolati sempre più crescenti di *S pneumoniae*, sia sulla base dei livelli di MIC che sulla base delle proprietà farmacocinetiche di questi composti. I tassi di resistenza (e i valori della MIC) hanno tuttavia continuato a crescere. La resistenza alla penicillina in *S pneumoniae* può venire valutata, in conformità con criteri sviluppati dal National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), nel modo seguente: i ceppi sensibili hanno delle MIC  $\leq 0,06$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , una resistenza intermedia è definita come una MIC nel campo da 0,12 a 1,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  mentre la resistenza

alla penicillina è definita come una MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Per di più, si trova che qualcosa come il 10% degli pneumococchi hanno ora una MIC per l'amoxicillina pari a 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Vi è di conseguenza la necessità di mettere a disposizione nuove formulazioni di amoxicillina / clavulanato che combinino il profilo di sicurezza noto e l'ampio spettro con una migliorata attività contro DRSP, incluso PRSP, con valori di MIC più elevati in un trattamento empirico delle infezioni respiratorie nelle quali *S pneumoniae*, *H influenzae* e *M catarrhalis* sono i patogeni probabili.

Per i  $\beta$ -lattami, che includono l'amoxicillina, è riconosciuto che il tempo al di sopra della concentrazione inibitrice minima ( $T > \text{MIC}$ ) è il parametro farmacodinamico più strettamente correlato con l'efficacia. Per una varietà di  $\beta$ -lattami, si ottiene un tasso di cura batteriologica dall'85 al 100% quando le concentrazioni nel siero superano la MIC per più del 40% circa dell'intervallo di dosaggio (Craig and Andes, Ped Inf Dis J, 1996, 15, 255-259). Per un intervallo di dosaggio pari a 12 ore, questo vuol dire circa 4,8 ore.

Un parametro ulteriore che può essere importante è il rapporto della concentrazione plasmatica massima ( $C_{\text{max}}$ ) sul valore della MIC, poiché questo può essere correlato con il rischio potenziale di selezionare ceppi

resistenti. Un rapporto troppo basso può incoraggiare lo sviluppo di ceppi resistenti. Preferibilmente, il valore plasmatico di  $C_{max}$  è ben al di sopra del valore della MIC, per esempio è pari almeno al doppio, più preferibilmente è pari almeno a tre volte, di massima preferenza è pari almeno a quattro volte rispetto al valore della MIC.

In uno studio clinico in cui si è utilizzata la compressa esistente di Augmentin 875/125 mg, si è trovato che quando la dose veniva somministrata ad intervalli di 12 ore il tempo al di sopra della MIC era pari a circa al 40% per una MIC di 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ma era solo di circa il 30% per una MIC di 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . La compressa esistente di Augmentin 875/125 mg presenta un valore di  $C_{max}$  pari a  $11,6 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  (Physicians Desk Reference, Medical Economics, Co, 52<sup>^</sup> edizione, 1998, 2802).

Sulla base delle considerazioni di cui sopra, si sente tuttora l'esigenza di mettere a disposizione nuovi regimi di dosaggio per amoxicillina / clavulanato che forniscono profili farmacocinetici ottimizzati per l'amoxicillina senza allo stesso tempo compromettere la biodisponibilità del clavulanato in modo tale che la terapia venga massimizzata, in particolare contro i batteri più resistenti, mentre venga ridotto al minimo lo sviluppo (ulteriore) di resistenza. E' stato ora scoperto che questo lo si può ottenere con l'utilizzo di dosaggi più elevati di

amoxicillina rispetto a quelli precedentemente previsti.

Di conseguenza, in un primo aspetto, la presente invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di infezioni batteriche negli esseri umani che comprende la somministrazione per via orale ad essi di una quantità terapeuticamente efficace di amoxicillina e clavulanato di potassio tale che l'amoxicillina è compresa in un intervallo da 1900 a 2600 mg, preferibilmente da 1950 a 2550 mg, e la quantità di clavulanato di potassio è tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato sia da 2:1 a 20:1, preferibilmente da 7:1 a 20:1, più preferibilmente da 14:1 a 20:1, ad intervalli di circa 12 ore.

Preferibilmente, il regime di dosaggio provvede a fornire una concentrazione plasmatica media di amoxicillina pari a 4  $\mu$ g/ml per almeno 4,4 ore, preferibilmente almeno 4,6 ore, più preferibilmente almeno 4,8 ore, di massima preferenza per circa 6 ore o più.

Più preferibilmente, il regime di dosaggio assicura una concentrazione plasmatica media di amoxicillina pari a 8  $\mu$ g/ml per almeno 4,4 ore, più preferibilmente almeno 4,6 ore, di massima preferenza almeno 4,8 ore.

Preferibilmente, il regime di dosaggio fornisce una concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) media di

Dr. Umberto MAMBARDINO  
N. Iscriz. A. 862B  
(in proprio e per gli altri)

amoxicillina che è pari ad almeno 8 µg/ml, preferibilmente almeno 12 µg/ml, ancora più preferibilmente almeno 14 µg/ml, di massima preferenza almeno 16 µg/ml.

Preferibilmente, la concentrazione plasmatica media di amoxicillina e la concentrazione plasmatica massima media di amoxicillina vengono misurate dopo la somministrazione orale di una formulazione che comprende amoxicillina all'inizio di un pasto leggero.

In un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di infezioni batteriche in esseri umani che comprende la somministrazione ad essi di una quantità terapeuticamente efficace di amoxicillina e clavulanato di potassio tale che la quantità di amoxicillina è compresa nell'intervallo da 1400 a 1900 mg, preferibilmente da 1500 a 1900 mg, e la quantità di clavulanato di potassio è tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato sia da 2:1 a 14:1, preferibilmente da 7:1 a 14:1, più preferibilmente da 12:1 a 14:1, ad intervalli di circa 12 ore in modo tale che il regime di dosaggio fornisca una concentrazione plasmatica media di amoxicillina pari a 4 µg/ml per almeno 4,4 ore, preferibilmente almeno 4,6 ore, più preferibilmente almeno 48 ore, di massima preferenza da circa 6 ore o più; più preferibilmente, una concentrazione plasmatica media di amoxicillina pari a 8 µg/ml per almeno 4,4 ore, più

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. N. 862B  
(in proprio e per gli altri)

preferibilmente almeno 4,6 ore, di massima preferenza almeno 4,8 ore, e una concentrazione plasmatica massima media ( $C_{max}$ ) di amoxicillina che è pari ad almeno 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , preferibilmente almeno 12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ancora più preferibilmente almeno 14  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , di massima preferenza almeno 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Infezioni batteriche che possono venire ricondotte alla presente invenzione includono infezioni provocate dagli organismi *S pneumoniae* (incluso lo *S pneumoniae* resistente ai farmaci - Drug Resistant *S pneumoniae* (DRSP), per esempio *S pneumoniae* resistente alla penicillina - Penicillin Resistant *S pneumoniae* (PRSP)), e/o patogeni respiratori che producono  $\beta$ -lattamasi, tra questi in massima evidenza *H influenzae* e *M catarrhalis*, come infezioni del tratto respiratorio, tra cui la polmonite acquisita in comunità - community acquired pneumoniae (CAP), esacerbazioni acute della bronchite cronica (AECB) e sinusite batterica acuta (ABS), dove i più elevati punti di rottura ottenibile grazie al profilo farmacocinetico migliorato saranno particolarmente vantaggiosi in confronto con gli agenti antibatterici esistenti. La maggior parte delle infezioni respiratorie di pazienti non ospedalizzati sono provocate o da *S pneumoniae* e/o da batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi e vengono trattate empiricamente, di modo che vi è una continua esigenza di un metodo di trattamento, come quella della presente

invenzione, che fornisca uno spettro di attività che copra tutti questi patogeni. La durata della terapia sarà in generale compresa tra 7 e 14 giorni, tipicamente 7 giorni per indicazioni come esacerbazioni acute della bronchite cronica, ma 10 giorni per la sinusite batterica acuta. Tipicamente, i regimi di dosaggio sono studiati per pazienti adulti piuttosto che per pazienti pediatrici.

Il termine "amoxicillina" viene utilizzato genericamente per fare riferimento all'amoxicillina o ad un suo sale alcalino, in particolare a amoxicillina triidrato e amoxicillina sodica (cristallizzata), senza distinzione e salvo che sia diversamente indicato.

Salvo che sia diversamente indicato, i pesi di amoxicillina e di clavulanato (di potassio) sono riferiti ai pesi equivalenti dei corrispondenti acidi liberi. In aggiunta, si noterà che nella pratica i pesi di amoxicillina e di clavulanato da incorporare in una formulazione verranno ulteriormente aggiustati secondo la pratica convenzionale per tener conto della potenza dell'amoxicillina e del clavulanato.

In una prima forma di realizzazione, un dosaggio di amoxicillina da 1900 a 2600 mg ed una quantità corrispondente di clavulanato di potassio possono venire fornite da una formulazione a liberazione immediata. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALCO 862B  
(in proprio e per gli altri)

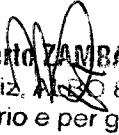
invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di infezioni batteriche in esseri umani che comprende la somministrazione ad essi di una quantità terapeuticamente efficace di amoxicillina e clavulanato tale che la quantità di amoxicillina sia compresa in un intervallo da 1900 a 2600, preferibilmente da 1950 a 2550 mg, e la quantità di clavulanato di potassio sia tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato sia da 2:1 a 20:1, preferibilmente da 7:1 a 20:1, più preferibilmente da 14:1 a 20:1, ad intervalli di circa 12 ore, in cui il dosaggio viene erogato da una formulazione immediata.

Come viene qui utilizzato, il termine "liberazione immediata" si riferisce alla liberazione della maggior parte del contenuto di materiale attivo entro un tempo relativamente breve, per esempio entro 1 ora, preferibilmente entro 30 minuti, dopo l'ingestione orale. Esempi di tali formulazioni a liberazione immediata includono compresse convenzionali da inghiottire, compresse disperdibili, compresse masticabili, sacchetti e capsule a dose singola.

Dosaggi rappresentativi includono 2000/125, 2250/125 e 2500/125 mg di amoxicillina e clavulanato di potassio rispettivamente. Un dosaggio preferito è 2000/125 mg di amoxicillina e clavulanato di potassio.

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. A.R. 3862B  
(in proprio e per gli altri)

Il dosaggio in una formulazione a liberazione immediata può venire messo a disposizione nella forma di una compressa singola, per esempio una compressa disperdibile, una compressa masticabile che può anche essere effervescente e/o disperdibile, una capsula a dose singola o un sacchetto a dose singola, comprendenti per esempio 2000, 2250 o 2500 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio. In alternativa, il dosaggio può essere composto da un certo numero di compresse o capsule più piccole, per esempio 2, 3 o 4, alcune delle quali possono essere uguali e alcune delle quali possono comprendere solo amoxicillina e niente clavulanato di potassio. Esempi rappresentativi di tali compresse più piccole includono compresse da inghiottire, compresse disperdibili e compresse masticabili che possono anche essere effervescenti e/o disperdibili. Così, per esempio, un dosaggio di 2000 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio può venire fornito da una combinazione di tre compresse comprendenti ciascuna 500 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 500 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio. In alternativa, un tale dosaggio può venire fornito da due compresse comprendenti ciascuna 1000/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio. In aggiunta, un dosaggio di 2250 di amoxicillina e 125 mg di clavulanato

  
Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

di potassio può essere fornito da una combinazione di quattro compresse comprendenti 500 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 250 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio oppure due compresse comprendenti 875 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 500 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio. Per di più, un dosaggio di 2500 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio può venire fornito in una combinazione di quattro compresse comprendenti 500 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 500 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio. Compresse che comprendono 500 e 875 mg di amoxicillina e 250/125, 500/125 e 875/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio sono già disponibili in commercio.

Si noterà che compresse a liberazione immediata che comprendono 1000/62,5 mg sono nuove. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione provvede a fornire una formulazione in forma di compressa farmaceutica a liberazione immediata che comprende 1000 mg  $\pm$  5% di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm$  5% di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale pari a circa 16:1, in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili. Compresse a liberazione immediata che comprendono 1000/62,5 mg possono venire preparate facilmente mediante

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 362B  
(in proprio e per gli altri)

l'adattamento di composizioni precedentemente descritte per le compresse da 875/125 e 1000/125 mg (si vedano per esempio, le pubblicazioni brevettuali WO 95/28927 e WO 98/35672, SmithKline Beecham).

Si noterà anche che sacchetti a dosaggio singolo a liberazione immediata che comprendono 2000/125 mg, 2250/125 mg o 2500/125 mg, o quantità dimezzate di queste corrispondenti, sono nuovi. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione provvede a fornire una formulazione farmaceutica a liberazione immediata nella forma di un sacchetto a dose singola comprendente 2000, 2250 o 2500 mg  $\pm$  5% di amoxicillina e 125 mg  $\pm$  5% di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale di circa 16:1, 18:1 o 20:1, rispettivamente, o le corrispondenti loro quantità dimezzate, in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili. Tali sacchetti possono venire preparati con facilità mediante l'adattamento di composizioni descritte in precedenza per i sacchetti da 875/125 e 1000/125 mg (si vedano per esempio le pubblicazioni brevettuali WO 92/19277 e WO 98/35672, SmithKline Beecham).

Si noterà ulteriormente che compresse masticabili a liberazione immediata comprendenti 2000, 2250 o 2500/125 mg sono nuove. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione una formulazione

Dr. Umberto ZACCARDINO  
N. Iscriz. ALB 862B  
(in proprio e per gli altri)

farmaceutica a liberazione immediata nella forma di una compressa masticabile, eventualmente effervescente, comprendente 2000, 2250 o 2500 mg di amoxicillina e 125 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale di circa 16:1, 18:1 o 20:1, rispettivamente, o le loro corrispondenti quantità dimezzate, in combinazione con una base masticabile e, se effervescenti, una coppia effervescente e altri eccipienti o veicoli accettabili dal punto di vista farmaceutico. Tali compresse masticabili possono venire preparate con facilità mediante l'adattamento di composizioni precedentemente descritte per compresse masticabili comprendenti amoxicillina e clavulanato di potassio (si vedano per esempio le pubblicazioni brevettuali EP-A-0 396 335, Beecham Group e WO 98/35672, SmithKline Beecham).

