

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11

1014914

12 C OCTROOI⁶

21 Aanvraag om octrooi: 1014914

22 Ingediend: 11.04.2000

51

Int.Cl.⁷

A61K31/545, A61K31/43, A61P31/00,
A61K9/22

30

Voorrang:
13.04.1999 US 129074
25.08.1999 US 150727
15.10.1999 US 159813

41

Ingeschreven:
16.10.2000 I.E. 2000/12

47

Dagtekening:
16.10.2000

45

Uitgegeven:
01.12.2000 I.E. 2000/12

73

Octrooihouder(s):
Beecham Pharmaceuticals (Pte) Limited te
Jurong, Singapore (SG).

72

Uitvinder(s):
Kevin Storm te Bristol, Tennessee (US)
Creighton Conley te Bristol, Tennessee (US)
John Roush te Bristol, Tennessee (US)

74

Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54

Nieuwe behandelingsmethode.

57

Gemodificeerde afgifte farmaceutische formulering omvatten amoxicilline en kaliumclavulanaat in een verhouding van 2:1 tot 20:1 waarbij alle kaliumclavulanaat en een eerste gedeelte amoxicilline zijn geformuleerd met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten welke onmiddellijke afgifte van het kaliumclavulanaat en het eerste gedeelte amoxicilline mogelijk maken, om een onmiddellijke afgiftefase te vormen, en welke verder een tweede deel amoxicilline omvat geformuleerd met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten welke langzame afgifte van het tweede gedeelte van amoxicilline mogelijk maken, om een langzame afgifte fase te vormen.

NL C 1014914

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Nieuwe behandelingsmethode

5 Deze uitvinding betreft een nieuwe behandelingsmethode met behulp van amoxicilline en kaliumclavulanaat en nieuwe formuleringen, in het bijzonder tabletformuleringen voor toepassing bij dergelijke methoden.

Amoxicilline en kaliumclavulanaat zijn respectie-
10 lijk een bekend β -lactamantibioticum en een bekende β -lactamaseremmer. Producten die amoxicilline en kaliumclavulanaat omvatten worden door SmithKline Beecham onder de handelsnaam "Augmentin" op de markt gebracht. Dergelijke producten zijn bijzonder effectief voor het behandelen
15 van publiek opgedane infecties, in het bijzonder infectie van het bovenste ademhalingskanaal in volwassenen en otitis media in kinderen.

Diverse tabletformuleringen van amoxicilline en kaliumclavulanaat zijn goedgekeurd voor op de markt brengen,
20 gen, en omvatten diverse verschillende gewichten en verhoudingen van amoxicilline en kaliumclavulanaat, bijvoorbeeld conventionele sliktabletten die 250/125, 500/125, 500/52,5 en 875/125 mg amoxicilline/clavulaninezuur (in de vorm van kaliumclavulanaat) omvatten. Dergelijke ta-
25 bletten omvatten amoxicilline en clavulaninezuur in de verhouding van respectievelijk 2:1, 4:1, 8:1 en 7:1. Het 875/125 mg tablet werd ontwikkeld om een tabletformulering te verschaffen die zou kunnen worden toegediend in een tweemaal per dag dosisregiem. Het wordt ook op de
30 markt gebracht voor driemaal per dag dosering, in Italië en Spanje. Het 500/62,5 mg tablet werd ook ontwikkeld om een tabletformulering te verschaffen die zou kunnen wor-

den toegediend in een tweemaal per dag dosisregiem, waarbij twee dergelijke tabletten elke 12 uur worden genomen, bij voorkeur ten opzichte van een enkelvoudige 1000/125 mg tablet. Een 1000/125 mg enkelvoudige dosis is ook verkrijgbaar, in Frankrijk, maar als een enkelvoudige dosis sacht in plaats van een tablet. In het algemeen verschaffen de goedgekeurde regiems een enkelvoudige dosis van 125 mg kaliumclavulanaat.

Bovendien beschrijft WO 97/09042 (SmithKline Beecham) tabletformuleringen die amoxicilline en clavulaninezuur in een verhouding in het traject 12:1 tot 20:1, bij voorkeur 14:1, omvatten. Verder wordt gesuggereerd dat de voorkeursdosis van 1750/125 mg kan worden verschaft als twee tabletten, waarbij de eerste 875/125 mg amoxicilline en clavulaninezuur en de tweede 875 mg amoxicilline omvat. De 14:1 verhouding wordt gemeld toepasbaar te zijn voor de empirische behandeling van bacteriële infectie mogelijk veroorzaakt door geneesmiddelresistente *S pneumoniae* (DRSP). Deze octrooiaanvraag beschrijft ook kindergeneeskundige formuleringen die amoxicilline en clavulaninezuur in een 14:1 verhouding omvatten, voor het toedienen van amoxicillinedoses van 90 mg/kg/dag. Gegevens suggereren dat een dergelijke dosis antibioticumconcentraties kan verschaffen voldoende om DRSP uit te roeien met amoxicilline +/- clavulaninezuur MICs \leq 4 μ g/ml (Bottenfield c.s., *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 963-8).

WO 94/16696 (SmithKline Beecham) beschrijft in het algemeen dat clavulaninezuur onverwacht de werkzaamheid van amoxicilline tegen micro-organismen met een resistent mechanisme dat niet door β -lactamase wordt overgebracht kan versterken.

Bestaande op de markt gebracht tabletformuleringen van amoxicilline en kaliumclavulanaat zijn conventioneel omdat deze onmiddellijke afgifte van de actieve ingrediënten verschaffen als de tablet de maag bereikt. Er is 5 ook enige interesse geweest in het ontwikkelen van formuleringen waarbij het afgifteprofiel is gemodificeerd, om een langere tussenpoos tussen doses mogelijk te maken, bijvoorbeeld elke 12 uur (tweemaal per dag, q12h), in plaats van elke 8 uur (driemaal per dag, q8h).

10 Derhalve beschrijft bijvoorbeeld WO 95/20946 (Smith-Kline Beecham) gelaagde tabletten die amoxicilline en eventueel kaliumclavulanaat omvatten, met een eerste laag welke een onmiddellijke afgifte laag is en een tweede laag welke een langzame afgifte laag is. De breedste ver- 15 houding van amoxicilline tot clavulaninezuur is 30:1 tot 1:1, met een voorkeurstraject van 8:1 tot 1:1. Amoxicilline is geschikt in de vorm van amoxicillinetrihydraat. Voorbeelden verschaft van dergelijke tweelagige tabletten hebben amoxicillinetrihydraat in de onmiddellijke afgifte 20 laag en amoxicilline plus clavulaninezuur in de langzame afgifte laag. Meerlagige tabletten worden meer in het algemeen beschreven in WO 94/06416 (Jagotec AG). Verdere tweelagige tabletten die clavulaninezuur en amoxicilline omvatten worden beschreven in WO 98/05305 (Quadrant Hol- 25 dings Ltd). In dergelijke tabletten omvat een eerste laag amoxicilline en omvat een tweede laag clavulanaat en het excipiënt trehalose, om het clavulanaatbestanddeel te stabiliseren.

Bovendien beschrijft WO 95/28148 (SmithKline Bee- 30 cham) amoxicilline/kaliumclavulanaat tabletformuleringen met een kern die amoxicilline en kaliumclavulanaat bevat bekleed met een afgiftevertragend middel en omgeven door

een buitenste deklaag van amoxicilline en kaliumclavulanaat. Het afgifte vertragende middel is een enterische bekleding, zodat er een onmiddellijke afgifte van de inhoud van de buitenste kern is, gevolgd door een tweede 5 fase uit de kern welke is vertraagd totdat de kern de darm bereikt. Verder beschrijft WO 96/04908 (SmithKline Beecham) amoxicilline/kaliumclavulanaat tabletformuleringen welke amoxicilline en kaliumclavulanaat in een matrix omvatten, voor onmiddellijke afgifte, en granules in een 10 vertraagde afgiftevorm die amoxicilline en kaliumclavulanaat omvatten. Dergelijke granules zijn bekleed met een enterische bekleding, zodat afgifte wordt vertraagd totdat de granules de arm bereiken. WO 96/04908 (SmithKline Beecham) beschrijft amoxicilline/kaliumclavulanaat ver- 15 traagde of onderhouden afgifte formuleringen gevormd uit granules welke een kern hebben die amoxicilline en kaliumclavulanaat omvatten, omgeven door een laag die amoxicilline omvat. WO 94/27557 (SmithKline Beecham) beschrijft geregelde afgifte formuleringen van amoxicilline 20 en clavulaninezuur bereid met behulp van een hydrofoob wasachtig materiaal dat vervolgens wordt onderworpen aan thermische infusie.

Geregelde afgifte formuleringen die amoxicilline omvatten zijn door verscheidene groepen beschreven. Aldus 25 beschrijven Arancibia c.s. ((Int J of Clin Pharm, Ther en Thox, 1987, 25, 97-100) de farmacokinetische eigenschappen en biologische beschikbaarheid van een geregelde afgifte formulering die 500 mg amoxicilline omvat. Geen verdere details van de formulering worden verschaft. De 30 formulering werd echter ontworpen om 21 tot 35 % tijdens de eerste 60 minuten, 51 tot 66 % na 4 uur, 70 tot 80 % na 6 uur, 81 tot 90 % na 8 uur en meer dan 94 % na 12 uur

af te geven. Zij vonden echter weinig, indien enige, correlatie tussen de in vitro oplossingssnelheid en het farmacokinetische gedrag in het lichaam. Hilton c.s. (International Journal of Pharmaceutics, 1992, 86, 79-88) beschreef een alternatieve geregelde afgifte tablet met een hydrofiele polymeermatrix en een gasafgiftesysteem, om drijfvermogen in de maag te verschaffen, om maagretentietijd te vergroten. Dit toonde geen voordeel ten opzichte van een conventionele capsuleformulering, waarbij biologische beschikbaarheid wordt verminderd. Daarentegen beschreven Hilton c.s. (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82, 737-743) een 750 mg geregelde afgifte tablet die het enterische polymeer hydroxypropylcelluloseacetataatsuccinaat opneemt. Dit faalde echter enig voordeel te tonen ten opzichte van een conventionele capsule. In het bijzonder werd de biologische beschikbaarheid verminderd tot 64,6 % vergeleken met dezelfde dosering verschaft in een capsule. Recenter hebben Hoffman c.s. (Journal of Controlled Release, 1998, 54, 29-37 en WO 98/22091) een tablet beschreven omvattende 500 mg amoxicilline in een matrix die hydroxypropylmethylcellulose omvat, ontworpen om 50 % van de inhoud ervan af te geven in de eerste 3 uur en het geneesmiddelafgifteproces te voltooien gedurende 8 uur. Er werd gevonden dat de tijd boven MIC aanzienlijk verlengd was, vergeleken met een capsuleformulering, maar niet genoeg voor een doseringstussenpoos van 12 uur. De discussie is in de context van een theoretische MIC van 0,2 µg/ml.

Een gedeelte van de uitdaging bij het verschaffen van formuleringen van amoxicilline waarbij de geneesmiddelafgifte effectief wordt gemodificeerd (en een gemakkelijke uitleg voor het gebrek aan succes bij de reeds aan-

gehaalde onderzoeken) is het relatief nauwe venster voor absorptie van het geneesmiddel in de dunne darm en de relatief korte halfwaardetijd van het geneesmiddel. Verder maakt de snelle eliminering van amoxicilline (uitscheidingshalfwaardetijd is 1,3 uur) het moeilijk om serumniveaus te handhaven omdat uitscheiding uit het lichaam zeer snel is.

In bestaande tabletformuleringen die amoxicilline en kaliumclavulanaat omvatten, is amoxicilline aanwezig in de vorm van amoxicillinetrihydraat, omdat de toepassing van deze vorm tabletten met grotere opslagstabiliteit verschaft dan die waarbij amoxicilline aanwezig is als natriumamoxicilline (zie GB 2 005 538, Beecham Group Ltd). Natriumamoxicilline wordt echter toegepast als het amoxicillinebestanddeel in bestaande formuleringen van amoxicilline en kaliumclavulanaat aangepast voor IV-toediening. De toegepaste vorm van natriumamoxicilline is een gesproeidroogde vorm. Bovendien beschrijft EP 0 131 147-A1 (Beecham Group plc) een verdere vorm van natriumamoxicilline, zogenaamd "kristallijn natriumamoxicilline". Een verdere werkwijze voor het bereiden van zouten van amoxicilline, waaronder natriumamoxicilline, wordt beschreven in WO 99/62910 (SmithKline Beecham). Natriumamoxicilline is relatief wateroplosbaar in vergelijking met amoxicillinetrihydraat.

Formuleringen die clavulaninezuur en een farmaceutisch aanvaardbaar organisch zuur of een zoutachtig derivaat daarvan omvatten, bijvoorbeeld calciumcitraat, zijn in WO 96/07408 (SmithKline Beecham) beschreven. In dergelijke formuleringen wordt gepostuleerd dat de aanwezigheid van het calciumcitraat zou helpen de maag- en darm-

intolerantie verbonden met orale dosering van clavula-naathoudende producten te onderdrukken.

Verder beschrijft US octrooischrift nr. 5 051 262 (Elan Corp) de opname van een organisch zuur in een gemodificeerde afgifte formulering, om een micro-omgeving te verschaffen waarbij de lokaal gemodificeerde pH helpt om het actieve ingrediënt tegen afbraak te beschermen.

Zorgwekkend is de toenemende resistentie van pathogene organismen, zoals die gevonden in infecties van het ademhalingskanaal, tegen anti-infectieve middelen zoals amoxicilline/kaliumclavulanaat, in het bijzonder geneesmiddelresistente *S pneumoniae*. Verhoogde resistentie tegen penicilline van *S pneumoniae* (ten gevolge van gemodificeerde penicilline bindende proteïnen) is ontwikkeld rond de wereld en tast klinische uitkomsten aan (zie bijvoorbeeld Applebaum P C, *Ped Inf Dis J*, 1996, 15(10), 932-9). Deze penicilline-resistente *S pneumoniae* (PRSP) zijn ook "DRSP" genoemd omdat deze dikwijls verminderde gevoeligheid niet alleen voor penicilline maar ook voor een ruimer traject aan antimicrobiologische categorieën vertonen, waaronder macroliden, azaliden, beta-lactamen, sulfonamiden en tetracyclinen. Amoxicilline (met of zonder clavulanaat), samen met sommige van de nieuwere chinolonen, is onder de meest actieve orale geneesmiddelen tegen de in toenemende mate resistente isolaten van *S pneumoniae* gebleven, gebaseerd op zowel MIC-niveaus als farmacokinetische eigenschappen van deze verbindingen. Maten van resistentie (en MICs) zijn echter doorgestaan met toenemen. Penicillineresistentie in *S. pneumoniae* kan worden bepaald volgens criteria ontwikkeld door de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), als volgt: gevoelige stammen hebben MICs van \square 0,06

10 1 4 9 1 4

$\mu\text{g/ml}$, gematigde bestendigheid is gedefinieerd als een MIC in het traject 0,12 tot 1,0 $\mu\text{g/ml}$ terwijl penicillineresistentie is gedefinieerd als een MIC \geq 2 $\mu\text{g/ml}$. Verder is gevonden dat zo'n 10 % pneumococci nu een amoxicilline MIC van 2 $\mu\text{g/ml}$ hebben.

Er is dientengevolge een behoefte om nieuwe formuleringen van amoxicilline/clavulanaat te verschaffen die het bekende veiligheidsprofiel en brede spectrum combineren met verbeterde activiteit tegen DRSP, waaronder PRSP, met hogere MICs in empirische behandeling van ademhalingsweginfecties waar *S pneumoniae*, *H influenzae* en *M catarrhalis* waarschijnlijke pathogenen zijn.

