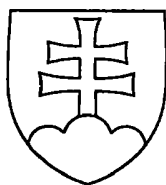


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

534-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷.

A 61K 31/43

A 61K 31/41

(22) Dátum podania: 11.04.2000

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/129 074, 60/150 727,
60/159 813

(32) Dátum priority: 13.04.1999, 25.08.1999, 15.10.1999

(33) Krajina priority: US, US, US

(40) Dátum zverejnenia: 07.11.2000

(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: BEECHAM PHARMACEUTICALS (PTE) LIMITED, Jurong, SG;

(72) Pôvodca vynálezu: Storm Kevin, Bristol, TN, US;
Conley Creighton, Bristol, TN, US;
Roush John, Bristol, TN, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Použitie amoxycilínu a klavulanátu draselného

(57) Anotácia:
Použitie amoxycilínu a klavulanátu draselného na výrobu liečiva na liečenie bakteriálnych infekcií u ľudí, pričom podávanie liečiva poskytuje od 1900 do 2600 mg amoxycilínu a také množstvo klavulanátu draselného, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 2 : 1 do 20 : 1, pri intervaloch podávania asi 12 hodín.

Použitie amoxycilínu a klavulanátu draselného a farmaceutický prípravok s ich ob-
~~sahom~~

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia amoxycilínu a klavulanátu draselného a farmaceutických prípravkov, najmä tabletových prípravkov na liečenie bakteriálnych infekcií.

Doterajší stav techniky

Amoxycilín a klavulanát draselný sú známe β -laktámové antibiotikum a známy β -laktamázový inhibítor. Produkty obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný sa predávajú pod obchodným menom "Augmentin" od SmithKline Beecham. Takéto produkty sú zvlášť účinné na liečenie infekcií prenosných v kolektíve, zvlášť infekcií horného dýchacieho traktu u dospelých a stredného ucha u detí.

Na trhu boli schválené rôzne tabletové prípravky amoxycilínu a klavulanátu draselného, obsahujúce viaceré rôzne hmotnosti a pomery amoxycilínu a klavulanátu draselného, napríklad konvenčné prehltacie tablety obsahujúce 250/125, 500/125, 500/62,5 a 875/125 mg zmesi amoxycilín/kyselina klavulanová (vo forme klavulanátu draselného). Takéto tablety obsahujú amoxycilín a kyselinu klavulanovú v pomere 2:1, 4:1, 8:1 a 7:1. 875/125 mg tablety boli vyvinuté na to, aby poskytli tabletový prípravok, ktorý by sa mohol podávať v dvojitom (dvakrát denne) režime podávania. Je tiež predávaný na trojité (trikrát denne) podávanie v Taliansku a Španielsku. 500/62,5 mg tableta bola tiež vyvinutá na to, aby poskytla tabletový prípravok, ktorý by sa mohol podávať v dvojitom režime podávania, dve takéto tablety sa berú každých 12 hodín, výhodne oproti jedinej 1000/125 mg tablete. 1000/125 mg ako jediná dávka je tiež dostupná vo Francúzsku, ale skôr ako sáčik s jednotlivou dávkou než ako tableta. Typicky schválené režimy používajú jedinou dávku 125 mg klavulanátu draselného.

Okrem toho WO 97/09042 (SmithKline Beecham) opisuje tabletové priprav-

ky obsahujúce amoxycilín a kyselinu klavulanovú v pomere v rozsahu 12:1 až 20:1, výhodne 14:1. Ďalej sa navrhuje, že výhodná dávka 1750/125 mg sa môže poskytnúť ako dve tablety, prvá obsahujúca 875/125 mg amoxycilínu a kyseliny klavulanovej a druhá obsahujúca 875 mg amoxycilínu. 14:1 pomer sa považuje za užitočný na empirické liečenie bakteriálnej infekcie potenciálne spôsobených na liečivo rezistentnými *S pneumoniae* (DRSP). Táto patentová prihláška tiež opisuje pediatrické prípravky obsahujúce amoxycilín a klavulanát v 14:1 pomere určené na podávanie amoxycilínových dávok 90 mg/kg/deň. Údaje potvrdzujú, že takáto dávka môže poskytnúť koncentrácie antibiotika dostatočné na zlikvidovanie DRSP s amoxycilínom +/- kyselinou klavulanovou $MIC \leq 4 \mu\text{g/ml}$ (Bottenfield a spol., *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 963 - 8).

WO 94/16696 (SmithKline Beecham) opisuje všeobecne, že kyselina klavulanová môže neočakávane zvýšiť účinnosť amoxycilínu proti mikroorganizmom, ktoré majú mechanizmus rezistencie, ktorý nie je sprostredkovaný β -laktamázou.

Existujúce predávané tabletové prípravky amoxycilínu a klavulanátu draselného sú konvenčné v tom, že poskytujú bezprostredné uvoľnenie aktívnych zložiek hneď ako tableta dosiahne žalúdok. Bol už tiež určitý záujem o vývoj prípravkov, v ktorých je profile uvoľňovania modifikovaný tak, aby umožnil dlhý interval medzi dávkami, napríklad každých 12 hodín (dvakrát denne, každých 12 hodín), skôr než každých 8 hodín (trikrát denne, každých 8 hodín).

Teda napríklad WO 95/20946 (SmithKline Beecham) opisuje vrstevnaté tablety obsahujúce amoxycilín a voliteľne klavulanát draselný, ktoré majú prvú vrstvu, ktorá je vrstvou bezprostredného uvoľnenia a druhú vrstvu, ktorá je vrstvou pomalého uvoľnenia. Najširší pomer amoxycilínu ku kyseline klavulanovej je 30:1 až 1:1, s výhodným rozsahom 8:1 až 1:1. Amoxycilín je výhodne vo forme trihydrátu amoxycilínu. Poskytnuté príklady takýchto dvojvrstevnatých tabliet majú trihydrát amoxycilínu vo vrstve bezprostredného uvoľnenia a amoxycilín plus klavulanát vo vrstve pomalého uvoľnenia. Multi-vrstevnaté tablety sú opísané viac genericky v WO 94/06416 (Jagotec AG). Ďalšie dvojvrstevnaté tablety obsahujúce kyselinu klavulanovú a amoxycilín sú opísané vo WO 98/05305 (Quadrant Holdings Ltd). V ta-

kýchto tabletách prvá vrstva obsahuje amoxycilín a druhá vrstva obsahuje klavulanát a ako vehikulum trehalózu na stabilizovanie klavulanátovej zložky.

Okrem toho WO 95/28148 (SmithKline Beecham) opisuje tabletové prípravky so zmesou amoxycilín/klavulanát draselný, ktoré majú jadro obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný potiahnuté s činidlom so spomaleným uvoľnením a obkolesené vonkajšou plášťovou vrstvou amoxycilínu a klavulanátu draselného. Činidlo spomaleného uvoľnenia je enterické potiahnutie, takže existuje bezprostredné uvoľnenie obsahu vonkajšieho jadra, po čom nasleduje druhá fáza uvoľnenia z jadra, ktorá je pozdržaná dovtedy, kým jadro dosiahne črevo. Ďalej, WO 96/04908 (SmithKline Beecham) opisuje tabletové prípravky amoxycilín/klavulanát draselný, ktoré obsahujú amoxycilín a klavulanát draselný v matrici na bezprostredné uvoľnenie a granuly s formou oneskoreného uvoľnenia obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný. Takéto granuly sú potiahnuté s enterickým poťahom, takže uvoľnenie je oneskorené dovtedy, kým granuly dosiahnu črevo. WO 96/04908 (SmithKline Beecham) opisuje prípravky so zmesou amoxycilín/klavulanát draselný s oneskoreným alebo trvalým uvoľňovaním tvorené granulami, ktoré majú jadro obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný, obkolesené vrstvou obsahujúcou amoxycilín. WO 94/27557 (SmithKline Beecham) opisuje prípravky s riadeným uvoľňovaním amoxycilínu a kyseliny klavulanovej pripravené použitím hydrofóbného voskového materiálu, ktorý je potom podrobený roztopeniu teplom.

Prípravky s riadeným uvoľnením obsahujúce amoxycilín boli opísané viacerými skupinami. Teda, Arancibia a spol., ((Int. J. of Clin. Pharm., Ther and Tox, 1987, 25, 97 - 100) opisuje farmakokinetické vlastnosti a biologickú dostupnosť prípravkov s riadeným uvoľnením obsahujúcich 500 mg amoxycilínu. Žiadne ďalšie detaily prípravku nie sú uvedené. Prípravok však bol upravený na uvoľnenie 21 až 35 % počas prvých 60 minút, 51 až 66 % počas 4 hodín, 70 až 80 % počas 6 hodín, 81 až 90 % počas 8 hodín a viac než 94 % počas 12 hodín. Zistili však malú, ak vôbec nejakú, koreláciu medzi *in vitro* rýchlosťou rozpustenia a farmakokinetickým správaním v tele. Hilton a spol., (International Journal of Pharmaceutics, 1992, 86, 79 - 88) opísali alternatívne tablety s riadeným uvoľnením, ktoré majú hydrofilnú polymérnu matricu a systém na uvoľnenie plynu určený na to, aby sa poskytol in-

tragastrický vztlak, aby sa zvýšil gastrický retenčný čas. To nevykazuje žiadnu výhodu oproti konvenčným kapsulovým prípravkom, pričom biologická dostupnosť je zmenšená. Naproti tomu Hilton a spol., (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82, 737 - 743) opísali 750 mg tablety s riadeným uvoľnením začleňujúce enterický polymér hydroxypropylmetyl-celulóza-acetát-jantaran. To však nevykazuje žiadnu výhodu oproti konvenčným kapsulám. Biologická dostupnosť bola zvlášť znížená na 64,6 % v porovnaní s kapsulami poskytujúcimi rovnakú dávku. Novšie Hoffman a spol., (Journal of Controlled Release, 1998, 54, 29 - 37 a WO 98/22091) opísali tabletu obsahujúcu 500 mg amoxycilínu v matrici obsahujúcej hydroxypropylmetyl-celulózu, upravenú na uvoľnenie 50 % jej obsahu v prvých troch hodinách a úplné uvoľnenie liečiva pokračuje počas ôsmich hodín. Zistilo sa, že čas nad MIC je významne predĺžený v porovnaní s kapsulovými prípravkami, ale nie dosť pre 12 hodinový interval podávania. Táto diskusia je v kontexte teoretickej MIC 0,2 µg/ml.

Súčasť výzvy pri poskytovaní prípravkov amoxycilínu, v ktorých je uvoľnenie liečiva účinne modifikované (a hotové vysvetlenie nedostatočného úspechu v už uvedených štúdiách), je relatívne úzke okno na absorpciu liečiva v tenkom čreve a relatívne krátky polčas rozpadu liečiva. Ďalej, rýchle vylúčenie amoxycilínu (polčas exkrécie je 1,3 hodiny) sťažuje udržanie sérových hladín, pretože vylúčenie z tela je veľmi rýchle.

V existujúcich tabletových prípravkoch obsahujúcich amoxycilín a klavulanát draselný je amoxycilín prítomný vo forme trihydrátu amoxycilínu, pretože použitie tejto formy poskytuje tablety s väčšou stabilitou pri skladovaní než tablety, v ktorých je amoxycilín prítomný ako amoxycilín sodný (pozri GB 2005538, Beecham Group Ltd). Amoxycilín sodný sa však používa ako amoxycilínová zložka v existujúcich prípravkoch amoxycilínu a klavulanátu draselného upravených na intravenózne podávanie. Používaná forma amoxycilínu sodného je striekaním sušená forma. Okrem toho EP 0131147-A1 (Beecham Group plc) opisuje ďalšiu formu amoxycilínu sodného, takzvaný "kryštalický amoxycilín sodný". Ďalšie spôsoby prípravy solí amoxycilínu, vrátane amoxycilínu sodného, sú opísané v WO 99/62910 (SmithKline Beecham). Amoxycilín sodný je relatívne rozpustný vo vode v porovnaní s trihydrátom amoxycilínu.

Prípravky obsahujúce kyselinu klavulanovú a farmaceuticky prijateľnú organickú kyselinu alebo jej soliam príbuzné deriváty, napríklad citran vápenatý, boli opísané v WO 96/07408 (SmithKline Beecham). U takýchto prípravkoch je predpokladané, že prítomnosť citranu vápenatého by mala pomôcť potlačiť gastrointestinálnu netoleranciu spojenú s orálnym podávaním produktov obsahujúcich klavulanát.

Ďalej, US patent č. 5051262 (Elan Corp) opisuje začlenenie organickej kyseliny do prípravku s modifikovaným uvoľnením určené na to, aby poskytla mikroprostredie, v ktorom lokálne modifikované pH pomáha chrániť aktívnu zložku proti degradácii.

U protiinfekčných činidiel, takých ako amoxycilín/klavulanát draselný, sa treba zaoberať zvýšenou rezistenciou patogenických organizmov, takých ako sú tie, čo sa vyskytujú pri infekciách respiračného traktu, zvlášť *S pneumoniae* rezistentné na liečivo. Zvýšená rezistencia na penicilín *S pneumoniae* (v dôsledku modifikovaných proteínov viažucich penicilín) sa rozvíja po svete a je ovplyvnená klinickými dôsledkami (pozri napríklad Applebaum P C, Ped Inf Dis J, 1996, 15(10), 932 - 9). Tieto na penicilín rezistentné *S pneumoniae* (PRSP) boli tiež nazvané "DRSP", pretože často vykazujú zníženú citlivosť nie len k penicilínu, ale tiež k širšiemu rozsahu antimikrobiálnych tried, vrátane makrolidov, azalidov, beta-laktámov, sulfónamidov a tetracyklínov. Amoxycilín (s klavulanátom alebo bez klavulanátu) spolu s istými novšími chinolónmi, zostali medzi najaktívnejšími orálnymi liečivami proti čoraz rezistentnejším izolátom *S pneumoniae*, na základe aj MIC hladín aj farmakokinetických vlastností týchto látok. Miera rezistencie (a MIC) však postupne vzrastá. Penicilínová rezistencia u *S. pneumoniae* sa môže vyhodnotiť podľa kritérií vyvinutých v National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), takto: citlivé kmene majú MIC $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$, stredná rezistencia je definovaná ako MIC v rozsahu 0,12 až 1,0 $\mu\text{g/ml}$, kým penicilínová rezistencia je definovaná ako MIC $> 2 \mu\text{g/ml}$. Ďalej, sa zistilo, že asi 10 % *pneumococci* teraz má amoxycilínovú MIC 2 $\mu\text{g/ml}$.

Existuje preto potreba poskytnúť nové prípravky so zmesou amoxycilín/klavulanát, ktoré spájajú známy bezpečnostný profil a široké spektrum so zlepšenou aktivitou proti DRSP, vrátane PRSP, s vyššími MIC na empirické liečenie

respiračných infekcií, kde sú pravdepodobnými patogénmi *S pneumoniae*, *H influenzae* a *M catarrhalis*.

Pre β -laktámy, vrátane amoxycilínu, sa zistilo, že čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$) je farmakodynamický parameter najtesnejšie zviazaný s účinnosťou. Pre rôzne β -laktámy sa dosiahla miera bakteriologickej liečby 85 až 100 %, keď sérová koncentrácia presiahne MIC počas viac než asi 40 % intervalu podávania (Craig a Andes, *Ped Inf Dis J*, 1996, 15, 255 - 259). Pre 12 hodinový interval podávania, je to asi 4,8 hodiny.

Ďalší parameter, ktorý môže byť dôležitý, je pomer maximálnej plazmovej koncentrácie (C_{max}) k MIC hodnote, pretože ten môže byť vo vzťahu k schopnosti výberu z hľadiska odolnosti. Príliš nízky pomer môže podporovať rozvoj rezistentných kmeňov. Výhodne, hodnota plazmovej C_{max} je značne nad MIC hodnotou, napríklad najmenej dvakrát, výhodnejšie najmenej trikrát, najvýhodnejšie najmenej štyrikrát MIC hodnota.

Pri klinickej štúdii použitím existujúcej tablety Augmentin 875/125 mg, sa zistilo, že keď sa podávala v 12 hodinových intervaloch, čas nad MIC bol asi 40 % pre MIC 2 $\mu\text{g/ml}$, ale len asi 30 % pre MIC 4 $\mu\text{g/ml}$. Existujúca tableta Augmentin 875/125 mg má C_{max} hodnotu $11,6 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52. vydanie, 1998, 2802).