In una seconda forma di realizzazione, possono venire erogati un dosaggio di amoxicillina da 1900 a 2600 mg e una corrispondente quantità di clavulanato di potassio da una formulazione a liberazione modificata. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di infezioni batteriche in esseri umani che comprende la somministrazione ad essi di una quantità terapeuticamente efficace di amoxicillina e clavulanato di potassio tale che la quantità di amoxicillina è compresa

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

nell'intervallo da 1900 a 2600 mg, preferibilmente da 1950 a 2550 mg, e il clavulanato di potassio è presente in una quantità pro rata tale che il rapporto in peso della amoxicillina sul clavulanato di potassio sia da 2:1 a 20:1, preferibilmente da 7:1 a 20:1, più preferibilmente da 14:1 a 20:1, ad intervalli di circa 12 ore, in cui il dosaggio viene erogato da una formulazione a liberazione modificata.

In una terza forma di realizzazione, possono venire erogati un dosaggio di amoxicillina da 1400 a 1900 mg e una corrispondente quantità di clavulanato da una formulazione a liberazione modificata. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di infezioni batteriche in esseri umani che comprende la somministrazione ad essi di una quantità terapeuticamente efficace di amoxicillina e clavulanato di potassio tale che la quantità di amoxicillina è compresa nell'intervallo da 1400 a 1900 mg, preferibilmente da 1500 a 1900 mg, e il clavulanato di potassio è presente in una quantità pro rata tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato di potassio sia da 2:1 a 14:1, preferibilmente da 7:1 a 14:1, più preferibilmente da 12:1 a 14:1, ad intervalli di circa 12 ore, in cui il dosaggio viene erogato da una formulazione a liberazione modificata.

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

Come viene qui utilizzato il termine, "liberazione modificata" si riferisce ad una liberazione di una sostanza farmaceutica da una formulazione farmaceutica che si svolge ad una velocità più lenta che non da una formulazione a liberazione immediata come una compressa o una capsula convenzionali da inghiottire e può includere una fase a liberazione immediata e una fase a liberazione lenta. Formulazioni a liberazione modificata sono ben note nel mestiere, si veda per esempio Remington: The Science and Practice of Pharmacy, diciannovesima edizione, 1995, Mack Publishing, Co, Pennsylvania, USA.

Preferibilmente, le formulazioni a liberazione modificata della presente invenzione sono formulate in modo tale che la liberazione di amoxicillina venga effettuata in maniera predominante attraverso lo stomaco o l'intestino tenue, così che l'assorbimento attraverso il sito specifico di assorbimento dell'amoxicillina nell'intestino tenue venga massimizzato. Preferibilmente, il profilo di liberazione dell'amoxicillina è composto da un contributo di un componente a liberazione immediata che è poi integrato ed esteso da un contributo continuo che proviene da un componente a liberazione lenta. Preferibilmente, il clavulanato di potassio viene liberato in maniera sostanzialmente immediata dalla formulazione quando la formulazione raggiunge lo stomaco e viene assorbito da

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 8628  
(in proprio e per gli altri)

esso, riducendo in questo modo al minimo il rischio di una degradazione risultante da una prolungata esposizione allo stomaco. Tali formulazioni vengono formulate preferibilmente in modo tale che la liberazione di amoxicillina e clavulanato di potassio si verifichi in misura predominante entro 3 ore dall'ingestione della formulazione.

Tipicamente un dosaggio fornirà 125 mg di clavulanato di potassio, la quantità provata nei regimi esistenti in cui si somministra una quantità minore di amoxicillina.

Dosaggi a liberazione modificata rappresentativi includono 1500//1215, 1750/125 e 2000/125 mg di amoxicillina e clavulanato di potassio rispettivamente. Un dosaggio preferito è 2000/125 mg di amoxicillina e clavulanato di potassio.

Il dosaggio in una formulazione a liberazione modificata può convenientemente venire messo a disposizione nella forma di un certo numero di compresse o capsule da inghiottire, per esempio due, tre o quattro, alcune delle quali possono essere uguali e alcune delle quali possono comprendere solo amoxicillina e niente clavulanato di potassio. Così, per esempio, un dosaggio di 2000 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio può venire fornito da due compresse comprendenti ciascuna

1000/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio, una compressa comprendente 1000 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 1000/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio, due compresse comprendenti ciascuna 500 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 1000/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio o quattro compresse comprendenti, ciascuna compressa, 500/32,25 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio. In aggiunta, un dosaggio di 1750 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio può venire messo a disposizione per mezzo di due compresse comprendenti ciascuna 875/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio e una compressa comprendente 875 mg di amoxicillina e una compressa comprendente 875/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio. Una compressa preferita comprende 1000/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio.

Il dosaggio in una formulazione a liberazione modificata può anche venire messo a disposizione nella forma di una singola compressa. A motivo delle quantità di sostanza farmaceutica che vengono utilizzate, questa sarebbe preferibilmente una forma diversa da una compressa da inghiottire, per esempio una compressa disperdibile o una compressa masticabile che può anche essere effervescente e/o disperdibile o una compressa

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

disperdibile. Una singola unità di dosaggio può anche venire fornita in modo conveniente nella forma di un sacchetto a dosaggio singolo. Si noterà che il dosaggio può venire messo a disposizione anche nella forma di un certo numero di compresse o sacchetti più piccoli non da inghiottire, per esempio 2 x 1000/62,5 mg o 4 x 500/32,25 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio.

Preferibilmente, nella formulazione a liberazione modificata tutto il clavulanato di potassio viene messo a disposizione in una fase a liberazione immediata mentre l'amoxicillina è messa a disposizione sia in una fase a liberazione immediata che in una fase a liberazione lenta.

Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione provvede a mettere a disposizione una formulazione farmaceutica a liberazione modificata che comprende amoxicillina e clavulanato di potassio in un rapporto da 2:1 a 20:1, preferibilmente da 7:1 a 20:1, più preferibilmente da 12:1 a 20:1, di massima preferenza da 14:1 a 16:1 in cui tutto il clavulanato di potassio è una prima parte dell'amoxicillina sono formulati con eccipienti farmaceuticamente accettabili che consentono la liberazione immediata del clavulanato di potassio e della prima parte di amoxicillina a formare una fase a liberazione immediata, e comprendente per di più una seconda parte di amoxicillina formulata con eccipienti

Dr. Umberto MAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

accettabili dal punto di vista farmaceutico che consentono la liberazione lenta della seconda parte di amoxicillina a formare una fase a liberazione lenta.

Come viene qui utilizzato, il termine "liberazione lenta" si riferisce alla liberazione graduale o continua o protratta su un periodo di tempo relativamente esteso del materiale attivo contenuto (in questo caso amoxicillina) dopo l'ingestione orale, e che incomincia quando la formulazione raggiunge lo stomaco e incomincia a disintegrarsi / sciogliersi. La liberazione continuerà per un periodo di tempo e può continuare fino a quando e dopo che la formulazione raggiunge l'intestino. Questo può essere in contrasto con il termine "liberazione ritardata" in cui la liberazione del principio attivo non incomincia immediatamente quando la formulazione raggiunge lo stomaco ma è ritardata per un certo periodo di tempo, per esempio fino a quando la formulazione non raggiunge l'intestino quando il pH crescente viene utilizzato per far partire la liberazione del principio attivo dalla formulazione.

Preferibilmente, la formulazione a liberazione modificata presenta un profilo di dissoluzione in vitro nel quale dal 45% al 65%, preferibilmente dal 45 al 55% del contenuto di amoxicillina viene dissolto entro 30 minuti; per di più in cui dal 50 al 75%, preferibilmente dal 55 al 65% del contenuto di amoxicillina viene dissolto entro 60

minuti; ulteriormente un profilo in cui dal 55 all'85%, preferibilmente dal 60 al 70% del contenuto di amoxicillina viene dissolto entro 120 minuti; ulteriormente un profilo in cui dal 70 al 95%, preferibilmente dal 75 all'85% del contenuto di amoxicillina viene dissolto entro 180 minuti; e ulteriormente un profilo in cui dal 70 al 100%, preferibilmente dal 75 al 100% del contenuto di amoxicillina viene dissolto entro 240 minuti. In confronto, una compressa di amoxicillina convenzionale a liberazione immediata si scioglie in modo sostanzialmente completo entro 30 minuti. Il profilo di dissoluzione può venire misurato in un saggio di dissoluzione standard, per esempio il metodo <711> Dissolution Test, Apparatus 2, previsto nella USP 23, 1995 a  $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , con l'utilizzo di 900 ml di acqua deionizzata e una velocità delle palette pari a 75 giri al minuto.

Preferibilmente, la formulazione a liberazione modificata presenta un profilo bifasico in vivo per quanto riguarda l'amoxicillina, cioè una esplosione iniziale dalla fase a liberazione immediata per fornire un valore accettabile di  $C_{\text{max}}$ , integrata da un contributo ulteriore che proviene dalla fase a liberazione lenta per estendere il parametro  $T>\text{MIC}$  ad un valore accettabile.

Preferibilmente, la formulazione modificata

Dr. Umberto TAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

fornisce un valore di "area sotto la curva" - "Area Under the Curve" (AUC) - che è sostanzialmente simile, per esempio almeno l'80%, preferibilmente almeno il 90%, più preferibilmente per circa il 100%, a quello del corrispondente dosaggio di amoxicillina assunto come formulazione convenzionale (liberazione immediata) sullo stesso periodo di dosaggio, massimizzando in questo modo l'assorbimento del componente di amoxicillina dal componente a liberazione lenta.

Il profilo farmacocinetico per un dosaggio della presente invenzione può venire prontamente determinato a partire da un singolo studio di biodisponibilità del dosaggio in volontari umani. Le concentrazioni plasmatiche di amoxicillina possono allora venire determinate con facilità in campioni di sangue prelevati da pazienti in conformità con procedure ben note e documentate nel mestiere.

Esempi rappresentativi di formulazioni a liberazione modificata includono una compressa, tra cui le compresse da inghiottire, le compresse disperdibili, le compresse masticabili che possono anche essere effervescenti e/o disperdibili e una capsula, granuli o un sacchetto, tipicamente una compressa da inghiottire.

Formulazioni a liberazione modificata rappresentative che hanno un profilo di liberazione

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. AL 00-8628  
(in proprio e per gli altri)

immediato e un profilo di liberazione lenta forniscono una unità di dosaggio nel campo da 700 a 1300 mg, preferibilmente da 950 a 1300 mg, di amoxicillina, per esempio unità di dosaggio di 1000, 875 e 750/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato. Alternativamente, e nel caso in cui la dimensione delle particelle nella forma di dosaggio non costituisca un problema, il dosaggio unitario può fornire l'intero dosaggio, per esempio un sacchetto a dosaggio singolo, una compressa masticabile o una compressa disperdibile può comprendere da 1400 a 2600 mg, preferibilmente da 1900 a 2600 mg, di amoxicillina, per esempio dosaggi unitari di 2000, 1750 e 1500/125 mg di amoxicillina / clavulanato. Si noterà che tali formulazioni da 1000, 875 e 750/62,5 mg sono nuove.

Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione una formulazione farmaceutica avente una fase a liberazione immediata e una fase a liberazione lenta comprendente:

(a) un dosaggio unitario nel campo da 700 a 1300 mg, preferibilmente da 950 a 1300 mg, di amoxicillina, e una quantità corrispondente di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale di circa 16:1, 14:1 o 12:1, per esempio dosaggi unitari di 1000, 875 o 750 mg  $\pm$  5% di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm$  5% di clavulanato di potassio, rispettivamente, o

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

(b) un dosaggio unitario nell'intervallo da 1400 a 2600 mg, preferibilmente da 1900 a 2600 mg di amoxicillina e una quantità corrispondente di clavulanato di potassio in un rapporto nominale di circa 16:1, 14:1 o 12:1, per esempio dosaggi unitari di 2000, 1750 o 1500 mg  $\pm$  5% di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm$  5% di clavulanato di potassio, rispettivamente,

in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

Preferibilmente, il rapporto dell'amoxicillina nelle fasi a liberazione immediata e a liberazione lenta è da 3:1 a 1:3, più preferibilmente da 2:1 a 2:3, ancora più preferibilmente da 3:2 a 1:1. Rapporti rappresentativi includono circa 2:1, 9:7 o 1:1. Si trova che è utile impiegare un eccesso di amoxicillina nella fase a liberazione immediata per assicurare un valore di  $C_{max}$  adeguato.

Nelle formulazioni a liberazione modificata della presente invenzione, la porzione di amoxicillina che viene liberata immediatamente può essere fornita nella forma di amoxicillina triidrato o di un suo sale alcalino, per esempio amoxicillina sodica o potassica, preferibilmente amoxicillina sodica (cristallizzata) o una loro miscela, preferibilmente amoxicillina triidrato; mentre la porzione di amoxicillina che viene liberata lentamente viene

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. AL/PA 8628  
(in proprio e per gli altri)

fornita nella forma di amoxicillina triidrato o di un suo sale alcalino, per esempio amoxicillina potassica o sodica (cristallizzata) o una loro miscela, preferibilmente amoxicillina sodica (cristallizzata).

Preferibilmente, la formulazione a liberazione modificata è una compressa. In una compressa a liberazione modificata preferita che comprende 1000 mg di amoxicillina e 62,5 mg di clavulanato di potassio, la fase a liberazione immediata comprende circa 563 mg  $\pm$  5% di amoxicillina triidrato e circa 62,5 mg  $\pm$  5% di clavulanato di potassio e la fase a liberazione lenta circa 438 mg  $\pm$  5% di amoxicillina, preferibilmente nella forma di amoxicillina sodica (cristallizzata).

In una compressa a liberazione modificata rappresentativa della presente invenzione, la fase a liberazione immediata comprende circa 438 mg di amoxicillina, preferibilmente amoxicillina triidrato, e circa 62,5 mg di clavulanato di potassio e la fase a liberazione lenta circa 438 mg di amoxicillina, preferibilmente amoxicillina sodica (cristallizzata), il che fornisce una compressa complessiva da 875/62,5 mg (14:1).