Voor β -lactamen, waaronder amoxicilline, wordt ingezien dat de tijd boven minimale remmende concentratie ($T_{15} > \text{MIC}$) de farmacodynamische parameter is die het meest is gerelateerd aan werkzaamheid. Voor een verscheidenheid aan β -lactamen wordt een bacteriologische mate van behandeling van 85 tot 100 % bereikt als serumconcentraties de MIC overschrijden gedurende meer dan ongeveer 40 % van het doseringsinterval (Craig en Andes, *Ped Inf Dis J*, 1996, 15, 255-259). Voor een doseringsinterval van 12 uur is dit ongeveer 4,8 uur.

Een verdere parameter die van belang kan zijn is de verhouding van de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) tot de MIC-waarde, omdat deze gerelateerd kan zijn aan het vermogen om te selecteren voor resistentie. Een te lage verhouding kan de ontwikkeling van resistente stammen bevorderen. Bij voorkeur is de plasma C_{max} -waarde goed boven de MIC-waarde, bijvoorbeeld ten minste tweemaal, met meer voorkeur ten minste driemaal, met de meeste voorkeur ten minste viermaal, de MIC-waarde.

In een klinisch onderzoek met behulp van de bestaande Augmentin 875/125 mg tablet, werd gevonden dat, indien gedoseerd in intervals van 12 uur, de tijd boven MIC ongeveer 40 % was voor een MIC van 2 µg/ml maar slechts ongeveer 30 % voor een MIC van 4 µg/ml. De bestaande Augmentin 875/125 mg tablet heeft een C_{max} -waarde van $11,6 \pm 2,8$ µg/ml (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52^e uitgave, 1998, 2802).

Gebaseerd op de voorgaande overwegingen is er een voortgaande behoefte om nieuwe dosisregimes voor amoxicilline/clavulanaat te verschaffen die geoptimaliseerde farmacokinetische profielen voor aan amoxicilline geven en de biologische beschikbaarheid van clavulanaat niet tegenwerken, zodat therapie wordt gemaximaliseerd, in het bijzonder tegen meer resistente bacteriën terwijl de (verdere) ontwikkeling van resistentie wordt geminimaliseerd. Er is nu gevonden dat dit kan worden bereikt met behulp van hogere doses amoxicilline dan eerder overwogen.

Dienovereenkomstig verschaft in een eerste aspect de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van bacteriële infecties in mensen welke omvat het oraal toedienen daaraan van een therapeutisch effectieve hoeveelheid amoxicilline en kaliumclavulanaat zodanig dat de hoeveelheid amoxicilline in het traject van 1900 tot 2600 mg, bij voorkeur 1950 tot 2550 mg is, en de hoeveelheid kaliumclavulanaat zodanig is dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot clavulanaat 2:1 tot 20:1, bij voorkeur 7:1 tot 20:1, met meer voorkeur 14:1 tot 20:1 is, bij intervals van ongeveer 12 uur.

Bij voorkeur verschaft het dosisregiem een gemiddelde plasmaconcentratie van amoxicilline van 4 µg/ml gedurende ten minste 4,4 uur, bij voorkeur ten minste 4,6 uur, met meer voorkeur ten minste 4,8 uur, met de meeste 5 voorkeur gedurende ongeveer 6 uur of langer.

Met meer voorkeur verschaft het dosisregiem een gemiddelde plasmaconcentratie van amoxicilline van 8 µg/ml gedurende ten minste 4,4 uur, met meer voorkeur ten minste 4,6 uur, met de meeste voorkeur ten minste 4,8 uur.

10 Bij voorkeur verschaft het dosisregiem een gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van amoxicilline welke ten minste 8 µg/ml, bij voorkeur ten minste 12 µg/ml, met nog meer voorkeur ten minste 14 µg/ml, met de meeste voorkeur ten minste 16 µg/ml is.

15 Bij voorkeur worden de gemiddelde plasmaconcentratie van amoxicilline en de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van amoxicilline gemeten na orale toediening van een formulering die amoxicilline omvat bij het begin van een lichte maaltijd.

20 In een verder aspect verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van bacteriële infecties in mensen welke omvat het toedienen daaraan van een therapeutisch effectieve hoeveelheid amoxicilline en kaliumclavulanaat zodanig dat de hoeveelheid amoxicilline 25 in het traject is van 1400 tot 1900 mg, bij voorkeur 1500 tot 1900 mg, en de hoeveelheid kaliumclavulanaat zodanig is dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot clavulanaat 2:1 tot 14:1, bij voorkeur 7:1 tot 14:1, met meer voorkeur 12:1 tot 14:1 is, in intervallen van ongeveer 12 30 uur, zodanig dat het dosisregiem een gemiddelde plasmaconcentratie van amoxicilline verschaft van 4 µg/ml gedu-

rende ten minste 4,4 uur, bij voorkeur ten minste 4,6 uur, met meer voorkeur ten minste 4,8 uur, met de meeste voorkeur gedurende ongeveer 6 uur of langer; met meer voorkeur een gemiddelde plasmaconcentratie van amoxicil-
5 line van 8 µg/ml gedurende ten minste 4,4 uur, met meer voorkeur ten minste 4,6 uur, met de meeste voorkeur ten minste 4,8 uur, en een gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van amoxicilline welke ten minste 8 µg/ml, bij voorkeur ten minste 12 µg/ml, met nog meer voorkeur
10 ten minste 14 µg/ml, met de meeste voorkeur ten minste 16 µg/ml is.

Bacteriële infecties ontvankelijk voor de onderhavige uitvinding omvatten infecties veroorzaakt door de organismen *S pneumoniae* (waaronder geneesmiddelresistente *S pneumoniae* (DRSP), bijvoorbeeld penicillineresistente *S pneumoniae* (PRSP)), en/of de β -lactamase producerende ademhalingswegpathogenen, zeer met name *H influenzae* en *M catarrhalis*, zoals ademhalingsweginfecties, waaronder publiek verkregen *pneumoniae* (CAP), acute irritaties van
20 chronische bronchitis (AECB) en acute bacteriële sinusitis (ABS), waarbij de hogere breekpunten bereikbaar door het verbeterde farmacokinetische profiel bijzonder voordelig zullen zijn vergeleken met bestaande antibacteriële middelen. De meeste ademhalingsinfecties bij
25 buitenpatiënten worden veroorzaakt door of *S pneumoniae* en/of de β -lactamase producerende bacteriën en worden empirisch behandeld dus is er een voortgaande behoefte aan een behandelingsmethode, zoals de onderhavige uitvinding, die een spectrum van activiteit verschaft die al dergelijke
30 lijke pathogenen dekt. De duur van de therapie zal in het algemeen tussen 7 en 14 dagen zijn, in het algemeen 7 da-

gen voor indicaties zoals acute irritaties van chronische bronchitis maar 10 dagen voor acute bacteriële sinusitis. In het algemeen zijn de dosisregiems ontworpen voor volwassen patiënten in plaats van kindergeneeskundige patiënten.

De term "amoxicilline" wordt in het algemeen toegepast om amoxicilline of een basisch zout daarvan aan te duiden, in het bijzonder amoxicillinetrihydraat en (gekristalliseerd) natriumamoxicilline, zonder onderscheid 10 en tenzij anderszins aangeduid.

Tenzij anderszins aangeduid betreffen gewichten van amoxicilline en (kalium)clavulanaat)) de equivalentgewichten van de overeenkomstige vrije zuren. Bovendien zal worden begrepen dat in de praktijk gewichten van amoxicilline en clavulanaat die moeten worden opgenomen in een formulering verder zullen worden bijgesteld, volgens conventionele praktijk, om rekening te houden met de kracht van het amoxicilline en clavulanaat.

In een eerste uitvoeringsvorm kan een dosering van 20 amoxicilline van 1900 tot 2600 mg en een overeenkomstige hoeveelheid kaliumclavulanaat worden geleverd uit een onmiddellijke afgifte formulering. Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van bacteriële infecties in 25 mensen welke omvat het toedienen daaraan van een therapeutisch effectieve hoeveelheid amoxicilline en kaliumclavulanaat zodanig dat de hoeveelheid amoxicilline in het traject is van 1900 tot 2600, bijvoorbeeld 1950 tot 2550 mg, en de hoeveelheid kaliumclavulanaat zodanig is 30 dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot clavulanaat 2:1 tot 20:1, bij voorkeur 7:1 tot 20:1, met meer voorkeur 14:1 tot 20:1 is, in intervallen van ongeveer 12

uur, waarbij de dosis wordt afgeleverd uit een onmiddellijke formulering.

Zoals hierin gebruikt betreft de term "onmiddellijke afgifte" de afgifte van het grootste gedeelte van het actieve materiaalgehalte binnen een relatief korte tijd, bijvoorbeeld binnen 1 uur, bij voorkeur binnen 30 minuten, na orale inname. Voorbeelden van dergelijke onmiddellijke afgifte formuleringen omvatten conventionele sliktabletten, disperseerbare tabletten, kauwbare tabletten, enkelvoudige dosis sachets en capsules.

Representatieve doseringen omvatten respectievelijk 2000/125, 2250/125 en 2500/125 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat. Een voorkeursdosering is 2000/125 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat.

De dosering in een onmiddellijke afgifte formulering kan worden verschaft als een enkelvoudige tablet, bijvoorbeeld een disperseerbare tablet, een kauwbare tablet welke ook bruisend en/of disperseerbaar kan zijn, een enkelvoudige dosis capsule of een enkelvoudige dosis sachet, die bijvoorbeeld 2000, 2250 of 2500 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat omvat. Ook kan de dosering uit een aantal kleinere tabletten of capsules worden gevormd, bijvoorbeeld 2, 3 of 4, waarvan sommige hetzelfde kunnen zijn en waarvan sommige amoxicilline alleen en geen kaliumclavulanaat kunnen omvatten. Zulke representatieve kleinere tabletten omvatten sliktabletten, disperseerbare tabletten en kauwbare tabletten welke ook bruisend en/of disperseerbaar kunnen zijn. Derhalve kan bijvoorbeeld een dosering van 2000 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat worden verschaft door een combinatie van drie tabletten die elk 500 mg amoxicilline omvatten en één tablet die 500 amoxicilline en 125 mg kaliumclavu-

10 1 4 9 14

lanaat omvat. Ook kan een dergelijke dosering worden verschaft met behulp van twee tabletten die elk 1000/62,5 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvatten. Bovendien kan een dosering van 2250 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat worden verschaft door een combinatie van vier tabletten omvattende 500 mg amoxicilline en één tablet omvattende 250 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat of twee tabletten omvattende 875 mg amoxicilline en één tablet 500 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat. Verder kan een dosering van 2500 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat worden verschaft door een combinatie van vier tabletten die 500 mg amoxicilline omvatten en één tablet die 500 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat omvat. Tabletten die 500 en 875 mg amoxicilline en 250/125, 500/125 en 875/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvatten zijn reeds commercieel verkrijgbaar.

Er zal worden begrepen dat onmiddellijke afgifte tabletten die 1000/62,5 mg omvatten nieuw zijn. Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een onmiddellijke afgifte farmaceutische tabletformulering die 1000 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat omvat, in een nominale verhouding van ongeveer 16:1, in combinatie met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten of dragers. Onmiddellijke afgifte tabletten die 1000/62,5 mg omvatten kunnen gemakkelijk worden bereid door het aanpassen van eerder beschreven samenstellingen voor 875/125 en 1000/125 mg tabletten (zie bijvoorbeeld WO 95/28927 en WO 98/35672, SmithKline Beecham).

Er zal ook worden begrepen dat onmiddellijke afgifte enkelvoudige dosering sachets die 2000/125 mg, 2250/125

mg of 2500/125 mg, of de overeenkomstige halve hoeveelheden daarvan omvatten, nieuw zijn. Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een onmiddellijke afgifte farmaceutische formulering in de 5 vorm van een enkelvoudige dosis sachet omvattende 2000, 2250 of 2500 mg \pm 5 % amoxicilline en 125 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat, in een nominale verhouding van respectievelijk ongeveer 16:1, 18:1 of 20:1, of de overeenkomstige halve hoeveelheden daarvan, in combinatie met farmaceutisch 10 aanvaardbare excipiënten of dragers. Dergelijke sachets kunnen gemakkelijk worden bereid door aanpassen van eerder beschreven samenstellingen voor 875/125 en 1000/125 mg sachets (zie bijvoorbeeld WO 92/19277 en WO 98/35672, SmithKline Beecham).

15 Er zal verder worden begrepen dat onmiddellijke afgifte kauwbare tabletten die 2000, 2250 of 2500/125 mg omvatten nieuw zijn. Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een onmiddellijke afgifte farmaceutische formulering in de vorm van een 20 kauwbare, eventueel bruisende, tablet die 2000, 2250 of 2500 mg amoxicilline en 125 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat omvat, in een nominale verhouding van ongeveer 16:1, 18:1 of 20:1, respectievelijk, of de overeenkomstige halve hoeveelheden daarvan, in combinatie met een kauwbare basis 25 en, indien bruisend, een schuimkoppel, en andere farmaceutisch aanvaardbare excipiënten of dragers. Dergelijke kauwbare tabletten kunnen gemakkelijk worden bereid door aanpassen van eerder beschreven samenstellingen voor kauwbare tabletten die amoxicilline en kaliumclavulanaat 30 omvatten (zie bijvoorbeeld EP-A-0 396 335), Beecham Group en WO 98/35672, SmithKline Beecham).

In een tweede uitvoeringsvorm kan een dosis amoxicilline van 1900 tot 2600 mg en een overeenkomstige hoeveelheid kaliumclavulanaat worden afgeleverd uit een gemodificeerde afgifte formulering. Dienovereenkomstig verschafft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van bacteriële infecties in mensen welke omvat het toedienen daaraan van een therapeutisch effectieve hoeveelheid amoxicilline en kaliumclavulanaat zodanig dat de hoeveelheid amoxicilline in het traject is van 1900 tot 2600 mg, bij voorkeur 1950 tot 2550 mg, en kaliumclavulanaat aanwezig is in een evenredige hoeveelheid zodanig dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot kaliumclavulanaat 2:1 tot 20:1, bij voorkeur 7:1 tot 20:1, met meer voorkeur 14:1 tot 20:1 is, in intervallen van ongeveer 12 uur, waarbij de dosis wordt geleverd uit een gemodificeerde afgifte formulering.

In een derde uitvoeringsvorm kan een dosis van amoxicilline van 1400 tot 1900 mg en een overeenkomstige hoeveelheid clavulanaat worden geleverd uit de gemodificeerde afgifte formulering. Dienovereenkomstig verschafft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van bacteriële infecties in mensen welke omvat het toedienen daaraan van een therapeutisch effectieve hoeveelheid amoxicilline en kaliumclavulanaat zodanig dat de hoeveelheid amoxicilline in het traject is van 1400 tot 1900 mg, bij voorkeur 1500 tot 1900 mg, en kaliumclavulanaat aanwezig is in een evenredige hoeveelheid zodanig dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot clavulanaat 2:1 tot 14:1, bij voorkeur 7:1 tot 14:1, met meer voorkeur 12:1 tot 14:1 is in

intervallen van ongeveer 12 uur, waarbij de dosis wordt geleverd uit een gemodificeerde afgifte formulering.

Zoals hierin gebruikt betreft de term "gemodificeerde afgifte" een afgifte van geneesmiddelsubstantie uit een farmaceutische formulering welke in een geringere snelheid is dan uit een onmiddellijke afgifte formulering zoals een conventionele sliktablet of capsule en een onmiddellijke afgiftefase en een langzame afgifte fase kan omvatten. Gemodificeerde afgifte formuleringen zijn algemeen bekend in de techniek, zie bijvoorbeeld Remington: The Science and Practice of Pharmacy, negentiende uitgave, 1995, Mack Publishing Co, Pennsylvania, USA.