Na základe predchádzajúcich úvah teda existuje pokračujúca potreba poskytnúť nové režimy podávania pre zmes amoxycilín/klavulanát, ktoré poskytujú optimalizované farmakokinetické profily amoxycilínu, pričom sa nezhorší biologická dostupnosť klavulanátu, takže sa maximalizuje liečba, zvlášť proti rezistentnejším baktériám, pričom je (ďalší) rozvoj rezistencie minimalizovaný. Teraz sa zistilo, že sa to môže dosiahnuť použitím vyšších dávok amoxycilínu, než sa uvažovalo skôr.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie amoxycilínu a klavulanátu draselného pri výrobe liečiva na liečenie bakteriálnych infekcií u ľudí, pričom podávanie lieku posky-

tuje od 1900 do 2600 mg amoxycilínu a také množstvo klavulanátu draselného, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 2:1 do 20:1, pri intervaloch podávania asi 12 hodín

Výhodne dávkový režim poskytuje strednú plazmovú koncentráciu amoxycilínu 4 µg/ml počas najmenej 4,4 hodiny, výhodne najmenej 4,6 hodiny, výhodnejšie najmenej 4,8 hodiny, najvýhodnejšie počas asi 6 hodín alebo dlhšie.

Výhodnejšie režim podávania poskytuje strednú plazmovú koncentráciu amoxycilínu 8 µg/ml počas najmenej 4,4 hodiny, výhodnejšie najmenej 4,6 hodiny, najvýhodnejšie najmenej 4,8 hodiny.

Výhodne režim podávania poskytne strednú maximálnu plazmovú koncentráciu (C_{max}) amoxycilínu, ktorá je najmenej 8 µg/ml, výhodne najmenej 12 µg/ml, ešte výhodnejšie najmenej 14 µg/ml, najvýhodnejšie najmenej 16 µg/ml.

Výhodne sa stredná plazmová koncentrácia amoxycilínu a stredná maximálna plazmová koncentrácia amoxycilínu meria po orálnom podávaní prípravku obsahujúceho amoxycilín na začiatok ľahkého jedla.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje použitie takého terapeuticky účinného množstva amoxycilínu a klavulanátu draselného, že množstvo amoxycilínu je v rozsahu 1400 až 1900 mg, výhodne 1500 až 1900 mg, a množstvo klavulanátu draselného je také, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu je od 2:1 do 14:1, výhodne 7:1 až 14:1, výhodnejšie 12:1 až 14:1, pri intervaloch asi 12 hodín, takže režim podávania poskytuje strednú plazmovú koncentráciu amoxycilínu 4 µg/ml počas najmenej 4,4 hodiny, výhodne najmenej 4,6 hodiny, výhodnejšie najmenej 4,8 hodiny, najvýhodnejšie počas asi 6 hodín alebo dlhšie; výhodnejšie je stredná plazmová koncentrácia amoxycilínu 8 µg/ml počas najmenej 4,4 hodiny, výhodnejšie najmenej 4,6 hodiny, najvýhodnejšie najmenej 4,8 hodiny, a stredná maximálna plazmová koncentrácia (C_{max}) amoxycilínu, ktorá je najmenej 8 µg/ml, výhodne najmenej 12 µg/ml, ešte výhodnejšie najmenej 14 µg/ml, najvýhodnejšie najmenej 16 µg/ml, na liečenie bakteriálnych infekcií u ľudí.

Bakteriálne infekcie prístupné tomuto vynálezu zahŕňujú infekcie spôsobené organizmami *S pneumoniae* (vrátane na liečivo rezistentných *S pneumoniae*

(DRSP), napríklad na penicilín rezistentné *S pneumoniae* (PRSP)), a/alebo β -laktámázu produkujúce respiračné patogény, najmä *H influenzae* a *M catarrhalis*, ako napríklad infekcie respiračného traktu, vrátane v kolektíve získanej pneumónie (CAP), akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy (AECB) a akútnej bakteriálnej sinusitídy (ABS), kde vyššie body prerušenia dosiahnuteľné pomocou zlepšeného farmakokinetického profilu budú zvlášť výhodné v porovnaní s existujúcimi antibakteriálnymi činidlami. Väčšina ambulantných pacientov s respiračnými infekciami sú infikovaní buď *S pneumoniae* a/alebo β -laktámázu produkujúcimi baktériami a sú liečení empiricky, takže existuje pokračujúca potreba spôsobu liečenia, ako je napríklad tento vynález, ktorý poskytuje spektrum aktivity, ktoré pokrýva všetky takéto patogény. Trvanie terapie bude všeobecne medzi 7 a 14 dňami, typicky bude 7 dní pre také indikácie ako sú napríklad akútne exacerbácie chronickej bronchitídy, ale 10 dní pre akútnu bakteriálnu sinusitídu. Typicky sú režimy podávania upravené skôr pre dospelých pacientov, než pre pediatrických pacientov.

Pojem "amoxycilín" sa používa genericky na označenie amoxycilínu alebo jeho alkalickej soli, zvlášť trihydrátu amoxycilínu a (kryštalizovaného) amoxycilínu sodného bez rozlišovania a ak to nie je označené inak.

Ak to nie je označené inak, hmotnosti amoxycilínu a klavulanátu (draselného) sa vzťahujú na ekvivalentnú hmotnosť zodpovedajúcich voľných kyselín. Okrem toho si treba všimnúť, že v praxi hmotnosti amoxycilínu a klavulanátu, ktoré sa majú včleniť do prípravku budú ďalej nastavené v zhode s konvenčnou praxou tak, aby sa zohľadnila sila amoxycilínu a klavulanátu.

V prvom uskutočnení dávka amoxycilínu od 1900 do 2600 mg a zodpovedajúce množstvo klavulanátu draselného môže byť dodané z prípravku na bezprostredné uvoľnenie. Podľa toho v ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje použitie takého terapeuticky účinného množstva amoxycilínu a klavulanátu draselného, že množstvo amoxycilínu je v rozsahu 1900 až 2600, výhodne 1950 až 2550 mg, a množstvo klavulanátu draselného je také, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu je od 2:1 do 20:1, výhodne 7:1 až 20:1, výhodnejšie 14:1 až 20:1, pri intervaloch asi 12 hodín, kde sa dávka dodáva z prípravku na bezprostredné uvoľnenie,

na liečenie bakteriálnych infekcií u ľudí.

V tomto dokumente sa pojem "bezprostredné uvoľnenie" používa tak, že sa vzťahuje na uvoľnenie väčšiny obsahu aktívneho materiálu za relatívne krátky čas, napríklad za 1 hodinu, výhodne za 30 minút, po orálnom užití. Príklady takýchto prípravkov na bezprostredné uvoľnenie zahŕňujú konvenčné tablety na prehĺtnutie, dispergovateľné tablety, žuvacie tablety, jednodávkové sáčky a kapsuly.

Reprezentatívne dávky zahŕňujú 2000/125, 2250/125 a 2500/125 mg amoxycilínu a klavulanátu draselného. Výhodná dávka je 2000/125 mg amoxycilínu a klavulanátu draselného.

Dávka prípravku na bezprostredné uvoľnenie sa môže poskytnúť ako jediná tableta, napríklad dispergovateľná tableta, žuvacia tableta, ktorá môže tiež byť šumivá a/alebo dispergovateľná, jednodávková kapsula alebo jednodávkový sáček, obsahujúca napríklad 2000, 2250 alebo 2500 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného. Alternatívne sa dávka môže upraviť do početných menších tabliet alebo kapsúl, napríklad 2, 3 alebo 4, z ktorých niektoré môžu byť rovnaké a niektoré z nich môžu obsahovať len amoxycilín a žiaden klavulanát draselný. Reprezentatívne takéto menšie tablety zahŕňujú tablety na prehĺtnutie, dispergovateľné tablety a žuvacie tablety, ktoré môžu tiež byť šumivé a/alebo dispergovateľné. Teda napríklad dávka 2000 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného sa môže poskytnúť kombináciou troch tabliet obsahujúcich 500 mg amoxycilínu a jednej tablety obsahujúcej 500 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného. Alternatívne sa takáto dávka môže poskytnúť ako dve tablety obsahujúce 1000/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný. Okrem toho dávka 2250 mg amoxycilín a 125 mg klavulanát draselný sa môže poskytnúť kombináciou štyroch tabliet obsahujúcich 500 mg amoxycilínu a jednej tablety obsahujúcej 250 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného alebo dve tablety obsahujúce 875 mg amoxycilínu a jedna tableta obsahujúca 500 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného. Ďalej dávka 2500 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného sa môže poskytnúť kombináciou štyroch tabliet obsahujúcich 500 mg amoxycilínu a jednej tablety obsahujúcej 500 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného. Tablety obsahujúce 500 a 875 mg amoxycilínu a 250/125, 500/125 a 875/125 mg zmesi amoxyci-

lín/klavulanát draselný sú už komerčne dostupné.

Možno si všimnúť, že tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce 1000/62,5 mg sú nové. Podľa ďalšieho aspektu tento vynález poskytuje farmaceutické tabletové prípravky na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce 1000 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi. Tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce 1000/62,5 mg sa môžu ľahko pripraviť upravením zmesí skôr opísaných pre 875/125 a 1000/125 mg tablety (pozri napríklad WO 95/28927 a WO 98/35672, SmithKline Beecham).

Možno si tiež všimnúť, že jednodávkové sáčky na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce 2000/125 mg, 2250/125 mg alebo 2500/125 mg, alebo zodpovedajúce polovičné množstvá, sú nové. Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok na bezprostredné uvoľnenie vo forme jednodávkového sáčka obsahujúceho 2000, 2250 alebo 2500 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 125 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 18:1 alebo 20:1, alebo zodpovedajúce polovičné množstvá, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi. Takéto sáčky sa môžu ľahko pripraviť upravením zmesí skôr opísaných sáčikov 875/125 a 1000/125 mg (pozri napríklad WO 92/19277 a WO 98/35672, SmithKline Beecham).

Možno si ďalej všimnúť, že žuvacie tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce 2000, 2250 alebo 2500/125 mg sú nové. Podľa toho vynález ďalej poskytuje farmaceutický prípravok na bezprostredné uvoľnenie vo forme žuvacej, voliteľne šumivej, tablety obsahujúcej 2000, 2250 alebo 2500 mg amoxycilínu a 125 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 18:1 alebo 20:1, alebo zodpovedajúce polovičné množstvá, v spojení s žuvacím základom a, ak je šumivý, so šumivým párom, a ďalšími farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi. Takéto žuvacie tablety sa môžu ľahko pripraviť upravením zmesí skôr opísaných pre žuvacie tablety obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný (pozri napríklad EP-A-0396335, Beecham Group a WO 98/35672, SmithKline Beecham).

V druhom uskutočnení sa dávka amoxycilínu od 1900 do 2600 mg a zodpovedajúce množstvá klavulanátu draselného môže dodávať ako prípravok na mo-

difikované uvoľnenie. Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje spôsob liečenia bakteriálnych infekcií u ľudí, ktorý zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva amoxycilínu a klavulanátu draselného, ako napríklad množstvo amoxycilínu v rozsahu 1900 až 2600 mg, výhodne 1950 až 2550 mg, a klavulanát draselný je prítomný v pomerne spočítanom množstve, ako napríklad hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselného je od 2:1 až 20:1, výhodne 7:1 až 20:1, výhodnejšie 14:1 až 20:1, pri intervaloch asi 12 hodín, v ktorých je dávka dodávaná z prípravku na modifikované uvoľnenie.

V treťom uskutočnení sa dávka amoxycilínu od 1400 do 1900 mg a zodpovedajúce množstvo klavulanátu môže dodávať ako prípravok na modifikované uvoľnenie. Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje spôsob liečenia bakteriálnych infekcií u ľudí, ktorý zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva amoxycilínu a klavulanátu draselného, napríklad množstvo amoxycilínu je v rozsahu 1400 až 1900 mg, výhodne 1500 až 1900 mg, a klavulanát draselný je prítomný v pomerne vypočítanom množstve, napríklad hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu je od 2:1 do 14:1, výhodne 7:1 až 14:1, výhodnejšie 12:1 až 14:1, pri intervaloch asi 12 hodín, v ktorých je dávka dodávaná z prípravku na modifikované uvoľnenie.

V tomto dokumente sa používa pojem "modifikované uvoľnenie" tak, že sa vzťahuje na uvoľnenie liečivej látky z farmaceutického prípravku, ktoré je pomalšie, než z prípravku na bezprostredné uvoľnenie, ako napríklad konvenčné prehltacie tablety alebo kapsuly a môže zahŕňať fázu bezprostredného uvoľnenia a fázu pomalého uvoľnenia. Prípravky na modifikované uvoľnenie sú dobre známe v odbore, pozri napríklad Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. vydanie, 1995, Mack Publishing Co, Pensylvánia, USA.

Výhodne sú prípravky na modifikované uvoľnenie podľa tohto vynálezu upravené tak, že napríklad uvoľnenie amoxycilínu sa uskutočňuje prevládajúco v žalúdku a tenkom čreve, takže absorpcia pomocou miesta špecifickej amoxycilínovej absorpcie v tenkom čreve je maximalizovaná. Výhodne je profil uvoľnenia amoxycilínu vytvorený z príspevku zložky na bezprostredné uvoľnenie, ktorý je potom doplnený a predĺžený pomocou pokračujúceho príspevku od zložky pomalého uvoľ-

nenia. Výhodne sa klavulanát draselný uvoľňuje v podstate bezprostredne z prípravku, keď prípravok dosiahne žalúdok a je odtiaľ absorbovaný, čím sa minimalizuje riziko degradácie počas predĺženej expozície v žalúdku. Takéto prípravky sú výhodne upravené tak, že uvoľnenie amoxycilínu a klavulanátu draselného sa prejavuje prevládajúco v 3 hodinách od užitia prípravku.

Typicky bude dávka poskytovať 125 mg klavulanátu draselného, množstvo schválené v existujúcich režimoch, kde sa podávajú menšie množstvá amoxycilínu.

Reprezentatívne dávkovanie s modifikovaným uvoľnením zahŕňa 1500/125, 1750/125 a 2000/125 mg amoxycilínu a klavulanátu draselného. Výhodná dávka je 2000/125 mg amoxycilínu a klavulanátu draselného.

Dávka v prípravku na modifikované uvoľnenie sa môže vhodne poskytnúť ako viaceré tablety na prehltnutie alebo kapsuly, napríklad dve, tri alebo štyri. Z nich niektoré môžu byť rovnaké a niektoré z nich môžu obsahovať len amoxycilín a žiadnen klavulanát draselný. Teda napríklad dávka 2000 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného sa môže poskytnúť pomocou dvoch tabliet, ktoré obsahujú 1000/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, jedna tableta obsahuje 1000 mg amoxycilínu a jedna tableta obsahuje 1000/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, dve tablety, ktoré obsahujú 500 mg amoxycilínu a jedna tableta obsahuje 1000/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný alebo štyri tablety, ktoré obsahujú 500/32,25 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný. Okrem toho dávka 1750 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného sa môže poskytnúť pomocou dvoch tabliet, každá obsahuje 875/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný alebo jedna tableta obsahuje 875 mg amoxycilínu a jedna tableta obsahuje 875/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný. Výhodná tableta zahŕňa 1000/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný.

Dávka v prípravku na modifikované uvoľnenie sa môže tiež poskytnúť ako jediná tableta. Vzhľadom na používané množstvá liečivej látky, by mohla byť výhodne iná než tableta na prehltnutie, napríklad dispergovateľná tableta alebo žuvacia tableta, ktorá môže tiež byť šumivá a/alebo dispergovateľná, alebo dispergovateľná tableta. Samostatná jednotková dávka môže tiež byť vhodne poskytnutá ako sáček jednotlivej dávky. Možno si všimnúť, že dávka sa môže tiež poskytnúť ako

viaceré menšie iné tablety než na prehltnutie alebo sáčky, napríklad 2x 1000/62,5 mg alebo 4x 500/32,25 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný.

Výhodne je v prípravku na modifikované uvoľnenie všetok klavulanát draselný poskytnutý vo fáze bezprostredného uvoľnenia pričom amoxycilín sa poskytuje aj vo fáze bezprostredného uvoľnenia aj vo fáze pomalého uvoľnenia.

Podľa toho v ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok na modifikované uvoľnenie obsahujúci amoxycilín a klavulanát draselný v pomere od 2:1 do 20:1, výhodne 7:1 až 20:1, výhodnejšie 12:1 až 20:1, najvýhodnejšie 14:1 až 16:1, v ktorých všetok klavulanát draselný a prvá časť amoxycilínu sú upravené s farmaceuticky prijateľnými vehikulami, ktoré umožňujú bezprostredné uvoľnenie klavulanátu draselného a prvej časti amoxycilínu, čím sa tvorí fáza bezprostredného uvoľnenia, a ďalšia obsahuje druhú časť amoxycilínu upraveného s farmaceuticky prijateľnými vehikulami, ktoré umožňujú pomalé uvoľnenie druhej časti amoxycilínu, čím sa tvorí fáza pomalého uvoľnenia.

Ako sa používa v tomto dokumente, pojem "pomalé uvoľnenie" zodpovedá postupnému ale stálemu alebo trvalému uvoľneniu obsahu aktívneho materiálu počas relatívne predĺženej doby (v tomto prípade amoxycilínu) po orálnom užití a ktoré začína vtedy, keď prípravok dosiahne žalúdok a začína sa rozkladať/rozpúšťať. Uvoľnenie bude pokračovať počas istej doby a môže pokračovať dovtedy a po tom ako prípravok dosiahne črevo. To môže byť v protiklade s pojmom "oneskorené uvoľnenie", v ktorom uvoľnenie aktívnej látky nezačína bezprostredne vtedy, keď prípravok dosiahne žalúdok, ale je oneskorené počas istej doby, napríklad kým prípravok dosiahne črevo, keď sa zvýšenie pH používa na zadržanie uvoľnenia aktívnej látky prípravku.