In una compressa rappresentativa ulteriore della presente invenzione, la fase a liberazione immediata comprende circa 500 mg di amoxicillina e circa 62,5 mg di

clavulanato di potassio e la fase a liberazione lenta comprende circa 250 mg di amoxicillina, preferibilmente amoxicillina sodica (cristallizzata), il che fornisce nel complesso una compressa da 750/62,5 mg (12:1).

Si noterà che l'utilizzo di una miscela di amoxicillina triidrato e amoxicillina sodica è applicabile in modo più generale ad altre formulazioni farmaceutiche che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio.

Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione provvede a mettere a disposizione una formulazione farmaceutica che comprende amoxicillina e clavulanato di potassio in un rapporto da 1:1 a 30:1, preferibilmente da 2:1 a 20:1, più preferibilmente da 12:1 a 20:1, ancora più preferibilmente da 14:1 a 16:1, in cui l'amoxicillina viene messa a disposizione nella forma di una miscela di amoxicillina triidrato e amoxicillina sodica in un rapporto da 3:1 a 1:3, più preferibilmente da 2:1 a 2:3, ancora più preferibilmente da 3:2 a 1:1. Preferibilmente l'amoxicillina sodica è amoxicillina sodica cristallizzata. Tipi rappresentativi di formulazione includono compresse, tra cui compresse a liberazione immediata e compresse a liberazione modificata come sono state qui descritte, nonché altre forme galeniche di dosaggio solide, come capsule, sacchetti a dosaggio singolo

Dr. Umberto VERRARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

e granuli. Comprese rappresentative includono quelle che comprendono 1000, 875, 500 e 250 mg di amoxicillina e un peso corrispondente di clavulanato di potassio. Rapporti rappresentativi includono 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 e 16:1 (amoxicillina:clavulanato). Preferibilmente, in formulazioni a liberazione modificata della presente invenzione, l'amoxicillina nella fase a liberazione immediata è costituita sostanzialmente da amoxicillina triidrato e l'amoxicillina nella fase a liberazione lenta è costituita sostanzialmente da amoxicillina sodica.

Per una formulazione in forma di compressa, la fase a liberazione immediata e la fase a liberazione lenta possono essere fornite in un certo numero di formati differenti.

In un aspetto preferito, la fase a liberazione immediata e la fase a liberazione lenta sono previste come strati separati di una compressa a strati.

Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione una formulazione in forma di compressa a strati che comprende clavulanato di potassio e amoxicillina in una fase di strato a liberazione immediata e amoxicillina in uno strato a liberazione lenta. La compressa stratificata può avere due strati oppure due strati e uno o più strati di barriera, nonché uno strato di rivestimento. Come viene qui usato,

comprese "a due strati" si riferisce ad una compressa che è costituita da uno strato a liberazione immediata e uno strato a liberazione lenta, eventualmente con uno strato di rivestimento.

Uno strato a liberazione immediata può essere per esempio uno strato che si disintegra immediatamente o rapidamente e che ha una composizione simile a quella di compresse note che si disintegrano immediatamente o rapidamente. Per esempio, lo strato può comprendere, in aggiunta al contenuto di materiale attivo, eccipienti che includono diluenti come cellulosa microcristallina; disintegranti come polivinilpirrolidone reticolato - cross-linked polyvinylpyrrolidone (CLPVP), glicolato sodico di amido; ausiliari di compressione come biossido di silicio colloidale e cellulosa microcristallina; e lubrificanti come stearato di magnesio. Un tale strato a liberazione immediata può comprendere circa dal 60 all'85% (tutte le percentuali qui fornite sono su una base di percentuale in peso salvo che sia diversamente indicato), preferibilmente dal 70 all'85% di contenuto di materiale attivo, circa dal 10 al 30, preferibilmente dal 10 al 20% di cariche / ausiliari di compressione, e quantità convenzionali di disintegranti e lubrificanti, tipicamente circa dallo 0,5 al 3%, e così via.

Un tipo alternativo di strato a liberazione

Dr. UmbertoAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

immediata può essere uno strato rigonfiabile avente una composizione che incorpora materiali polimerici che si rigonfiano immediatamente e in maniera estesa in contatto con acqua o con ambienti acquosi, a formare una massa permeabile all'acqua ma relativamente grande e rigonfiata.

Il contenuto di materiale attivo può venire rimosso immediatamente per percolazione da questa massa.

Gli strati a liberazione lenta hanno una composizione che comprende amossicillina insieme con un eccipiente di ritardo della liberazione che consente una liberazione lenta dell'amossicillina. Eccipienti di ritardo della liberazione adatti includono polimeri sensibili al pH, per esempio polimeri basati su copolimeri dell'acido metacrilico come i polimeri Eudragit (marchio di fabbrica), per esempio Eudragit L (marchio di fabbrica) che possono venire utilizzati da soli o con un plastificante; polimeri di ritardo della liberazione che hanno un grado elevato di rigonfiamento in contatto con l'acqua o con ambienti acquosi come il contenuto dello stomaco; materiali polimerici che formano un gel al contatto con l'acqua o con ambienti acquosi; e materiali polimerici che hanno caratteristiche sia di rigonfiamento che di gelificazione in contatto l'acqua o con ambienti acquosi.

Polimeri ritardanti la liberazione che hanno un elevato grado di rigonfiamento includono tra gli altri

carbossimetilcellulosa sodica reticolata, idrossipropil cellulosa reticolata, idrossipropilmethylcellulosa di peso molecolare elevata, carbossimetilammide, copolimero di metacrilato di potassio e divinilbenzene, polimetil metacrilato, polivinilpirrolidone reticolato, alcoli polivinilici di peso molecolare elevato, e così via.

Polimeri gelificabili che ritardano la liberazione includono metilcellulosa, carbossimetil cellulosa, idrossipropilmethylcellulosa di basso peso molecolare, alcoli polivinilici di basso peso molecolare, poliossietilenglicoli, polivinilpirrolidone non reticolato, gomma di xantano e così via.

Polimeri che ritardano la liberazione e che nello stesso tempo possiedono proprietà di rigonfiamento e gelificazione includono idrossipropilmethylcellulosa di media viscosità e alcoli polivinilici di media viscosità.

Un polimero di ritardo della liberazione preferita è la gomma di xantano, in particolare una gomma di xantano di qualità a granulometria fine, preferibilmente gomma di xantano di qualità farmaceutica da 200 mesh (maglie per pollice), per esempio il prodotto Xantural 75 (noto anche come Keltrol CR, marchio di fabbrica, Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd, St Louis, MO 63167, USA). La gomma di xantano è un polisaccaride che a seguito di idratazione forma uno strato di gel viscoso intorno alla compressa

attraverso il quale deve diffondere il principio attivo. Si è visto che quanto più piccola è la dimensione delle particelle tanto più lenta è la velocità di liberazione. In aggiunta, la velocità di liberazione della sostanza farmaceutica dipende dalla quantità di gomma di xantano usata e può venire regolata in modo da ottenere il profilo desiderato. Formulazioni a liberazione controllata comprendono dal 7,5 al 25% di gomma di xantano come è descritto nella pubblicazione brevettuale europea EP 0 234 670-A (Boots Co plc). La forma preferenziale di esecuzione è una compressa che comprende ibuprofen come sostanza farmaceutica e dal 15 al 20% di gomma di xantano, che viene assunta una volta al giorno.

Esempi di altri polimeri che possono venire utilizzati includono Methocel K4M (marchio di fabbrica), Methocel E5 (marchio di fabbrica), Methocel E50 (marchio di fabbrica), Methocel E4M (marchio di fabbrica), Methocel K15M (marchio di fabbrica) e Methocel K100M (marchio di fabbrica). Un esempio di una miscela di polimeri adatta è una miscela di Methocel E5 e K4M, per esempio una miscela 1:1, peso:peso.

Altri polimeri di ritardo della liberazione noti che possono venire incorporati includono idrocolloidi come gomme naturali sintetiche, derivati della cellulosa diversi da quelli elencati qui sopra, sostanze a base di

carboidrati, come acacia, gomma adragante, gomma di carruba, gomma di guar, agar-agar, pectina, carragenina, alginati solubili e insolubili, carbossipolimetilene, caseina, zeina, e simili, e sostanze proteiche come la gelatina.

Un tale strato a liberazione lenta può contenere polimeri che si rigonfiano immediatamente in contatto l'acqua o con ambienti acquosi in modo tale che essi formano una massa rigonfiata relativamente grande che non viene scaricata immediatamente dallo stomaco nell'intestino.

Lo strato a liberazione lenta può includere anche diluenti come lattosio; ausiliari di compressione come la cellulosa microcristallina; e lubrificanti come stearato di magnesio. Lo strato a liberazione lenta può comprendere per di più disintegranti, come polivinilpirrolidone reticolato (CLPVP) e glicolato sodico di amido; leganti come povidone (polivinilpirrolidone); essiccanti come biossido di silicio; e eccipienti solubili come mannitol o altri zuccheri solubili. Tipicamente, lo strato a liberazione lenta comprende circa dal 60 all'80 % in peso di amossicillina; dal 10 al 20 % in peso di diluente / ausiliario di compressione e dall'1 al 2,5 % in peso di lubrificante.

Nel caso in cui si utilizzi la gomma di xantano

Dr. Umberto LAMPARDINO  
N. Iscrz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

come polimero di ritardo della liberazione, lo strato contiene dal 60 all'80% di amossicillina, dall'1 al 25%, preferibilmente dal 2 al 15%, più preferibilmente dal 4 al 15% di gomma di xantano, dal 10 al 30 %, preferibilmente dal 10 al 20% di cariche / ausiliari di compressione, e quantità convenzionali di lubrificanti, tutte le percentuali essendo in peso dello strato. In una forma preferenziale di esecuzione, lo strato a liberazione lenta comprende dal 70 all'80% di amossicillina, dal 4 al 10% di gomma di xantano, dal 10 al 20% di cellulosa microcristallina e dall'1 al 2,5% di stearato di magnesio, tutte le percentuali essendo in peso dello strato.

Quando si utilizzano polimeri di ritardo della liberazione diversi dalla gomma di xantano, lo strato a liberazione lenta può contenere circa dal 30 al 70%, preferibilmente dal 40 al 60%, di amossicillina, dal 15 al 45% di polimero di ritardo della liberazione, dallo 0 al 30% di cariche / ausiliari di compressione, quantità convenzionali di lubrificanti, e dal 5 al 20% di eccipienti solubili, tutte le percentuali essendo in peso dello strato.

E' stato anche sorprendentemente scoperto che quando l'amossicillina nello strato di liberazione lenta e nella forma di un suo sale solubile, come l'amossicillina sodica, allora la sua liberazione può venire ritardata

mediante l'inclusione di un acido organico.

Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione provvede all'uso di un acido organico farmaceuticamente accettabile come eccipiente di ritardo della liberazione in una formulazione che comprende un sale solubile farmaceuticamente accettabile di amoxicillina, per esempio amoxicillina sodica o potassica, preferibilmente amoxicillina sodica.

Si noterà che l'utilizzo di un acido organico come eccipiente di ritardo della liberazione è applicabile in maniera più generale al di là delle particolari formulazioni qui descritte in precedenza.

Di conseguenza, la presente invenzione provvede ulteriormente a mettere a disposizione una formulazione farmaceutica che comprende un sale solubile farmaceuticamente accettabile di amoxicillina, per esempio amoxicillina sodica, in una fase a liberazione lenta che comprende ulteriormente un eccipiente di ritardo della liberazione che è un acido organico farmaceuticamente accettabile presente in un rapporto in moli da 100:1 a 1:10, preferibilmente da 50:1 a 1:5, più preferibilmente da 20:1 a 1:2 (amoxicillina su acido organico).

Si ritiene che il contatto intimo tra l'acido organico e il sale di amoxicillina nella formulazione farmaceutica, per esempio in conseguenza di una formazione

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. A.R.O. 862B  
(in proprio e per gli altri)

di granuli compattati o della compressione diretta in una compressa, provochi una qualche forma di interazione che modifica la liberazione del componente di amoxicillina dalla formulazione.

Salì solubili farmaceuticamente accettabili di amoxicillina includono sali di metallo alcalino come sodio e potassio; sali di metallo alcalinoterroso come magnesio e calcio; e sali con acidi come il cloridrato di amoxicillina. Preferibilmente, il sale è amoxicillina sodica, più preferibilmente è amoxicillina sodica cristallina.

Come viene qui utilizzato, il termine "acido organico farmaceuticamente accettabile" si riferisce ad acidi organici che sono esenti di per sè da ogni effetto farmacologico, hanno proprietà organolettiche accettabili, hanno una densità accettabili, non presentano un pH estremo e preferibilmente sono solidi. Esempi di questi includono acidi monocarbossilici e acidi policarbossilici aventi da 2 a 25, preferibilmente da 2 a 10, atomi di carbonio; acidi arilici monociclici e policiclici, come acido benzoico; nonchè sali metallici monoidrogenati, diidrogenati e così via di acidi multivalenti. Si può utilizzare un singolo acido organico farmaceuticamente accettabile, oppure se ne possono utilizzare due o più in combinazione. Preferibilmente, l'acido organico è un acido

$C_{(2-10)}$ alchilcarbossilico o alchenil-carbossilico avente da uno, due o tre gruppi acido carbossilico, e facoltativamente con uno o più sostituenti idrossilici o un gruppo CO addizionale nella catena di atomi di carbonio, per esempio acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido maleico, acido adipico, acido lattico, acido levulinico, acido sorbico o un acido della frutta come acido tartarico, acido malico, acido ascorbico o acido citrico, o un suo sale acido, più preferibilmente acido citrico, in particolare acido citrico anidro.

L'acido organico può venire utilizzato da solo o in combinazione con un polimero di ritardo della liberazione come è stato qui descritto in precedenza. Una combinazione preferita comprende acido citrico e un polimero gelificabile di ritardo della liberazione, in particolare gomma di xantano. In presenza dell'acido organico, per esempio acido citrico, si può utilizzare la gomma di xantano ad un livello più basso rispetto a quando essa è inclusa di per se stessa, per esempio dallo 0,5 all'8%, preferibilmente dall'1 al 5%, tipicamente circa il 2 % in peso dello strato a liberazione lenta.