Bij voorkeur worden de gemodificeerde afgifte formuleringen volgens de onderhavige uitvinding zodanig geformuleerd dat de afgifte van amoxicilline overwegend wordt bewerkstelligd door de maag en dunne darm, zodat absorptie door de specifieke amoxicilline absorptieplaats in de dunne darm wordt gemaximaliseerd. Bij voorkeur is het amoxicilline afgifteprofiel opgemaakt uit een bijdrage uit een onmiddellijke afgiftebestanddeel welke vervolgens wordt aangevuld en uitgebreid door een doorgaande bijdrage uit een langzame afgifte bestanddeel. Bij voorkeur wordt kaliumclavulanaat in hoofdzaak onmiddellijk uit de formulering afgegeven, als de formulering de maag bereikt, en wordt daaruit geabsorbeerd, waardoor het risico van afbraak door langdurige blootstelling aan de maag wordt geminimaliseerd. Dergelijke formuleringen worden bij voorkeur zodanig geformuleerd dat de afgifte van amoxicilline en kaliumclavulanaat overwegend optreedt binnen 3 uur van inname van de formulering.

In het algemeen zal een dosis 125 mg kaliumclavulanaat verschaffen, de hoeveelheid goedgekeurd in bestaande

10 1 4 9 14

regiems waar een geringere hoeveelheid amoxicilline wordt toegediend.

Representatieve gemodificeerde afgiftedoseringen omvatten respectievelijk 1500/125, 1750/125 en 2000/125 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat. Een voorkeursdosis is 2000/125 mg amoxicilline en kaliumclavulanaat.

De dosering in een gemodificeerde afgifte formulering kan gemakkelijk worden verschaft als een aantal sliktabletten of capsules, bijvoorbeeld twee, drie of vier, waarvan sommige hetzelfde kunnen zijn en waarvan sommige alleen amoxicilline en geen kaliumclavulanaat kunnen omvatten. Derhalve kan bijvoorbeeld een dosis van 2000 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat worden verschaft door twee tabletten die elk 1000/62,5 amoxicilline/kaliumclavulanaat omvatten, één tablet die 1000 mg amoxicilline en één tablet die 1000/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvat, twee tabletten die elk 500 mg amoxicilline omvatten en één tablet die 1000/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvat of vier tabletten die elk 500/32,25 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvatten. Bovendien kan een dosering van 1750 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat worden verschaft door twee tabletten die elk 875/62,5 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvatten of één tablet die 875 mg amoxicilline omvat en één tablet die 875/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat omvat. Een voorkeurstablet omvat 1000/62,5 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat.

De dosis in een gemodificeerde afgifte formulering kan ook worden verschaft als een enkelvoudige tablet. Vanwege de hoeveelheden geneesmiddelsubstantie die worden toegepast, zou dit bij voorkeur anders zijn dan een sliktablet, bijvoorbeeld een disperseerbare tablet of een

10 1 4 9 14

kauwbare tablet welke ook bruisend en/of dispergeerbaar kan zijn of een dispergeerbare tablet. Een enkelvoudige eenheidsdosering kan ook geschikt worden verschaft als een enkelvoudige doseringssachet. Er zal worden begrepen 5 dat de dosering ook kan worden verschaft als een aantal kleinere niet-sliktabletten of sachets, bijvoorbeeld 2 x 1000/62,5 mg of 4 x 500/32,25 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat.

Bij voorkeur wordt, bij de gemodificeerde afgifte 10 formulering, alle kaliumclavulanaat verschaft in een onmiddellijke afgiftefase terwijl amoxicilline wordt verschaft in zowel een onmiddellijke afgifte- als een langzame afgifte fase.

Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de 15 onderhavige uitvinding een gemodificeerde afgifte farmaceutische formulering die amoxicilline en kaliumclavulanaat omvatten in de verhouding van 2:1 tot 20:1, bij voorkeur 7:1 tot 20:1, met meer voorkeur 12:1 tot 20:1, met de meeste voorkeur 14:1 tot 16:1 waarbij alle kalium- 20 clavulanaat en een eerste deel amoxicilline worden geformuleerd met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten welke onmiddellijke afgifte van het kaliumclavulanaat en het eerste deel van amoxicilline mogelijk maken, om een onmiddellijke afgiftefase te vormen, en verder een tweede 25 deel amoxicilline omvat geformuleerd met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten welke langzame afgifte van het tweede gedeelte amoxicilline mogelijk maakt, om een langzame afgifte fase te vormen.

Zoals hierin gebruikt, betreft de term "langzame afgifte" 30 gifte" de geleidelijke maar continue of onderhouden afgifte over een relatief langdurige periode van het actieve materiaalgehalte (in dit geval amoxicilline) na orale

inname en welke start als de formulering de maag bereikt en start te desintegreren/op te lossen. De afgifte zal voortgaan gedurende een tijdsperiode en kan voortgaan totdat en nadat de formulering de darm bereikt. Dit kan 5 worden gecontrasteerd met de term "vertraagde afgifte" waarbij afgifte van het actieve middel niet onmiddellijk start als de formulering de maag bereikt maar gedurende een tijdsperiode wordt vertraagd, bijvoorbeeld tot de formulering de darm bereikt als de toenemende pH wordt 10 toegepast om afgifte van de actieve vorm van de formulering te weeg te brengen.

Bij voorkeur heeft de gemodificeerde afgifte formulering een in vitro oplossingsprofiel waarbij 45 tot 65 %, bij voorkeur 45 tot 55 % van het amoxicillinegehalte 15 binnen 30 min wordt opgelost; verder waarbij 50 tot 75 %, bij voorkeur 55 tot 65 % van het amoxicillinegehalte binnen 60 min wordt opgelost; verder waarbij 55 tot 85 %, bij voorkeur 60 tot 70 % van het amoxicillinegehalte binnen 120 min wordt opgelost; verder waarbij 70 tot 95 %, 20 bij voorkeur 75 tot 85 % van het amoxicillinegehalte binnen 180 min wordt opgelost; en verder waarbij 70 tot 100 %, bij voorkeur 75 tot 100 % van het amoxicillinegehalte binnen 240 min wordt opgelost. In vergelijking lost een conventionele, onmiddellijke afgifte amoxicillinetablet 25 binnen 30 minuten in hoofdzaak volledig op. Het oplossingsprofiel kan worden gemeten in een standaard oplossingsbepaling, bijvoorbeeld <711> Oplossingstest, Apparaat 2, verschaft in USP 23, 1995, bij $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, met behulp van gedeïoniseerd water (900 ml) en een peddel- 30 snelheid van 75 rpm.

Bij voorkeur heeft de gemodificeerde afgifte formulering een tweefaseprofiel in vivo betreffende amoxicil-

1014914

line, dat een aanvankelijke uitbarsting uit de onmiddellijke afgiftefase is om een aanvaardbare C_{max} -waarde te verschaffen, aangevuld door een verdere bijdrage uit de langzame afgifte fase, om de $T > MIC$ parameter tot een aanvaardbare waarde uit te breiden.

Bij voorkeur verschaft de gemodificeerde formulering een "oppervlak onder de kromme" (AUC) waarde welke in hoofdzaak vergelijkbaar is met, bijvoorbeeld ten minste 80 %, bij voorkeur ten minste 90 %, met meer voorkeur ongeveer 100 %, van die van de overeenkomstige dosering van amoxicilline genomen als een conventionele (onmiddellijke afgifte formulering), gedurende dezelfde doseringsperiode, waardoor de absorptie van het amoxicillinebestanddeel uit het langzame afgifte bestanddeel wordt gemaximaliseerd.

Het farmacokinetische profiel voor een dosering volgens de onderhavige uitvinding kan gemakkelijk worden bepaald uit een enkelvoudige dosis onderzoek van de biologische beschikbaarheid in menselijke vrijwilligers. Plasmaconcentraties van amoxicilline kunnen dan gemakkelijk worden bepaald in bloedmonsters genomen uit patiënten volgens werkwijzen algemeen bekend en gedocumenteerd in de techniek.

Representatieve gemodificeerde afgifte formuleringen omvatten een tablet, waaronder sliktabletten, dispergeerbare tabletten, kauwbare tabletten welke ook bruisend en/of dispergeerbaar kunnen zijn en een capsule, granules of een sachet, in het algemeen een sliktablet.

Representatieve gemodificeerde afgifte formuleringen met een onmiddellijke en langzame afgiftefase verschaffen een eenheidsdosering in het traject van 700 tot 1300 mg, bij voorkeur 950 tot 1300 mg, amoxicilline, bijvoorbeeld

1014914

eenheidsdoseringen van 1000, 875 en 750/62,5 mg amoxicilline/clavulanaat. Ook, en als de fysische grootte van de dosisvorm niet een probleem is, kan de eenheidsdosering de gehele dosis verschaffen, bijvoorbeeld een enkelvoudige dosis sachet, kauwbare tablet of dispergeerbare tablet kan omvatten 1400 tot 2600 mg, bij voorkeur 1900 tot 2600 mg amoxicilline, bijvoorbeeld eenheidsdoseringen van 2000, 1750 en 1500/125 mg amoxicilline/clavulanaat. Er zal worden begrepen dat dergelijke 1000, 875 en 750/62,5 10 mg formuleringen nieuw zijn.

Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een farmaceutische formulering met een onmiddellijke afgiftefase en een langzame afgifte fase en omvattende:

15 (a) een eenheidsdosering in het traject 700 tot 1300 mg, bij voorkeur 950 tot 1300 mg, amoxicilline, en een overeenkomstige hoeveelheid kaliumclavulanaat, in een nominale verhouding van ongeveer 16:1, 14:1 of 12:1, bijvoorbeeld eenheidsdoseringen van respectievelijk 1000, 20 875 of 750 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat of

(b) een eenheidsdosering in het traject 1400 tot 2600 mg, bij voorkeur 1900 tot 2600 mg, amoxicilline, en een overeenkomstige hoeveelheid kaliumclavulanaat in een 25 nominale verhouding van ongeveer 16:1, 14:1 of 12:1, bijvoorbeeld eenheidsdoseringen van respectievelijk 2000, 1750 of 1500 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat,

in combinatie met farmaceutisch aanvaardbare excipi- 30 enten of dragers.

Bij voorkeur is de verhouding van amoxicilline in de onmiddellijke en langzame afgifte fasen van 3:1 tot 1:3,

10 1 4 9 14

met meer voorkeur van 2:1 tot 2:3, met nog meer voorkeur 3:2 tot 1:1. Representatieve verhoudingen omvatten ongeveer 2:1, 9:7 of 1:1. Het is nuttig gevonden om een overmaat aan amoxicilline toe te passen in de onmiddellijke 5 afgiftefase, om een adequate C_{max} -waarde te verzekeren.

Bij de gemodificeerde afgifte formuleringen volgens de onderhavige uitvinding kan het gedeelte aan amoxicilline dat onmiddellijk wordt afgegeven worden verschaft als amoxicillinetrihydraat of een basisch zout daarvan, 10 bijvoorbeeld kalium- of natriumamoxicilline, bij voorkeur (gekristalliseerd) natriumamoxicilline of een mengsel daarvan, bij voorkeur amoxicillinetrihydraat; terwijl het gedeelte aan amoxicilline dat langzaam wordt afgegeven wordt verschaft als amoxicillinetrihydraat of een basisch 15 zout daarvan, bijvoorbeeld kalium- of (gekristalliseerd) natriumamoxicilline of een mengsel daarvan, bij voorkeur (gekristalliseerd) natriumamoxicilline.

Bij voorkeur is de gemodificeerde afgifte formulering een tablet. In een gemodificeerde afgifte tablet die 20 de voorkeur heeft die 1000 mg amoxicilline en 62,5 mg kaliumclavulanaat omvat, omvat de onmiddellijke afgiftefase ongeveer 563 mg \pm 5 % amoxicillinetrihydraat en ongeveer 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat en de langzame afgifte fase ongeveer 538 mg \pm 5 % amoxicilline, bij voorkeur als 25 (gekristalliseerd) natriumamoxicilline.

In een representatieve gemodificeerde afgifte tablet volgens de onderhavige uitvinding omvat de onmiddellijke afgiftefase ongeveer 438 amoxicilline, bij voorkeur amoxicillinetrihydraat en ongeveer 62,5 mg kaliumclavula- 30 naat en de langzame afgifte fase ongeveer 438 mg amoxicilline, bij voorkeur (gekristalliseerd) natriumamoxicil-

line, hetgeen in totaal een 875/62,5 mg (14:1) tablet verschaft.

In een verder representatief tablet volgens de onderhavige uitvinding omvat de onmiddellijke afgiftefase 5 ongeveer 500 mg amoxicilline en ongeveer 62,5 mg kaliumclavulanaat en de langzame afgifte fase ongeveer 250 mg amoxicilline, bij voorkeur (gekristalliseerd) natriumamoxicilline, hetgeen in totaal een 750/62,5 mg (12:1) tablet verschaft.

10 Er zal worden begrepen dat de toepassing van een mengsel van amoxicillinetrihydraat en natriumamoxicilline meer algemeen toepasbaar is ten opzichte van andere farmaceutische formuleringen die amoxicilline en kaliumclavulanaat omvatten.

15 Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een farmaceutische formulering omvattende amoxicilline en kaliumclavulanaat in een verhouding van 1:1 tot 30:1, bij voorkeur 2:1 tot 20:1, met meer voorkeur 12:1 tot 20:1, met nog meer voorkeur 14:1
20 tot 16:1, waarbij amoxicilline wordt verschaft als een mengsel van amoxicillinetrihydraat en natriumamoxicilline in een verhouding van 3:1 tot 1:3, met meer voorkeur van 2:1 tot 2:3, met nog meer voorkeur 3:2 tot 1:1. Bij voorkeur is natriumamoxicilline gekristalliseerd natrium-
25 amoxicilline. Representatieve formuleringstypen omvatten tabletten, waaronder onmiddellijke afgifte- en gemodificeerde afgifte tabletten zoals hierin beschreven, alsmede andere vaste doseringsvormen zoals capsules, enkelvoudige dosering sachets en granules. Representatieve tabletten
30 omvatten die, omvattende 1000, 875, 500 en 250 mg amoxicilline en een overeenkomstig gewicht aan kaliumclavulanaat. Representatieve verhoudingen omvatten 4:1, 7:1,

8:1, 14:1 en 16:1 (amoxycilline:clavulanaat). Bij voorkeur bestaat, in gemodificeerde afgifte formuleringen volgens de onderhavige uitvinding, het amoxycilline in de onmiddellijke afgiftefase in hoofdzaak uit amoxycilline-5 trihydraat en bestaat het amoxycilline van de langzame afgifte fase in hoofdzaak uit natriumamoxycilline.

Voor een tabletformulering kunnen de onmiddellijke en langzame afgifte fasen worden in een aantal verschillende formats verschaft.

10 In een voorkeursaspect worden de onmiddellijke en langzame afgifte fasen verschaft als afzonderlijke lagen van een gelaagde tablet.

Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een gelaagde tabletformulering, 15 omvattende kaliumclavulanaat en amoxycilline in een onmiddellijke afgifte laag fase en amoxycilline in een langzame afgifte laag. De gelaagde tablet kan twee lagen hebben, of twee lagen plus één of meer barrièrelaag, alsmede een bekledingslaag. Zoals hierin gebruikt, betreft 20 de term "bilaag" een tablet bestaande uit een onmiddellijke afgifte en een langzame afgifte laag, eventueel met een bekledingslaag.