Výhodne má prípravok na modifikované uvoľnenie *in vitro* profil rozpúšťania, v ktorom sa 45 až 65 % hmotnostných, výhodne 45 až 55 % hmotnostných obsahu amoxycilínu rozpúšťa počas 30 minút; v ktorom sa ďalej 50 až 75 % hmotnostných, výhodne 55 až 65 % hmotnostných obsahu amoxycilínu rozpúšťa počas 60 minút; v ktorom sa ďalej 55 až 85 % hmotnostných, výhodne 60 až 70 % hmotnostných, obsahu amoxycilínu rozpúšťa počas 120 minút; v ktorom sa ďalej 70 až 95 % hmotnostných, výhodne 75 až 85 % hmotnostných obsahu amoxycilínu roz-

púšťa počas 180 minút; a v ktorom sa ďalej 70 až 100 % hmotnostných, výhodne 75 až 100 % hmotnostných obsahu amoxycilínu rozpúšťa počas 240 minút. Na porovnanie, konvenčné tablety amoxycilínu na bezprostredné uvoľnenie sa rozpúšťajú v podstate úplne počas 30 minút. Profil rozpúšťania sa môže merať v štandardnej skúške rozpúšťania, napríklad <711> Dissolution Test, Apparatus 2, robenej podľa USP 23, 1995, pri $37,0 \pm 0,5$ °C, použitím deionizovanej vody (900 ml) a rýchlosti miešadla 75 ot./min.

Výhodne má prípravok na modifikované uvoľnenie dvojfázový profil *in vivo* vzhľadom na amoxycilín, teda počiatočnú prudkú fázu bezprostredného uvoľnenia na to, aby poskytla prijateľnú C_{max} hodnotu, doplnenú ďalším príspevkom z fázy pomalého uvoľnenia, na predĺženie $T > MIC$ parametra na prijateľnú hodnotu.

Výhodne modifikovaný prípravok poskytuje hodnotu "Plocha pod krivkou" (AUC), ktorá je v podstate podobná, napríklad najmenej na 80 %, výhodne najmenej na 90 %, výhodnejšie asi na 100 %, na hodnotu zodpovedajúcu dávke amoxycilínu, keď sa berie ako konvenčný (bezprostredné uvoľnenie) prípravok, počas rovnakej doby dávkovania, čím sa maximalizuje absorpcia amoxycilínovej zložky zo zložky pomalého uvoľnenia.

Farmakokinetický profil dávky podľa tohto vynálezu sa môže ľahko určiť zo štúdie biologickej dostupnosti jedinou dávkou na ľudských dobrovoľníkoch. Plazmové koncentrácie amoxycilínu sa môžu potom ľahko určiť vo vzorkách krvi odoberanej od pacientov podľa postupov dobre známych a dokumentovaných v tomto odbo-re.

Reprezentatívne prípravky na modifikované uvoľnenie zahŕňujú tablety, vrátane tabliet na prehĺtnutie, dispergovateľných tabliet, žuvacích tabliet, ktoré môžu tiež byť šumivé a/alebo dispergovateľné, kapsúl, granúl alebo sáčikov, typicky tabliet na prehĺtnutie.

Reprezentatívne prípravky na modifikované uvoľnenie, ktoré majú fázy bezprostredného a pomalého uvoľnenia poskytnú jednotkovú dávku v rozsahu 700 až 1300 mg, výhodne 950 až 1300 mg, amoxycilínu, napríklad jednotkové dávky 1000, 875 a 750/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát. Alternatívne a tam kde fyzická veľkosť dávkovej formy nie je problém, sa jednotková dávka môže poskytnúť ako

celková dávka, napríklad sáčik jedinej dávky, žuvacia tableta alebo dispergovateľná tableta môže obsahovať 1400 až 2600 mg, výhodne 1900 až 2600 mg, amoxycilínu, napríklad jednotkové dávky 2000, 1750 a 1500/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát. Možno si všimnúť, že takéto 1000, 875 a 750/62,5 mg prípravky sú nové.

Podľa toho v ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok, ktorý má fázu bezprostredného uvoľnenia a fázu pomalého uvoľnenia a obsahuje:

(a) jednotkovú dávku v rozsahu 700 až 1300 mg, výhodne 950 až 1300 mg, amoxycilínu, a zodpovedajúce množstvo klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 14:1 alebo 12:1, napríklad jednotkové dávky 1000, 875 alebo 750 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, alebo

(b) jednotkovú dávku v rozsahu 1400 až 2600 mg, výhodne 1900 až 2600 mg, amoxycilínu, a zodpovedajúce množstvo klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 14:1 alebo 12:1, napríklad jednotková dávka 2000, 1750 alebo 1500 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného,

v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi.

Výhodne je pomer amoxycilínu vo fáze bezprostredného a vo fáze pomalého uvoľnenia od 3:1 až 1:3, výhodnejšie od 2:1 až 2:3, ešte výhodnejšie 3:2 až 1:1. Reprezentatívne pomery zahŕňujú asi 2:1, 9:7 alebo 1:1. Zistilo sa, že je užitočné používať prebytok amoxycilínu vo fáze bezprostredného uvoľnenia na zabezpečenie adekvátnej C_{max} hodnoty.

V prípravkoch na modifikované uvoľnenie podľa tohto vynálezu sa podiel amoxycilínu, ktorý sa uvoľňuje bezprostredne, môže poskytnúť ako trihydrát amoxycilínu alebo jeho alkalická soľ, napríklad amoxycilín draselný alebo amoxycilín sodný, výhodne (kryštalizovaný) amoxycilín sodný alebo ich zmes, výhodne trihydrát amoxycilínu; pričom podiel amoxycilínu, ktorý sa uvoľňuje pomaly, sa poskytuje ako trihydrát amoxycilínu alebo jeho alkalická soľ, napríklad amoxycilín draselný alebo (kryštalizovaný) amoxycilín sodný alebo ich zmes, výhodne (kryštalizovaný) amoxycilín sodný.

Výhodne je prípravok na modifikované uvoľnenie tableta. Vo výhodnej tab-

lete na modifikované uvoľnenie obsahujúcej 1000 mg amoxycilínu a 62,5 mg klavulanátu draselného, fáza bezprostredného uvoľnenia zahrnuje asi 563 mg $\pm 5\%$ trihydrátu amoxycilínu a asi 62,5 mg $\pm 5\%$ klavulanátu draselného a fáza pomalého uvoľnenia zahrnuje asi 438 mg $\pm 5\%$ amoxycilínu, výhodne ako (kryštalizovaný) amoxycilín sodný.

V reprezentatívnej tablete na modifikované uvoľnenie podľa tohto vynálezu, fáza bezprostredného uvoľnenia zahrnuje asi 438 mg amoxycilínu, výhodne trihydrátu amoxycilínu a asi 62,5 mg klavulanátu draselného a fáza pomalého uvoľnenia zahrnuje asi 438 mg amoxycilínu, výhodne (kryštalizovaný) amoxycilín sodný, čím sa poskytne celková 875/62,5 mg (14:1) tableta.

V ďalšej reprezentatívnej tablete podľa tohto vynálezu, fáza bezprostredného uvoľnenia zahrnuje asi 500 mg amoxycilínu a asi 62,5 mg klavulanátu draselného a fáza pomalého uvoľnenia zahrnuje asi 250 mg amoxycilínu, výhodne (kryštalizovaný) amoxycilín sodný, čím sa poskytne celková 750/62,5 mg (12:1) tableta.

Možno si všimnúť, že použitie zmesi trihydrátu amoxycilínu a amoxycilínu sodného je všeobecnejšie aplikovateľný do ďalších farmaceutických prípravkov obsahujúcich amoxycilín a klavulanát draselný.

Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok obsahujúci amoxycilín a klavulanát draselný v pomere od 1:1 do 30:1, výhodne 2:1 až 20:1, výhodnejšie 12:1 až 20:1, ešte výhodnejšie 14:1 až 16:1, v ktorom je amoxycilín poskytovaný ako zmes trihydrátu amoxycilínu a amoxycilínu sodného v pomere od 3:1 do 1:3, výhodnejšie od 2:1 do 2:3, ešte výhodnejšie 3:2 až 1:1, výhodne je amoxycilín sodný ako kryštalizovaný amoxycilín sodný. Reprezentatívne typy prípravku zahrnujú tablety, vrátane tabliet na bezprostredné uvoľnenie a modifikované uvoľnenie, ako je opísané v tomto dokumente, ako aj ďalšie tuhé dávkové formy, ako napríklad kapsuly, jednodávkové sáčky a granuly. Reprezentatívne tablety zahrnujú tablety obsahujúce 1000, 875, 500 a 250 mg amoxycilínu a zodpovedajúcu hmotnosť klavulanátu draselného. Reprezentatívne pomery zahrnujú 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 a 16:1 (amoxycilín:klavulanát). Výhodne sa v prípravkoch na modifikované uvoľnenie podľa tohto vynálezu, amoxycilín vo fáze bezprostredného uvoľnenia, skladá v podstate z trihydrátu amoxycilínu a amoxycilín z fázy pomalého u-

voľnenia sa skladá v podstate z amoxycilínu sodného.

V tabletovom prípravku sa fáza bezprostredného a fáza pomalého uvoľnenia môže poskytnúť vo viacerých rôznych formách.

Vo výhodnom aspekte sa fáza bezprostredného a fáza pomalého uvoľnenia poskytujú ako oddelené vrstvy vrstevnatých tabliet.

Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje vrstevnaté tabletové prípravky obsahujúce klavulanát draselný a amoxycilín vo vrstve fázy bezprostredného uvoľnenia a amoxycilín vo vrstve pomalého uvoľnenia. Vrstevnaté tablety môžu mať dve vrstvy, alebo dve vrstvy a jednu alebo viaceré bariérové vrstvy, ako aj poťahovú vrstvu. V tomto dokumente sa používa pojem "dvojvrstvová" tableta tak, že zodpovedá tablete pozostávajúcej z vrstvy na bezprostredné uvoľnenie a vrstvy na pomalé uvoľnenie, voliteľne s poťahovou vrstvou.

Vrstvou na bezprostredné uvoľnenie môže byť napríklad vrstva, ktorá sa rozpadá bezprostredne alebo rýchlo a má zloženie podobné na zloženie známych tabliet, ktoré sa rozpadajú bezprostredne alebo rýchlo. Napríklad môže vrstva obsahovať, okrem zložky aktívneho materiálu, vehikulá vrátane zriedčovadiel, ako napríklad mikrokryštalická celulóza; dezintegranty, ako napríklad zosietený polyvinylpyrrolidón (CLPVP), škrobglykolát sodný; pomocné látky na lisovanie, ako napríklad koloidný oxid kremičitý a mikrokryštalická celulóza; a lubrikanty, ako napríklad stearan horečnatý. Takáto vrstva na bezprostredné uvoľnenie môže obsahovať okolo 60 až 85 % (všetky percentá uvedené v tomto dokumente sú hmotnostné percentá ak to nie je uvedené inak), výhodne 70 až 85 %, obsahu aktívneho materiálu, okolo 10 až 30 %, výhodne 10 až 20 % zmesi plnivá/pomocné látky na lisovanie, a konvenčné množstvá dezintegrantov a lubrikantov, typicky asi 0,5 až 3 %, atď.

Alternatívnym typom vrstvy na bezprostredné uvoľnenie môže byť vrstva schopná nabobtnať, ktorá má zloženie, ktoré zahrnuje polymérne materiály, ktoré nabobtnajú bezprostredne a silne v kontakte s vodou alebo vodným prostredím, čím sa tvorí pre vodu priepustná ale relatívne veľká nabobtnaná hmota. Obsah aktívneho materiálu sa môže bezprostredne vylúhovať z tejto hmoty.

Vrstvy na pomalé uvoľnenie majú zloženie, ktoré zahrnuje amoxycilín spolu so zložkou na spomalenie uvoľňovania, ktorá umožňuje pomalé uvoľnenie amoxyci-

línu. Vhodné vehikulá spomaľujúce uvoľňovanie zahŕňujú pH citlivé polyméry, napríklad polyméry založené na kopolyméroch kyseliny metakrylovej, ako napríklad Eudragit (obchodná značka) polyméry, napríklad Eudragit L (obchodná značka), ktorý sa môže používať buď samotný alebo so zmäkčovadlom; uvoľnenie spomaľujúce polyméry, ktoré majú vysoký stupeň nabobtnania v kontakte s vodou alebo vodným prostredím, ako napríklad obsahom žalúdka; polymérne materiály, ktoré tvoria gél v kontakte s vodou alebo vodným prostredím; a polymérne materiály, ktoré majú aj nabobtnávacie aj gélujúce charakteristiky v kontakte s vodou alebo vodným prostredím.

Uvoľnenie spomaľujúce polyméry, ktoré majú vysoký stupeň nabobtnania zahŕňujú okrem iného zosietenú karboxymetylcelulózu sodnú, zosietenú hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu s vysokou molekulovou hmotnosťou, karboxymetylamid, kopolymér metakrylát-divinylbenzén draselný, polymetylmetakrylát, zosietený polyvinylpyrolidón, polyvinylalkoholy s vysokou molekulovou hmotnosťou atď.

Uvoľnenie spomaľujúce gélujúce polyméry zahŕňujú metylcelulózu, karboxymetylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu s nízkou molekulovou hmotnosťou, polyvinylalkoholy s nízkou molekulovou hmotnosťou, polyoxyetylénglykoly, nezosietený polyvinylpyrolidón, xantánovú gumu atď.

Uvoľnenie spomaľujúce polyméry, ktoré majú súčasne nabobtnávajúce a gélujúce vlastnosti, zahŕňujú hydroxypropylmetylcelulózu strednej viskozity a polyvinylalkoholy strednej viskozity.

Výhodným uvoľnenie spomaľujúcim polymérom je xantánová guma, zvlášť typ xantánovej gumy s jemnou zrnitosťou. Výhodný farmaceutický typ xantánovej gumy, 200 mesh, napríklad výrobok Xantural 75 (tiež známy ako Keltrol CR, obchodná značka, Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd, St Louis, MO 63167, USA). Xantánová guma je polysacharid, ktorý po hydratácii tvorí viskóznou gélovú vrstvu okolo tablety, cez ktorú difunduje aktívna látka. Ukázalo sa, že čím je menšia veľkosť častíc, tým pomalšie je uvoľnenie. Okrem toho, rýchlosť uvoľnenia liečivej látky je závislá od množstva použitej xantánovej gumy a môže sa nastaviť tak, že poskytne požadovaný profil. Prípravky riadeného uvoľnenia obsahujúce od 7,5 do 25 %

hmotnostných xantánovej gummy sú opísané v EP 0234670-A (Boots Co plc). Výhodným uskutočnením je tableta obsahujúca ako liečivú látku ibuprofén a 15 až 20 % hmotnostných xantánovej gummy, ktorá sa berie raz denne.

Príklady ďalších polymérov, ktoré sa môžu používať, zahŕňujú Methocel K4M (Obchodná značka), Methocel ES (Obchodná značka), Methocel E50 (Obchodná značka), Methocel E4M (Obchodná značka), Methocel K15M (Obchodná značka) a Methocel K100M (Obchodná značka). Príkladom vhodnej polymérnej zmesi je zmes Methocel ES a K4M, napríklad 1:1, hmotnostne.

Ďalšie známe uvoľnenie spomaľujúce polyméry, ktoré sa môžu včleniť, zahŕňujú hydrokoloidy, ako napríklad prírodné alebo syntetické gummy, celulózoové deriváty iné než deriváty uvedené vyššie, na sacharidoch založené látky, ako napríklad arabská guma, tragakantová guma, rohovníková guma, guarová guma, agar, pektín, karagénan, rozpustné a nerozpustné algináty, karboxypolymetylén, kazeín, zeín a podobne, a bielkovinové látky, ako napríklad želatína.

Takáto vrstva pomalého uvoľnenia môže obsahovať polyméry, ktoré bezprostredne nabobtnajú v kontakte s vodou alebo vodným prostredím, takže tvoria relatívne veľkú nabobtnanú hmotu, ktorá nie je bezprostredne vylučovaná zo žalúdka do čreva.

Vrstva pomalého uvoľnenia môže tiež zahŕňať zriedčovadlá, ako napríklad laktóza; pomocné látky na lisovanie, ako napríklad mikrokryštalická celulóza; a lubrikanty, ako napríklad stearan horečnatý. Vrstva pomalého uvoľnenia môže ďalej obsahovať dezintegranty, ako napríklad zosietený polyvinylpyrolidón (CLPVP) a škrobglykolát sodný; spojivá, ako napríklad povidón (polyvinylpyrolidón); vysušovadlá, ako napríklad oxid kremičitý; a rozpustné vehikulá, ako napríklad manitol alebo ďalšie rozpustné cukry. Typicky vrstva pomalého uvoľnenia zahŕňa od asi 60 do 80 % hmotnostných amoxycilínu; od 10 do 20 % hmotnostných zmesi zriedovadlo/pomocná látka na lisovanie a od 1 do 2,5 % hmotnostného lubrikantu.