Quando si utilizza un acido organico come eccipiente di ritardo della liberazione, lo strato a liberazione lenta contiene dal 60 all'80% di un sale solubile di amoxicillina, dal 10 al 30%, preferibilmente

dal 10 al 20%, di cariche / ausiliari di compressione, e quantità convenzionali di lubrificanti, e tutte le percentuali essendo in peso dello strato. In una forma preferenziale di esecuzione, lo strato a liberazione lenta comprende dal 60 al 70% di un sale solubile di amoxicillina, dal 10 al 20% di cellulosa microcristallina e dall'1 al 2,5% di stearato di magnesio, tutte le percentuali essendo in peso dello strato.

In un esempio rappresentativo, una compressa a strati comprende nello strato a liberazione lenta amoxicillina sodica cristallizzata a acido citrico in un rapporto in moli di circa da 50:1 a 1:2, preferibilmente da 20:1 a 1:2, più preferibilmente da 2:1 a 1:1,2, ancora più preferibilmente circa 1:1. In una forma preferenziale di esecuzione, lo strato a liberazione lenta comprende circa 438 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina sodica cristallizzato, circa 78 mg  $\pm 10\%$  di acido citrico e circa il 2 % in peso di gomma di xantano.

In una compressa a strati preferita che comprende 1000 mg di amoxicillina e 62,5 mg di clavulanato di potassio, lo strato a liberazione immediata comprende circa 563 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina, preferibilmente amoxicillina triidrato, e circa 62,5 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio e lo strato a liberazione lenta circa 438 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina, preferibilmente amoxicillina sodica

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

cristallizzato, circa 78 mg  $\pm 10\%$  di acido citrico e circa il 2 % in peso di gomma di xantano.

Le formulazioni in forma di compressa della presente invenzione possono anche includere uno o più strati di barriera che possono essere disposti tra i rispettivi primo e secondo strato e/o su una o più delle superfici esterne del primo e del secondo strato, per esempio le facce terminali degli strati di una compressa sostanzialmente cilindrica. Tali strati di barriera possono essere composti per esempio da polimeri che sono o sostanzialmente o completamente impermeabili all'acqua o ad ambienti acquosi, oppure sono lentamente erodibili in acqua o in ambienti acquosi o in liquidi biologici e/o che si rigonfiano in contatto con l'acqua o con ambienti acquosi. E' opportuno che lo strato di barriera sia tale da conservare le sue caratteristiche almeno fino a quando non si ha il trasferimento completo o sostanzialmente completo del contenuto di materiale attivo nell'ambiente circostante.

Polimeri adatti per lo strato di barriera includono acrilati, metacrilati, copolimeri dell'acido acrilico, cellulose e loro derivati come etilcellulose, acetato propionato di cellulosa, polietilene e alcoli polivinilici e così via. Strati di barriera che comprendono polimeri che si rigonfiano in contatto con l'acqua o con

Dr. Umberto LUMBARRINO  
N. Iscriz. A/ED 8628  
(in proprio e per gli altri)

ambienti acquosi si possono rigonfiare in una misura tale che lo strato rigonfiato formi una massa rigonfiata relativamente grande la cui dimensione ritarda il suo scarico immediato dallo stomaco nell'intestino. Lo strato di barriera può presentare esso stesso un contenuto di materiale attivo, per esempio lo strato di barriera può essere uno strato a liberazione lenta o ritardata. Gli strati di barriera possono tipicamente avere uno spessore individuale da 2 mm a 10 micron.

Polimeri adatti per strati di barriera che sono relativamente impermeabili all'acqua includono i polimeri della serie Methocel (marchio di fabbrica) citati più su, per esempio Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel E5 e Methocel E50, utilizzanti singolarmente o combinati, oppure facoltativamente combinati con un polimero di tipo Ethocel (marchio di fabbrica). Tali polimeri possono venire idoneamente utilizzati in combinazione con un plastificante, come olio di ricino idrogenato. Lo strato di barriera può includere anche leganti convenzionali, cariche, lubrificanti, e acidi di compressione e così via, come il Polyvidon K30 (marchio di fabbrica), stearato di magnesio e biossido di silicio, per esempio il Syloid 244 (marchio di fabbrica).

La formulazione in forma di compressa della presente invenzione può essere ricoperta completamente o

Dr. Umberto MANDARINO  
N. Iscriz. AB 80 862B  
(in proprio e per gli altri)

parzialmente da uno strato di rivestimento, che può essere uno strato protettivo per impedire l'ingresso di umidità o danni alla compressa. Lo strato di rivestimento può presentare esso stesso un contenuto di materiale attivo e può essere per esempio uno strato a liberazione immediata che si disintegra immediatamente in contatto con acqua o con ambienti acquosi a liberare il suo contenuto di materiale attivo, per esempio amoxicillina e clavulanato di potassio. Materiali di rivestimento preferiti comprendono idrossipropilmethylcellulosa e polietilen glicol, con biossido di titanio come agente opacizzante, per esempio come è descritto nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Oltre al contenuto di materiale attivo e così via, la compressa della presente invenzione può contenere anche un agente modificante il pH, come un tampone di pH, che può essere contenuto o nello strato a liberazione immediata o nello strato a liberazione lenta, o in un rivestimento intorno a tutta o ad una parte della compressa. Un tampone adatto è idrogenofosfato di calcio.

In una compressa senza alcuno strato di barriera, lo strato di liberazione immediata comprende dal 50 al 60% e lo strato a liberazione lenta comprende dal 40 al 50% del peso totale della compressa. Quando è presente uno strato

  
Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO N. 628  
(in proprio e per gli altri)

di barriera, lo strato a liberazione immediata comprende tipicamente dal 40 al 50%, lo strato a liberazione lenta comprende dal 35 al 45% e lo strato di barriera comprende dal 5 al 20% del peso complessivo della compressa.

Si trova che un profilo farmacocinetico soddisfacente lo si può ottenere da una compressa a due strati della presente invenzione senza la necessità di includere uno strato di barriera. Di conseguenza, è preferita una compressa a due strati. Questo riduce anche la complessità del processo di produzione.

Si noterà che compresse stratificate da 1000, 875 e 750/62,5 mg che hanno uno strato a liberazione immediata e uno strato a liberazione lenta sono nuove. Di conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione una formulazione in forma di compressa a strati farmaceutica comprendente uno strato a liberazione immediata e uno strato a liberazione lenta e comprendente da 700 a 1250 mg di amoxicillina e una quantità pro-rata di clavulanato di potassio, preferibilmente 1000, 875 o 750 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale di circa 16:1, 14:1 o 12:1, rispettivamente, in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili. Preferibilmente la compresa a strati è una compressa a due strati.

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscrz. ALBO 8628  
(in proprio e per gli altri)



Opportunamente, le formulazioni in forma di compressa della presente invenzione possono venire formate per mezzo di tecniche di pastigliatura per compressione note, per esempio con l'utilizzo di una pressa pastigliatrice a strati multipli nota. Preferibilmente, in uno strato preliminare, si utilizza una compattazione lenta o a rulli per formare dei granulati. Poi vengono aggiunti lubrificanti e ausiliari di compressione (si sono utilizzati) a formare una miscela di compressione per la successiva compattazione.

Compresse a due strati preferiti della presente invenzione possono venire prodotte per mezzo di un processo che comprende, come fase iniziale, la formazione di granuli compattati a liberazione lenta che comprende gli stadi di macinare amossicillina sodica, una porzione del diluente / ausiliario di compressione come cellulosa microcristallina (tipicamente circa il 30%), una porzione del lubrificante (tipicamente circa il 70%) e un acido organico farmaceuticamente accettabile come un acido di frutta, per esempio acido citrico, e miscelandoli poi con un polimero di ritardo della liberazione come gomma di xantano, se presente, e un ausiliario di compressione come biossido di silicio colloidale, e compattando la miscela, per esempio in un compattatore a rulli oppure mediante deformazione lenta (slugging), e macinando poi il tutto a formare dei

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 3628  
(in proprio e per gli altri)



granuli a liberazione lenta. Preferibilmente tali granuli hanno una dimensione compresa nell'intervallo da 100 a 1000 micron. L'incorporazione di gomma di xantano sembra avere anche un vantaggio inatteso sulla lavorabilità.

Tali granuli compattati a liberazione lenta possono poi venire miscelati con altri eccipienti, come lo stearato di magnesio rimanente e la cellulosa microcristallina, a formare una miscela di compressione a liberazione lenta.

In aggiunta, amossicillina triidrato, clavulanato di potassio (preferibilmente nella forma di una miscela 1:1 con cellulosa microcristallina), cellulosa microcristallina (una parte del totale utilizzato), vengono macinati e miscelati con un lubrificante come stearato di magnesio (preferibilmente circa il 50% del totale) e poi vengono compattati per esempio ad un compattatore a rulli oppure mediante deformazione lenta, e vengono macinati a formare dei granuli compattati a liberazione immediata. Questi granuli compattati a liberazione immediata possono poi venire miscelati con altri eccipienti come lo stearato di magnesio e la cellulosa microcristallina rimanente (circa il 13%), un ausiliario di compressione come silice colloidale e un disintegrante come glicolato sodico di amido a formare una miscela di compressione per liberazione immediata.

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscrz. ALBO 8628  
(in proprio e per gli altri)

La miscela di compressione a liberazione immediata e la miscela di compressione a liberazione lenta possono poi venire compresse come strati separati su una pressa per compresse a due strati a formare compresse a due strati.

Tali granuli a liberazione lenta sono nuovi. Di conseguenza, in uno stadio ulteriore, la presente invenzione provvede a mettere a disposizione granuli compattati che comprendono un sale solubile di amossicillina, per esempio amossicillina sodica, un diluente / ausiliario di compressione e un acido organico o un polimero di ritardo della liberazione o una loro miscela, come qui precedentemente definito. In un aspetto ancora ulteriore, la presente invenzione mette anche a disposizione granuli compattati che comprendono amossicillina triidrato, un diluente / ausiliario di compressione e un polimero di ritardo della liberazione, come qui definito in precedenza.

In alternativa, si può utilizzare un processo di addensamento a secco, per esempio la brichettatura. Tipicamente il contenuto di materiale attivo, i modificanti del pH, tamponi, cariche e/o diluente, agenti di ritardo della liberazione, disintegrandi e leganti, quando vengono utilizzati, vengono miscelati e poi vengono aggiunti ai lubrificanti e ausiliari di compressione. La miscela

completa può poi venire compressa sotto pressione elevata in una pressa pastigliatrice. Si può anche utilizzare un processo di granulazione a umido, per esempio con isopropanolo come solvente e Polyvidon K-30 (marchio di fabbrica) come ausiliario di granulazione a umido.

Uno strato di barriera, se presente, può tipicamente venire composto per mezzo di una tecnica di granulazione a umido, oppure mediante tecniche di granulazione a secco come la compattazione a rulli. Tipicamente, il materiale di barriera, per esempio il Methocel (marchio di fabbrica), viene sospeso in un solvente come etanolo contenente un acido di granulazione come Ethocel o Polyvidon K-30 (marchio di fabbrica), operazione seguita da miscelazione, setacciatura e granulazione. Tipicamente è possibile formare un primo strato, poi è possibile depositare su di esso uno strato di barriera, per esempio mediante tecniche di compressione, di spruzzatura o per immersione, e poi si può formare il secondo strato in modo tale che lo strato di barriera sia racchiuso a sandwich tra il primo e il secondo strato. In aggiunta, oppure in alternativa, e il primo e il secondo strato possono venire formati e poi si può formare uno strato di barriera, per esempio mediante compressione, spruzzatura o immersione, su una o più delle facce terminali della compressa.

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. N. 000862B  
(in proprio e per gli altri)

Un processo per la preparazione di amoxicillina sodica cristallizzata è descritto nella pubblicazione brevettuale europea EP-A-0 131 147 (Beecham Group plc).

Il clavulanato di potassio è notoriamente estremamente sensibile all'acqua. Di conseguenza le formulazioni in forma di compressa che contengono clavulanato di potassio dovrebbero venire preparate in condizioni secche, preferibilmente al 30% di umidità relativo o meno, e gli ingredienti della formulazione dovrebbero venire pre-essiccati se appropriato. Le formulazioni in forma di compressa della presente invenzione dovrebbero venire conservate in contenitori che sono sigillati nei confronti dell'ingresso di umidità atmosferica.

I nuclei di compressa possono poi venire ricoperti con uno strato di rivestimento che può venire applicato da un sistema solvente acquoso o organico, preferibilmente da un sistema solvente acquoso, a formare compresse ricoperte con una pellicola.

La presente invenzione mette anche a disposizione un metodo per la preparazione di una formulazione in forma di compresse come descritto più su che comprende gli stadi di formare i suddetti primo e secondo strato, e eventuali strati di barriera e strati di rivestimento che possono essere presenti.

Dr. Umberto ZAMPARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)



In aggiunta all'approccio della compressa stratificata qui descritta in precedenza, si possono utilizzare altri tipi di compressa per fornire una fase a liberazione immediata e una fase a liberazione lenta, con l'utilizzo degli eccipienti qui descritti in precedenza ma fornendo le fasi in formati differenti. La fase a liberazione lenta può costituire il nucleo di una compressa che poi viene circondata per mezzo di un rivestimento esterno che forma la fase a liberazione immediata, facoltativamente con uno strato di rivestimento intermedio intorno al nucleo e/o uno strato di rivestimento finale intorno al rivestimento esterno (si veda la pubblicazione brevettuale internazionale WO 95/28148, SmithKline Beecham). La fase a liberazione lenta può anche essere fornita nella forma di granuli che sono dispersi in una matrice di amoxicillina e clavulanato di potassio, la matrice formando la fase a liberazione immediata (si veda la pubblicazione brevettuale internazionale WO 96/04908, SmithKline Beecham).