Een onmiddellijke afgifte laag kan bijvoorbeeld een laag zijn welke onmiddellijk of snel desintegreert en een 25 samenstelling heeft vergelijkbaar met die van bekende tabletten welke onmiddellijk of snel desintegreren. De laag kan bijvoorbeeld behalve het gehalte aan actief materiaal excipiënten omvatten, waaronder verdunningsmiddelen zoals microkristallijne cellulose; desintegratiemiddelen zoals 30 verknoopt polyvinylpyrrolidon (CLPVP), natriumzetmeelglycollaat; samendrukhulpmiddelen zoals colloïdaal siliciumdioxide en microkristallijne cellulose; en smeermiddelen

10 1 4 9 14

zoals magnesiumstearaat. Een dergelijke onmiddellijke afgifte laag kan rond 60 tot 85 % (alle hierin gegeven percentages zijn op basis van gewichtspercentage tenzij anderszins vermeld), bij voorkeur 70 tot 85 %, gehalte aan 5 actief materiaal, rond 10 tot 30 %, bij voorkeur 10 tot 20 % vulmiddelen/samendrukhulpmiddelen, en conventionele hoeveelheden desintegratiemiddelen en smeermiddelen, in het algemeen ongeveer 0,5 tot 3 %, enzovoorts omvatten.

Een alternatief type onmiddellijke afgifte laag kan 10 een zwellbare laag zijn met een samenstelling welke polymere materialen opneemt welke onmiddellijk en uitgebreid zwellen in contact met water of waterige media, om een waterdoordringbare maar relatief grote gezwollen massa te vormen. Gehalte aan actief materiaal kan onmiddellijk uit 15 deze massa worden geloofd.

Langzame afgifte lagen hebben een samenstelling welke amoxicilline omvat samen met een afgifte vertragend excipiënt dat langzame afgifte van amoxicilline mogelijk maakt. Geschikte afgifte vertragende excipiënten omvatten 20 pH-gevoelige polymeren, bijvoorbeeld polymeren gebaseerd op methacrylzuurcopolymeren zoals de Eudragit (handelsmerk) polymeer, bijvoorbeeld Eudragit L (handelsmerk) dat hetzij alleen hetzij met een weekmaker kan worden toegepast; afgifte vertragende polymeren welke een hoge mate 25 van swelling hebben in contact met water of waterige media zoals de maaginhoud; polymere materialen welke een gel vormen na contact met water of waterige media; en polymere materialen welke zowel zwel- als geleringskenmerken hebben in contact met water of waterige media.

30 Afgifte vertragende polymeren welke een hoge mate van swelling hebben omvatten, onder andere, verknoopte natriumcarboxymethylcellulose, verknoopte hydroxypropyl-

cellulose, hoogmoleculair hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylamide, kaliummethacrylaatdivinylbenzeencopolymer, polymethylmethacrylaat, verknoopt polyvinylpyrrolidon, hoogmoleculaire polyvinylalcoholen enzovoorts.

5 Afgifte vertragende geleerbare polymeren omvatten methylcellulose, carboxymethylcellulose, laagmoleculair hydroxypropylmethylcellulose, laagmoleculaire polyvinylalcoholen, polyoxyethyleenglycolen, niet verknoopt polyvinylpyrrolidon, xanthaangom enzovoorts.

10 Afgifte vertragende polymeren die gelijktijdig zwellende en gelerende eigenschappen bezitten omvatten hydroxypropylmethylcellulose met matige viscositeit en polyvinylalcoholen met matige viscositeit.

Een afgifte vertragend polymeer dat de voorkeur
15 heeft is xanthaangom, in het bijzonder een fijne zeeffractie kwaliteit xanthaangom, bij voorkeur farmaceutische kwaliteit xanthaangom, 200 mesh, bijvoorbeeld het product Xantural 75 (ook bekend als Keltrol CR, handelsmerk, Monsanto, 800 N Lindbergh Boulevard, St Louis, MO
20 63167, USA). Xanthaangom is een polysacharide dat na hydratatie een visceuze gellaag vormt rond de tablet waardoor het actieve middel moet diffunderen. Er is getoond dat hoe kleiner de deeltjesgrootte is, hoe langzamer de afgiftesnelheid is. Bovendien is de snelheid van afgifte
25 van geneesmiddelsubstantie afhankelijk van de toegepaste hoeveelheid xanthaangom en kan worden bijgesteld om het gewenste profiel te geven. Gecontroleerde afgifte formuleringen die 7,5 tot 25 % xanthaangom omvatten worden beschreven in EP 0 234 670-A (Boots Co plc). De voorkeurs-
30 uitvoeringsvorm is een tablet die ibuprofen als de geneesmiddelsubstantie en 15-20 % xanthaangom omvat, welke eenmaal per dag wordt genomen.

10 1 4 9 14

Voorbeelden van andere polymeren welke kunnen worden toegepast omvatten Methocel K4M (handelsmerk), Methocel E5 (handelsmerk), Methocel E50 (handelsmerk), Methocel E4M (handelsmerk), Methocel K15M (handelsmerk) en Methocel K100M (handelsmerk). Een voorbeeld van een geschikt polymeermengsel is een mengsel van Methocel E5 en K4M, bijvoorbeeld 1:1, w:w.

Andere bekende afgifte vertragende polymeren welke kunnen worden opgenomen omvatten hydrocolloïden zoals natuurlijke of synthetische gommen, cellulosederivaten anders dan de hierboven vermelde, op koolhydraat gebaseerde substanties zoals acacia, gom tragacanth, johannesbroodgom, guar gom, agar, pectine, carageenan, oplosbare en onoplosbare alginaten, carboxypolymethyleen, caseïne, zeïne en dergelijke, en proteïneachtige substanties zoals gelatine.

Een dergelijke langzame afgifte laag kan polymeren bevatten welke onmiddellijk zwellen in contact met water of waterige media zodat deze een relatief grote gezwollen massa vormen welke niet onmiddellijk wordt ontladen uit de maag in de darm.

De langzame afgifte laag kan ook verdunningsmiddelen omvatten zoals lactose; samendrukhulpmiddelen zoals microkristallijne cellulose; en smeermiddelen zoals magnesiumstearaat. De langzame afgifte laag kan verder desintegreermiddelen omvatten, zoals verknoopt polyvinylpyrrolidon (CLPVP) en natriumzetmeelglycollaat, bindmiddelen zoals povidon (polyvinylpyrrolidon); droogmiddelen zoals siliciumdioxide; en oplosbare excipiënten zoals mannitol of andere oplosbare suikers. In het algemeen omvat de langzame afgifte laag ongeveer 60 tot 80 gew.% amoxycil-

10 1 4 9 14

line; 10 tot 20 gew.% verdunningsmiddel/samendrukhulpmiddel en 1 tot 2,5 gew.% smeermiddel.

Als xanthaangom wordt toegepast als afgifte vertragend polymeer, bevat de laag 60 tot 80 % amoxycilline, 5 tot 25 %, bij voorkeur 2 tot 15 %, met meer voorkeur 4 tot 15 % xanthaangom, 10 tot 30 %, bij voorkeur 10 tot 20 % vulmiddelen/samendrukhulpmiddelen, en conventionele hoeveelheden smeermiddelen, waarbij alle % op gewichtsbasis van de laag zijn. In een voorkeursuitvoeringsvorm omvat de langzame afgifte laag 70 tot 80 % amoxycilline, 4 tot 10 % xanthaangom, 10 tot 20 % microkristallijne cellulose, en 1 tot 2,5 % magnesiumstearaat, waarbij alle % op gewichtsbasis van de laag zijn.

Als afgifte vertragende polymeren anders dan xanthaangom worden toegepast, kan de langzame afgifte laag rond 30 tot 70 %, bij voorkeur 40 tot 60 %, amoxycilline, 15 tot 45 % afgifte vertragend polymeer, 0 tot 30 % vulmiddelen/samendrukhulpmiddelen, conventionele hoeveelheden smeermiddelen, en 5 tot 20 % oplosbare excipiënten bevatten, waarbij alle % op gewichtsbasis van de laag zijn.

Er is ook verrassenderwijs gevonden dat als het amoxycilline in de langzame afgifte laag in de vorm is van een oplosbaar zout daarvan, zoals natriumamoxycilline, de afgifte daarvan dan kan worden vertraagd door de opname van een organisch zuur.

Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding de toepassing van een farmaceutisch aanvaardbaar organisch zuur als een afgifte vertragend excipiënt in een formulering omvattende een farmaceutisch aanvaardbaar oplosbaar zout van amoxycilline,

bijvoorbeeld natrium- of kaliumamoxycilline, bij voorkeur natriumamoxycilline.

Er zal worden begrepen dat de toepassing van een organisch zuur als een afgifte vertragend excipiënt meer 5 algemeen toepasbaar is verder dan de hiervoor beschreven bepaalde formuleringen.

Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding een farmaceutische formulering omvattende een farmaceutisch aanvaardbaar oplosbaar zout van amoxycilline, 10 bijvoorbeeld natriumamoxycilline, in een langzame afgifte fase welke verder een afgifte vertragend excipiënt omvat, dat een farmaceutisch aanvaardbaar organisch zuur is, aanwezig in een molverhouding van 100:1 tot 1:10, bij voorkeur 50:1 tot 1:5, met meer voorkeur 20:1 tot 1:2 15 (amoxycilline tot organisch zuur).

Er wordt aangenomen dat innig contact tussen het organische zuur en het zout van amoxycilline in de farmaceutische formulering, bijvoorbeeld als gevolg van gecom- 20 pacteerde granulevorming of directe samendrukking in een tablet, enige vorm van wisselwerking veroorzaakt welke de afgifte van het amoxycillinebestanddeel uit de formulering modificeert.

Oplosbare farmaceutisch aanvaardbare zouten van amoxycilline omvatten alkalimetaalzouten zoals natrium en 25 kalium; aardalkalimetaalzouten zoals magnesium en calcium, en zure zouten zoals amoxycillinehydrochloride. Bij voorkeur is het zout natriumamoxycilline, met meer voorkeur kristallijn natriumamoxycilline.

Zoals hierin gebruikt, betreft de term "farmaceutisch 30 aanvaardbaar organisch zuur" organische zuren welke zonder farmacologisch effect op zichzelf zijn, aanvaardbare organoleptische eigenschappen hebben, aanvaardbare

dichtheid hebben, geen extreme pH hebben en bij voorkeur vast zijn. Voorbeelden daarvan omvatten monocarbonsuren en polycarbonsuren met 2 tot 25, bij voorkeur 2 tot 10, koolstofatomen; monocyclische en polycyclische arylzuren 5 zoals benzoëzuur; alsmede monowaterstof-, diwaterstof- etc. metaalzouten van meerwaardige zuren. Een enkelvoudig farmaceutisch aanvaardbaar organisch zuur kan worden toegepast, of twee of meer van dergelijke kunnen worden toegepast in combinatie. Bij voorkeur is het organische zuur 10 een C_{2-10} alkyl- of -alkenylcarbonzuur met 1, 2 of 3 carbonzurgroepen, en eventueel met een of meer hydroxysubstituenten op een additionele CO-groep in de koolstofketen, bijvoorbeeld malonzuur, barnsteen-
15 zuur, fumarzuur, maleïnezuur, adipinezuur, melkzuur, levulinezuur, sorbi-
nezuur of een vruchtenzuur zoals wijnsteen-
zuur, ascorbinezuur of citroenzuur, of een zuur zout daarvan, met meer voorkeur citroenzuur, in het bijzonder watervrij citroenzuur.

Het organische zuur kan alleen of in combinatie met 20 een afgifte vertragend polymeer zoals hiervoor beschreven worden toegepast. Een voorkeurscombinatie omvat citroenzuur en een afgifte vertragend geleerbaar polymeer, in het bijzonder xanthaangom. In aanwezigheid van het organische zuur, bijvoorbeeld citroenzuur, kan xanthaangom 25 worden toegepast in een lager niveau dan indien opgenomen op zichzelf, bijvoorbeeld 0,5 tot 8 %, bij voorkeur 1 tot 5 %, in het algemeen ongeveer 2 %, op gewichtsbasis van de langzame afgifte laag.

Als een organisch zuur wordt toegepast als een af- 30 gifte vertragend excipiënt, bevat de langzame afgifte laag 60 tot 80 % van een oplosbaar zout van amoxicilline, 10 tot 30 %, bij voorkeur 10 tot 20 % vulmidde-

len/samendrukhulpmiddelen, en conventionele hoeveelheden smeermiddelen, waarbij alle % op gewichtsbasis van de laag zijn. In een voorkeursuitvoeringsvorm omvat de langzame afgifte laag 60 tot 70 % van een oplosbaar zout van 5 amoxycilline, 10 tot 20 % microkristallijne cellulose, en 1 tot 2,5 % magnesiumstearaat, waarbij alle % op gewichtsbasis van de laag zijn.

In een representatief voorbeeld omvat een gelaagde tablet in de langzame afgifte laag gekristalliseerd natriumamoxycilline en citroenzuur, in een molverhouding van ongeveer 50:1 tot 1:2, bij voorkeur 20:1 tot 1:2, met meer voorkeur 2:1 tot 1:1,2, met nog meer voorkeur ongeveer 1,1. In een voorkeursuitvoeringsvorm omvat de langzame afgifte laag ongeveer 438 mg \pm 5 % gekristalliseerd natriumamoxycilline, ongeveer 78 mg \pm 10 % citroenzuur en ongeveer 2 gew.% xanthaangom.

In een gelaagde tablet die de voorkeur heeft, die 1000 mg amoxycilline en 62,5 mg kaliumclavulanaat omvat, omvat de onmiddellijke afgifte laag ongeveer 563 mg \pm 5 % amoxycilline, bij voorkeur amoxycillinetrihydraat, en ongeveer 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat en de langzame afgifte laag ongeveer 438 mg \pm 5 % amoxycilline, bij voorkeur gekristalliseerd natriumamoxycilline, ongeveer 78 mg \pm 10 % citroenzuur en ongeveer 2 gew.% xanthaangom.

25 De tabletformulering volgens de uitvinding kunnen een of meer barrièrelagen omvatten, welke kunnen zijn gelokaliseerd tussen de respectievelijke eerste en tweede lagen, en/of op een of meer van de buitenoppervlakken van de eerste en tweede lagen, bijvoorbeeld de eindvlakken van de lagen van een in hoofdzaak cilindrische tablet. 30 Dergelijke barrièrelagen kunnen bijvoorbeeld bestaan uit polymeren welke hetzij in hoofdzaak hetzij volledig on-

doordringbaar zijn voor water of waterige media, of langzaam erodeerbaar zijn in water of waterige media of biologische vloeistoffen en/of welke zwellen in contact met water of waterige media. Geschikt dient de barrièrelaag 5 zodanig te zijn dat deze deze kenmerken behoudt ten minste tot volledige of in hoofdzaak volledige overgang van het gehalte aan actief materiaal naar het omgevende medium.

Geschikte polymeren voor de barrièrelaag omvatten 10 acrylaten, methacrylaten, copolymeren van acrylzuur, cellulosen en derivaten daarvan zoals ethylcellulosen, celluloseacetaatpropionaat, polyethenen en polyvinylalcoholen enzovoorts. Barrièrelagen die polymeren omvatten welke zwellen in contact met water of waterige media kunnen 15 in zodanige mate zwellen dat de gezwollen laag een relatief grote gezwollen massa vormt, waarvan de afmeting ervan de onmiddellijke ontlading uit de maag in de darm vertraagt. De barrièrelaag kan zelf gehalte aan actief materiaal bevatten, bijvoorbeeld kan de barrièrelaag een 20 langzame of vertraagde afgifte laag zijn. Barrièrelagen kunnen in het algemeen een afzonderlijke dikte van 2 mm tot 10 micron hebben.

Geschikte polymeren voor barrièrelagen welke relatief ondoordringbaar zijn voor water omvatten de Methocel 25 (handelsmerk) reeks polymeer hierboven genoemd, bijvoorbeeld Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel E5 en Methocel E50, enkelvoudig of gecombineerd toegepast, of eventueel gecombineerd met een Ethocel (handelsmerk) polymeer. Dergelijke polymeren kunnen geschikt worden toe- 30 gepast in combinatie met een weekmaker zoals gehydrogeeerde ricinusolie. De barrièrelaag kan ook conventionele bindmiddelen, vulmiddelen, smeermiddelen en samendrukzu-

ren enzovoorts omvatten zoals Polyvidon K30 (handelsmerk), magnesiumstearaat, en siliciumdioxide, b.v. Syloid 244 (handelsmerk).