Keď sa xantánová guma používa ako uvoľnenie spomaľujúci polymér, vrstva obsahuje od 60 do 80 % amoxycilínu, od 1 do 25 %, výhodne 2 až 15 %, výhodnejšie 4 až 15 % xantánovej gummy, od 10 do 30 %, výhodne 10 až 20 % plnivo/pomocné látky na lisovanie, a konvenčné množstvá lubrikantov, všetky % sú

hmotnostné z vrstvy. Vo výhodnom uskutočnení, vrstva pomalého uvoľnenia zahŕňa od 70 do 80 % amoxycilínu, od 4 do 10 % xantánovej gumy, od 10 do 20 % mikrokryštalickej celulózy, a od 1 do 2,5 % stearanu horečnatého, všetky % sú hmotnostné z vrstvy.

Keď sa používajú uvoľnenie spomaľujúce polyméry iné ako xantánová guma, vrstva pomalého uvoľnenia môže obsahovať okolo 30 až 70 %, výhodne od 40 do 60 %, amoxycilínu, od 15 do 45 % uvoľnenie spomaľujúceho polyméru, od 0 do 30 % zmesi plnivá/pomocné látky na lisovanie, konvenčné množstvá lubrikantov, a od 5 do 20 % rozpustných vehikúl, všetky % sú hmotnostných z vrstvy.

Tiež sa prekvapivo zistilo, že keď amoxycilín vo vrstve pomalého uvoľnenia je vo forme jeho rozpustnej soli, ako napríklad amoxycilín sodný, potom sa jeho uvoľnenie môže spomaliť pomocou včlenenia organickej kyseliny.

Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje použitie farmaceuticky prijateľnej organickej kyseliny ako zložky na spomalenie uvoľňovania v prípravku obsahujúcom farmaceuticky prijateľnú rozpustnú soľ amoxycilínu, napríklad amoxycilín sodný alebo amoxycilín draselný, výhodne amoxycilín sodný.

Možno si všimnúť, že použitie organickej kyseliny ako zložky spomaľujúcej uvoľnenie je všeobecnejšie aplikovateľné mimo konkrétnych prípravkov opísaných skôr v tomto dokumente.

Podľa toho tento vynález ďalej poskytuje farmaceutický prípravok obsahujúci farmaceuticky prijateľnú rozpustnú soľ amoxycilínu, napríklad amoxycilín sodný, vo fáze pomalého uvoľnenia, ktorý ďalej zahŕňa zložkou na spomalenie uvoľňovania, ktorou je farmaceuticky prijateľná organická kyselina prítomná v molovom pomere od 100:1 do 1:10, výhodne 50:1 až 1:5, výhodnejšie 20:1 až 1:2 (amoxycilín ku organickej kyseline).

Predpokladá sa, že tesný kontakt medzi organickou kyselinou a soľou amoxycilínu vo farmaceutickom prípravku, napríklad ako dôsledok tvorby kompaktných granúl alebo priamym lisovaním v tablete, spôsobuje istú formu interakcie, ktorá modifikuje uvoľnenie amoxycilínovej zložky z prípravku.

Rozpustné farmaceuticky prijateľné soli amoxycilínu zahŕňujú soli alkalic-kých kovov, ako napríklad sodné a draselné; soli kovov alkalických zemín, ako na-

príklad horčíka a vápnika, a kyslé soli, ako napríklad hydrochlorid amoxycilínu. Výhodne je soľou amoxycilín sodný, výhodnejšie kryštalický amoxycilín sodný.

Ako sa používa v tomto dokumente, pojem "farmaceuticky prijateľná organická kyselina" zodpovedá organickým kyselinám, ktoré sú samotné bez farmakologického účinku, majú prijateľné organoleptické vlastnosti, majú prijateľnú hustotu, nemajú extrémne pH a sú to výhodne tuhé látky. Ich príklady zahŕňujú mono-karboxylové kyseliny a polykarboxylové kyseliny, ktoré majú od 2 do 25, výhodne od 2 do 10, uhlíkových atómov; monocyklické a polycyklické arylové kyseliny, ako napríklad kyselina benzoová; ako aj monohydrogen-, dihydrogen- atď kovové soli multi-valentnej kyseliny. Môže sa použiť jediná farmaceuticky prijateľná organická kyselina, alebo sa dve alebo viaceré z takýchto kyselín môžu použiť v kombinácii. Výhodne je organickou kyselinou $C_{(2-10)}$ alkyl- alebo alkenyl- karboxylová kyselina, ktorá má jednu, dve alebo tri karboxylové kyselinové skupiny, a voliteľne s jedným alebo viacerými hydroxy-substituentami alebo ďalšou CO skupinou v uhlíkovom reťazci, napríklad kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina fumárová, kyselina maleínová, kyselina adipová, kyselina mliečna, kyselina levulová, kyselina sorbová, alebo ovocné kyseliny, ako napríklad kyselina vínna, kyselina jablčná, kyselina askorbová, alebo kyselina citrónová, alebo ich kyslé soli, výhodnejšie kyselina citrónová, zvlášť bezvodá kyselina citrónová.

Organická kyselina sa môže používať samotná alebo v spojení s uvoľnenie spomaľujúcim polymérom, ako je opísané skôr v tomto dokumente. Výhodná kombinácia zahŕňa kyselinu citrónovú a uvoľnenie spomaľujúci géľujúci polymér, zvlášť xantánovú gumu. V prítomnosti organickej kyseliny, napríklad kyseliny citrónovej sa xantánová guma môže používať pri nižšej hladine, než keď sa používa samotná, napríklad od 0,5 do 8 % hmotnostných, výhodne 1 do 5 % hmotnostných, typicky asi 2 % hmotnostné z vrstvy pomalého uvoľnenia.

Keď sa organická kyselina používa ako uvoľnenie spomaľujúce vehikulum, vrstva pomalého uvoľnenia obsahuje od 60 do 80 % rozpustnej soli amoxycilínu, od 10 do 30 %, výhodne 10 až 20 % zmesi plnivo/pomocná látka na lisovanie, a konvenčné množstvá lubrikantov, všetky % sú hmotnostné z vrstvy. Vo výhodnom uskutočnení, vrstva pomalého uvoľnenia obsahuje od 60 do 70 % rozpustnej soli

amoxycilínu, od 10 do 20 % mikrokryštalickej celulózy, a od 1 do 2,5 % stearanu horečnatého, všetky % sú hmotnostné z vrstvy.

V reprezentatívnom príklade obsahuje vrstevnatá tableta vo vrstve pomalého uvoľnenia kryštalizovaný amoxycilín sodný a kyselinu citrónovú, v molovom pomere asi 50:1 až 1:2, výhodne 20:1 až 1:2, výhodnejšie 2:1 až 1:1,2, ešte výhodnejšie asi 1:1. Vo výhodnom uskutočnení vrstva pomalého uvoľnenia zahŕňa asi 438 mg $\pm$ 5 % hmotnostných kryštalizovaného amoxycilínu sodného, asi 78 mg $\pm$ 10 % hmotnostných kyseliny citrónovej a asi 2 % hmotnostné xantánovej gummy.

Vo výhodnej vrstevnatej tablete obsahujúcej 1000 mg amoxycilínu a 62,5 mg klavulanátu draselného. Vrstva bezprostredného uvoľnenia zahŕňa asi 563 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu, výhodne trihydrátu amoxycilínu, a asi 62,5 mg $\pm$ 5 % hmotnostných klavulanátu draselného a vrstva pomalého uvoľnenia asi 438 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu, výhodne kryštalizovaného amoxycilínu sodného, asi 78 mg $\pm$ 10 % hmotnostných kyseliny citrónovej a asi 2 % hmotnostné xantánovej gummy.

Tabletové prípravky podľa tohto vynálezu môžu tiež zahŕňať jednu alebo viaceré bariérové vrstvy, ktoré sa môže umiestniť medzi danú prvú a druhú vrstvu, a/alebo na jednom alebo viacerých vonkajších povrchoch prvej a druhej vrstvy, napríklad koncové plochy vrstiev v podstate cylindrických tabliet. Takéto bariérové vrstvy môžu napríklad byť zložené z polymérov, ktoré sú buď v podstate alebo úplne nepriepustné pre vodu alebo vodné prostredie, alebo sú pomaly erodovateľné vo vode alebo vodnom prostredí alebo v biologických kvapalinách a/alebo, ktoré nabobtnajú v kontakte s vodou alebo vodným prostredím. Vhodne by bariérová vrstva mala byť taká, že si zachováva tieto charakteristiky najmenej dovtedy, kým sa úplne alebo v podstate úplne neprenesie obsah aktívneho materiálu do okolitého prostredia.

Vhodné polyméry pre bariérovú vrstvu zahŕňujú akryláty, metakryláty, kopolyméry kyseliny akrylovej, celulózy a ich deriváty, ako napríklad etylcelulózy, acetát-propionát celulózy, polyetylén a polyvinylalkoholy atď. Bariérové vrstvy obsahujúce polyméry, ktoré nabobtnajú v kontakte s vodou alebo vodným prostredím, môžu nabobtnať do takého rozsahu, že nabobtnaná vrstva tvorí relatívne veľkú na-

bobtnanú hmotu, ktorej veľkosť pozdrží jej bezprostredné vylúčenie zo žalúdka do čreva. Bariérová vrstva môže samotná obsahovať aktívny materiál, napríklad bariérovou vrstvou môže byť vrstva pomalého alebo oneskoreného uvoľnenia. Bariérové vrstvy môžu typicky mať individuálnu hrúbku 2 mm až 10 mikrometrov.

Vhodné polyméry pre bariérové vrstvy, ktoré sú relatívne nepriepustné pre vodu, zahŕňujú typ Methocel (obchodná značka), polyméry zmienené vyššie, napríklad Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel E5 a Methocel E50, používané jednotlivo alebo kombinované, alebo sa voliteľne kombinujú s polymérom Ethocel (obchodná značka). Takéto polyméry sa môžu vhodne používať v spojení s plastifikátorom, ako napríklad hydrogenovaný ricínový olej. Bariérová vrstva môže tiež zahŕňať konvenčné spojivá; plnivá, lubrikanty a pomocné látky na lisovanie atď., ako napríklad Polyvidon K30 (obchodná značka), stearan horečnatý a oxid kremičitý, napríklad Syloid 244 (obchodná značka).

Tabletový prípravok podľa tohto vynálezu sa môže celkom alebo čiastočne pokryť poťahovou vrstvou, ktorá môže byť ochrannou vrstvou na zabránenie vniknutiu vlhkosti do tablety alebo na zabránenie poškodeniu tablety. Poťahová vrstva môže samotná obsahovať aktívny materiál a môže napríklad byť vrstvou na bezprostredné uvoľnenie, ktorá sa bezprostredne rozpadá v kontakte s vodou alebo vodným prostredím, čím sa uvoľní jej obsah aktívneho materiálu, napríklad amoxycilínu a klavulanátu draselného. Výhodné materiály na poťahovanie zahŕňujú hydroxypropylmetylcelulózu a polyetylénglykol, s oxidom titaničitým ako zakafaľujúcim činidlom, ako je napríklad opísané vo WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Tak ako obsah aktívneho materiálu atď., tableta podľa tohto vynálezu môže tiež obsahovať pH modifikujúce činidlo, ako napríklad pH pufer, ktorý môže byť obsiahnutý buď vo vrstve bezprostredného alebo pomalého uvoľnenia, alebo v poťahu okolo celej alebo časti tablety. Vhodným pufrom je hydrogenfosforečnan vápenatý.

V tablete bez bariérovej vrstvy zahrnuje vrstva na bezprostredné uvoľnenie od 50 do 60 % a vrstva pomalého uvoľnenia zahrnuje od 40 do 50 % z celkovej hmotnosti tablety. Keď je bariérová vrstva prítomná, vrstva na bezprostredné uvoľnenie typicky zahrnuje od 40 do 50 %, vrstva pomalého uvoľnenia zahrnuje od 35 do 45 % a bariérová vrstva zahrnuje od 5 do 20 % z celkovej hmotnosti tablety.

Zistilo sa, že uspokojivý farmakokinetický profil sa môže získať pri dvojvrstevnatej tablete podľa tohto vynálezu bez potreby zahrnúť bariérovú vrstvu. Podľa toho je dvojvrstvomá tableta výhodná. To tiež znižuje zložitosť procesu výroby.

Možno si všimnúť, že 1000, 875 a 750/62,5 mg vrstevnaté tablety, ktoré majú vrstvu na bezprostredné uvoľnenie a vrstvu pomalého uvoľnenia, sú nové. Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje farmaceutický vrstevnatý tabletový prípravok obsahujúci vrstvu na bezprostredné uvoľnenie a vrstvu pomalého uvoľnenia a obsahujúci od 700 do 1250 mg amoxycilínu a pomerne vypočítanom množstvá klavulanátu draselného, výhodne 1000, 875 alebo 750 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 14:1 alebo 12:1, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi. Výhodnými vrstevnatými tabletami sú dvojvrstevnaté tablety.

Vhodne sa tabletové prípravky podľa tohto vynálezu môžu tvoriť pomocou známych techník tabletovania lisovaním, napríklad použitím známeho multivrstvového tabletovacieho lisu. Výhodne sa v predbežnom kroku používa zhutnenie hrudkovaním alebo valcovaním, čím sa tvoria granuláty. Lubrikanty a pomocné látky na lisovanie (ak sa používajú) sa pridávajú potom, čím sa počas následného zhutnenia tvorí lisovacia zmes.

Výhodné dvojvrstvomé tablety podľa tohto vynálezu sa môžu vyrobiť pomocou spôsobu, ktorý zahŕňa ako prvú fázu tvorbu kompaktných granúl pomalého uvoľnenia, zahrnujúcu kroky mletia amoxycilínu sodného, podielu zmesi zriedovadla/pomocná látka na lisovanie, ako napríklad mikrokryštalická celulóza (typicky asi 30 % hmotnostných), podielu lubrikantu (typicky asi 70 % hmotnostných) a farmaceuticky prijateľnej organickej kyseliny, ako napríklad ovocnej kyseliny, napríklad kyseliny citrónovej, a potom zmiešanie s uvoľnenie spomaľujúcim polymérom, ako napríklad xantánová guma, ak je prítomný, a pomocnou látkou na lisovanie, ako napríklad koloidný oxid kremičitý, zhutnenie zmesi, napríklad vo valcovom zhutňovači alebo pomocou zhrudkovania, a potom mletie, čím sa tvoria granuly pomalého uvoľnenia. Výhodne takéto granuly majú veľkosť v rozsahu 100 až 1000 mikrometrov. Zdá sa, že začlenenie xantánovej gummy má tiež neočakávaný priaznivý účinok na spracovateľnosť.

Takéto kompaktné granuly pomalého uvoľnenia sa môžu potom zmiešať s ďalšími vehikulami, ako napríklad zostávajúci stearan horečnatý a mikrokryštalická celulóza, čím sa tvorí lisovacia zmes pomalého uvoľnenia.

Okrem toho trihydrát amoxycilínu, klavulanát draselný (výhodne ako 1:1 zmes s mikrokryštalickou celulózou), mikrokryštalická celulóza (podiel z použitého celkového množstva), sa pomelú a zmiešajú s lubrikantom, ako napríklad stearan horečnatý (výhodne asi 50 % hmotnostných z celkového množstva), a potom sa zhutnia, napríklad vo valcovom zhutňovači alebo zhrudkovaním, a pomelie, čím sa vytvoria kompaktné granuly na bezprostredné uvoľnenie. Tieto kompaktné granuly na bezprostredné uvoľnenie sa môžu potom zmiešať s ďalšími vehikulami, ako napríklad zostávajúci stearan horečnatý a mikrokryštalická celulóza (asi 13 % hmotnostných), pomocná látka na lisovanie, ako napríklad koloidný oxid kremičitý, a dezintegrant, ako napríklad škrobglykolát sodný, čím sa tvorí lisovacia zmes na bezprostredné uvoľnenie.

Lisovacia zmes na bezprostredné uvoľnenie a pomalé uvoľnenie sa môžu potom lisovať ako oddelené vrstvy na lise dvojvrstvových tabliet, čím sa tvoria dvojvrstvové tablety. Takéto granuly pomalého uvoľnenia sú nové. Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje kompaktné granuly obsahujúce rozpustnú soľ amoxycilínu, napríklad amoxycilín sodný, zmes zriedovadla/pomocná látka na lisovanie, a organickú kyselinu alebo uvoľnenie spomaľujúci polymér alebo ich zmes, ako je definované skôr v tomto dokumente. V ešte ďalšom aspekte tento vynález tiež poskytuje kompaktné granuly obsahujúce trihydrát amoxycilínu, zmes zriedovadla/pomocná látka na lisovanie a uvoľnenie spomaľujúci polymér, ako je skôr definované v tomto dokumente.