In una variante ulteriore, è possibile preparare una compressa a liberazione modificata monolitica a partire da granuli compattati a liberazione lenta che comprendono amoxicillina, un diluente / ausiliario di compressione come cellulosa microcristallina, e un acido organico farmaceuticamente accettabile come acido di frutta, per

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

esempio acido citrico (se l'amoxicillina è presente nella forma di un suo sale solubile), o un polimero di ritardo della liberazione, come la gomma di xantano o una sua miscela, preferibilmente un polimero di ritardo della liberazione (come qui descritto in precedenza); e granuli compattati a liberazione immediata che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio (come qui precedentemente descritti) o granuli compattati a liberazione lenta che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio, per esempio in un rapporto pari a 2:1, e ulteriori granuli compattati a liberazione immediata che comprendono amoxicillina (come descritto nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 98/35672, SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques), i granuli essendo combinati con eccipienti extragranulari a formare compresse. Tali granuli possono anche venire lavorati a dare altre formulazioni farmaceutiche, per esempio sacchetti a dosaggio singolo, capsule o compresse masticabili che comprendono un dosaggio unitario come qui descritto in precedenza.

Le compresse masticabili secondo la presente invenzione comprendono tipicamente una base masticabile formata per esempio a partire da mannitollo, sorbitolo, destrosio, fruttosio o lattosio da soli o in combinazione. Una compressa masticabile può anche comprendere per di più

eccipienti, per esempio disintegrandi, lubrificanti, agenti edulcoranti, coloranti e agenti aromatizzanti. Tali ulteriori eccipienti insieme costituiranno preferibilmente dal 3 al 10%, più preferibilmente dal 4 all'8%, ancora più preferibilmente dal 4 al 7% in peso della compressa. I disintegrandi possono essere presenti in una quantità dall'1 al 4%, preferibilmente dall'1 al 3%, più preferibilmente dall'1 al 2 % in peso nella compressa. Disintegrandi rappresentativi includono crospovidone, glicolato sodico di amido, amidi come amido di granoturco e amido di riso, croscarmellosio sodico e prodotti cellulosici come la cellulosa microcristallina, la cellulosa microfine, idrossi propil cellulosa a basso grado di sostituzione, ciascuno utilizzato singolarmente o in miscela. Preferibilmente, il disintegrandante è il crospovidone. I lubrificanti possono essere presenti in una quantità dallo 0,25 al 2,0%, preferibilmente dallo 0,5 all'1,2 % in peso della compressa. Lubrificanti preferiti includono stearato di magnesio. preferibilmente l'agente edulcorante è un agente edulcorante artificiale, come saccarina sodica o aspartame, preferibilmente aspartame, che può essere presente in una quantità dallo 0,5 all'1,5 % in peso della compressa. Preferibilmente, una compressa della presente invenzione è sostanzialmente esente da zucchero (saccarosio). Gli agenti aromatizzanti preferiti

includono aromi di frutta che possono essere naturali o sintetici, per esempio menta piperita, ciliegia o banana, o una loro miscela.

Sacchetti a dose singola secondo la presente invenzione comprendono, in aggiunta alla sostanza farmaceutica, eccipienti tipicamente inclusi in una formulazione di sacchetto, come per esempio un edulcorante, per esempio aspartame, agente aromatizzante, per esempio aromi di frutta, facoltativamente un agente sospendente come la gomma di xantano, nonchè gel di silice che agisce da essiccante.

Le capsule secondo la presente invenzione comprendono, in aggiunta alla sostanza farmaceutica, eccipienti tipicamente inclusi in una capsula, per esempio amido, lattosio, cellulosa microcristallina, stearato di magnesio. Si noterà che a motivo della natura igroscopica del clavulanato, si dovrebbe evitare l'utilizzo di materiali come la gelatina per la formazione delle capsule. Preferibilmente, le capsule vengono preparate a partire da materiali come HPMC o una combinazione gelatina / PEG.

In una forma di realizzazione ulteriore, la fase a liberazione lenta può essere fornita nella forma di un componente separato, per esempio una compressa separata, in modo tale che il dosaggio unitario venga fornito nella forma di una combinazione di un componente convenzionale

nel quale amoxicillina e clavulanato di potassio vengono liberati immediatamente, facoltativamente con una formulazione di amoxicillina convenzionale come una compressa, e una formulazione ulteriore, per esempio una compressa, che comprende amoxicillina (ma senza clavulanato di potassio), da cui l'amoxicillina viene liberata lentamente. Il peso del clavulanato di potassio e i pesi combinati dell'amoxicillina nelle formulazioni convenzionale e a liberazione lenta forniranno il dosaggio unitario complessivo. Così, per esempio, un dosaggio di 2000/125 mg può essere messo a disposizione per mezzo di una combinazione di una compressa esistente da 500/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio e una compressa di 500 mg di amoxicillina in combinazione con una compressa a liberazione lenta comprendente 1000 mg di amoxicillina. Per di più, un dosaggio di 1750/125 mg può essere fornito da una compressa esistente da 875/125 mg (come è descritto nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 95/28927, SmithKline Beecham) in combinazione con una compressa a liberazione lenta comprendente 875 mg di amoxicillina. In aggiunta, un dosaggio di 1500/125 mg può essere fornito da una compressa esistente da 500/125 mg e una compressa esistente a 500 mg di amoxicillina in combinazione con una compressa a liberazione lenta comprendente 500 mg di amoxicillina. Di

  
Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscrz. A/00 862B  
(in proprio e per gli altri)

conseguenza, in un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione un corredo completo comprendente una compressa convenzionale (a liberazione immediata) comprendente amoxicillina e clavulanato di potassio, eventualmente con una compressa convenzionale (a liberazione immediata) comprendente amoxicillina, e una compressa a liberazione lenta comprendente amoxicillina (e senza clavulanato di potassio).

In un aspetto ulteriore, la presente invenzione mette a disposizione una formulazione farmaceutica, preferibilmente una compressa, che comprende amoxicillina (come unico principio attivo) formulata con un eccipiente di ritardo della liberazione che provoca una liberazione lenta dell'amoxicillina dalla formulazione e con l'esclusione di:

compresse che comprendono 750 mg o meno di amoxicillina in cui l'amoxicillina è presente sostanzialmente nella forma di un amoxicillina triidrato;

o

compresse che comprendono da 400 a 500 mg di amoxicillina in cui l'amoxicillina è presente nella forma di una miscela comprendente almeno il 70% di amoxicillina triidrato e fino al 30% di amoxicillina sodica in combinazione con idrossipropil metilcellululosa come eccipiente di ritardo della liberazione.

Tali formulazioni possono comprendere da 100 a 1250 mg di amoxicillina che può essere amoxicillina triidrato o amoxicillina sodica (cristallizzata) o una miscela delle stesse, per esempio 500, 875 o 1000 mg di amoxicillina. Ecipienti adatti per la liberazione lenta sono quelli qui descritti in precedenza per gli strati a liberazione lenta. La formulazione può comprendere dall'1 al 25%, preferibilmente dal 2 al 15%, più preferibilmente dal 4 al 10%, di gomma di xantano, oppure dal 10 al 25, preferibilmente dal 15 al 20% di una idrossipropilmetil cellulosa, per esempio Methocel K100LV o Methocel K4M. In alternativa, tali formulazioni possono comprendere acido citrico, facoltativamente alcuni gomma di xantano, come qui descritto in precedenza.

Preferibilmente, le forme galeniche di dosaggio unitario della presente invenzione sono confezionate in contenitori che impediscono l'ingresso di unita atmosferica, per esempio confezioni in blister (bolle), bottiglie strettamente chiuse o pacchi di sacchetti essiccati e così via che sono convenzionali nel mestiere. Preferibilmente, le bottiglie includono anche un materiale essiccante per conservare il clavulanato. Le bottiglie preferite includono le bottiglie di HDPE. Le confezioni in blister preferite includono le convezioni in blister formate a freddo in cui ogni bolla (blister) può contenere

  
Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

una compressa, o due compresse, nel caso in cui il dosaggio unitario se costituito da due compresse, per esempio due compresse da 1000/62,5 mg, allo scopo di migliorare la collaborazione del paziente.

La presente invenzione verrà ora descritta solo in forma di esempio con riferimento ai disegni che la accompagnano, nei quali:

La Figura 1 mostra la struttura di vari tipi di compresse a strati della presente invenzione, in particolare è mostrato in sezione longitudinale la struttura di compresse pastigliate sostanzialmente cilindriche. In Figura 1A, la compressa comprende un primo strato (1) e un secondo strato (2), senza alcuno strato di barriera o strato di rivestimento. In Figura 1B, la compressa comprende un primo strato (1), un secondo strato (2), e uno strato di barriera (3) racchiuso a sandwich tra il primo e il secondo (1) e (2). In Figura 1C, la compressa comprende un primo strato (1), un secondo strato (2), e uno strato di barriera (3) disposto sulla faccia terminale del secondo strato (2). In Figura 1D, la compressa comprende un primo strato (1), un secondo strato (2), e uno strato di barriera (3) racchiuso a sandwich tra il primo e il secondo (1) e (2), e uno strato di rivestimento che ricopre in parte la compressa. La linea tratteggiata mostra la possibilità dello strato di rivestimento (4A) che copre

tutta la compressa. In Figura 1E, la compressa comprende un primo strato (1), un secondo strato (2), e un terzo strato (3) intermedio tra il primo e il secondo strato (1) e (2). Tutti questi tre strati (1), (2) e (3) includono un contenuto di materiale attivo.

Tutte le pubblicazioni e i riferimenti, inclusi i brevetti e le domande di brevetto ma senza limitazione a questi, citati in questa relazione descrittiva sono incorporati in essa mediante la loro citazione nella loro completezza come se ciascuna singola pubblicazione o ciascun singolo riferimento fosse specificamente e individualmente indicato, mediante la sua citazione, come da incorporarsi nella presente descrizione al pari che se fosse completamente riportato. Qualsiasi domanda di brevetto da cui la presente domanda rivendica priorità è anch'essa incorporata mediante la sua citazione nella sua completezza nella presente domanda nel modo descritto sopra per le pubblicazioni e i riferimenti.

**Esempio 1 - Compressa a liberazione modificata da 1000/62,5****mg****Ingrediente** **mg/compressa** **% p/p****Strato a liberazione immediata**

Amossicillina triidrato	654,1*	40,88
Clavulanato di potassio	76,2#	4,76
Cellulosa microcristallina	136,4	8,52
Glicolato sodico di amido	18,0	1,12
Biossido di silicio colloidale	6,3	0,39
Stearato di magnesio	9,0	0,56
Totale (strato a liberazione immediata)	900,0	56,23

**Strato a liberazione lenta**

Amossicillina sodica cristallizzata	480,8**	30,05
Cellulosa microcristallina	113,2	7,08
Gomma di xantano	14,0	0,87
Acido citrico anidro	78,0	4,87
Biossido di silicio colloidale	1,50	0,08
Stearato di magnesio	14,0	0,87
Totale (strato a liberazione protratta)	700,0	43,74

**Pellicola di rivestimento**

Opadry YS-1-7700 - Composizione:

Idrossipropilmethylcellulosa 2910 6cp	11,6
Idrossipropilmethylcellulosa 2910 15 cp	3,9
Biossido di titanio	15,1
Polietilen glicol 3350	2,3
Polietilen glicol 8000	2,3
Peso totale della compressa ricoperta	1635,2

\* Equivalenti a 562,5 mg di amossicillina sulla base di un

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
 N. Iscriz. N. 862B  
 (in proprio e per gli altri)

titolo dell'86,0%.

# Equivalenti a 62,5 mg di acido clavulanico sulla base di un titolo dell'82,0%

\*\* Equivalenti a 437,5 mg di amoxicillina sulla base di un titolo del 91,0%.

**Esempio 2 - Compressa a liberazione modificata da 1000/62,5 mg**

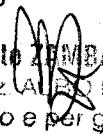
Lo strato a liberazione immediata e la pellicola di rivestimento sono uguali a quanto visto per l'esempio 1

Ingrediente	mg/compressa	% p/p
<b>Strato a liberazione lenta</b>		
Amoxicillina sodica cristallizzata	480,8**	30,05
Cellulosa microcristallina	127,2	7,95
Acido citrico anidro	78,0	4,87
Biossido di silicio colloidale	1,5	0,09
Stearato di magnesio	14,0	0,87
Totale (strato a liberazione protratta)	700,0	43,74
Peso totale della compressa ricoperta	1635,2	

\*\* Equivalenti a 437,5 mg di amoxicillina sulla base di un titolo del 91,0%.

**Preparazione di compresse a liberazione modificata**

Sono state preparate delle compresse a liberazione modificata a partire da miscele a liberazione immediata e a liberazione lenta, in un processo discontinuo rispettivamente su una scala di 900 e di 700 kg. Per la

Dr. Umberto   
TAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

miscela a liberazione immediata, i contenitori sono stati caricati con cellulosa microcristallina essiccata (1), amossicillina triidrato (2) e (5) (in un rapporto 1:1), una miscela di clavulanato di potassio e cellulosa microcristallina essiccata (1:1) e stearato di magnesio (circa il 50% del totale) (4). I contenuti dei contenitori (1) e (2) sono stati fatti passare attraverso una struttura a rete, macinati in un "Fitzmill" funzionante a 1500 giri al minuto e miscelati con il contenuto del contenitore (3). Il contenuto del contenitore (4) è stato setacciato e macinato e miscelato con la miscela iniziale e poi è stato miscelato con il contenuto del contenitore (5) che era passato attraverso uno stadio preliminare di setacciatura e macinazione. Questo miscuglio è stato poi sottoposto ad una compattazione a rulli con l'utilizzo di un Chilsonator funzionante ad una pressione di 1000 psi ( $703 \text{ kg/cm}^2$ )  $\pm 200$  psi ( $141 \text{ kg/cm}^2$ ) (psi = libbre per pollice quadrato) e il prodotto è stato macinato e setacciato attraverso un setaccio vibrante con setacci da 14 e da 80 maglie per pollice a fornire dei granuli a liberazione immediata. Gli eccipienti rimanenti (birossido di silicio colloidale, strati di magnesio, cellulosa microcristallina essiccata e glicolato sodico di amido essiccato) sono poi stati setacciati e macinati e combinati con una porzione dei granuli a liberazione immediata in un miscelatore,

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscrz. ABBO 8628  
(in proprio e per gli altri)

mescolati e poi combinati con i granuli rimanenti e mescolati a formare la miscela a liberazione immediata.