De tabletformulering volgens de uitvinding kan geheel of gedeeltelijk zijn bedekt door een bekledingslaag, welke een beschermende laag kan zijn om ingang van vocht of schade aan de tablet te voorkomen. De bekledingslaag kan zelf gehalte aan actief materiaal bevatten, en kan bijvoorbeeld een onmiddellijke afgifte laag zijn, welke onmiddellijk desintegreert in contact met water of waterige media om het gehalte aan actief materiaal af te geven, bijvoorbeeld amoxicilline en kaliumclavulanaat. Bekledingsmaterialen die de voorkeur hebben omvatten hydroxypropylmethylcellulose en polyethyleenglycol, met titaniumdioxide als een ondoorzichtig makend middel, bijvoorbeeld zoals beschreven in WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Evenals gehalte aan actief materiaal enzovoorts kan de tablet volgens de uitvinding ook een pH-modificerend middel, zoals een pH-buffer, omvatten, welke aanwezig kan zijn in hetzij de onmiddellijke hetzij langzame afgifte lagen, hetzij in een bekleding rond de gehele of een gedeelte van de tablet. Een geschikte buffer is calciumwaterstoffosfaat.

In een tablet zonder een barriërelaag omvat de onmiddellijke afgifte laag 50 tot 60 % en omvat de langzame afgifte laag 40 tot 50 % van het totale tabletgewicht. Als een barriërelaag aanwezig is, omvat de onmiddellijke afgifte laag in het algemeen 40 tot 50 %, omvat de langzame afgifte laag 35 tot 45 %, en omvat de barriërelaag 5 tot 20 % van het totale tabletgewicht.

10 1 4 9 14

Er is gevonden dat een bevredigend farmacokinetisch profiel kan worden verkregen uit een tweelagige tablet volgens de onderhavige uitvinding zonder de noodzaak om een barrièrelaag te omvatten. Dienovereenkomstig heeft 5 een bilaagtablet de voorkeur. Dit vermindert ook de ingewikkeldheid van de vervaardigingswerkwijze.

Er zal worden begrepen dat 1000, 875 en 750/62,5 mg gelaagde tabletten met een onmiddellijke afgifte laag en een langzame afgifte laag nieuw zijn. Dienovereenkomstig 10 verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een farmaceutische gelaagde tabletformulering omvattende een onmiddellijke afgifte laag en een langzame afgifte laag en omvattende 700 tot 1250 mg amoxicilline en een evenredige hoeveelheid kaliumclavulanaat, bij voorkeur 15 1000, 875 of 750 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat, in een nominale verhouding van respectievelijk ongeveer 16:1, 14:1 of 12:1, in combinatie met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten of dragers. Bij voorkeur is de gelaagde tablet een bilaagtablet.

20 Geschikt kunnen de tabletformuleringen volgens de uitvinding worden gevormd met behulp van bekende samendrukkings-tabletteringstechnieken, bijvoorbeeld met behulp van een bekende multilaag-tabletteeperpers. Bij voorkeur wordt in een eerste stap prop- of rollercompactie toege- 25 past om granulaten te vormen. Smeermiddelen en samendrukhulpmiddelen, indien toegepast worden vervolgens toegevoegd, om een samendrukmengsel voor daaropvolgende compactie te vormen.

Bilaagtabletten volgens de onderhavige uitvinding 30 die de voorkeur hebben kunnen worden gemaakt met behulp van een werkwijze welke als een vroege fase de vorming van langzame afgifte gecompacteerd granules omvat, om-

vattende de stappen van het malen van natriumamoxycilline, een gedeelte van het verdunningsmiddel/samendruk-hulpmiddel zoals microkristallijne cellulose (in het algemeen ongeveer 30 %), een gedeelte van het smeermiddel 5 (in het algemeen ongeveer 70 %) en een farmaceutisch aanvaardbaar organisch zuur zoals een vruchtenzuur, bijvoorbeeld citroenzuur, en vervolgens mengen met een afgifte vertragend polymeer zoals xanthaangom, indien aanwezig, en een samendrukhulpmiddel zoals colloïdaal siliciumdi-
10 oxide, het compacteren van het mengsel, bijvoorbeeld in een rollercompactor of door proppen, en vervolgens malen, om langzame afgifte granules te vormen. Bij voorkeur hebben dergelijke granules een afmeting in het traject van 100 tot 1000 micron. De opname van xanthaangom blijkt ook
15 een onverwacht voordeel voor de verwerkbaarheid te hebben.

Dergelijke langzame afgifte gecompacteerd granules kunnen vervolgens worden gemengd met andere excipiënten zoals het overblijvende magnesiumstearaat en microkris-
20 tallijne cellulose, om een langzame afgifte samendruk-mengsel te vormen.

Bovendien worden amoxycillinetrihydraat, kaliumclavulanaat (bij voorkeur als een 1:1 mengsel met microkris-
tallijne cellulose, microkristallijne cellulose (een ge-
25 deelte van het gebruikte totaal), gemalen en gemengd met een smeermiddel zoals magnesiumstearaat (bij voorkeur ongeveer 50 % van totaal), en vervolgens gecompacteerd, bijvoorbeeld in een rollercompactor of door proppen, en gemalen om onmiddellijke afgifte gecompacteerd granules
30 te vormen. Deze onmiddellijke afgifte gecompacteerd granules kunnen vervolgens worden gemengd met andere excipiënten zoals het overblijvende magnesiumstearaat en micro-

kristallijne cellulose (ongeveer 13 %), een samendruk-
hulpmiddel zoals colloïdale silica, en een desintegratie-
middel zoals natriumzetmeelglycollaat, om een onmiddel-
lijke afgifte samendrukmengsel te vormen.

5 De onmiddellijke afgifte- en langzame afgifte samen-
drukmengsels kunnen vervolgens worden samengedrukt als
afzonderlijke lagen op een bilaagtabletpers, om bilaagta-
bletten te vormen.

Dergelijke langzame afgifte granules zijn nieuw.
10 Dienovereenkomstig verschaft de uitvinding in een verder
aspect gecompacteerd granules, omvattende een oplosbaar
zout van amoxicilline, bijvoorbeeld natriumamoxicilline,
een verdunningsmiddel/samendrukhulpmiddel, en een orga-
nisch zuur of een afgifte vertragend polymeer of een
15 mengsel daarvan, zoals hiervoor gedefinieerd. In een nog
verder aspect verschaft de onderhavige uitvinding ook ge-
compacteerde granules omvatten amoxicillinetrihydraat,
een verdunningsmiddel/samendrukhulpmiddel, en een afgifte
vertragend polymeer, zoals hiervoor gedefinieerd.

20 Ook kan een droge verdichtingswerkwijze worden toe-
gepast, b.v. briketteren. In het algemeen worden het ge-
halte aan actief materiaal, pH-modificatoren, buffers,
vulmiddelen en/of verdunningsmiddel, afgifte vertragende
middelen, desintegratiemiddelen en bindmiddelen, indien
25 toegepast gemengd, vervolgens worden smeermiddelen en sa-
mendrukhulpmiddelen toegevoegd. Het volledige mengsel kan
vervolgens worden samengedrukt onder hoge druk in de ta-
bletpers. Een natte granuleringswerkwijze kan ook worden
toegepast, bijvoorbeeld met isopropanol als het oplosmid-
30 delen en Polyvidon K-39 (handelsmerk) als het natte gra-
nuleerhulpmiddel.

Een barrièrelaag, indien aanwezig, kan in het algemeen worden gemaakt met behulp van een natte granuleringsstechniek, of met behulp van droge granuleringsstechnieken zoals rollercompactie. In het algemeen wordt het 5 barrièremateriaal, b.v. Methocel (handelsmerk) gesuspenderd in een oplosmiddel zoals ethanol dat een granuleringshulpmiddel bevat zoals Ethocel of Polyvidon K-30 (handelsmerk), gevolgd door mengen, zeven en granulering. In het algemeen kan een eerste laag worden gevormd, vervolgens een barrièrelaag daarop afgezet, b.v. door samen- 10 drukking, sproeien of onderdompelingstechnieken, vervolgens kan de tweede laag worden gevormd zodanig dat de barrièrelaag wordt geklemd tussen de eerste en tweede lagen. Bovendien, of alternatief, kunnen de eerste en twee- 15 de lagen worden gevormd en kan vervolgens een barrièrelaag worden gevormd, bijvoorbeeld met behulp van samen- drukking, sproeien of onderdompeling, op een of meer van de eindvlakken van de tablet.

Een werkwijze voor de bereiding van gekristalliseerd 20 natriumamoxicilline wordt beschreven in EP-A-0 131 147 (Beecham Group plc).

Er is bekend dat kaliumclavulanaat uitermate watergevoelig is. Derhalve dienen tabletformuleringen welke kaliumclavulanaat bevatten te worden gemaakt in droge om- 25 standigheden, bij voorkeur bij 30 % relatieve vochtigheid of minder, en dienen de ingrediënten van de formulering vooraf te worden gedroogd, waar geschikt. Tabletformuleringen volgens de uitvinding dienen te worden opgeslagen in houders welke zijn afgesloten tegen de binnenkomst van 30 atmosferisch vocht.

Tabletkernen kunnen vervolgens worden bekleed met een bekledingslaag welke kan worden aangebracht uit een

waterig of een organisch oplosmiddelsysteem, bij voorkeur een waterig oplosmiddelsysteem, om met film beklede tabletten te verschaffen.

De uitvinding verschaft ook een werkwijze voor de vervaardiging van een tabletformulering zoals hierboven beschreven welke de stappen omvat van het vormen van genoemde eerste en tweede lagen, en alle barrièrelagen en bekleedingslaag(lagen) die aanwezig kunnen zijn.

Behalve de hiervoor beschreven gelaagde tabletbenadering kunnen andere typen tablet worden toegepast om een onmiddellijke afgiftefase en een langzame afgifte fase te verschaffen, met behulp van de hiervoor beschreven excipiënten maar onder het verschaffen van de fasen in verschillende formats. Aldus kan de langzame afgifte fase de kern van een tablet vormen, welke vervolgens wordt omgeven door een buitenbekleding die de onmiddellijke afgiftefase vormt, eventueel met een tussenliggende bekleedingslaag rond de kern en/of een uiteindelijke bekleedingslaag rond de buitenste bekleding (zie WO 95/28148, SmithKline Beecham). De langzame afgifte fase kan ook worden verschaft als granules welke zijn gedispergeerd in een matrix van amoxicilline en kaliumclavulanaat, waarbij de matrix de onmiddellijke afgiftefase vormt (zie WO 96/04908 SmithKline Beecham).

In een verdere variant kan een monoliet-gemodificeerd afgifte tablet worden bereid uit langzame afgifte gecompacteerd granules die amoxicilline, een verdunningsmiddel/samendrukhulpmiddel zoals microkristallijne cellulose, en een farmaceutisch aanvaardbaar organisch zuur zoals een vruchtenzuur, bijvoorbeeld citroenzuur (als amoxicilline aanwezig is als een oplosbaar zout daarvan), of een afgifte vertragend polymeer zoals xant-

haangom of een mengsel daarvan, bij voorkeur een afgifte vertragend polymeer (zoals hiervoor beschreven) omvatten; en onmiddellijke afgifte gecompacteerd granules die amoxicilline en kaliumclavulanaat (zoals hiervoor be-
5 schreven) omvatten of onmiddellijke afgifte gecompacteerde granules die amoxicilline en kaliumclavulanaat, bijvoorbeeld in een 2:1 verhouding, omvatten, en verder onmiddellijke afgifte gecompacteerd granules die amoxicilline omvatten (zoals beschreven in WO 98/35672, SmithKli-
10 ne Beecham Laboratoires Pharmaceutiques), waarbij de granules worden gecombineerd met extragranulaire excipiënten om tabletten te vormen. Dergelijke granules kunnen ook worden verwerkt tot andere farmaceutische formuleringen, bijvoorbeeld enkelvoudige dosis sachets, capsules of
15 kauwbare tabletten die een eenheidsdosering omvatten zoals hiervoor beschreven.

Kauwbare tabletten volgens de onderhavige uitvinding omvatten in het algemeen een kauwbare basis gevormd uit, bijvoorbeeld, mannitol, sorbitol, dextrose, fructose of
20 lactose allen of in combinatie. Een kauwbare tablet kan ook verdere excipiënten omvatten, bijvoorbeeld desintegratiemiddelen, smeermiddelen, zoetmiddelen, kleur- en smaakmiddelen. Dergelijke verdere excipiënten zullen samen bij voorkeur bij voorkeur 3 tot 10 %, met meer voor-
25 keur 4 tot 8 %, met nog meer voorkeur 4 tot 7 gew.% van de tablet omvatten. Desintegratiemiddelen kunnen aanwezig zijn in 1 tot 4 %, bij voorkeur 1 tot 3 %, met meer voorkeur 1 tot 2 gew.% van de tablet. Representatieve desintegratiemiddelen omvatten crospovidon, natriumzetmeelgly-
30 collaat, zetmelen zoals maïszetmeel en rijstzetmeel, croscarmellosenatrium en celluloseproducten zoals microkristallijne cellulose, microfijne cellulose, laag gesubsti-

tueerde hydroxypropylcellulose, hetzij enkelvoudig of in mengsel toegepast. Bij voorkeur is het desintegratiemiddel crospovidon. Smeermiddelen kunnen aanwezig zijn in 0,25 tot 2,0 %, bij voorkeur van 0,5 tot 1,2 gew.% van de 5 tablet. Voorkeurssmeermiddelen omvatten magnesiumstearaat. Bij voorkeur is het zoetmiddel een kunstmatig zoetmiddel zoals natriumsacharine of aspartaam, bij voorkeur aspartaam, dat aanwezig kan zijn in 0,5 tot 1,5 gew.% van de tablet. Bij voorkeur is een tablet volgens de onderha- 10 vige uitvinding in hoofdzaak vrij van suiker (sucrose). Smaakmiddelen die de voorkeur hebben omvatten vruchtensmaken welke natuurlijk of synthetisch kunnen zijn, bijvoorbeeld pepermint, kers en banaan, of een mengsel daarvan.

15 Enkelvoudige dosis sachets volgens de onderhavige uitvinding omvatten, behalve de geneesmiddelsubstantie, excipiënten in het algemeen omvat in een sachetformulering, zoals een zoetstof, bijvoorbeeld aspartaam, smaakstoffen, bijvoorbeeld vruchtensmaken, eventueel een sus- 20 pendeermiddel zoals xanthaangom, alsmede silicagel, om te werken als een droogmiddel.

Capsules volgens de onderhavige uitvinding omvatten, behalve de geneesmiddelsubstantie, excipiënten in het algemeen opgenomen in een capsule, bijvoorbeeld zetmeel, 25 lactose, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat. Er zal worden begrepen dat ten gevolge van de hygroscopische aard van clavulanaat de toepassing van materialen zoals gelatine voor het vormen van de capsule dienen te worden vermeden. Bij voorkeur worden capsules bereid uit 30 materialen zoals HPMC of een gelatine/PEG-combinatie.