Alternatívne sa môže použiť suchý zahusťujúci proces, napríklad briketovanie. Typicky sa zmiešava obsah aktívneho materiálu, pH modifikátory, pufre, plnivá a/alebo zriedovadlá, uvoľnenie spomaľujúce činidlá, dezintegranty a spojivá, keď sa používajú, potom sa pridávajú lubrikanty a pomocné látky na lisovanie. Úplná zmes sa môže potom zlisovať za vysokého tlaku v tabletovacom lise. Môže sa tiež použiť mokrý granulačný proces, napríklad s izopropanolom ako rozpúšťadlom a s látkou Polyvidon K-30 (obchodná značka) ako pomocnou látkou na mokré granulovanie.

Bariérová vrstva, ak je prítomná, môže typicky byť vyrobená pomocou techniky mokrej granulácie, alebo pomocou techník suchej granulácie, ako napríklad zhutnením valcovaním. Typicky je bariérový materiál, napríklad Methocel (obchodná značka), suspendovaný v rozpúšťadle, ako napríklad etanol obsahujúci granuláciu pomocnú látku, ako napríklad Ethocel alebo Polyvidon K-30 (obchodná značka), po čom nasleduje zmiešavanie, preosievanie a granulácia. Typicky sa môže vytvoriť prvá vrstva, potom sa bariérová vrstva uloží na nej, napríklad pomocou techník lisovania, striekania alebo ponárania, potom sa vytvorí druhá vrstva takže bariérová vrstva je obložená medzi prvou a druhou vrstvou. Okrem toho, alebo alternatívne, sa môže vytvoriť prvá a druhá vrstva, a bariérová vrstva sa môže vytvoriť potom, napríklad pomocou lisovania, striekania alebo ponárania, na jednej alebo viacerých koncových plochách tablety.

Spôsob prípravy kryštalizovaného amoxycilínu sodného je opísaný v EP-A-0 131 147 (Beecham Group plc).

O klavulanáte draselnom je známe, že je extrémne citlivý na vodu. Preto by tabletové prípravky, ktoré obsahujú klavulanát draselný, mali byť vyrobené v suchých podmienkach, výhodne pri 30 % relatívnej vlhkosti alebo menšej, a ak to treba mali by byť zložky prípravku predsušené. Tabletové prípravky podľa tohto vynálezu by mali byť uskladnené v kontajneroch, ktoré sú utesnené proti vniknutiu atmosferickej vlhkosti.

Tabletové jadrá môžu potom byť potiahnuté poťahovacou vrstvou, ktorá sa môže aplikovať z vodného alebo organického rozpúšťadlového systému, výhodne vodného rozpúšťadlového systému, aby sa tak poskytli filmom potiahnuté tablety.

Vynález tiež poskytuje spôsob výroby tabletového prípravku, ako je opísané vyššie, ktorý zahrnuje kroky tvorby tejto prvej a druhej vrstvy, a prípadnej bariérovej vrstvy a poťahovej vrstvy(vrstiev), ktoré môžu byť prítomné.

Okrem prístupu pomocou vrstevnatých tabliet, ako je opísané skôr v tomto dokumente, sa môžu použiť ďalšie typy tabliet na to, aby sa poskytla fáza bezprostredného uvoľnenia a fáza pomalého uvoľnenia, použitím skôr opísaných vehikúl, ale poskytnutím fáz v rôznych formátoch. Teda fáza pomalého uvoľnenia môže tvoriť jadro tablety, ktoré je potom obkolesené vonkajším plášťom tvoriacim fázu bez-

prostredného uvoľnenia, voliteľne so strednou poťahovou vrstvou okolo jadra a/alebo konečnou poťahovou vrstvou okolo vonkajšieho plášťa (pozri WO 95/28148, SmithKline Beecham). Fáza pomalého uvoľnenia môže tiež byť poskytnutá ako granuly, ktoré sú dispergované v matrici amoxycilínu a klavulanátu draselného, matrica tvoriaca fázu bezprostredného uvoľnenia (pozri WO 96/04908, SmithKline Beecham).

V ďalšom variante sa môže pripraviť monolitická tableta na modifikované uvoľnenie z kompaktných granúl pomalého uvoľnenia obsahujúcich amoxycilín, zmes zriedovadla/pomocná látka na lisovanie, ako napríklad mikrokryštalická celulóza, a farmaceuticky prijateľnú organickú kyselinu, ako napríklad ovocnú kyselinu, napríklad kyselinu citrónovú (ak je amoxycilín prítomný ako jeho rozpustná soľ), alebo uvoľnenie spomaľujúci polymér, ako napríklad xantánová guma alebo ich zmes, výhodne uvoľnenie spomaľujúci polymér (ako je skôr opísané v tomto dokumente); a kompaktné granuly na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný (ako je skôr opísané v tomto dokumente) alebo kompaktné granuly na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný, napríklad v 2:1 pomere, a ďalšie kompaktné granuly na bezprostredné uvoľnenie obsahujúce amoxycilín (ako je opísané v WO 98/35672, SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques), granuly sa kombinujú s extragranulovými vehikulami, čím sa tvoria tablety. Takéto granuly môžu tiež byť spracované na ďalšie farmaceutické prípravky, napríklad jednodávkové sáčky, kapsuly alebo žuvacie tablety obsahujúce jednotkovú dávku, ako je skôr opísané v tomto dokumente. Žuvacie tablety podľa tohto vynálezu typicky obsahujú žuvací základ tvorený, napríklad manitolom, sorbitolom, dextrózou, fruktózou alebo laktózou samotnými alebo v kombinácii. Žuvacia tableta môže tiež obsahovať ďalšie vehikulá, napríklad dezintegranty, lubrikanty, sladidlá, farbiace a ochucujúce činidlá. Takéto ďalšie vehikulá budú spolu výhodne zahrňovať od 3 do 10 % hmotnostných, výhodnejšie 4 až 8 % hmotnostných, ešte výhodnejšie 4 až 7 % hmotnostných tablety. Dezintegranty môžu byť prítomné od 1 do 4 % hmotnostných, výhodne od 1 do 3 % hmotnostných, výhodnejšie od 1 do 2 % hmotnostných tablety. Reprezentatívne dezintegranty zahrňujú krosipovidón, škrobglykolát sodný, škroby, ako napríklad kukuričný škrob a ryžový

škrob, kroskarmelózu sodnú a celulóзовé produkty, ako napríklad mikrokryštalická celulóza, mikrojemná celulóza, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, buď používaná samostatne alebo v zmesi. Výhodným dezintegrantom je krosopovidón. Lubrikanty môžu byť prítomné od 0,25 do 2,0 % hmotnostných, výhodne od 0,5 do 1,2 % hmotnostného z tablety. Výhodné lubrikanty zahŕňujú stearan horečnatý. Výhodne je sladidlom umelé sladidlo, ako napríklad sacharín sodný alebo aspartám, výhodne aspartám, ktorý môže byť prítomný od 0,5 do 1,5 % hmotnostného z tablety. Výhodne je tableta podľa tohto vynálezu v podstate bez cukru (sacharózy). Výhodné ochucujúce činidlá zahŕňujú ovocné príchute, ktoré môžu byť prírodné alebo syntetické, napríklad pepermintová, čerešňová a banánová, alebo ich zmes.

Jednodávkové sáčky podľa tohto vynálezu obsahujú okrem liečivej látky vehikulá typicky zahrňované v sáčkových prípravkoch, ako napríklad sladidlo, napríklad aspartám, príchute, napríklad ovocné príchute, voliteľne suspendujúce činidlo, ako napríklad xantánová guma, ako aj gél oxidu kremičitého, ktorý pôsobí ako vysušovadlo.

Kapsuly podľa tohto vynálezu obsahujú okrem liečivej látky vehikulá typicky zahrňované v kapsulách, napríklad škrob, laktózu, mikrokryštalickú celulózu, stearan horečnatý. Možno si všimnúť, že v dôsledku hygroskopickkej povahy klavulanátu, by sa počas tvorby kapsúl malo vyhnúť použitiu materiálov, ako je napríklad želatína. Výhodne sú kapsuly pripravené z materiálov, ako napríklad HPMC alebo kombinácia želatína/PEG.

V ďalšom uskutočnení sa fáza pomalého uvoľnenia môže poskytnúť ako oddelené zložky, napríklad ako oddelené tablety, takže jednotková dávka sa poskytne ako kombinácia konvenčných zložiek, v ktorých sú amoxycilín a klavulanát draselný uvoľňované bezprostredne, voliteľne s konvenčným amoxycilínovým prípravkom, ako napríklad tableta, a ďalším prípravkom, napríklad tabletou obsahujúcou amoxycilín (a žiaden klavulanát draselný), z ktorého sa amoxycilín uvoľňuje pomaly. Hmotnosť klavulanátu draselného a spojené hmotnosti amoxycilínu v konvenčnom prípravku a prípravku pomalého uvoľnenia bude poskytovať celkovú jednotkovú dávku. Teda napríklad dávka 2000/125 mg sa môže poskytnúť kombináciou existujúcej tablety 500/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný a 500 mg

amoxycilínovej tablety v spojení s tabletou pomalého uvoľnenia obsahujúcou 1000 mg amoxycilínu. Ďalej sa dávka 1750/125 mg môže poskytnúť pomocou existujúcej 875/125 mg tablety (ako je opísané v WO 95/28927, SmithKline Beecham) v spojení s tabletou pomalého uvoľnenia obsahujúcou 875 mg amoxycilínu. Okrem toho dávka 1500/125 mg sa môže poskytnúť pomocou existujúcej 500/125 mg tablety a existujúcej 500 mg tablety amoxycilínu v spojení s tabletou pomalého uvoľnenia obsahujúcou 500 mg amoxycilínu. Podľa toho v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje kit obsahujúci konvenčné (bezprostredné uvoľnenie) tablety obsahujúce amoxycilín a klavulanát draselný, voliteľne s konvenčnou (bezprostredné uvoľnenie) tabletou obsahujúcou amoxycilín, a tabletou pomalého uvoľnenia obsahujúcou amoxycilín (a žiaden klavulanát draselný).

V ďalšom aspekte tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok, výhodne tabletu, obsahujúcu amoxycilín (ako samostatnú aktívnu zložku) upravenú so zložkou na spomalenie uvoľňovania, ktorá spôsobuje pomalé uvoľnenie amoxycilínu z prípravku, a vylučujúc:

tablety, ktoré obsahujú 750 mg alebo menej amoxycilínu, v ktorých je amoxycilín prítomný v podstate ako trihydrát amoxycilínu; alebo

tablety obsahujúce od 400 do 500 mg amoxycilínu, v ktorých je amoxycilín prítomný ako zmes obsahujúca najmenej 70 % hmotnostných trihydrátu amoxycilínu a do 30 % hmotnostných amoxycilínu sodného v spojení s hydroxypropylmetylcelulózou ako zložkou na spomalenie uvoľňovania.

Takéto prípravky môže obsahovať od 100 do 1250 mg amoxycilínu, ktorým môže byť trihydrát amoxycilínu alebo (kryštalizovaný) amoxycilín sodný alebo ich zmes, napríklad 500, 875 alebo 1000 mg amoxycilínu. Vhodnými vehikulami na pomalé uvoľnenie sú vehikulá skôr opísané v tomto dokumente pre vrstvy pomalého uvoľnenia. Prípravok môže obsahovať od 1 do 25 % hmotnostných, výhodne od 2 do 15 % hmotnostných, výhodnejšie 4 až 10 % hmotnostných xantánovej gummy, alebo od 10 do 25, výhodne 15 do 20 % hmotnostných hydroxypropylmetylcelulózy, napríklad Methocel K100LV alebo Methocel K4M. Alternatívne môžu takéto prípravky obsahovať kyselinu citrónovú, voliteľne s xantánovou gumou, ako je skôr opísané v tomto dokumente.

Výhodne sa jednotkové dávkové formy podľa tohto vynálezu balia do kontajnerov, ktoré inhibujú vnikanie atmosferickej vlhkosti, napríklad pľuzgierikové balenie, tesne uzavreté fľaše alebo balenie do vysušených puzdier atď, ktoré sú konvenčné v odbore. Výhodne tiež fľaše zahrnujú vysušovací materiál na ochranu kľavulanátu. Výhodné fľaše zahrnujú HDPE fľaše. Výhodné pľuzgierikové balenia zahrnujú za studena-tvorené pľuzgierikové balenia, v ktorých každý pľuzgierik môže obsahovať jednu tabletu, alebo dve tablety, ak jednotková dávka sú dve tablety, napríklad 2x 1000/62,5 mg tablety, na zlepšenie pacientovej spolupráce.

Všetky publikácie a odvolávky, vrátane ale bez obmedzenia na ne, patentov a patentových prihlášok, citované v tejto prihláške sú tu ako celok včlenené ako odkaz pretože každá individuálna publikácia alebo odkaz boli špecificky a samostatne označené ako pomocou odvolávky včlenené ako celok v tomto dokumente. Akákoľvek patentová prihláška, na ktorú táto prihláška požaduje prioritu, je tiež včlenená ako celok spôsobom opísaným vyššie pre publikácie a odvolávky.

Vynálezu bude teraz opísaný pomocou príkladov so vzťahom na sprevádzajúce nákresy.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 ukazuje štruktúru viacerých typov vrstevnatej tablety podľa tohto vynálezu, konkrétne štruktúra v podstate cylindrickej lisovanej tablety je ukázaná v pozdĺžnom priereze. Na Obr. 1A tableta zahrnuje prvú vrstvu (1) a druhú vrstvu (2), bez akejkoľvek bariérovej vrstvy alebo poťahovej vrstvy. Na Obr. 1B tableta zahrnuje prvú vrstvu (1), druhú vrstvu (2) a bariérovú vrstvu (3) obloženú medzi prvú a druhú vrstvu (1) a (2). Na Obr. 1C tableta zahrnuje prvú vrstvu (1), druhú vrstvu (2) a bariérovú vrstvu (3) umiestnenú na koncovej ploche druhej vrstvy (2). Na Obr. 1D tableta zahrnuje prvú vrstvu (1), druhú vrstvu (2), bariérovú vrstvu (3) obloženú medzi prvú a druhú vrstvu (1) a (2) a poťahovú vrstvu (4), ktorá čiastočne pokrýva tabletu. Bodkovaná čiara ukazuje možnosť poťahovej vrstvy (4A) pokryť celú tabletu. Na Obr. 1E, tableta zahrnuje prvú vrstvu (1) druhú vrstvu (2) a tretiu vrstvu (3) uprostred medzi prvou a druhou vrstvou (1) a (2). Všetky tri tieto vrstvy (1), (2) a (3)

zahrnujú obsah aktívneho materiálu.

Obr. 2 znázorňuje výsledný profil rozpúšťania pre tablety z Príkladu 1 a 2.

Obr. 3 znázorňuje profily stredného plazmového amoxycilínu pre Štúdiu A.

Obr. 4 znázorňuje profily stredného plazmového amoxycilínu pre Štúdiu B.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1- Tableta 1000/62,5 mg na modifikované uvoľňovanie

Zložka	mg/tabletu	% hmotnostné
Vrstva bezprostredného uvoľnenia		
Trihydrát amoxycilínu	654,1 *	40,88
Klavulanát draselný	76,2#	4,76
Mikrokryštalická celulóza	136,4	8,52
Škrobglykolát sodný	18,0	1,12
Koloidný oxid kremičitý	0,3	0,39
Stearan horečnatý	9,0	0,56
Celkom (vrstva bezprostredného uvoľnenia)	900,0	56,23
Vrstva pomalého uvoľnenia		
Kryštalizovaný Amoxycilín sodný	480,8**	30,05
Mikrokryštalická celulóza	113,2	7,08
Xantánová guma	14,0	0,87
Bezvodá kyselina citrónová	78,0	4,87
Koloidný oxid kremičitý	1,50	0,08
Stearan horečnatý	14,0	0,87
Celkom (Vrstva pomalého uvoľnenia)	700,0	43,74

Filmový poťah

Opadry YS-1-7700 - Zloženie:

Hydroxypropylmetylcelulóza 2910 6cp	11,6
Hydroxypropylmetylcelulóza 2910 15cp	3,9
Oxid titaničitý	15,1
Polyetylén glykol 3350	2,3
Polyetylén glykol 8000	2,3
 Celková hmotnosť potiahnutej tablety	 1635,2

* Ekvivalent 562,5 mg amoxycilínu na základe skúšky 86,0 %

Ekvivalent 62,5 mg kyseliny klavulanovej na základe skúšky 82,0 %

**Ekvivalent 437,5 mg amoxycilínu na základe skúšky 91,0 %

Príklad 2 - Tableta 1000/62,5 mg na modifikované uvoľnenie

Vrstva bezprostredného uvoľnenia a filmový poťah sú také ako pre tabletu z Príkladu 1.