Per la miscela a liberazione lenta, i contenitori sono stati caricati con cellulosa microcristallina essiccata (circa il 70%) e acido citrico anidro (1), amossicillina sodica (2) e (4) (in un rapporto 1:1), e stearato di magnesio (circa 70%), biossido di silicio colloidale e gomma di xantano (3). Il contenuto dei contenitori (1) e (2) è stato setacciato e macinato in un Fitzmill e poi è stato miscelato con il contenuto del contenitore (3), mescolato e poi il contenuto del contenitore (4) che era stato macinato e setacciato in uno stadio preliminare. Questo miscuglio è stato sottoposto ad una compattazione a rulli su un chilsonator funzionante ad una pressione di 600 psi (42 kg/cm<sup>2</sup>) ± 10 psi (0,7 kg/cm<sup>2</sup>), macinato e setacciato a fornire dei granuli a liberazione lenta. Gli eccipienti rimanenti (stearato di magnesio, cellulosa microcristallina essiccata) sono stati setacciati e combinati con una porzione dei granuli a liberazione lenta, mescolati e poi i granuli a liberazione lenta rimanenti sono stati aggiunti e mescolati a fornire la miscela a liberazione lenta.

Le miscele a liberazione immediata e a liberazione lenta sono poi state pastigliate nella forma di strati separati in una pressa per compresse a due strati

provvista di punzoni delle dimensioni di 0,0406 pollici (10,3 mm) per 0,8730 (22,2 mm) pollici ed aventi una forma a capsula modificata. Per il primo strato (liberazione immediata) non vi è stata precompressione, e la compressione principale è stata effettuata a meno di 10 KN. Per il secondo strato si è avuta una pre-compressione minore di 20 KN, e una compressione principale minore di 60 KN. Le compresse così prodotte avevano un peso totale di 1600 mg  $\pm$  48 mg, una durezza nell'intervallo da 8 a 18 SCU e una friabilità minore dello 0,5%.

Per finire, i nuclei di compressa sono stati rivestiti con un rivestimento pellicolare acquoso in una bacinella di rivestimento da 60 pollici (152 cm) operando su un lotto parziale da 300 kg. La bacinella era provvista di quattro pistole di spruzzatura e ruotava ad una velocità da 3 a 5 giri al minuto. L'aria in ingresso era deumidificata con una temperatura compresa nell'intervallo da 56 a 60°C mentre l'umidità dell'aria di scarico era nell'intervallo da 4 a 12% e la temperatura nel campo da 43 a 50°C. La portata di spruzzatura era da 80 a 120 ml/min pistola di spruzzatura.

**Esempio 3 - Compressa a liberazione lenta (875 mg)****(a) Compressa di amoxicillina sodica**

	<b>mg/compressa</b>	<b>%</b>
Amoxicillina sodica cristallizzato 91%*	961,54	73,96
Cellulosa microcristallina essiccata	273,46	21,04
Stearato di magnesio	13,0	1,00
Gomma di xantano 200 mesh**	52,0	4,00
<b>Totale</b>	<b>1300</b>	<b>100</b>

**(b) Compressa di amoxicillina sodica con acido citrico**

	<b>mg/compressa</b>	<b>%</b>
Amoxicillina sodica cristallizzato 91%*	961,54	66,31
Cellulosa microcristallina essiccata	288,96	19,92
Stearato di magnesio	14,50	1,00
Acido citrico	156	10,75
Gomma di xantano 200 mesh**	29,0	2,00
<b>Totale</b>	<b>1450</b>	<b>100</b>

**(c) Compressa di amoxicillina triidrato**

	<b>mg/compressa</b>	<b>%</b>
Amoxicillina triidrato 86%*	1017,4	78,26
Cellulosa microcristallina essiccata	217,6	16,74
Stearato di magnesio	13,0	1,00
Gomma di xantano 200 mesh**	52,0	4,00
<b>Totale</b>	<b>1300</b>	<b>100</b>

\* regolato in base alla potenza del componente di amoxicillina e corrispondente a 875 mg di amoxicillina,

\*\* Xantural 75

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
 N. Iscriz. Albo C 852B  
 (in proprio e per gli altri)



**Esempio 4 - Compressa a liberazione modificata da 875/62,5**

mg

**Strato a liberazione lenta**

Questo può venire formato utilizzando la metà delle quantità indicate più su per uno strato a liberazione lenta comprendente circa 438 mg di amoxicillina

**Strato a liberazione immediata 1**

Amoxicillina triidrato	507 mg
(equivalenti a amoxicillina acido libero)	(438)
Clavulanato di potassio	71,8
(equivalenti a acido clavulanico)	(62,5)
Cellulosa microcristallina (Avicel PH102)	125
Glicolato sodico di amido (Explotab)	26
Stearato di magnesio	6,5

Lo strato di amoxicillina comprende nominalmente 438/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato.

**Strato a liberazione immediata 2**

Amoxicillina triidrato	507 mg
(equivalenti a amoxicillina acido libero)	(438)
Clavulanato di potassio	71,8
(equivalenti a acido clavulanico)	(62,5)
Cellulosa microcristallina (Avicel PH102)	135
Glicolato sodico di amido (Explotab)	34
Talco	67
Stearato di magnesio	25

Dr. Umberto M. CARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

Silice (Syloid)

17

Lo strato di amoxicillina comprende nominalmente 438/62,5 mg di amoxicillina / clavulanato.

#### **Strati di barriera**

Strati di barriera e metodi per la loro preparazione sono descritti nella pubblicazione brevettuale internazionale WO 95/20946 (SmithKline Beecham).

#### **Preparazione delle compresse**

I principi attivi, le cariche e i diluenti (cellulosa microcristallina), gli agenti di controllo della liberazione (se presenti), i disintegranti (crospovidone, glicolato sodico di amido) e così via vengono miscelati. Vengono aggiunti lubrificanti (talco, Mg-stearato) e biossido di silicio colloidale (Syloid 244), e si continua con la miscelazione per un altro minuto. Il miscuglio completo viene pressato su una pressa pastigliatrice o compattato sotto rulli (stadio di bricchettatura), operazione seguita da riduzione delle dimensioni (Apex, Fitzmill, Frewitt) e passaggio attraverso un setaccio oscillante o un classificatore in base alle dimensioni delle particelle (Kason, Sweco). Se le proprietà di flusso non sono soddisfacenti, lo stadio di bricchettatura viene ripetuto. Miscele pressate separate vengono preparate per gli strati a liberazione immediata e a liberazione lenta e per lo strato di barriera, se presente.

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. Albo 862B  
(in proprio e per gli altri)

In alcuni casi in cui la densità apparente è piuttosto bassa, può essere necessario uno stadio di addensamento (prepastigliatura e setacciatura come nel metodo di bricchettatura) allo scopo di raggiungere il peso nominale di un particolare strato.

I miscugli vengono poi pressati nella forma di strati separati su una pressa pastigliatrice per compresse a strati a formare delle compresse a due strati. Le compresse possono poi venire ricoperte con un rivestimento bianco opaco, per esempio con il prodotto Opadry, Opaspray (Colorcon).

#### **Esempio 5 - Metodi di prova di dissoluzione**

La liberazione di amoxicillina e clavulanato da compresse in fluidi statici è stata misurata utilizzando il metodo <711> Dissolution Test, Apparatus 2, previsto nella USP 23, 1995.

#### **Specifiche sperimentali:**

Temperatura:  $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Ambiente: acqua deionizzata, 900 ml

Velocità delle pale 75 giri al minuto

#### **Metodo**

Aliquote di fluido sono state rimosse per il dosaggio dopo 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min, ogni aliquota venendo simultaneamente sostituita con un volume uguale di fluido per mantenere

Dr. Umberto MARARDINO  
N. Iscriz. A.T. 862B  
(in proprio e per gli altri)

costante il volume. La quantità di sostanza farmaceutica è stata determinata mediante spettrometria UV a 272 nm. Il profilo di dissoluzione risultante per le compresse degli esempi 1 e 2 è mostrato in Figura 2.

#### **Valutazione farmacocinetica in vivo delle formulazioni**

La biodisponibilità dei dosaggi secondo la presente invenzione è stata valutata in due studi su volontari umani, studio A e studio B. Questi erano studi di crossover randomizzati aperti su volontari sani. Ogni dosaggio è stato somministrato con l'ausilio approssimativamente di 200 ml di acqua all'inizio di una leggera colazione e dopo una notte di digiuno. Sono stati raccolti campioni di sangue in provette contenenti EDTA ai momenti nominali prima della somministrazione e 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 e 12 ore dopo l'inizio della somministrazione per il dosaggio dei livelli plasmatici di amoxicillina e clavulanato. I campioni sono stati raffreddati in un bagno di ghiaccio in attesa del trattamento ulteriore. Il plasma è stato separato mediante centrifugazione refrigerata a 4°C e trasferito in contenitori dei campioni in polipropilene opportunamente etichettati e conservato allo stato congelato a approssimativamente -70°C fino al momento della reticolazione.

I campioni sono stati sottoposti al dosaggio

Dr. Umberto LOMBARDINO  
N. Iscriz. MI/DO 862B  
(in proprio e per gli altri)

dell'amoxicillina con l'utilizzo di un metodo basato sulla precipitazione delle proteine con acetonitrile. L'amoxicillina è stata estratta da plasma umano (50  $\mu$ L) mediante la precipitazione delle proteine con l'utilizzo di acetonitrile contenente lo standard interno ed è stata quantificata mediante LC/MS/MS. Specificamente, plasma umano (50  $\mu$ L) è stato pipettato in una provetta di Eppendorf da 1,5 ml, operazione seguita dall'aggiunta di acetonitrile contenente lo standard interno ( $[^{13}\text{C}_6]$ -amoxicillina, 200  $\mu$ L). La provetta è stata tappata, miscelata al vortex e sbattuta per approssimativamente 15 minuti. Dopo la centrifugazione del campione (approssimativamente 11.000 x g, per 15 minuti), il surnatante è stato trasferito in un flacone rastremato di autocampionatore da 1,1 ml silanizzato contenente 200  $\mu$ L di una soluzione di 5 mM di acetato d'ammonio. Un'aliquota di estratto è stata iniettata sul sistema HPLC/MS/MS per l'analisi. Lo spettrometro di massa è stato fatto funzionare nella modalità a ioni positivi con l'impiego di un'interfaccia Turbo IonSpray. È stato utilizzato il monitoraggio di reazioni multiple (MRM) per rilevare i componenti amoxicillina e  $[^{13}\text{C}_6]$ -amoxicillina. La procedura MRM implica (1) selezione in base alla massa di uno ione caratteristico del farmaco richiesto o dello standard interno nel primo analizzatore di massa a

Dr. Umberto BAMBARDINO  
N. Iscriz. N.B.D. 662B  
(in proprio e per gli altri)

quadrupolo (2) frammentazione dello ione selezionato nella cella di collisione dello strumento (3) rivelazione di uno ione frammento che è caratteristico del composto che interessa. La quantificazione viene eseguita mediante confronto delle aree dei picchi cromatografici del farmaco rispetto all'area dello standard interno. Si sono osservate risposte lineari nei rapporti delle aree dei picchi di analita / standard interno per concentrazioni di analiti variabili in un intervallo da 0,05 µg/ml (limite inferiore di quantificazione - lower limit of quantification; LLQ) a 10 µg/ml (limite superiore di quantificazione - upper limit of quantification: ULQ).

I campioni sono stati sottoposti al dosaggio del clavulanato con l'utilizzo di un metodo basato sulla precipitazione delle proteine con acetonitrile. Il clavulanato è stato estratto dal plasma umano mediante liquido / liquido con l'utilizzo di standard interno ed è stato quantificato mediante LC/MS/MS. Specificamente, plasma umano (50 µL) è stato pipettato in una provetta di Eppendorf da 1,5 ml seguito da acetato d'ammonio 0,2 mM (200 µL) prima dell'aggiunta di acetonitrile contenente lo standard interno (acido 6-amminopenicillanico, 400 µL). La provetta è stata tappata, miscelata al vortex e sbattuta approssimativamente per 20 minuti. Dopo la centrifugazione del campione (approssimativamente 14.500 x g, per 15

Dr. Umberto BARDINO  
N. Iscriz. A. 862B  
(in proprio e per gli altri)

minuti), il surnatante è stato trasferito in una provetta di Eppendorf pulita ed è stato aggiunto diclorometano. Dopo una miscelazione e centrifugazione ulteriori (approssimativamente 14.500 x g per 10 minuti) il surnatante (non più di 150 µL) è stato trasferito in un flacone rastremato di autocampionatore da 1,1 ml e lasciato non tappato per almeno 20 minuti per consentire le eventuali tracce di diclorometano di evaporare. Un'aliquota dell'estratto è stata iniettata sul sistema HPLC/MS/MS per l'analisi. Lo spettrometro di massa è stato fatto funzionare nella modalità a ioni positivi con l'impiego di un'interfaccia Turbo IonSpray. È stato utilizzato il monitoraggio di reazioni multiple (MRM) per rilevare i componenti clavulanato e acido 6-amminopenicillanico. La procedura MRM implica (1) selezione in base alla massa di uno ione caratteristico del farmaco richiesto o dello standard interno nel primo analizzatore di massa a quadrupolo (2) frammentazione dello ione selezionato nella cella di collisione dello strumento (3) rivelazione di uno ione frammento che è caratteristico del composto che interessa. La quantificazione viene eseguita mediante confronto delle aree dei picchi cromatografici del farmaco rispetto all'area dello standard interno. Si sono osservate risposte lineari nei rapporti delle aree dei picchi di analita / standard interno per concentrazioni di analiti

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 362B  
(in proprio e per gli altri)

variabili in un intervallo da 0,05 µg/ml (limite inferiore di quantificazione - lower limit of quantification; LLQ) a 10 µg/ml (limite superiore di quantificazione - upper limit of quantification: ULQ).

Campioni di QC sono stati analizzati per ogni partita di campioni contro standard di taratura preparati separatamente. I risultati dei campioni di QC sono stati utilizzati per valutare le prestazioni giorno per giorno del saggio.