In een verdere uitvoeringsvorm kan de langzame afgifte fase worden verschaft als een afzonderlijk bestand-

deel, bijvoorbeeld als een afzonderlijke tablet, zodat de eenheidsdosering wordt verschaft als een combinatie van een conventioneel bestanddeel waarin amoxicilline en kaliumclavulanaat onmiddellijk worden afgegeven, eventueel met een conventionele amoxicillineformulering zoals een tablet, en een verdere formulering, bijvoorbeeld een tablet, die amoxicilline (en geen kaliumclavulanaat) omvat waaruit amoxicilline langzaam wordt afgegeven. Het gewicht van kaliumclavulanaat en de gecombineerde gewichten van amoxicilline in de conventionele en langzame afgifte formuleringen zullen de totale eenheidsdosering verschaffen. Derhalve kan bijvoorbeeld een dosering van 2000/125 mg worden verschaft door een combinatie van een bestaande 500/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat tablet en een 500 mg amoxicillinetablet in combinatie met een langzame afgifte tablet die 1000 mg amoxicilline omvat. Verder kan een dosering van 1750/125 mg worden verschaft door een bestaande 875/125 mg tablet (zoals beschreven in WO 95/28927, SmithKline Beecham) in combinatie met een langzame afgifte tablet die 875 mg amoxicilline omvat. Bovendien kan een dosering van 1500/125 mg worden verschaft door een bestaand 500/125 mg tablet en een bestaande 500 mg tablet van amoxicilline in combinatie met een langzame afgifte tablet die 500 amoxicilline omvat. Dienovereenkomstig verschaft in een verder aspect de onderhavige uitvinding een kit omvattende een conventionele (onmiddellijke afgifte tablet) omvatten amoxicilline en kaliumclavulanaat, eventueel met een conventionele (onmiddellijke afgifte tablet) die amoxicilline omvat, en een langzame afgifte tablet die amoxicilline (en geen kaliumclavulanaat) omvat.

In een verder aspect verschaft de onderhavige uitvinding een farmaceutische formulering, bij voorkeur een tablet, die amoxicilline (als het enige actieve ingrediënt) omvat geformuleerd met een afgifte vertragend excipiënt dat een langzame afgifte van het amoxicilline uit de formulering veroorzaakt, en uitsluitende;

5 tabletten welke 750 mg of minder amoxicilline omvatten waarbij het amoxicilline in hoofdzaak aanwezig is als amoxicillinetrihydraat; of

10 tabletten welke 400 tot 500 mg amoxicilline omvatten waarbij amoxicilline aanwezig is als een mengsel omvatten ten minste 70 % amoxicillinetrihydraat en tot 30 % natriumamoxicilline in combinatie met hydroxypropylmethylcellulose als een afgifte vertragend excipiënt.

15 Dergelijke formuleringen kunnen 100 tot 1250 mg amoxicilline omvatten dat amoxicillinetrihydraat of (gekristalliseerd) natriumamoxicilline of een mengsel daarvan kan zijn, bijvoorbeeld 500, 875 of 1000 mg amoxicilline. Geschikte excipiënten voor langzame afgifte zijn de

20 hiervoor beschreven voor langzame afgifte lagen. De formulering kan 1 tot 25 %, bij voorkeur 2 tot 15 %, met meer voorkeur 4 tot 10 % xanthaangom, of 10 tot 25, bij voorkeur 15 tot 20 % van een hydroxypropylmethylcellulose, bijvoorbeeld Methocel K100LV of Methocel K4M, omvat-

25 ten. Ook kunnen zulke formuleringen citroenzuur omvatten, eventueel met xanthaangom, zoals hiervoor beschreven.

Bij voorkeur worden de eenheidsdoseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding verpakt in houders die de binnenkomst van atmosferisch vocht remmen, bijvoorbeeld

30 blaarpakken, stevig gesloten flessen of gedroogde buidelpakken enzovoorts welke conventioneel zijn in de techniek. Bij voorkeur omvatten flessen ook een drogend mate-

riaal, om het clavunalaat te conserveren. Voorkeursflessen omvatten HDPE-flessen. Voorkeursblaarpakken omvatten koud gevormde blaarpakken waarbij elke blaar één tablet kan bevatten, of twee tabletten, waar de eenheidsdosering 5 twee tabletten is, bijvoorbeeld $2 \times 1000/62,5$ mg tabletten, om volgzzaamheid van de patiënt te verbeteren.

De uitvinding zal nu worden beschreven bij wijze van voorbeeld alleen onder verwijzing naar de bijgevoegde tekeningen, waarbij:

10 Fig. 1 de structuur toont van diverse typen gelaagde tabletten volgens de onderhavige uitvinding, in het bijzonder de structuur van in hoofdzaak cilindrische samengedrukte tabletten wordt getoond in lengtedoorsnede. In Fig. 1A omvat de tablet een eerste laag (1) en een tweede
15 laag (2), zonder enige barrièrelaag of bekledingslaag. In Fig. 1B omvat de tablet een eerste laag (1), een tweede laag (2) en een barrièrelaag (3) geklemd tussen de eerste en tweede lagen (1) en (2). In Fig. 1C omvat de tablet
20 een eerste laag (1), een tweede laag (2), en een barrièrelaag (3) geplaatst aan het eindvlak van de tweede laag (2). In Fig. 1D omvat de tablet een eerste laag (1), een tweede laag (2), een barrièrelaag (3) geklemd tussen de eerste en tweede lagen (1) en (2), en een bekledingslaag (4) die de tablet gedeeltelijk bedekt. De stippellijn
25 toont de mogelijkheid van de bekledingslaag (4A) die de gehele tablet bedekt. In Fig. 1E omvat de tablet een eerste laag (1) een tweede laag (2), en een derde laag (3) tussenliggend tussen de eerste en tweede lagen (1) en (2). Alle drie deze lagen (1), (2) en (3) omvatten gehal-
30 te aan actief materiaal.

Alle publicaties en referenties, waaronder maar niet beperkt tot octrooischriften en octrooiaanvragen, aange-

10 1 4 9 14

haald in deze specificatie worden hierin opgenomen door verwijzing in hun geheel alsof elke afzonderlijke publicatie of referentie specifiek en afzonderlijk zou zijn aangewezen om te worden opgenomen door verwijzing hierin 5 als zijnde volledig beschreven. Elke octrooiaanvraag ten opzichte waarvan deze aanvraag prioriteitsrechten vraagt wordt ook opgenomen door verwijzing hierin in zijn geheel op de hierboven beschreven wijze voor publicaties en referenties.

10

Voorbeeld 1 - 1000/62,5 mg gemodificeerde afgifte tablet

Ingrediënt	mg/tablet	% w/w
Onmiddellijke afgifte laag		
Amoxicillinetrihydraat	654,1*	40,88
Kaliumclavulanaat	72,2#	4,76
Microkristallijne cellulose	136,4	8,52
Natriumzetmeelglycollaat	18,0	1,12
Colloïdaal siliciumdioxide	6,3	0,39
Magnesiumstearaat	9,0	0,56
Totaal (onmiddellijke afgifte laag)	900,0	56,23
Langzame afgifte laag		
Gekristalliseerd natriumamoxicilline	480,8**	30,05
Microkristallijne cellulose	113,2	7,08
Xanthaangom	14,0	0,87
Watervrij citroenzuur	78,0	4,87
Colloïdale siliciumdioxide	1,50	0,08
Magnesiumstearaat	14,0	0,87
Totaal (langzame afgifte laag)	700,0	43,74

Ingrediënt	mg/tablet	% w/w
Filmbekleding		
Opadry YS-1-7700-samenstelling:		
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 6cp	11,6	
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 15cp	3,9	
Titaandioxide	15,1	
Polyethyleenglycol 3350	2,3	
Polyethyleenglycol 8000	2,3	
Totaal gewicht van beklede tablet	1635,2	
* Equivalent met 562,5 mg amoxicilline gebaseerd op een bepaling van 86,0 %		
# Equivalent met 62,5 mg clavulaninezuur gebaseerd op een bepaling van 82,0 %		
5 ** Equivalent met 437,5 mg amoxicilline gebaseerd op een bepaling van 91,0 %.		

Voorbeeld 2 - 1000/62,5 mg gemodificeerde afgifte tablet.

10 De onmiddellijke afgifte laag en filmbekleding zijn zoals voor de tablet van Voorbeeld 1

Ingrediënt	mg/tablet	% w/w
Langzame afgifte laag		
Gekristalliseerd natriumamoxicilline	480,8**	30,05
Microkristallijne cellulose	127,2	7,95
Watervrij citroenzuur	78,0	4,87
Colloïdaal siliciumdioxide	1,5	0,09
Magnesiumstearaat	14,0	0,87
Totaal (langzame afgifte laag)	700,0	43,74
Totaal gewicht van beklede tablet	1635,2	
** Equivalent met 437,5 mg amoxicilline gebaseerd op een bepaling van 91,0 %		

15

10 1 4 9 14

Bereiding van gemodificeerde afgifte tabletten

Gemodificeerde afgifte tabletten werden bereid uit onmiddellijke en langzame afgifte mengsels, in een ladingsgewijze werkwijze op een schaal van respectievelijk 5 900 en 700 kg. Voor het onmiddellijke afgiftemengsels werden houders geladen met gedroogde microkristallijne cellulose (1), amoxicillinetrihydraat (2) en (5) (in 1:1 verhouding), een kaliumclavulanaat/gedroogd microkristal-
10 lijn cellulosemengsel (1:1) en magnesiumstearaat (ongeveer 50 % van totaal) (4). De gehalten van houders (1) en (2) werden door een zeef gevoerd, gemalen in een "Fitzmill" werkend bij 1500 rpm en gemengd met de inhoud van houder (3). De inhoud van houder (4) werd vervolgens gezeefd en gemalen en gemengd met het oorspronkelijke meng-
15 sel en vervolgens gemengd met de inhoud van houder (5) die door een voorafgaande zeef- en maalstap was gegaan. Dit mengsel werd vervolgens onderworpen aan rollercompactie met behulp van een Chilsonator werkend bij een druk van 1000 psi \pm 200 psi en het product gemalen en gezeefd
20 door een trilzeef met 14 en 80 mesh, om onmiddellijke afgifte granules te verschaffen. De overblijvende excipiënten (colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, gedroogde microkristallijne cellulose en gedroogd natriumzetmeelglycollaat) werden vervolgens gezeefd en gemalen
25 en gecombineerd met een gedeelte van de onmiddellijke afgifte granules in een menger, gemengd en vervolgens gecombineerd met de overblijvende granules en gemengd, om het IR-mengsel te vormen.

Voor het langzame afgifte mengsel werden houders ge-
30 laden met gedroogde microkristallijne cellulose (ongeveer 70 %) en watervrij citroenzuur (1), natriumamoxicilline (2) en (4) (in een 1:1 verhouding), en magnesiumstearaat

(ongeveer 70 %), colloïdaal siliciumdioxide en xanthaan-
gom (3). De inhoud van houders (1) en (2) werd gezeefd en
gemalen in een Fitzmill, en vervolgens gemengd met de in-
houd van houder (3), gemengd en vervolgens de inhoud van
5 houder (4) welke was gemalen en gezeefd in een vooraf-
gaande stap. Dit mengsel werd onderworpen aan rollercom-
pactie op een chilsonator, werkend bij een druk van 600
psi \pm 100 psi, gemalen en gezeefd, om langzame afgifte
granules te verschaffen. De overblijvende excipiënten
10 (magnesiumstearaat, gedroogde microkristallijne cellulose)
werden gezeefd en gecombineerd met een gedeelte van
de langzame afgifte granules gemengd en vervolgens de
overblijvende langzame afgifte granules toegevoegd en ge-
mengd, om het SR-mengsel te verschaffen.

15 De IR- en SR-mengsels werden vervolgens samengedrukt
als afzonderlijke lagen in een bilaagtabletpers uitgerust
met stempels die 0,0406 inch bij 0,8730 inch meten en met
een gemodificeerde capsulevorm. Voor de eerste (onmiddellij-
ke afgifte) laag was er geen voorcompressie, en de
20 hoofdcompressie was minder dan 10 kN. Voor de tweede laag
was er een voorcompressie van minder dan 20 kN, en een
hoofdcompressie van minder dan 60 kN. De aldus geprodu-
ceerd tabletten hadden een totaalgewicht van 1600 mg \pm 48
mg, een hardheid in het traject 8 tot 18 SCU en een bros-
25 heid van minder dan 0,5 %. Tenslotte werden de tabletker-
nen bekleed met een waterige filmbekleding in een 60 inch
bekledingspan, werkend op een 300 kg sub-lading. De pan
was uitgerust met 4 sproeipistolen en geroteerd met 3 tot
5 rpm. De inlaatlucht werd gedroogd met de temperatuur in
30 het traject van 56 tot 60°C terwijl de uitlaatluchtvoch-
tigheid in het traject van 4 tot 12 % en de temperatuur

in het traject van 43 tot 50°C. De sproeisnelheid was 80 tot 120 ml/min/sproeipistool.

Voorbeeld 3 - Langzame afgifte tablet (875 mg)

(a) Natriumamoxycillinetablet

	mg/tablet	%
Gekristalliseerd natriumamoxycilline	961,54	73,96
91 %*		
Gedroogde microkristallijne cellulose	273,46	21,04
Magnesiumstearaat	13,0	1,00
Xanthaangom 200 mesh**	52,0	4,00
Totaal	1300	1,00

(b) Natriumamoxycillinetablet met citroenzuur

	mg/tablet	%
Gekristalliseerd natriumamoxycilline	961,54	66,31
91 %*		
Gedroogde microkristallijne cellulose	288,96	19,92
Magnesiumstearaat	14,50	1,00
Citroenzuur	156	10,75
Xanthaangom 200 mesh**	29,0	2,00
Totaal	1450	100

(a) Amoxycillinetrihydraatablet

	mg/tablet	%
Amoxycillinetrihydraat 86 %	1017,4	78,26
Gedroogde microkristallijne cellulose	217,6	16,74
Magnesiumstearaat	13,0	1,00
Xanthaangom, 200 mesh**	52,0	4,00
Totaal	1300	1,00

5 * bijgesteld voor de kracht van het amoxycillinebestanddeel en overeenkomend met 875 mg amoxycilline,

** Xantural 75

10 1 4 9 14

Voorbeeld 4 - 875/62,5 mg gemodificeerde afgifte tabletLangzame afgifte laag

5 Deze kan worden gevormd met behulp van de halve hierboven gegeven hoeveelheden, voor een langzame afgifte laag die ongeveer 438 mg amoxicilline omvat.

Onmiddellijke afgifte laag - 1

Amoxicillinetrihydraat	507 mg
(equiv. met amoxicilline vrij zuur	(438)
Kaliumclavulanaat	71,8
(equivalent met clavulaninezuur)	(62,5)
Microkristallijne cellulose (Avicel PH102)	125
Natriumzetmeelglycollaat (Explotab)	26
Magnesiumstearaat	6,5

10 De onmiddellijke afgifte laag omvat nominaal 438/62,5 mg amoxicilline/clavulanaat.

Onmiddellijke afgifte laag - 2

Amoxicillinetrihydraat	507 mg
(equiv met amoxicilline vrij zuur	(438)
Kaliumclavulanaat	71,8
(equivalent met clavulaninezuur)	(62,5)
Microkristallijne cellulose (Avicel PH102)	135
Natriumzetmeelglycollaat (Explotab)	34
Talk	67
Magnesiumstearaat	25
Silica (Syloid)	17

10 1 4 9 14

De onmiddellijke afgifte laag omvat nominaal 438/62,5 mg amoxicilline/clavulanaat.

Barrièrelagen

5 Barrièrelagen en werkwijzen voor de bereiding ervan worden beschreven in WO 95/20946 (SmithKline Beecham).

Bereiding van tabletten

10 De actieve ingrediënten, vulmiddelen en verdunningsmiddelen (microkristallijne cellulose), afgifteregelende middelen (indien aanwezig), desintegratiemiddelen (crospovidon, natriumzetmeelglycollaat) enzovoorts worden gemengd. Smeermiddelen (talk, Mg-stearaat) en colloïdaal
15 siliciumdioxide (Syloid 244) worden toegevoegd, en mengen wordt gedurende nog een minuut voortgezet. Het volledige mengsel wordt gepropt op een tabletpers of rollergecompacteerd (briketteerstap), gevolgd door afmetingsvermindering (Apex, Fitzmill, Frewitt) en doorgang door
20 een vibrerende zeef of deeltjesgrootteclassificator (Kason, Sweco). Als de vloeieigenschappen onbevredigend zijn, wordt de briketteerstap herhaald. Afzonderlijk samengedrukte mengsels worden bereid voor de onmiddellijke en langzame afgifte lagen, en barrièrelaag, indien aanwezig.
25 zig.