<u>Zložka</u>	<u>mg/tabletu</u>	<u>% hmotnostné</u>
Vrstva pomalého uvoľnenia		
Kryštalizovaný amoxycilín sodný	480,8**	30,05
Mikrokryštalická celulóza	127,2	7,95
Bezvodá kyselina citrónová	78,0	4,87
Koloidný oxid kremičitý	1,50	0,09
Stearan horečnatý	14,0	0,87
Celkom (Vrstva pomalého uvoľnenia)	700,0	43,74

Celková hmotnosť potiahnutej tablety 1635,2

**Ekvivalent 437,5 mg amoxycilínu na základe skúšky 91,0 %

Príprava tabliet s modifikovaným uvoľnením

Tablety s modifikovaným uvoľnením boli pripravené zo zmesi na bezprostredné a pomalého uvoľnenie, v dávkovom procese s rozsahom 900 a 700 kg. Pre zmes bezprostredného uvoľnenia boli kontajnery naplnené vysušenou mikrokryštalickou celulórou (1), trihydrátom amoxicilínu (2) a (5) (v 1:1 pomere), zmesou kľavulanátu draselný/suchá mikrokryštalická celulóza (1:1) a stearanom horečnatým (asi 50 % hmotnostných z celku) (4). Obsah kontajnerov (1) a (2) sa prepustil cez sito, zomlel v zariadení "Fitzmill" pracujúcim pri 1500 ot./min. a zmiešal sa s obsahom kontajnera (3). Obsah kontajnera (4) sa potom preosial a zomlel a zmiešal sa s počiatočnou zmesou a potom sa zmiešal s obsahom kontajnera (5), ktorý už prešiel cez predbežný krok preosiatia a mletia. Táto zmes bola potom podrobená zhutneniu valcovaním použitím zariadenia Chilsonator pracujúcim pri tlaku 6,9 MPa (1000 psi) $\pm$ 1,38 MPa (200 psi) a výrobok sa mlel a preosial cez vibračné sito 14 a 80 mesh, čím sa poskytli granuly na bezprostredné uvoľnenie. Zostávajúce vehikulá (koloidný oxid kremičitý, stearan horečnatý, sušená mikrokryštalická celulóza a sušený škrob glykolát sodný) sa potom preosiali a zomleli a spojili s podielom granúl na bezprostredné uvoľnenie v zmiešavači, zmiešali sa a potom sa spojili so zostávajúcimi granulami a zmiešali sa, čím sa tvorí IR zmes (na okamžité uvoľnenie).

Pre zmes pomalého uvoľnenia sa kontajnery plnili so sušenou mikrokryštalickou celulórou (asi 70 % hmotnostných) a bezvodou kyselinou citrónovou (1), amoxicilínom sodným (2) a (4) (v 1:1 pomere), a stearanom horečnatým (asi 70 % hmotnostných), koloidným oxidom kremičitým a xantánovou gumou (3). Obsah kontajnerov (1) a (2) sa preosial a zomlel v zariadení Fitzmill, a potom sa zmiešal s obsahom kontajnera (3), zmiešal a potom sa obsah kontajnera (4), ktorý bol zomletý a preosiaty v predbežnom kroku. Táto zmes bola podrobená zhutneniu valcovaním na zariadení Chilsonator pracujúcim pri tlaku 4,14 MPa (600 psi) $\pm$ 0,69 MPa (100 psi), zomlel sa a triedil, čím sa poskytli granuly pomalého uvoľnenia. Zostávajúce vehikulá (stearan horečnatý, sušená mikrokryštalická celulóza) boli preosiate a spojené s podielom granúl pomalého uvoľnenia, zmiešali sa a potom sa pridali zostávajúce granuly pomalého uvoľnenia a zmiešali sa, čím sa poskytla SR zmes

(pomalého uvoľnenia).

IR a SR zmesi sa potom lisovali ako oddelené vrstvy v dvojvrstvovom tabletovom lise vybavenom s otvormi merajúcimi 1,03 mm krát 22,17 mm (0,0406 palca krát 0,8730 palca) a ktoré majú tvar kapsúl na modifikované uvoľnenie. Pre prvú (bezprostredné uvoľnenie) vrstvu nebolo žiadne pred-lisovanie, a hlavné lisovanie bolo pri tlaku menej než 10 kN. Pre druhú vrstvu bolo pred-lisovanie pri tlaku menej než 20 kN, a hlavné lisovanie pri tlaku menej než 60 kN. Tablety takto vyrábané mali celkom hmotnosť 1600 mg $\pm$ 48 mg, tvrdosť v rozsahu 8 až 18 SCU a drobiivosť menej než 0,5 %.

Nakoniec sa tabletové jadrá potiahli s vodným potahovým filmom na 152,4 cm (60 inch) potahovacej panve, pracujúcej s 300 kg sub-dávkou. Panva bola vybavená so 4 striekacími delami a rotovala pri 3 až 5 ot./min. Vstupný vzduch bol odvlhčený s teplotou v rozsahu 56 až 60 °C pričom vlhkosť výstupného vzduchu bola v rozsahu 4 až 12 % a teplota bola v rozsahu 43 až 50 °C. Rýchlosť striekania bola 80 až 120 ml/min./striekacie delo.

Príklad 3 - Tableta pomalého uvoľnenia (875 mg)

(a) Tableta amoxycilínu sodného

	<u>mg/tabletu</u>	<u>%</u>
Kryštalizovaný amoxycilín sodný 91%*	961,54	73,96
Sušená mikrokryštalická celulóza	273,46	21,04
Stearan horečnatý	13,0	1,00
Xantánová guma 200 mesh**	52,0	4,00
Celkom	1300	100

(b) Tableta amoxycilínu sodného s kyselinou citrónovou

	<u>mg/tabletu</u>	<u>%</u>
Kryštalizovaný amoxycilín sodný 91%*	961,54	66,31
Sušená mikrokryštalická celulóza	288,96	19,92
Stearan horečnatý	14,50	1,00

Kyselina citrónová	156	10,75
Xantánová guma 200 mesh**	29,0	2,00
Celkom	1450	100

(c) Tableta trihydrátu amoxycilínu

	<u>mg/tabletu</u>	<u>%</u>
Trihydrát amoxycilínu 86%*	1017,4	78,26
Sušená mikrokryštalická celulóza	217,6	16,74
Stearan horečnatý	13,0	1,00
Xantánová guma, 200 mesh* *	52,0	4,00
Celkom	1300	100

* nastavené podľa schopnosti amoxycilínovej zložky a zodpovedá 875 mg amoxycilínu,

* * Xantural 75

Príklad 4 - Tableta modifikovaného uvoľnenia 875/62,5 mg

Vrstva pomalého uvoľnenia

Táto sa môže tvoriť použitím polovičných množstiev, ako je uvedené vyššie pre vrstvu pomalého uvoľnenia obsahujúcu asi 438 mg amoxycilínu.

Vrstva bezprostredného uvoľnenia - 1

Trihydrát amoxycilínu	507 mg
(ekvivalent voľnej kyseliny amoxycilínu)	(438)
Klavulanát draselný	71,g
(ekvivalent kyseliny klavulanovej)	(62,5)
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 102)	125
Škrob glykolát sodný (Explotab)	26
Stearan horečnatý	6,5

Vrstva na bezprostredné uvoľnenie zahrnuje nominálne 438/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát.

Vrstva na bezprostredné uvoľnenie - 2

Trihydrát amoxycilínu	507 mg
(ekvivalent voľnej kyseliny amoxycilínu)	(438)
Klavulanát draselný	71,8
(ekvivalent kyseliny klavulanovej)	(62,5)
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH102)	135
Škrobglykolát sodný (Explotab)	34
Mastenec	67
Stearan horečnatý	25
Oxid kremičitý (Syloid)	17

Vrstva na bezprostredné uvoľnenie zahrnuje nominálne 438/62,5 mg zmesi amoxycilín/klavulanát.

Bariérové vrstvy

Bariérové vrstvy a spôsoby ich prípravy sú opísané v WO 95/20946 (SmithKline Beecham).

Príprava tabliet

Zmiešali sa aktívne zložky, plnivá a zriedčovadlá (mikrokryštalická celulóza), uvoľnenie riadiace činidlá (ak sú prítomné), dezintegranty (krospovidón, škrobglykolát sodný) atď.. Pridali sa lubrikanty (mastenec, Mg-stearan) a koloidný oxid kremičitý (Syloid 244) a zmiešavanie pokračovalo počas ďalšej minúty. Úplná zmes sa zhrudkovala na tabletovacom lise alebo valcovom zhutňovači (krok briketovania), po čom nasleduje zmenšenie veľkosti (Apex, Fitzmill, Frewitt) a prechod cez oscilačné sito alebo triedič veľkosti častíc (Kason, Sweco). Ak sú sypné vlastnosti neuspokojivé, krok briketovania sa opakuje. Pre vrstvy bezprostredného a pomalého uvoľnenia a pre bariérovú vrstvu, ak je prítomná, sa pripravujú oddelené lisované

zmesi.

V niektorých prípadoch, kde je sypná hustota dosť nízka, sa môže vyžadovať krok zahustenia (pred tabletovanie a preosievanie ako v spôsobe briketovania), aby sa dosiahla nominálna hmotnosť konkrétnej vrstvy.

Potom sa zmesi lisovali ako oddelené vrstvy na vrstvovom tabletovacom liše, čím sa tvoria dvojvrstevnaté tablety. Tablety sa môžu potom potiahnuť s bielym nepriehľadným poťahom, napríklad výrobok Opadry, Opaspray (Colorcon).

Príklad 5 - Spôsoby testovania rozpúšťania

Uvoľnenie amoxycilínu a klavulanátu z tablety do statického prostredia sa meralo použitím testu <711> Test rozpúšťania, Prístroj 2, uvedenom v USP 23, 1995,

Podmienky testu:

Teplota:	37,0 ± 0,5 °C
Prostredie:	Deionizovaná voda, 900 ml
Rýchlosť miešadla	75 ot./min.

Metóda

Alikvóty prostredia sa odoberali na skúšku po 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 360, 420 a 480 minútach, každý alikvót sa nahradil súčasne pomocou rovnakého objemu prostredia na udržanie konštantného objemu. Množstvo liečivej látky bolo určované pomocou UV spektrometrie pri 272 nm. Výsledný profil rozpúšťania pre tablety z Príkladu 1 a 2 sú uvedené ako Obr. 2.

In vivo farmakokinetické hodnotenie prípravkov

Biologická dostupnosť dávok podľa tohto vynálezu sa hodnotila v dvoch štúdiách na ľudských dobrovoľníkoch, Štúdia A a Štúdia B. Boli to otvorené, randomizované, skrížené štúdie na zdravých dobrovoľníkoch. Každá dávka sa podávala pomocou približne 200 ml vody na začiatok ľahkých raňajok a po nočnom

pôste. Vzorky krvi sa odoberali do skúmaviek obsahujúcich EDTA v nominálnych časoch pred podaním a v čase 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 a 12 hodín po začiatku podávania, na skúšku plazmových hladín amoxycilínu a klavulanátu. Vzorky sa chladili v ľadovom kúpeli v čase pred ďalším spracovaním. Plazma sa oddelila pomocou centrifugácie za chladenia pri 4 °C a preniesla sa do polypropylénového kontajnera na vzorky primerane označeného a uskladnili sa zmrazené pri približne -70 °C dovtedy, kým neprebehla skúška.

Vzorky sa skúšali na amoxycilín použitím metódy založenej na zrážaní bielkovín s acetonitrilom. Amoxycilín sa extrahoval z ľudskej plazmy (50 µl) pomocou zrážania bielkovín, použitím acetonitrilu obsahujúceho interný štandard a kvantifikoval sa pomocou LC/MS/MS. Konkrétne sa pipetovala ľudská plazma (50 µl) do 1,5 ml Eppendorfovej skúmavky po čom nasleduje prídavok acetonitrilu obsahujúceho interný štandard ([¹³C₆]-amoxycilín, 200 µl). Skúmavky boli uzavreté, vírivo premiešané a trepané počas približne 15 minút. Po centrifugovaní vzorky (približne 11000x g, počas 15 minút) sa supernatant preniesol do silanizovanej 1,1 ml kužeľovitej nádoby automatického dávkovača vzoriek obsahujúcej 200 µl 5 mmol/l roztoku octanu amónneho. Alikvótna časť extraktu sa injektovala do HPLC/MS/MS systému na analýzu. Hmotnostný spektrometer pracoval v režime pozitívnych iónov, za použitia Turbo IonSpray prepojenia. Monitorovanie viacnásobných reakcií (MRM) bolo použité na detegovanie zložiek, amoxycilínu a [¹³C₆]-amoxycilínu. MRM postup zahŕňa (1) hmotnostné rozdelenie charakteristického iónu požadovaného liečiva alebo interného štandardu v prvom quadrupólovom hmotnostnom analyzátore (2), fragmentáciu vybraných iónov v prístrojovej kolíznej cele, (3) detekciu fragmentového iónu, ktorý je charakteristický pre sledovanú látku. Kvantifikácia sa uskutočňuje pomocou porovnania plôch chromatografických píkov liečiva v porovnaní s plochou interného štandardu. Pozorovali sa lineárne odozvy pomerov plôch píkov analyt/interný štandard pre koncentrácie analytu v rozsahu od 0,05 µg/ml (dolná hranica kvantifikácie; LLQ) do 10 µg/ml (horná hranica kvantifikácie; ULQ).

Vzorky sa testovali na klavulanát použitím spôsobu na základe zrážania bielkovín s acetonitrilom. Klavulanát sa extrahoval z ľudskej plazmy pomocou pou-

žitia extrakcie kvapalina/kvapalina použitím interného štandardu a kvantifikoval sa pomocou LC/MS/MS. Konkrétne sa ľudská plazma (50 μ l) pipetovala do 1,5 ml Eppendorfovej skúmavky, po čom nasleduje 0,2 mmol/l octanu amónneho (200 μ l) pred pridaním acetonitrilu obsahujúceho interný štandard (kyselina 6-aminopenicilánová, 400 μ l). Skúmavky boli uzavreté, zvrútením premiešané a pretrepávané počas približne 20 minút. Po centrifugovaní vzoriek (približne 14500x g, počas 15 minút) sa supernatant preniesol do čistej Eppendorfovej skúmavky a pridal sa dichlórmetán. Po ďalšom premiešavaní a centrifugácii (približne 14500x g počas 10 minút) sa supernatant (nie viac než 150 μ l) preniesol do kužeľovej 1,1 ml nádoby automatického dávkovača vzoriek a nechali sa nezavreté počas najmenej 20 minút, aby sa umožnilo odparenie stôp dichlórmetánu. Alikvótny podiel extraktu sa injektoval do HPLC/MS/MS systému na analýzu. Hmotnostný spektrometer pracoval v režime pozitívnych iónov za použitia Turbo IonSpray prepojenia. Monitorovanie viacnásobných reakcií (MRM) bolo použité na detegovanie zložiek, klavulanátu a kyseliny 6-aminopenicilánovej. MRM postup zahŕňa (1) hmotnostné rozdelenie charakteristického iónu požadovaného liečiva alebo interného štandardu v prvom quadrupólovom hmotnostnom analyzátore (2), fragmentáciu vybraných iónov v prístrojovej kolíznej cele, (3) detekciu fragmentového iónu, ktorý je charakteristický pre sledovanú látku. Kvantifikácia sa uskutočňuje pomocou porovnania plôch chromatografických píkov liečiva v porovnaní s plochou interného štandardu. Pozorovali sa lineárne odozvy pomerov plôch píkov analyt/interný štandard pre koncentrácie analytu v rozsahu od 0,05 μ g/ml (dolná hranica kvantifikácie; LLQ) do 10 μ g/ml (horná hranica kvantifikácie: ULQ).

Z každej dávky vzoriek sa testovali QC vzorky oproti oddelene pripraveným kalibračným štandardom. Výsledky QC vzoriek sa použili na zhodnotenie deň-po-dni účinnosti skúšky.

Údaje - plazmová koncentrácia-čas pre každý subjekt pre každý režim boli analyzované pomocou ne-lineárnych metód použitím programu ne-lineárnej farmakokinetickej analýzy WinNonlin Professional Version 1.5. Všetky výpočty boli na základe skutočných časov vzorkovania. Určené farmakokinetické parametre zahr-

nujú maximálnu pozorovanú plazmovú koncentráciu (C_{max}) a čas na dosiahnutie maximálnej plazmovej koncentrácie (T_{max}). Rýchlostná konštanta zdanlivej terminálnej eliminácie (l_z) bola získaná z fázy log-lineárneho sklonu krivky koncentrácia-čas použitím lineárnej regresie metódou najmenších štvorcov s vizuálnou prehliadkou údajov na určenie príslušného počtu bodov na výpočet l_z . Polčas ($T_{1/2}$) zdanlivej terminálnej eliminácie bol vypočítaný ako $\ln(2)/l_z$.