I dati di concentrazione plasmatica contro tempo per ogni soggetto in ogni regime sono stati analizzati mediante metodi non compartmentali con l'utilizzo del programma di analisi farmacocinetica non compartmentale WinNonlin Professional Versione 1.5. Tutti i calcoli sono stati basati sui tempi di campionamento effettivi. I parametri farmacocinetici determinati includono la concentrazione plasmatica osservata massima (C<sub>max</sub>) e il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T<sub>max</sub>). La costante apparente della velocità di eliminazione terminale (l<sub>z</sub>) è stata derivata dalla fase di assestamento log-lineare della curva di concentrazione contro tempo con l'utilizzo di una regressione lineare secondo il metodo dei minimi quadrati, con ispezione visiva dei dati per determinare il numero appropriato di punti per il calcolo di l<sub>z</sub>. Il tempo

apparente di dimezzamento di eliminazione terminale ( $T_{1/2}$ ) è stato calcolato come  $\ln(2)/l_z$ .

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica contro il tempo dal momento zero all'ultima concentrazione plasmatica quantificabile [ $AUC(0-t)$ ] è stata determinata con l'utilizzo della regola trapezoidale lineare per ogni trapezoide incrementale e della regola trapezoidale logaritmica per ogni trapezoide decrementale [Chiou WL., J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, 6, 539-547].

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica contro tempo extrapolata all'infinito [ $AUC(0-\infty)$ ] è stata calcolata come somma di  $AUC(0-t)$  e  $C(t)/l_z$ , dove  $C(t)$  era la concentrazione prevista in base all'analisi di regressione logaritmo-lineare all'ultimo momento misurabile.

Il tempo al di sopra della concentrazione inibitrice minima nel plasma ( $T > MIC$ ) è stato calcolato manualmente mediante interpolazione grafica, dove la concentrazione inibitrice minima nel plasma è stata definita come 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  per l'amoxicillina.

I profili di concentrazione media contro tempo per l'amoxicillina e per il clavulanato sono stati derivati a ciascun momento nominale di campionamento per ogni formulazione. In casi nei quali non era quantificabile un valore successivo alla somministrazione, è stato

assegnato un valore pari a 1/2 dello LLQ (0,050 µg/ml) per determinare il valore medio. Nel caso in cui il valore medio calcolato fosse minore di LLQ o fosse basato su valori maggiori di 50% NQ, per tale tempo di campionamento è stato assegnato un valore di NQ.

La Cmax trasformata in forma log<sub>e</sub> e il T>MIC non trasformato per ciascuna delle formulazioni sono stati analizzati con l'utilizzo dell'analisi di covarianza (ANCOVA) interpolando un singolo termine per la formulazione e interpolando i dati che sono stati ottenuti dalla formulazione di riferimento come covariato. Gli intervalli di confidenza al 9% per le medie di ogni formulazione sono stati costruiti utilizzando la varianza residua derivata dal modello. Per Cmax, le stime degli intervalli di confidenza sulla scala logaritmica sono poi state ritrasformate ad ottenere gli intervalli di confidenza al 95% della media geometrica. Questi risultati sono stati presentati graficamente.

Le ipotesi che stanno alla base delle analisi sono state valutate mediante esame di tracciati residui. L'omogeneità della varianza è stata valutata riportando nel tracciato i residui sottoposti al criterio di student contro i valori previsti dal modello, mentre la normalità è stata valutata utilizzando tracciati di probabilità normali. E' stata dedicata una particolare attenzione a

Dr. Umberto VAMBARDINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

qualsiasi valore fuori limite osservato con la formulazione di riferimento.

### Studio A

Nel primo studio sono stati confrontati tre dosaggi a liberazione modificata di 1750/125 mg (formulazioni da I a III) e un quarto dosaggio a liberazione modificata di 1500/125 mg (formulazione IV) contro un dosaggio a liberazione immediata di 1750/125 mg (formulazione V), come segue:

(a) un dosaggio di 1750/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da una combinazione di una compressa a liberazione modificata comprendente 875/125 mg di amoxicillina triidrato / clavulanato e 4% di gomma di xantano e una compressa a liberazione immediata comprendente 875 mg di amoxicillina triidrato (formulazione I);

(b) un dosaggio di 1750/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da una combinazione di una compressa a liberazione modificata comprendente 875/125 mg di amoxicillina sodica cristallizzata/clavulanato e 4% di gomma di xantano e una compressa a liberazione immediata comprendente 875 mg di amoxicillina triidrato (formulazione II);

(c) un dosaggio di 1750/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da una combinazione di una

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. A. 862B  
(in proprio e per gli altri)

compressa a liberazione modificata comprendente 875/125 mg di amoxicillina sodica cristallizzata/clavulanato, acido citrico (156 mg) e 2% di gomma di xantano e una compressa a liberazione immediata comprendente 875 mg di amoxicillina triidrato (formulazione III);

(d) un dosaggio di 1500/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio (composto da una compressa a liberazione modificata comprendente 500/125 mg di amoxicillina sodica cristallizzata / clavulanato di potassio e due compresse a liberazione immediata comprendenti 500 mg di amoxicillina triidrato (Amoxyl, SmithKline Beecham) (formulazione IV); e

(e) un dosaggio di 1750/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da una combinazione di una compressa a liberazione immediata comprendente 875/125 mg di amoxicillina triidrato / clavulanato (Augmentin, SmithKline Beecham) e una compressa a liberazione immediata comprendente 875 mg di amoxicillina triidrato (Amoxyl SmithKline Beecham) (formulazione V).

## Risultati

Formulazione	n	C <sub>max</sub> <sup>1</sup>	T>MIC <sup>1,2</sup>	AUC <sup>1,3</sup>
I	8	12,75 (4,96)	4,5 (1,8)	47,83
II	8	18,56 (4,72)	4,4 (1,0)	57,46
III	8	13,03 (2,34)	5,73 (2,54)	54,93
IV	8	17,33 (4,66)	4,8 (0,9)	56,71
V	40	20,21 (6,09)	4,2 (0,9)	56,33

( ) deviazione standard

<sup>1</sup> valore medio aritmetico

<sup>2</sup> T>MIC è il tempo (h) al di sopra di una concentrazione di amoxicillina pari a 4 µg/ml

<sup>3</sup> Area sotto la curva (da 0 a 12 h, µg.h/ml)

Il profilo farmacocinetico è mostrato in Figura

3.

## Studio B

Nel secondo studio sono stati esaminati due diversi dosaggi a liberazione modificata di 2000/125 mg (formulazioni VI e VII) contro un dosaggio a liberazione immediata di 2000/125 mg (formulazione VIII) come segue:

(a) un dosaggio di 2000/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da due compresse a doppio strato secondo l'esempio 1 (formulazione VI);

(b) un dosaggio di 2000/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da due compresse a doppio strato secondo l'esempio 2 (formulazione VII);

(c) un dosaggio di 2000/125 mg di amoxicillina / clavulanato di potassio composto da una combinazione di tre compresse comprendenti ciascuna 500 mg di amoxicillina (Amoxyl, SmithKline Beecham) e una compressa comprendente 500 mg di amoxicillina e 125 mg di clavulanato di potassio (Augmentin, SmithKline Beecham) (formulazione VIII).

### Risultati

Formulazione	N	C <sub>max</sub> <sup>1</sup>	T>MIC <sup>1,2</sup>	T>MIC <sup>1,3</sup>	AUC <sup>1,4</sup>
VI	7	17,41 (1,93)	6,0 (1,3)	4,8 (1,2)	74,9
VII	8	17,46 (6,02)	5,9 (1,3)	4,0 (1,3)	71,5
VIII	12	23,75 (5,73)	4,9 (1,1)	3,5 (1,0)	69,2

(1) deviazione standard

<sup>1</sup> valore medio aritmetico

<sup>2</sup> T>MIC è il tempo (h) al di sopra di una concentrazione di amoxicillina pari a 4 µg/ml

<sup>3</sup> T>MIC è il tempo (h) al di sopra di una concentrazione di amoxicillina pari a 8 µg/ml

<sup>4</sup> Area sotto la curva (da 0 a 12 h, µg.h/ml)

Il confronto dei valori di AUC per le formulazioni VI e VII (compresse a due strati) contro VIII (compresse a liberazione immediata) mostra che l'assorbimento del componente amoxicillinico non è stato compromesso mediante il fatto di formulare una parte di questo in uno strato a liberazione lenta. Questo significa che non vi è amoxicillina extra non assorbita che può

Dr. Umberto SABBARDINO  
N. Iscriz. AL 75662B  
(in proprio e per gli altri)

altrimenti provocare problemi più avanti nel tratto gastro-intestinale, per esempio a causa di una mancanza di assorbimento e della distruzione di batteri simbiotici.

Si è anche trovato che per la formulazione VI vi era una minore variabilità intersoggetto nelle concentrazioni plasmatiche di amoxicillina che per la formulazione VII. Queste formulazioni erano uguali salvo il fatto che la formulazione VI comprendeva anche gomma di xantano (2%) nello strato a liberazione lenta.

Il profilo farmacocinetico per la concentrazione plasmatica di amoxicillina è mostrato in Figura 4 (in cui A è la formulazione VI, B è la formulazione VII, D è la formulazione VIII).

Il profilo farmacocinetico per il componente di clavulanato era sostanzialmente uguale per le compresse a due strati e per le compresse a liberazione immediata, il che mostra che la sua biodisponibilità non veniva compromessa dal fatto di incorporarlo nello strato a liberazione immediata di una compressa a doppio strato.

La presente invenzione si estende anche a formulazioni che sono bioequivalenti alle compresse delle formulazioni VI e VII sia in termini di velocità che di grado di assorbimento, per esempio come definito dalla US Food and Drug Administration e discusso nel cosiddetto "Orange Book" libro arancio) (Approved Drug Products with

Dr. Umberto SARTORINO  
N. Iscriz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 19<sup>th</sup> edizione, 1999).

**Dati di riferimento**

La compressa esistente di Augmentin 875/125 mg presenta un valore di  $C_{max}$  pari a  $11,6 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52<sup>th</sup> edizione, 1998, 2802). Il tempo al di sopra della MIC era circa il 40% dell'intervallo di somministrazione su 12 ore per una MIC di 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  e circa il 30% per una MIC di 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (dati della SmithKline Beecham).

**RIVENDICAZIONI**

1. Formulazione farmaceutica a liberazione modificata comprendente amoxicillina e clavulanato di potassio in un rapporto da 2:1 a 20:1 in cui tutto il clavulanato di potassio e una prima parte dell'amoxicillina sono formulati con eccipienti farmaceuticamente accettabili che consentono liberazione immediata del clavulanato di potassio e della prima parte di amoxicillina a formare una fase a liberazione immediata, e comprendente per di più una seconda parte di amoxicillina formulata con eccipienti farmaceuticamente accettabili che consentono la liberazione lenta della seconda parte di amoxicillina a formare una fase a liberazione lenta.

2. Formulazione farmaceutica come rivendicata nella rivendicazione 1 nella quale il rapporto tra amoxicillina e clavulanato di potassio è da 14:1 a 16:1.

3. Formulazione farmaceutica come rivendicata nella rivendicazione 1 o 2 nella quale il rapporto dell'amoxicillina nella fase a liberazione immediata e nella fase a liberazione lenta è da 3:1 a 1:3.

4. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 3 comprendente un dosaggio unitario compreso nell'intervallo da 700 a 1300 mg o da 1400 a 2600 mg di amoxicillina e una quantità

Dr. Umberto LAMBARDINO  
N. Iscriz. 0380 862B  
(in proprio e per gli altri)

corrispondente di clavulanato di potassio.

5. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 4 in cui il dosaggio unitario è: 1000, 875 o 750 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio; oppure 2000, 1750 o 1500 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 125 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio; in un rapporto nominale di circa 16:1, 14:1 o 12:1, rispettivamente, in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

6. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 5 che è una compressa e che comprende 1000 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale pari a circa 16:1, in cui la fase a liberazione immediata comprende circa 563 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e circa 62,5 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio e la fase a liberazione lenta comprende circa 438 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina.

7. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 6 nella quale l'amoxicillina della fase a liberazione lenta è costituita sostanzialmente da amoxicillina sodica cristallizzata.

8. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 7 che è una compressa a strati e in cui le fasi a liberazione immediata

Dr. Umberto   
AMBARDINO  
N. Iscrz. ALBO 862B  
(in proprio e per gli altri)

e a liberazione lenta sono previste come strati separati della compressa a strati.

9. Compressa a strati come rivendicata nella rivendicazione 8 nella quale lo strato a liberazione lenta comprende un eccipiente di ritardo della liberazione che è scelto tra polimeri sensibili al pH; un polimero di ritardo della liberazione che ha un elevato grado di rigonfiamento in contatto con acqua o con ambienti acquosi; un materiale polimerico che forma un gel al contatto con acqua o con ambienti acquosi; e un materiale polimerico che ha caratteristiche sia di rigonfiamento che di gelificazione in contatto con acqua o con ambienti acquosi, o una loro miscela.

10. Compressa a strati come rivendicata nella rivendicazione 9 nella quale il polimero gelificabile di ritardo della liberazione è scelto tra metilcellulosa, carbossimetilcellulosa, idrossipropilmethylcellulosa di basso peso molecolare, alcoli polivinilici di basso peso molecolare, poliossietilenglicol, e polivinilpirrolidone non reticolato, o gomma di xantano.

11. Compressa a strati come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 8 a 10 nella quale lo strato a liberazione lenta comprende dal 70 all'80% di amossicillina, dall'1 al 25% di gomma di xantano, dal 10 al 20% di cariche / ausiliari di compressione, e quantità

convenzionali di lubrificanti.

12. Compressa a strati come rivendicata nella rivendicazione 8 nella quale la fase a liberazione lenta comprende amoxicillina sodica, e in cui lo strato a liberazione lenta comprende un eccipiente di ritardo della liberazione che è un acido organico farmaceuticamente accettabile presente in un rapporto in moli da 100:1 a 1:10 (sale di amoxicillina su acido organico).

13. Compressa a strati come rivendicata nella rivendicazione 12 nella quale l'acido farmaceuticamente accettabile è acido citrico presente in un rapporto in moli di circa da 50:1 a 1:2.