In sommige gevallen, waar de bulkdichtheid tamelijk laag is, kan een verdichtingsstap (voor tableteren en zeven zoals in de briketteerwerkwijze) worden vereist om het nominale gewicht van een bepaalde laag te bereiken.

30 De mengsels worden vervolgens samengedrukt als afzonderlijke lagen op een tabletpers om bilaagtabletten te vormen. Tabletten kunnen vervolgens worden bekleed met

een witte ondoorschijnende bekleding, bijvoorbeeld het product Opadry, Opaspray (Colorcon).

Voorbeeld 5 - Oplostestmethoden

5

De afgifte van amoxicilline en clavulanaat uit tabletten in statische media werd gemeten met behulp van de <711> oplossingstest, apparaat 2, verschaft in USP 23, 1995.

10

Testspecificaties:

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

Medium: Gedeïoniseerd water, 900 ml

Peddelsnelheid: 75 rpm

15

Methode

Monsters medium werden verwijderd voor bepaling na 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 en 20 480 min, waarbij elk monster gelijktijdig wordt vervangen door een gelijk volume medium om constant volume te handhaven. De hoeveelheid geneesmiddelsubstantie werd bepaald met behulp van UV-spectrometrie bij 272 nm. Het resulterende oplossingsprofiel voor de tabletten van Voorbeeld 1 25 en 2 worden getoond als Fig. 2.

In vivo farmacokinetische evaluatie van formuleringen

De biologische beschikbaarheid van doses volgens de 30 onderhavige uitvinding werden geëvalueerd in twee menselijke vrijwilligeronderzoeken, onderzoek A en onderzoek B. Deze waren open, gerandomiseerde, crossover-onder-

zoeken in gezonde vrijwilligers. Elke dosis werd toegediend met behulp van ongeveer 200 ml water, aan het begin van een licht ontbijt en na een vasten gedurende de nacht. Bloedmonsters werden opgevangen in buizen die EDTA bevatten op nominale tijden van voordosis en 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 en 12 uur na start van doseren, voor bepaling van plasmaniveaus van amoxicilline en clavulanaat. Monsters werden afgekoeld in een ijsbad wachtend op verdere verwerking. Plasma werd afgescheiden door gekoelde centrifugering bij 4°C en overgebracht naar geschikt gelabelde polypropreen monsterhouders en opgeslagen bevroren bij ongeveer -70°C tot bepaald.

Monsters werden bepaald op amoxicilline met behulp van een methode gebaseerd op proteïneprecipitatie met acetonitril. Amoxicilline werd geëxtraheerd uit menselijk plasma (50 µl) met behulp van proteïneprecipitatie, met behulp van acetonitril dat de interne standaard bevatte en gekwantificeerd met behulp van LC/MS/MS. Specifiek werd menselijk plasma (50 µl) gepipetteerd in een 1,5 ml Eppendorf-buis gevolgd door de toevoeging van acetonitril die de interne standaard ($[^{13}\text{C}_6]$ -amoxicilline, 200 µl) bevatte. De buis werd gesloten, vortex-gemengd en geschud gedurende ongeveer 15 minuten. Na centrifugeren van het monster (ongeveer 11.000 × g, gedurende 15 minuten), werd de bovenstaande vloeistof overgebracht naar een gesilaneerde 1,1 ml taps toelopende autosamplerbuis die 200 µl 5 mM ammoniumacetaatoplossing bevatte. Een hoeveelheid extract werd geïnjecteerd op het HPLC/MS/MS-systeem voor analyse. De massaspectrometer werd bedreven in positieve ionwijze, met behulp van een turbo ionspray-interface. Meervoudig reactie-volgen (MRM) werd toegepast om de be-

standdelen, amoxicilline en [$^{13}\text{C}_6$]-amoxicilline te detecteren. De NRM-procedure hield in (1) massaselectie van een kenmerkend ion van het vereiste geneesmiddel of de interne standaard in de eerste quadrupool-massa-analyzator (2) fragmentatie van het gekozen ion in de botsingscel van het instrument (3) detectie van een fragmention dat kenmerkend is voor de verbinding van belang. Kwantificering wordt uitgevoerd door vergelijking van de chromatografische piekoppervlakken van het geneesmiddel ten opzichte van het oppervlak van de inwendige standaard. Lineaire responsen in de analiet/inwendige standaardpiekoppervlakverhoudingen werden waargenomen voor analietconcentraties variërend van 0,05 $\mu\text{g/ml}$ (ondergrens van kwantificering; LLQ) tot 10 $\mu\text{g/ml}$ (bovengrens van kwantificering; ULQ).

Monsters werden bepaald op clavulanaat met behulp van een methode gebaseerd op proteïneprecipitatie met acetonitril. Clavulanaat werd uit menselijk plasma geëxtraheerd met behulp van vloeistof/vloeistof met behulp van een inwendige standaard en gekwantificeerd met behulp van LC/MS/MS. Specifiek werd menselijk plasma (50 μl) gepipetteerd in een 1,5 ml Eppendorf-buis gevolgd door 0,2 mM ammoniumacetaat (200 μl) voor toevoegen van acetonitril dat de inwendige standaard (6-aminopenicillinaanzuur, 400 μl) bevatte. De buis werd gesloten, vortex-gemengd en gedurende ongeveer 20 minuten geschud. Na centrifugeren van het monster (ongeveer 14.500 \times g gedurende 15 minuten), werd de bovenstaande vloeistof naar een schone Eppendorf-buis overgebracht en werd dichloormethaan toegevoegd. Na verder mengen en centrifugeren (ongeveer 14.500 \times g gedurende 10 minuten) werd bovenstaande vloeistof

(niet meer dan 150 µl) overgebracht naar een taps toelopen-
pende 1,1 ml autosampler-fles en niet afgesloten gelaten
gedurende ten minste 20 minuten om alle sporen dichloor-
methaan te laten verdampen. Een hoeveelheid extract werd
5 geïnjecteerd op het HPLC/MS/MS-systeem voor analyse. De
massaspectrometer werd bedreven in positieve ionwijze,
met behulp van een turbo ionspray-interface. Meervoudige
reactie-volgen (MRM) werd toegepast om de bestanddelen,
clavulanaat en 6-aminopenicillinaanzuur, te detecteren. De
10 MRM-procedure houdt in (1) massaselectie van een karakter-
ristiek ion van het vereiste geneesmiddel of inwendige
standaard in de eerste quadropool-massa-analysator (2)
fragmentatie van het gekozen ion in de botsingscel van
het instrument (3) detectie van een fragmention dat ka-
15 rakteristiek is voor de verbinding van belang. Kwantifi-
cering wordt uitgevoerd door vergelijking van de chroma-
tografische piekoppervlakken van het geneesmiddel ten op-
zichte van het oppervlak van de inwendige standaard. Li-
neaire responses in de analiet/inwendige standaardpiekop-
20 pervlakverhoudingen werden waargenomen voor analietcon-
centraties variërend van 0,05 µg/ml (ondergrens van kwan-
tificering; LLQ) tot 10 µg/ml (bovengrens van kwantifice-
ring: ULQ).

QC-monsters werden bepaald met elke lading monsters
25 tegen afzonderlijk bereide kalibratiestandaarden. De re-
sultaten van de QC-monsters werden toegepast om de pres-
tatie van dag tot dag van de bepaling vast te stellen.

Plasmaconcentratie-tijdsgegevens voor elke proefper-
soon in elk regiem werden geanalyseerd met behulp van
30 niet-compartmentale methoden met behulp van de niet-
compartmentale farmacokinetische analyseprogramma Win-
Nonlin Professional Version 1,5. Alle berekeningen werden

gebaseerd op feitelijke bemonsteringstijden. Bepaalde farmacokinetische parameters omvatten maximaal waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) en tijd om maximale plasmaconcentratie te bereiken (T_{max}). De schijnbare eindelimineringssnelheidsconstante (l_z) werd afgeleid van de log-lineaire plaatsingsfase van de concentratie-tijdcurve met behulp van lineaire kleinste kwadraten regressie met visuele inspectie van gegevens om het geschikte aantal punten te bepalen om l_z te berekenen. De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) werd berekend als $\ln(2)/l_z$.

Oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijd nul tot de laatste kwantificeerbare plasmaconcentratie [$AUC(0-t)$] werd bepaald met behulp van de lineaire trapeziumregel voor elk oplopend trapezium en de logtrapeziumregel voor elke aflopend trapezium [Chiou WL., J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, 6, 539-547]. Het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve geëxtrapoleerd naar oneindig [$AUC(0-\infty)$] werd berekend als de som van $AUC(0-t)$ en $C(t)/l_z$, waarbij $C(t)$ de voorspelde concentratie uit de log-lineaire regressieanalyse bij het laatst meetbare tijdstip was.

De tijd boven de minimale remmende plasmaconcentratie ($T > MIC$) werd handmatig berekend door grafische interpolatie, waarbij de minimale remmende plasmaconcentratie werd gedefinieerd als 4 $\mu\text{g/ml}$ voor amoxicilline.

De gemiddelde concentratie-tijdprofielen voor amoxicilline en voor clavulanaat werden afgeleid op elke nominale monsternemingstijd voor elke formulering. In gevallen waar een nadosiswaarde niet kwantificeerbaar was, werd een waarde van 1/2 van de LLQ (0,050 $\mu\text{g/ml}$) toegewezen om de gemiddelde waarde te bepalen. Waar de berekende

1014914

gemiddelde waarde kleiner was dan de LLQ of was gebaseerd op meer dan 50 % NQ-waarden, werd een waarde van NQ toegewezen voor dat monsternemingstijdstip.

Log_e-getransformeerde C_{max} en ongetransformeerde 5 T>MIC voor elk van de formuleringen werden geanalyseerd met behulp van Analysis of Covariance (ANCOVA) passen van een enkelvoudige term voor formulering en het passen van gegevens uit de referentieformulering als een covariaat. De 95 % betrouwbaarheidsintervallen voor de gemiddelden 10 van elke formulering werden geconstrueerd met behulp van de restvariantie uit het model. Voor C_{max} werden de betrouwbaarheidsintervalschattingen op de logschaal vervolgens teruggetransformeerd om de 95 % betrouwbaarheidsintervallen van het meetkundig gemiddelde te verkrijgen. De 15 resultaten werden grafisch afgebeeld.

Veronderstellingen die aan de analyses ten grondslag lagen werden vastgesteld door inspectie van restgrafieken. Homogeniteit van variantie werd vastgesteld door de gestudentiseerde resten uit te zetten tegen de voorspelde 20 waarden uit het model, terwijl normaliteit werd vastgesteld met behulp van normale waarschijnlijkheidsgrafieken. Bijzondere aandacht werd besteed aan alle afwijkende waarden waargenomen met de referentieformulering.

25 Onderzoek A

Het eerste onderzoek vergeleek drie gemodificeerde afgiftedoseringen van 1750/125 mg (formuleringen I tot III) en een vierde gemodificeerde afgiftedosering van 30 1500/125 mg (formulering IV) ten opzichte van een onmiddellijke afgiftedosering van 1750/125 mg (formulering V), als volgt:

10 1 4 9 14

(a) Een dosering van 1750/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit een combinatie van één gemodificeerde afgifte tablet omvattende 875/125 mg amoxicillinetrihydraat/clavulanaat en 4 % xanthaangom en 5 één onmiddellijke afgifte tablet omvattende 875 mg amoxicillinetrihydraat (formulering I);

(b) een dosering van 1750/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit een combinatie van één gemodificeerde afgifte tablet omvattende 875/125 mg 10 gekristalliseerd natriumamoxicilline/clavulanaat en 4 % xanthaangom en één onmiddellijke afgifte tablet omvattende 875 mg amoxicillinetrihydraat (formulering III);

(c) een dosering van 1750/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit een combinatie van 15 één gemodificeerde afgifte tablet omvattende 875/125 mg gekristalliseerd natriumamoxicilline/clavulanaat, citroenzuur (156 mg) en 2 % xanthaangom en één onmiddellijke afgifte tablet omvatten 875 mg amoxicillinetrihydraat (formulering III);

20 (d) een dosering van 1500/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat (opgemaakt uit een gemodificeerde afgifte tablet omvattende 500/125 mg gekristalliseerd natriumamoxicilline/kaliumclavulanaat en twee onmiddellijke afgifte tabletten omvattende 500 mg amoxicillinetrihydraat (Amoxyl, SmithKline Beecham) (formulering IV); en 25

(e) een dosering van 1750/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit een combinatie van één onmiddellijke afgifte tablet omvattende 875/125 mg amoxicillinetrihydraat/clavulanaat (Augmentin, SmithKline 30 Beecham) en één onmiddellijke afgifte tablet omvattende 875 mg amoxicillinetrihydraat (Amoxyl, SmithKline Beecham) (formulering V).

Resultaten

Formulering	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

- (¹) standaardafwijking
⁵ ¹ rekenkundig gemiddelde waarde
² T>MIC is de tijd (uur) boven een amoxicillineconcentratie van 4 µg/ml
³ Oppervlak onder de kromme (0 tot 12 uur, µg.uur/ml)

10 Het farmacokinetische profiel wordt getoond in Figuur 3.

Onderzoek B

Het tweede onderzoek onderzocht twee verschillende
15 gemodificeerde afgiftedoseringen van 2000/125 mg (formuleringen VI en VII) ten opzichte van een onmiddellijke afgiftedosering van 2000/125 mg (formulering VIII), als volgt:

- (a) een dosering van 2000/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit twee bilaagtabletten volgens Voorbeeld 1 (formulering VI);
20 (b) een dosering van 2000/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit twee bilaagtabletten volgens Voorbeeld 2 (formulering VII);
25 (c) een dosering van 2000/125 mg amoxicilline/kaliumclavulanaat, opgemaakt uit een combinatie van drie tabletten welke elk 500 mg amoxicilline (Amoxyl,

SmithKline Beecham) omvatten en één tablet die 500 mg amoxicilline en 125 mg kaliumclavulanaat (Augmentin, SmithKline Beecham) omvat (formulering VIII).

5 Resultaten

Formulering	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

- () standaardafwijking
 1 rekenkundig gemiddelde waarde
 2 $T>MIC$ is de tijd (uur) boven een amoxicillineconcentratie van 4 µg/ml
 3 $T>MIC$ is de tijd (uur) boven een amoxicillineconcentratie van 8 µg/ml
 4 Oppervlak onder de kromme (0 tot 12 uur, µg.uur/ml).

15 Vergelijking van de AUC-waarden voor formuleringen VI en VII (bilaagtabletten) ten opzichte van VIII (onmiddellijke afgifte tabletten) toont dat de absorptie van het amoxicillinebestanddeel niet is verslechterd door een gedeelte ervan te formuleren in een langzame afgifte
 20 laag. Dit betekent dat er geen extra, ongeabsorbeerd amoxicilline is dat anderszins problemen kan veroorzaken verder in het maagdarmkanaal, bijvoorbeeld ten gevolge van een gebrek aan absorptie en vernietiging van symbiotische bacteriën.

25 Er werd ook gevonden dat voor formulering VI er minder variabiliteit tussen proefpersonen was in de amoxicillineplasmaconcentraties dan voor formulering VII. Deze formuleringen waren hetzelfde, behalve dat formulering VI ook xanthaangom (2 %) in de langzame afgifte laag omvat
 30 te.

Het farmacokinetische profiel voor amoxicillineplasmaconcentratie wordt getoond in Figuur 4 (waarbij A formulering VI is, B formulering VII is, D formulering VIII is).