Plocha pod krivkou plazmová koncentrácia-čas od času nula do poslednej kvantifikovateľnej plazmovej koncentrácie [$AUC(0-t)$] sa určila použitím lineárneho trapézového pravidla pre stúpajúce trapézoidy a log trapézového pravidla pre klesajúce trapézoidy [Chiou WL., J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, 6, 539 - 547]. Plocha pod krivkou plazmová koncentrácia-čas extrapolovaná na nekonečno [$AUC(0-inf)$] bola vypočítaná ako suma $AUC(0-t)$ a $C(t)/l_z$, kde $C(t)$ bola predpovedaná koncentrácia z log-lineárnej regresnej analýzy v poslednom merateľnom časovom bode.

Čas nad minimálnou inhibičnou plazmovou koncentráciou ($T > MIC$) bol vypočítaný ručne pomocou grafickej interpolácie, kde minimálna inhibičná plazmová koncentrácia bola definovaná ako 4 $\mu g/ml$ pre amoxycilín.

Stredné profily koncentrácia-čas pre amoxycilín a pre klavulanát boli získané v každom nominálnom vzorkovacom čase pre jednotlivé prípravky. V prípadoch, kde hodnota po dávkovaní nebola kvantifikovateľná, bola hodnota 1/2 LLQ (0,050 $\mu g/ml$) priradená na určenie strednej hodnoty. Kde vypočítaná stredná hodnota bola menej než LLQ alebo bola na základe väčších hodnôt než 50 % NQ, hodnota NQ bola priradená pre daný vzorkovací čas.

Log_e-transformované C_{max} a netransformované $T > MIC$ pre každý prípravok sa analyzovali použitím analýzy kovariancií (ANCOVA) jedného parametra pre prípravok a fitovanie údajov z referenčného prípravku ako ko-variačné. 95 % intervaly spoľahlivosti pre priemery prípravkov boli zostrojené použitím zvyškovej disperzie oproti modelu. Pre C_{max} , boli odhady intervalu spoľahlivosti v log stupnici potom spätne transformované, čím sa získali 95 % intervaly spoľahlivosti pre geometrický priemer. Tieto výsledky boli zobrazené graficky.

Predpoklady používané ako základ tejto analýzy boli vyhodnotené pomocou kontroly reziduálnych grafov. Homogenita disperzie bola vyhodnotená pomocou grafického zobrazenia studentizovaných reziduálov oproti predpovedaným hodnotám z modelu, pričom normalita bola vyhodnotená použitím grafov normálnej pravdepodobnosti. Zvláštna pozornosť sa venovala odľahlým hodnotám pozorovaným pre referenčný prípravok.

Štúdia A

Prvá štúdia porovnávala tri dávky modifikovaného uvoľnenia 1750/125 mg (prípravky I až III) a štvrtú dávku modifikovaného uvoľnenia 1500/125 mg (prípravok IV) oproti dávke bezprostredného uvoľnenia 1750/125 mg (prípravok V), nasledujúcim spôsobom:

- (a) dávka 1750/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená z kombinácie jednej tablety na modifikované uvoľnenie obsahujúcej 875/125 mg zmesi trihydrát amoxycilínu/klavulanát a 4 % hmotnostné xantánovej gumy a jednej tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúcej 875 mg trihydrátu amoxycilínu (prípravok I);
- (b) dávka 1750/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená z kombinácie jednej tablety na modifikované uvoľnenie obsahujúcej 875/125 mg zmesi kryštalizovaný amoxycilín sodný/klavulanát a 4 % hmotnostné xantánovej gumy a jednej tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúcej 875 mg trihydrátu amoxycilínu (prípravok II);
- (c) dávka 1750/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená z kombinácie jednej tablety na modifikované uvoľnenie obsahujúcej 875/125 mg zmesi kryštalizovaný amoxycilín sodný/klavulanát, kyseliny citrónovú (156 mg) a 2 % hmotnostné xantánovej gumy a jednej tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúcej 875 mg trihydrátu amoxycilínu (prípravok III);
- (d) dávka 1500/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný (vyrobená z tablety na modifikované uvoľnenie obsahujúcej 500/125 mg zmesi kryštalizovaný amoxycilín sodný/klavulanát draselný a dvoch tabliet na bezprostredné uvoľnenie obsahujúcich 500 mg trihydrátu amoxycilínu (Amoxyl, SmithKline Beecham) (prípravok IV); a
- (e) dávka 1750/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená z kombi-

nácie jednej tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúcej 875/125 mg zmesi trihydrát amoxycilínu/klavulanát (Augmentin, SmithKline Beecham) a jednej tablety na bezprostredné uvoľnenie obsahujúcej 875 mg trihydrátu amoxycilínu (Amoxyl, SmithKline Beecham) (prípravok V).

Výsledky

Prípravok	n	C _{max} ¹	T>MIC ^{1,2}	AUC ^{1,3}
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

() štandardná odchýlka

1 Hodnota aritmetického priemeru

2 T>MIC je čas (h) nad koncentráciou amoxycilínu 4 µg/ml

3 Plocha pod krivkou (0 až 12 hodín, µg.h/ml)

Farmakokinetický profil je ukázaný na Obrázku 3.

Štúdia B

Druhá štúdia skúmala dve rôzne dávky na modifikované uvoľnenie 2000/125 mg (prípravkov VI a VII) oproti dávke na bezprostredné uvoľnenie 2000/125 mg (prípravok VIII), nasledujúcim postupom:

- (a) dávka 2000/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená z dvoch dvojvrstvových tabliet podľa Príkladu 1 (prípravok VI);
- (b) dávka 2000/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená z dvoch dvojvrstvových tabliet podľa Príkladu 2 (prípravok VII);
- (c) dávka 2000/125 mg zmesi amoxycilín/klavulanát draselný, vyrobená ako kombinácia troch tabliet, pričom každá obsahuje 500 mg amoxycilínu (Amoxyl, SmithKline

Beecham) a jedna tableta obsahuje 500 mg amoxycilínu a 125 mg klavulanátu draselného (Augmentin, SmithKline Beecham) (prípravok VIII).

Výsledky

Prípravok	N	C _{max} ¹	T>MIC ^{1,2}	T>MIC ^{1,3}	AUC ^{1,4}
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

() štandardná odchýlka

1 Hodnota aritmetického priemeru

2 T>MIC je čas (h) nad koncentráciou amoxycilínu 4 µg/ml

3 T>MIC je čas (h) nad koncentráciou amoxycilínu 8 µg/ml

4 Plocha pod krivkou (0 až 12 hodín, µg.h/ml)

Porovnanie AUC hodnôt pre prípravky VI a VII (dvojvrstvové tablety) oproti VIII (tablety na bezprostredné uvoľnenie) ukazuje, že absorpcia amoxycilínovej zložky nebola zhoršená úpravou jej časti do vrstvy pomalého uvoľnenia. To znamená, že nie je žiaden extra, neabsorbovaný amoxycilín, ktorý môže inak spôsobiť problémy ďalej nižšie v gastrointestinálnom trakte, napríklad v dôsledku nedostatku absorpcie a deštrukcie symbiotických baktérií.

Tiež sa zistilo, že pre prípravok VI bola menšia inter-subjektová variabilita amoxycilínovej plazmovej koncentrácie, než pre prípravok VII. Tieto prípravky boli rovnaké s výnimkou, že prípravok VI tiež obsahoval xantánovú gumu (2 % hmotnostné) vo vrstve pomalého uvoľnenia.

Farmakokinetický profil pre amoxycilínovú plazmovú koncentráciu je ukázaný na Obrázku 4 (v ktorom A je prípravok VI, B je prípravok VII, D je prípravok VIII).

Farmakokinetický profil pre klavulanátovú zložku bol v podstate rovnaký pre dvojvrstvové tablety a pre tablety na bezprostredné uvoľnenie, čo ukazuje, že ich

biologická dostupnosť nebola zhoršená začlenením do vrstvy na bezprostredné uvoľnenie v dvojvrstvovej tablete.

Tento vynález tiež zasahuje do prípravkov, ktoré sú bioekvivalentné k tabletám z prípravkov VI a VII, aj v zmysle rýchlosti aj v zmysle rozsahu absorpcie, ako je napríklad definované v US Food and Drug Administration a diskutované v takzvanej "Oranžovej knihe" (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 19. vydanie, 1999).

Referenčné údaje

Existujúca tableta Augmentin 875/125 mg má C_{max} hodnotu $11,6 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52. vydanie, 1998, 2802). Čas nad MIC bol asi 40 % z 12 hodinového intervalu podávania pre MIC $2 \mu\text{g/ml}$ a asi 30 % pre MIC $4 \mu\text{g/ml}$ (údaje SmithKline Beecham).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie amoxycilínu a klavulanátu draselného na výrobu liečiva na liečenie bakteriálnych infekcií u ľudí, pričom podávanie liečiva poskytuje od 1900 do 2600 mg amoxycilínu a také množstvo klavulanátu draselného, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 2:1 do 20:1, pri intervaloch podávania asi 12 hodín.

2. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 14:1 do 20:1.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že podávanie poskytuje strednú plazmovú koncentráciou amoxycilínu 4 $\mu\text{g/ml}$ počas najmenej 4,4 hodiny a strednú maximálnu plazmovú koncentráciou (C_{max}) amoxycilínu najmenej 12 $\mu\text{g/ml}$.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že podávanie poskytuje strednú plazmovú koncentráciou amoxycilínu 4 $\mu\text{g/ml}$ počas najmenej 4,8 hodiny a strednú maximálnu plazmovú koncentráciou (C_{max}) amoxycilínu najmenej 16 $\mu\text{g/ml}$.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že podávanie poskytuje strednú plazmovú koncentráciou amoxycilínu 8 $\mu\text{g/ml}$ počas najmenej 4,4 hodiny.

6. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že liečivo je prípravok na bezprostredné uvoľnenie.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že liečivo je prípravok na modifikované uvoľnenie.

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, vyznačujúce sa tým, že liečivo poskytuje 2000/125, 2250/125 alebo 2500/125 mg amoxycilínu a klavulanátu draselného.

9. Použitie amoxycilínu a klavulanátu draselného na výrobu liečiva na liečenie bakteriálnych infekcií u ľudí, pričom liečivo poskytuje od 1400 do 1900 mg amoxycilínu a také množstvo klavulanátu draselného, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 2:1 do 14:1, pri intervaloch podávania asi 12 hodín, takže dávkový režim poskytuje strednú plazmovú koncentráciu amoxycilínu 4 µg/ml počas najmenej 4,4 hodiny, a strednú maximálnu plazmovú koncentráciu (C_{max}) amoxycilínu najmenej 12 µg/ml.

10. Použitie podľa nároku 9, vyznačujúce sa tým, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 12:1 do 14:1.

11. Použitie podľa nároku 9 alebo 10, vyznačujúce sa tým, že liečivo poskytuje strednú plazmovú koncentráciu amoxycilínu 4 µg/ml počas najmenej 4,8 hodiny a strednú maximálnu plazmovú koncentráciu (C_{max}) amoxycilínu najmenej 16 µg/ml.

12. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 9 až 11, vyznačujúce sa tým, že liečivo je prípravok na modifikované uvoľnenie.

13. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 9 až 12, vyznačujúce sa tým, že liečivo poskytuje 1500/125 alebo 1750/125 mg amoxycilínu a klavulanátu draselného.

14. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, vyznačujúce sa tým, že sa liečivo poskytne ako viaceré tablety, niektoré z nich môžu byť rovnaké a niektoré môžu obsahovať len amoxycilín a žiaden klavulanát draselný.

15. Použitie podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 14, v y z n a č u j ú - c e s a t ý m, že infekcia je spôsobená organizmami *S pneumoniae* (vrátane *S pneumoniae* rezistentných na liečivo a penicilín), *H influenzae a*/alebo *M catarrhalis*.

16. Farmaceutický prípravok na bezprostredné uvoľnenie, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že obsahuje od 950 do 1300 alebo 1900 do 2600 mg amoxycilínu a také množstvo klavulanátu draselného, že hmotnostný pomer amoxycilínu ku klavulanátu draselnému je od 14:1 do 20:1, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi.

17. Farmaceutický prípravok na bezprostredné uvoľnenie podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je to:

(a) tableta obsahujúca 1000 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1;

(b) jednodávkový sáčik obsahujúci 2000, 2250 alebo 2500 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 125 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 18:1 alebo 20:1, alebo jeho zodpovedajúce polovičné množstvá; alebo

(c) dispergovateľná alebo žuvacia tableta, ktorá môže byť šumivá a/alebo dispergovateľná obsahujúca 2000, 2250 alebo 2500 mg amoxycilínu a 125 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 18:1 alebo 20:1, alebo ich zodpovedajúce polovičné množstvá, v spojení s žuvacím základom a, ak je šumivá, šumivým párom;

v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi.

18. Farmaceutický prípravok na modifikované uvoľnenie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje amoxycilín a klavulanát draselný v pomere od 2:1 do 20:1, v ktorých všetok klavulanát draselný a prvá časť amoxycilínu sú upravené s farmaceuticky prijateľnými vehikulami, ktoré umožňujú bezprostredné uvoľnenie klavulanátu draselného a prvej časti amoxycilínu, čím sa tvorí fáza bezprostredného uvoľnenia, a ďalej obsahuje druhú časť amoxycilínu upravenú s farmaceuticky prijateľnými vehikulami, ktoré umožňujú pomalé uvoľnenie druhej časti amoxycilínu, čím sa tvorí

fáza pomalého uvoľnenia.

19. Farmaceutický prípravok podľa nároku 18, vyznačujúci sa tým, že pomer amoxycilínu a klavulanátu draselného je 14:1 až 16:1.

20. Farmaceutický prípravok podľa nároku 18 alebo 19, vyznačujúci sa tým, že má dvojfázový profil vzhľadom na amoxycilín.

21. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 20, vyznačujúci sa tým, že má AUC hodnotu, ktorá je najmenej 80 % z hodnoty ktorá zodpovedá dávke amoxycilínu podávaného ako konvenčné tablety (na bezprostredné uvoľnenie), počas rovnakej periódy podávania.

22. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 21, vyznačujúci sa tým, že pomer amoxycilínu vo fáze bezprostredného a fáze pomalého uvoľnenia je od 3:1 do 1:3.

23. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 22, vyznačujúci sa tým, že obsahuje jednotkovú dávku v rozsahu 700 až 1300 mg alebo 1400 až 2600 mg amoxycilínu a zodpovedajúce množstvo klavulanátu draselného.

24. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 23, vyznačujúci sa tým, že jednotková dávka je 1400, 875 alebo 750 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného; alebo 2000, 1750 alebo 1500 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 125 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného; v nominálnom pomere asi 16:1, 14:1 alebo 12:1, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi.

25. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 25, vyznačujúci sa tým, že je to tabletový prípravok.

26. Farmaceutický prípravok podľa nároku 25, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 1000 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného v nominálnom pomere asi 16:1, v ktorom fáza bezprostredného uvoľnenia zahrnuje asi 563 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a asi 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného a fáza pomalého uvoľnenia zahrnuje asi 438 mg $\pm$ 5 % hmotnostných amoxycilínu.

27. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 26, vyznačujúci sa tým, že amoxycilín fázy pomalého uvoľnenia sa skladá v podstate z kryštalizovaného amoxycilínu sodného.

28. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 27, vyznačujúci sa tým, že je to vrstevnatá tableta a v ktorom fáza bezprostredného a fáza pomalého uvoľnenia sú poskytnuté ako oddelené vrstvy vrstevnatej tablety.

29. Vrstevnatá tableta podľa nároku 28, vyznačujúca sa tým, že vrstva pomalého uvoľnenia zahrnuje zložku na spomalenie uvoľňovania, ktorá je vybraná z polymérov citlivých na pH; uvoľnenie spomaľujúci polymér, ktorý má vysoký stupeň nabobtnania v kontakte s vodou alebo vodným prostredím; polymérny materiál, ktorý tvorí gél v kontakte s vodou alebo vodným prostredím; a polymérny materiál, ktorý má charakteristiky aj nabobtnania aj gélovania v kontakte s vodou alebo vodným prostredím, alebo ich zmes.

30. Vrstevnatá tableta podľa nároku 29, vyznačujúca sa tým, že uvoľnenie spomaľujúci géľujúci polymér je vybraný z metylcelulózy, karboxymetylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulózy s nízkou molekulovou hmotnosťou, polyvinylalkoholov s nízkou molekulovou hmotnosťou, polyoxyetylénglykolov a nezosieteného polyvinylpyrolidónu alebo xantánovej gummy.

31. Vrstevnatá tableta podľa nároku 29 alebo 30, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že zložkou na spomalenie uvoľňovania je xantánová guma.

32. Vrstevnatá tableta podľa nároku 31, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že xantánová guma je prítomná v množstve od 1 do 25 % hmotnostných z vrstvy.

33. Vrstevnatá tableta podľa ktoréhokoľvek z nárokov 28 až 32, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že vrstva pomalého uvoľnenia zahŕňa od 70 do 80 % hmotnostných amoxycilínu, od 1 do 25 % hmotnostných xantánovej gummy, od 10 do 20 % hmotnostných zmesi plnivo/pomocná látka na lisovanie, a konvenčné množstvá lubrikantov.