14. Compressa a strati come rivendicata nella rivendicazione 12 o 13 nella quale è ulteriormente compreso un polimero gelificabile di ritardo della liberazione che è gomma di xantano.

15. Compressa a strati come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 12 a 14 comprendente 1000 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio e che comprende, nello strato a liberazione lenta, circa 438 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina sodica cristallizzata, circa 78 mg  $\pm 10\%$  di acido citrico e facoltativamente circa il 2 % in peso di gomma di xantano.

16. Formulazione farmaceutica a liberazione modificata come rivendicata nella rivendicazione 1 nella

quale la fase a liberazione immediata è formata da granuli a liberazione immediata che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio o da granuli a liberazione immediata che comprendono amoxicillina e clavulanato di potassio e ulteriori granuli a liberazione immediata che comprendono amoxicillina e la fase a liberazione lenta è formata da granuli a liberazione lenta che comprendono amoxicillina.

17. Formulazione farmaceutica a liberazione immediata comprendente da 950 a 1300 o da 1900 a 2600 mg di amoxicillina e una quantità di clavulanato di potassio tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato di potassio sia da 14:1 a 20:1, in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

18. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 17 comprendente 1000 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 62,5 mg  $\pm 5\%$  di acido clavulanico in forma potassica in un rapporto nominale pari a circa 16:1.

19. Formulazione farmaceutica come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 17 che è:

(a) un sacchetto a dose singola comprendente 2000, 2250 o 2500 mg  $\pm 5\%$  di amoxicillina e 125 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale pari a circa 16:1, 18:1 o 20:1, rispettivamente, o le loro

corrispondenti quantità dimezzate; o

(b) una compressa disperdibile o una compressa masticabile che può essere effervescente e/o masticabile comprendente 2000, 2250 o 2500 mg di amossicillina e 125 mg  $\pm 5\%$  di clavulanato di potassio, in un rapporto nominale pari a circa 16:1, 18:1 o 20:1 rispettivamente o le loro corrispondenti quantità dimezzate, in combinazione con una base masticabile e, se effervescente, una coppia effervescente; e

eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

20. Formulazione come rivendicata in una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 19 avente valori di AUC,  $C_{max}$ , e  $t_{max}$  sostanzialmente conformi alla Figura 4 (formulazione VI o VII).

21. Formulazione farmaceutica a liberazione modificata come rivendicata nella rivendicazione 1 comprendente un sale solubile farmaceuticamente accettabile dell'amossicillina in una fase a liberazione lenta e che comprende ulteriormente un eccipiente di ritardo della liberazione che è un acido organico farmaceuticamente accettabile presente in un rapporto in moli da 100:1 a 1:10 (sale di amossicillina su acido organico).

22. Formulazione farmaceutica come rivendicata nella rivendicazione 21 nella quale l'acido organico è un

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscriz. ALDO 862B  
(in proprio e per gli altri)

acido di frutta.

23. Uso di amoxicillina e clavulanato di potassio nella preparazione di un medicamento per il trattamento di infezioni batteriche in esseri umani il quale medicamento fornisce, ad intervalli di circa 12 ore:

(a) da 1900 a 2600 mg di amoxicillina e una quantità di clavulanato di potassio tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato di potassio sia da 2:1 a 20:1; o

(b) da 1400 a 1900 mg di amoxicillina e una quantità di clavulanato di potassio tale che il rapporto in peso di amoxicillina su clavulanato di potassio sia da 2:1 a 14.1, così che il regime di somministrazione fornisca una concentrazione plasmatica media di amoxicillina pari a 4  $\mu$ g/ml per almeno 4,4 ore e una concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) media di amoxicillina pari ad almeno 12  $\mu$ g/ml.

24. Formulazione farmaceutica comprendente amoxicillina e clavulanato di potassio in un rapporto da 1:1 a 30:1 nella quale l'amoxicillina è messa a disposizione nella forma di una miscela di amoxicillina triidrato e amoxicillina sodica in un rapporto da 3:1 a 1:3.

25. Formulazione farmaceutica a liberazione lenta comprendente amoxicillina (come unico principio attivo)

Dr. Umberto ZAMBARDINO  
N. Iscrz. A/000 862B  
(in proprio e per gli altri)

formulata con un eccipiente di ritardo della liberazione che provoca una liberazione lenta dell'amoxicillina dalla formulazione, e escluse compresse che comprendono da 400 a 500 mg di amoxicillina triidrato o una miscela comprendente almeno il 70% di amoxicillina triidrato e fino al 30% di amoxicillina sodica e idrossipropil metilcellululosa.

26. Formulazione farmaceutica come rivendicata nella rivendicazione 25 in cui l'eccipiente di ritardo della liberazione è gomma di xantano.

27. Un corredo completo comprendente una formulazione a liberazione immediata comprendente amoxicillina e clavulanato di potassio, facoltativamente con una formulazione convenzionale (liberazione immediata) comprendente amoxicillina, e una formulazione a liberazione lenta comprendente amoxicillina (e senza clavulanato di potassio).

28. Granuli compattati per l'uso in una formulazione farmaceutica come definita nella rivendicazione 1 o nella rivendicazione 25 i quali granuli comprendono amoxicillina sodica, cellulosa microcristallina e un acido organico o un polimero di ritardo della liberazione o una loro miscela.

**Figure 2 - Dissolution Profile for tablets of Examples 1 and 2**

**Figura 2 - Profilo di dissoluzione per le compresse degli esempi 1 e 2**

% amoxyillin dissolved	% di amoxicillina disciolta
Formulation VI	Formulazione VI
Formulation VII	Formulazione VII
Time (minutes)	Tempo (minuti)

**Figure 3 - Mean Amoxycillin Plasma Profiles for Study A**

**Figura 3 - Profili plasmatici medi di amoxicillina per lo studio A**

Amoxycillin Concentration ( $\mu$ g/mL)	Concentrazione di amoxicillina ( $\mu$ g/ml)
---	--

Cmax Requirement 16 $\mu$ g/mL	Requisito di Cmax 16 $\mu$ g/ml
--------------------------------	---------------------------------

Time After Dose (h)	Tempo dopo la somministrazione della dose (ore)
---------------------	---

**Figure 4 - Mean Amoxycillin Plasma Profiles for Study B**

**Figura 4 - Profili plasmatici medi dell'amoxicillina per lo studio B**

Amoxycillin Conc. ( $\mu$ g/mL)	Concentrazione di amoxicillina ( $\mu$ g/ml)
---------------------------------	--

Cmax Requirement

  
 Dr. Umberto TAMBARDINO  
 N. Iscriz. AB 8528  
 (in proprio e per gli altri)

Requisito di Cmax

Time After Dose (h)

Tempo dopo la somministrazione della dose (ore)

  
**Dr. Umberto TAMBURINO**  
N. Isolz 862B  
(in proprio e per gli altri)

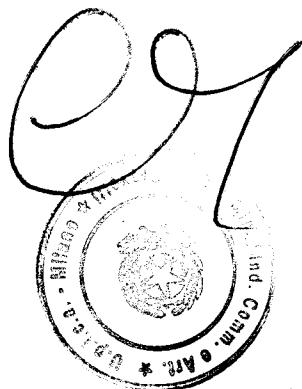


Figure 1

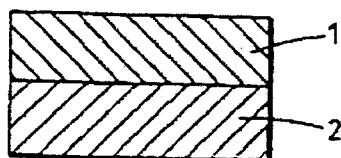


Fig. 1A

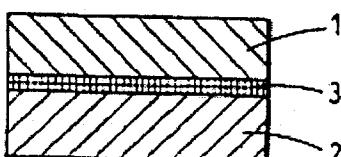


Fig. 1B

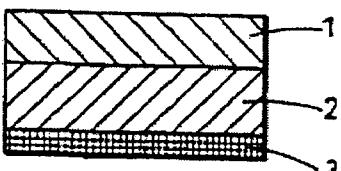


Fig. 1C

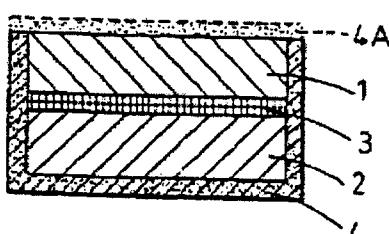


Fig. 1D

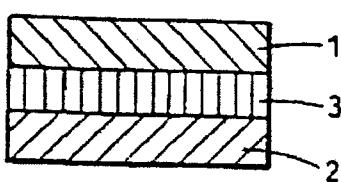
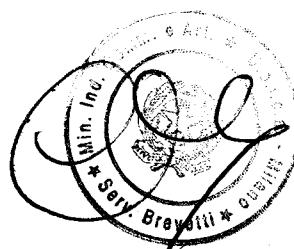
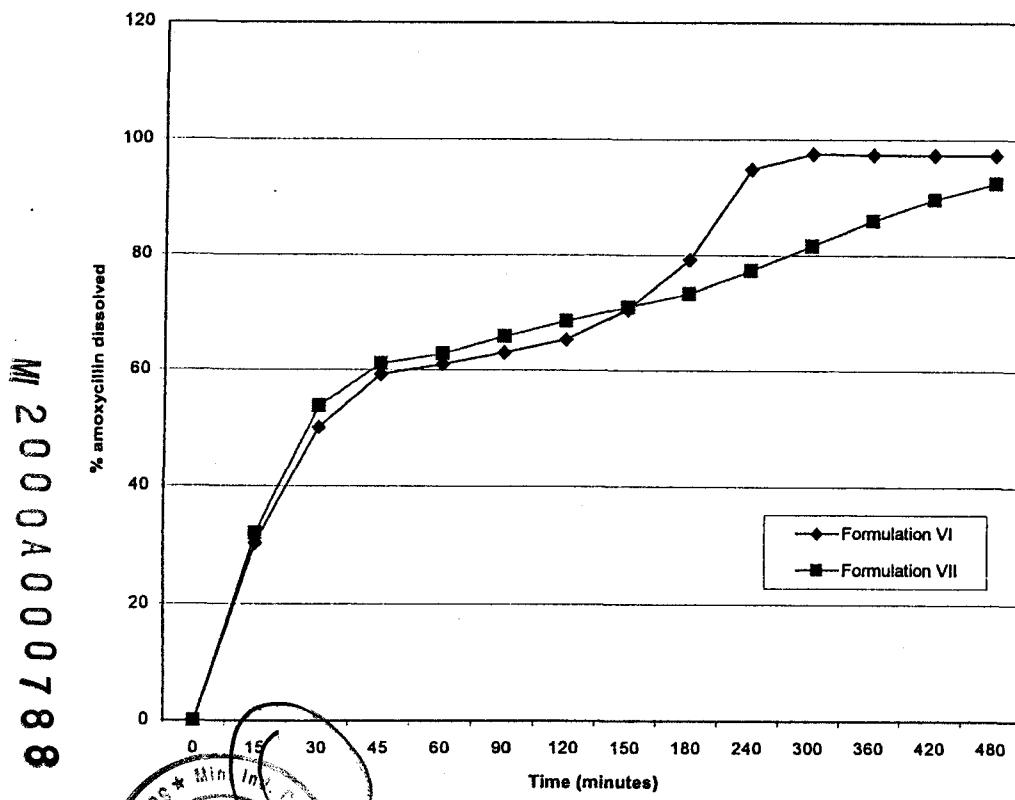


Fig. 1E

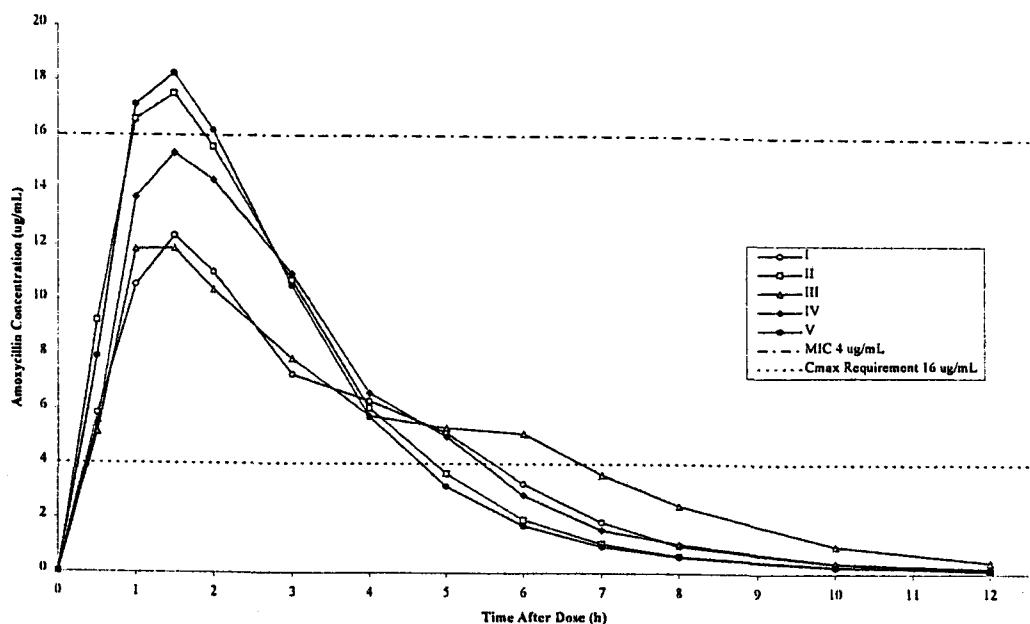


M 2000A000788

Figure 2 – Dissolution Profile for tablets of Examples 1 and 2

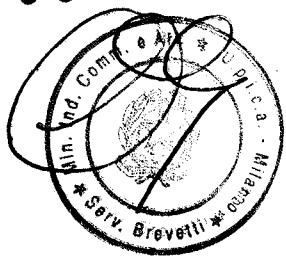


**Figure 3 – Mean Amoxycillin Plasma Profiles for Study A**



5

MI 2000A000788



**Dr. Umberto ZAMBARDINO**  
N. Iscriz. 130 862B  
(in proprio e per gli altri)

Figure 4 – Mean Amoxycillin Plasma Profiles for Study B