34. Vrstevnatá tableta podľa nároku 28, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že fáza pomalého uvoľnenia zahŕňa amoxycilín sodný a v ktorej vrstva pomalého uvoľnenia zahŕňa uvoľnenie spomaľujúce vehikulum, ktorým je farmaceuticky prijateľná organická kyselina prítomná v molovom pomere od 100:1 do 1:10 (amoxycilínová soľ k organickej kyseline).

35. Vrstevnatá tableta podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že farmaceuticky prijateľnou kyselinou je kyselina citrónová prítomná v molovom pomere asi 50:1 až 1:2.

36. Vrstevnatá tableta podľa nároku 34 alebo 35, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje uvoľnenie spomaľujúce gélovateľný polymér.

37. Vrstevnatá tableta podľa nároku 36, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že uvoľnenie spomaľujúcim gélovateľným polymérom je xantánová guma.

38. Vrstevnatá tableta podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že xantánová guma je prítomná v množstve od 0,5 do 8 % hmotnostných z vrstvy na pomalé uvoľnenie.

39. Farmaceutický prípravok ako vrstevnatá tableta podľa ktoréhokoľvek z nárokov 34 až 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje od 700 do 1250 mg amoxycilínu a pomerne vypočítané množstvo klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, 14:1 alebo 12:1, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi.

40. Vrstevnatá tableta podľa nároku 39, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že zahrnuje 1000 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného a ktorá zahrnuje vo vrstve pomalého uvoľnenia asi 438 mg $\pm$ 5 % kryštalizovaného amoxycilínu sodného, asi 78 mg $\pm$ 14 % kyseliny citrónovej a voliteľne asi 2 % hmotnostné xantánovej gumy.

41. Farmaceutický prípravok na modifikované uvoľnenie podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že fáza bezprostredného uvoľnenia je tvorená granulami bezprostredného uvoľnenia obsahujúcimi amoxycilín a klavulanát draselný alebo granulami bezprostredného uvoľnenia obsahujúcimi amoxycilín a klavulanát draselný a ďalšími granulami bezprostredného uvoľnenia obsahujúcimi amoxycilín a fáza pomalého uvoľnenia je tvorená granulami pomalého uvoľnenia obsahujúcimi amoxycilín.

42. Farmaceutický prípravok na modifikované uvoľnenie podľa nároku 41, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je to jednodávkový sáčik, kapsula, monolitná tableta, dispergovateľná tableta, alebo žuvacia tableta, ktorá môže byť šumivá a/alebo dispergovateľná.

43. Farmaceutický prípravok na modifikované uvoľnenie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 42, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 1000 mg $\pm$ 5 % amoxycilínu a 62,5 mg $\pm$ 5 % klavulanátu draselného, v nominálnom pomere asi 16:1, v spojení s farmaceuticky prijateľnými vehikulami alebo nosičmi.

44. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje

amoxycilín a klavulanát draselný v pomere od 1:1 do 30:1, v ktorom je amoxycilín poskytovaný ako zmes trihydrátu amoxycilínu a amoxycilín sodný v pomere od 3:1 do 1:3.

45. Farmaceutický prípravok podľa nároku 44, vyznačujúci sa tým, že pomer trihydrátu amoxycilínu a amoxycilínu sodného je od 3:2 do 2:3.

46. Farmaceutický prípravok na modifikované uvoľnenie, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky prijateľnú rozpustnú soľ amoxycilínu vo fáze pomalého uvoľnenia, ktorý ďalšej zahrnuje zložkou na spomalenie uvoľňovania, ktorou je farmaceuticky prijateľná organická kyselina prítomná v molovom pomere od 100:1 do 1:10 (amoxycilínová soľ k organickej kyseline).

47. Farmaceutický prípravok podľa nároku 46, vyznačujúci sa tým, že molový pomer je 50:1 do 1:5.

48. Farmaceutický prípravok podľa nároku 46 alebo 47, vyznačujúci sa tým, že organickou kyselinou je kyselina citrónová.

49. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 46 až 48, vyznačujúci sa tým, že rozpustnou soľou amoxycilínu je amoxycilín sodný.

50. Kit, vyznačujúci sa tým, že obsahuje prípravok na bezprostredné uvoľnenie obsahujúci amoxycilín a klavulanát draselný, voliteľne s konvenčným (bezprostredné uvoľnenie) prípravkom obsahujúcim amoxycilín, a prípravok na pomalého uvoľnenie obsahujúci amoxycilín (a žiaden klavulanát draselný).

51. Farmaceutický prípravok na pomalého uvoľnenie, vyznačujúci sa tým, že obsahuje amoxycilín ako jedinou aktívnu zložku upravený so zložkou na spomalenie uvoľňovania, ktorá spôsobuje pomalé uvoľnenie amoxycilínu z prí-

pravku, a vylučujú tablety, ktoré obsahujú od 400 do 500 mg trihydrátu amoxycilínu alebo zmes obsahujúca najmenej 70 % hmotnostných trihydrátu amoxycilínu a do 30 % hmotnostných amoxycilínu sodného a hydroxypropylmetylcelulózy.

52. Farmaceutický prípravok podľa nároku 51, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje 100 až 1250 mg amoxycilínu.

53. Farmaceutický prípravok podľa nároku 51 alebo 52, vyznačujúci sa tým, že zložkou na spomalenie uvoľňovania je xantánová guma.

54. Farmaceutický prípravok podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že xantánová guma je farmaceutický druh xantánovej gummy, 200 mesh.

55. Farmaceutický prípravok podľa nároku 53 alebo 54, vyznačujúci sa tým, že xantánová guma je prítomná v množstve od 0,5 do 25 % hmotnostných.

56. Kompaktné granuly na použitie vo farmaceutickom prípravku, vyznačujúce sa tým, že obsahujú amoxycilín, zmes zriedčiadlo/pomocná látka na lisovanie, a organickú kyselinu (ak amoxycilín je prítomný ako jeho rozpustná soľ) alebo uvoľnenie spomaľujúci polymér alebo ich zmes.

57. Kompaktné granuly na použitie vo farmaceutickom prípravku, vyznačujúce sa tým, že obsahujú amoxycilín sodný, mikrokryštalickú celulózu, a organickú kyselinu alebo uvoľnenie spomaľujúci polymér alebo ich zmes.

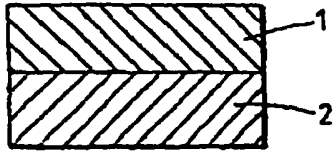
58. Spôsob prípravy kompaktných granúl podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje kroky zmiešania amoxycilínu sodného, mikrokryštalickej celulózy a organickej kyseliny alebo uvoľnenie spomaľujúceho polyméru alebo ich zmesi, zhutnenie zmesi a potom mletie.

59. Farmaceutický prípravok podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že obsahuje kompaktné granuly na pomalé uvoľnenie, ako sú definované v nároku 55.

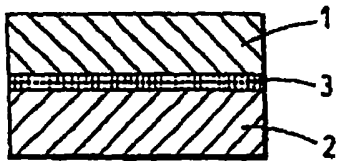
60. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 55, vyznačujúci sa tým, že má AUC, $C_{\max}$, a $t_{\max}$ v podstate podľa Obrázku 4 - prípravok VI alebo VII.

61. Prípravok, vyznačujúci sa tým, že je bioekvivalentný s prípravkom podľa nároku 59.

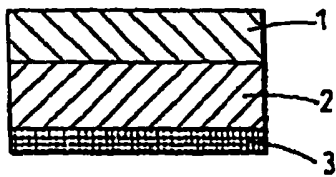
1/4



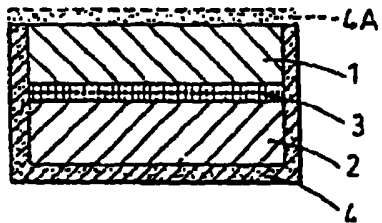
Obr. 1A



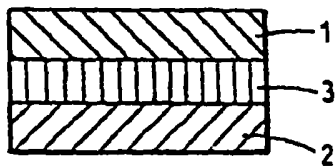
Obr. 1B



Obr. 1C



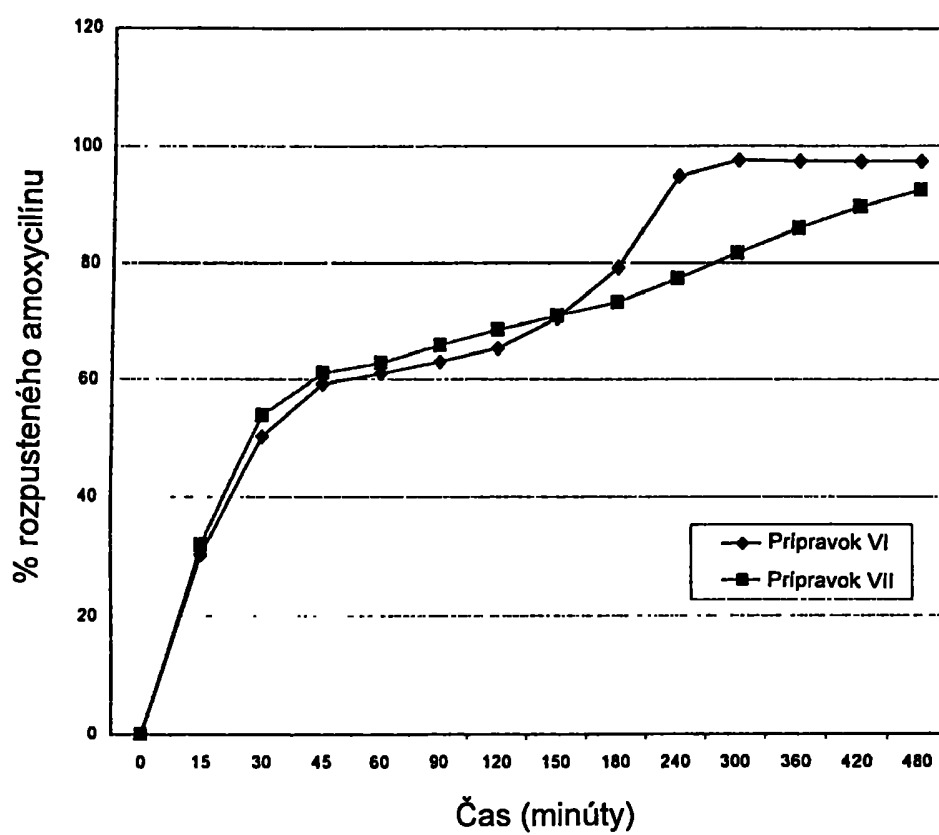
Obr. 1D



Obr. 1E

2/4

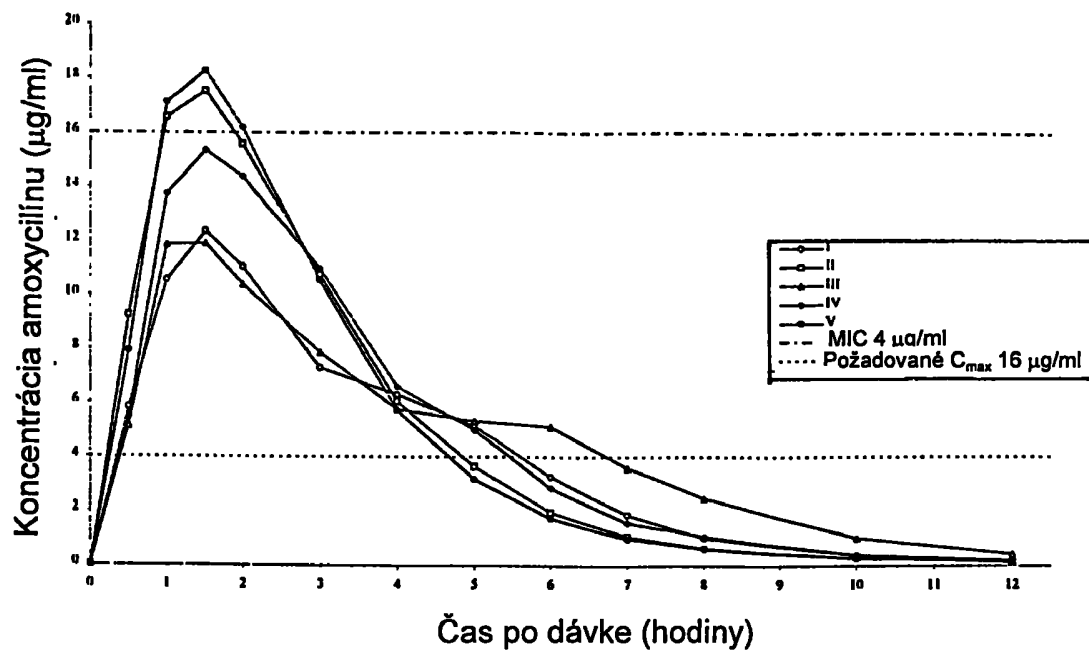
Profil rozpúšťania tabliet z Príkladov 1 a 2



Obr. 2

3/4

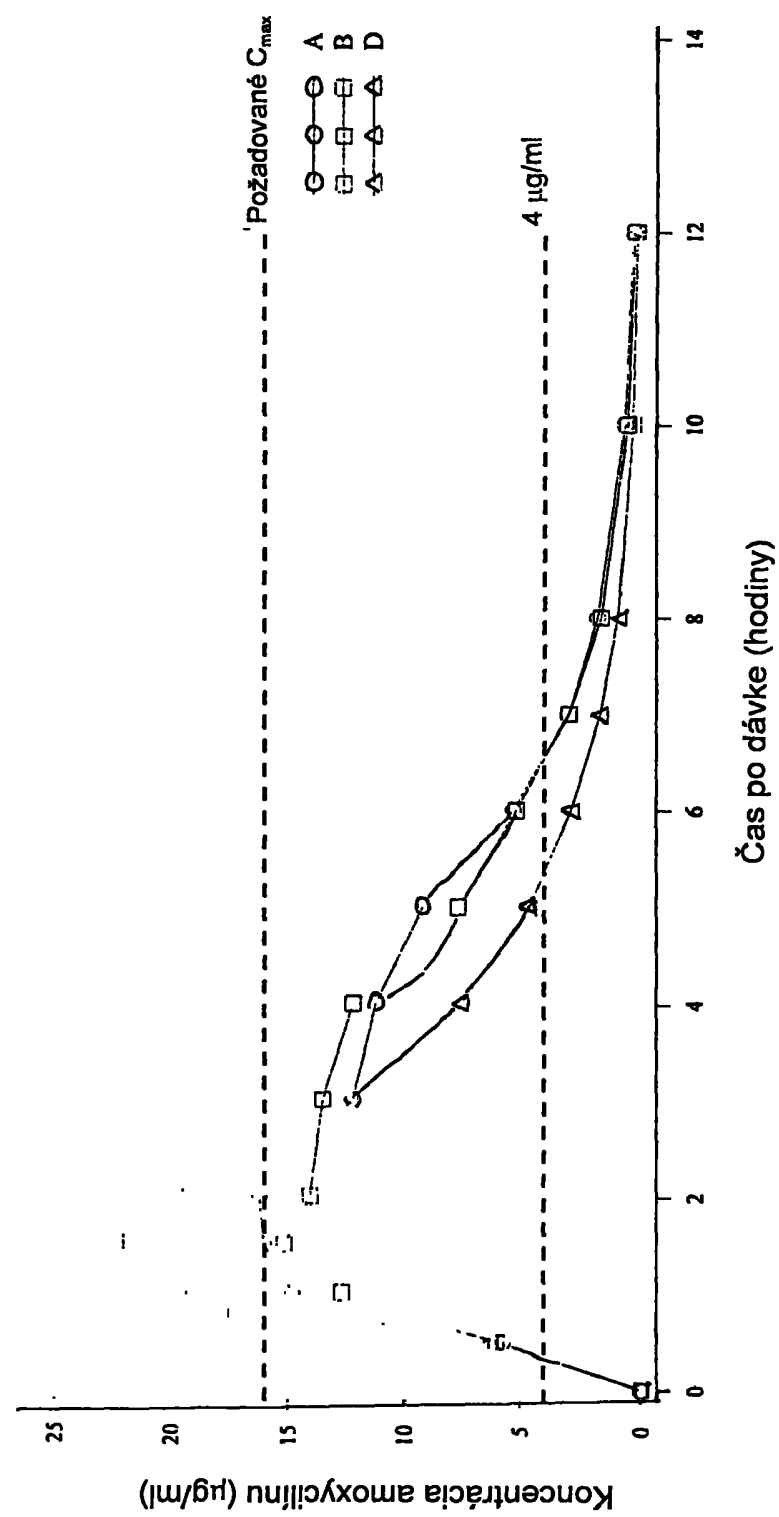
Profily stredného plazmového amoxycilínu pre Štúdiu A



Obr. 3

4/4

Profily stredného plazmového amoxicilínu pre štúdiu B



Obr. 4