5 Het farmacokinetische profiel voor het clavulanaatbestanddeel was in hoofdzaak hetzelfde voor de bilaagtabletten en de onmiddellijke afgifte tabletten, en toont dat de biologische beschikbaarheid daarvan niet werd verslechterd door opname in de onmiddellijke afgifte laag
10 van een bilaagtablet.

De onderhavige uitvinding strekt zich ook uit tot formuleringen welke biologisch equivalent zijn met de tabletten van formuleringen VI en VII, in termen van zowel snelheid als mate van absorptie, bijvoorbeeld zoals gede-
15 finieerd door de US Food and Drug Administration en besproken in het zogenaamde "Orange Book" (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 19^e uitgave, 1999).

20 Referentiegegevens

De bestaande Augmentin 875/125 mg tablet heeft een C_{max} -waarde van $11,6 \pm 2,8$ $\mu\text{g/ml}$ (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52^e uitgave, 1998, 2802). De tijd
25 boven MIC was ongeveer 40 % van het doseringsinterval van 12 uur voor een MIC van 2 $\mu\text{g/ml}$ en ongeveer 30 % voor een MIC van 4 $\mu\text{g/ml}$ (SmithKline Beecham-gegevens).

Conclusies

1. Gemodificeerde afgifte farmaceutische formulering
omvatten amoxicilline en kaliumclavulanaat in een
5 verhouding van 2:1 tot 20:1 waarbij alle kaliumcla-
vulanaat en een eerste gedeelte amoxicilline zijn
geformuleerd met farmaceutisch aanvaardbare excipi-
enten welke onmiddellijke afgifte van het kaliumcla-
vulanaat en het eerste gedeelte amoxicilline moge-
10 lijk maken, om een onmiddellijke afgiftefase te vor-
men, en welke verder een tweede deel amoxicilline
omvat geformuleerd met farmaceutisch aanvaardbare
excipiënten welke langzame afgifte van het tweede
gedeelte van amoxicilline mogelijk maken, om een
15 langzame afgifte fase te vormen.
2. Farmaceutische formulering volgens conclusie 1,
waarbij de verhouding van amoxicilline en kaliumcla-
vulanaat 14:1 tot 16:1 is.
20
3. Farmaceutische formulering volgens conclusie 1 of 2,
waarbij de verhouding van amoxicilline in de onmid-
dellijke- en langzame afgifte fasen 3:1 tot 1:3 is.
- 25 4. Farmaceutische formulering volgens een der conclu-
sies 1 tot 3, omvattende een eenheidsdosering in het
traject 700 tot 1300 mg of 1400 tot 2600 mg amoxy-
cilline en een overeenkomstige hoeveelheid kalium-
clavulanaat.
30
5. Farmaceutische formulering volgens een der conclu-
sies 1 tot 4, waarbij de eenheidsdosering 1000, 875

10 1 4 9 14

- of 750 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat is; of 2000, 1750 of 1500 mg \pm 5 % amoxicilline en 125 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat is; in een nominale verhouding van ongeveer 16:1, 14:1 of 12:1, respectievelijk, in combinatie met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten of dragers.
- 5
6. Farmaceutische formulering volgens een der conclusies 1 tot 5 welke een tablet is en welke 1000 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat omvat, in een nominale verhouding van ongeveer 16:1 waarbij de onmiddellijke afgiftefase ongeveer 563 mg \pm 5 % amoxicilline en ongeveer 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat omvat en de langzame afgifte fase ongeveer 438 mg \pm 5 % amoxicilline omvat.
- 10
- 15
7. Farmaceutische formulering volgens een der conclusies 1 tot 6, waarbij het amoxicilline van de langzame afgifte fase in hoofdzaak bestaat uit gekristalliseerd natriumamoxicilline.
- 20
8. Farmaceutische formulering volgens een der conclusies 1 tot 7, welke een gelaagde tablet is en waarin de onmiddellijke- en langzame afgifte fasen zijn verschaft als afzonderlijke lagen van de gelaagde tablet.
- 25
9. Gelaagde tablet volgens conclusie 8, waarbij de langzame afgifte laag een afgifte vertragend excipient omvat dat wordt gekozen uit een pH-gevoelige polymeren; een afgifte vertragend polymeer dat een hoge mate van swelling heeft in contact met water of
- 30

waterige media; een polymeermateriaal dat een gel vormt bij contact met water of waterige media; en een polymeermateriaal dat zowel zwellende als gele-
rende kenmerken heeft in contact met water of wate-
5 rige media, of een mengsel daarvan.

10. Gelaagde tablet volgens conclusie 9, waarbij het afgifte vertragende geleerbare polymeer wordt gekozen uit methylcellulose, carboxymethylcellulose, laagmo-
10 leculair hydroxypropylmethylcellulose, laagmoleculaire polyvinylalcoholen, polyoxyethyleenglycolen en niet-verknoopt polyvinylpyrrolidon, of xanthaangom.

11. Gelaagde tablet volgens een der conclusies 8 tot 10, waarbij de langzame afgifte laag 70 tot 80 % amoxycilline, 1 tot 25 % xanthaangom, 10 tot 20 % vulmid-
15 delen/samendrukhulpmiddelen, en conventionele hoeveelheden smeermiddelen omvat.

20 12. Gelaagde tablet volgens conclusie 8, waarbij de langzame afgifte fase natriumamoxycilline omvat en waarbij de langzame afgifte laag een afgifte vertragend excipiënt omvat welke een farmaceutisch aan-
vaardbaar organisch zuur is, aanwezig in een molver-
25 houding van 100:1 tot 1:10 (amoxycillinezout tot organisch zuur).

13. Gelaagde tablet volgens conclusie 12, waarbij het farmaceutisch aanvaardbare zuur citroenzuur is, aan-
30 wezig in een molverhouding van ongeveer 50:1 tot 1:2.

14. Gelaagde tablet volgens conclusie 12 of 13, welke verder een afgifte vertragend geleerbaar polymeer omvat dat xanthaangom is.
- 5 15. Gelaagde tablet volgens een der conclusies 12 tot 14, welke 1000 mg \pm 5 % amoxicilline en 62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulanaat omvat en welke in de langzame afgifte laag ongeveer 438 mg \pm 5 % gekristalliseerd natriumamoxicilline, ongeveer 78 mg \pm 10 % citroenzuur en eventueel ongeveer 2 gew.% xanthaangom omvat.
- 10
16. Gemodificeerde afgifte farmaceutische formulering volgens conclusie 1, waarbij de onmiddellijke afgiftefase wordt gevormd uit onmiddellijke afgifte granules, omvattende amoxicilline en kaliumclavulanaat of onmiddellijke afgifte granules omvattende amoxicilline en kaliumclavulanaat en verder onmiddellijke afgifte granules omvattende amoxicilline en de langzame afgifte fase wordt gevormd uit langzame afgifte granules omvatten amoxicilline.
- 15
- 20
17. Onmiddellijke afgifte farmaceutische formulering, omvattende 950 tot 1300 of 1900 tot 2600 mg amoxicilline en een hoeveelheid kaliumclavulanaat zodanig dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot kaliumclavulanaat 14:1 tot 20:1 is, in combinatie met farmaceutisch aanvaardbare excipiënten of dragers.
- 25
- 30 18. Farmaceutische formulering volgens een der conclusie 1 tot 17, omvattende 1000 mg \pm 5 % amoxicilline en

10 1 4 9 14

62,5 mg \pm 5 % kaliumclavulaanzuur, in een nominale verhouding van ongeveer 16:1.

19. Farmaceutische formulering volgens een der conclusie
5 1 tot 17, welke is:

(a) een enkelvoudige dosis sachet omvattende 2000,
2250 of 2500 mg \pm 5 % amoxicilline en 125 mg \pm 5 %
kaliumclavulanaat, in een nominale verhouding van
ongeveer 16:1, 18:1 of 20:1, respectievelijk, of de
10 overeenkomstige halve hoeveelheden ervan; of

(b) een dispergeerbare tablet of een kauwbare ta-
blet, welke bruisend en/of kauwbaar kan zijn, omvat-
tende 2000, 2250 of 2500 mg amoxicilline en 125 mg \pm
5 % kaliumclavulanaat, in een nominale verhouding
15 van ongeveer 16:1, 18:1 of 20:1, respectievelijk, of
de overeenkomstige halve hoeveelheden daarvan, in
combinatie met een kauwbare basis en, indien brui-
send, een schuimkoppel; en
farmaceutisch aanvaardbare excipiënten of dragers.

20

20. Formulering volgens een der conclusie 1 tot 19 met
een AUC, C_{max} , en t_{max} in hoofdzaak volgens Figuur 4
(formulering VI of VII).

25 21. Gemodificeerde afgifte farmaceutische formulering
volgens conclusie 1, omvattende een farmaceutisch
aanvaardbaar oplosbaar zout van amoxicilline in een
langzame afgifte fase en welke verder een afgifte
vertragend excipiënt omvat dat een farmaceutisch
aanvaardbaar organisch zuur is, aanwezig in een mol-
30 verhouding van 100:1 tot 1:10 (amoxicillinezout tot
organisch zuur).

10 1 4 9 14

22. Farmaceutische formulering volgens conclusie 21, waarbij het organische zuur een vruchtenzuur is.
- 5 23. Toepassing van amoxicilline en kaliumclavulanaat bij de vervaardiging van een geneesmiddel voor het behandelen van bacteriële infecties in mensen, welk geneesmiddel, in intervallen van ongeveer 12 uur verschaft:
- 10 (a) 1900 tot 2600 mg amoxicilline en een hoeveelheid kaliumclavulanaat zodanig dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot kaliumclavulanaat 2:1 tot 20:1 is; of
- (b) 1400 tot 1900 mg amoxicilline en een hoeveelheid kaliumclavulanaat zodanig dat de gewichtsverhouding van amoxicilline tot kaliumclavulanaat 2:1 tot 14:1 is, zodanig dat het dosisregiem een gemiddelde plasmaconcentratie van amoxicilline van 4 µg/ml verschaft gedurende ten minste 4,4 uur, en een
- 15 gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van
- 20 amoxicilline van ten minste 12 µg/ml.
24. Farmaceutische formulering, omvattende amoxicilline en kaliumclavulanaat in een verhouding van 1:1 tot
- 25 30:1, waarbij amoxicilline wordt verschaft als een mengsel van amoxicillinetrihydraat en natriumamoxicilline in een verhouding van 3:1 tot 1:3.
25. Langzame afgifte farmaceutische formulering, omvat-
- 30 tende amoxicilline (als het enige actieve ingrediënt) geformuleerd met een afgifte vertragende excipient welke een langzame afgifte van het amoxicilli-

ne uit de formulering veroorzaakt, en uitsluitend tabletten welke 400 tot 500 amoxicillinetrihydraat omvatten of een mengsel dat ten minste 70 % amoxicillinetrihydraat en tot 30 % natriumamoxicilline en hydroxypropylmethylcellulose omvat.

- 5
26. Farmaceutische formulering volgens conclusie 25, waarbij de afgifte vertragende excipiënt xanthaangom is.
- 10
27. Kit, omvattende een onmiddellijke afgifte formulering, omvattende amoxicilline en kaliumclavulanaat, eventueel met een conventionele (onmiddellijke afgifte formulering) omvattende amoxicilline, en een langzame afgifte formulering omvattende amoxicilline (en geen kaliumclavulanaat).
- 15
28. Gecompecteerde granules voor toepassing in een farmaceutische formulering volgens conclusie 1 of conclusie 25, welke granules natriumamoxicilline, microkristallijne cellulose en een organisch zuur of een afgifte vertragend polymeer of een mengsel daarvan omvatten.
- 20

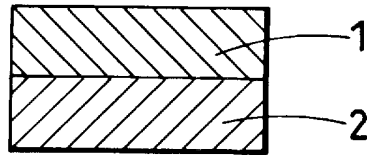


Fig. 1A

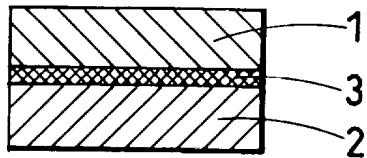


Fig. 1B

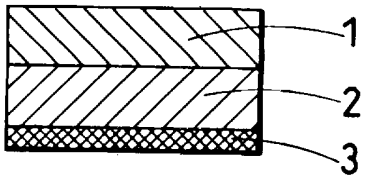


Fig. 1C

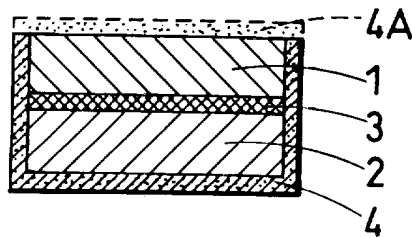


Fig. 1D

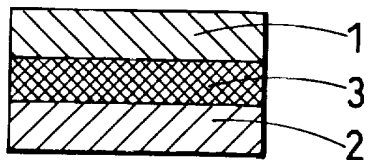


Fig. 1E

Fig. 2

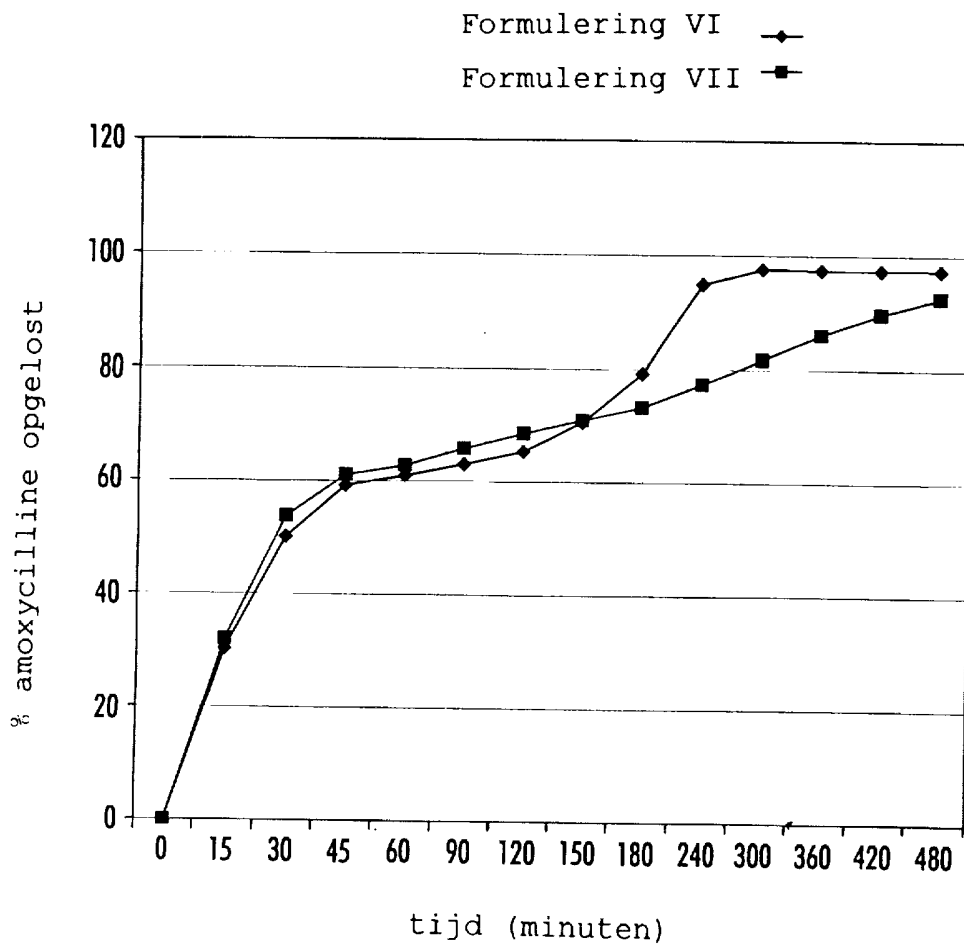


Fig. 3

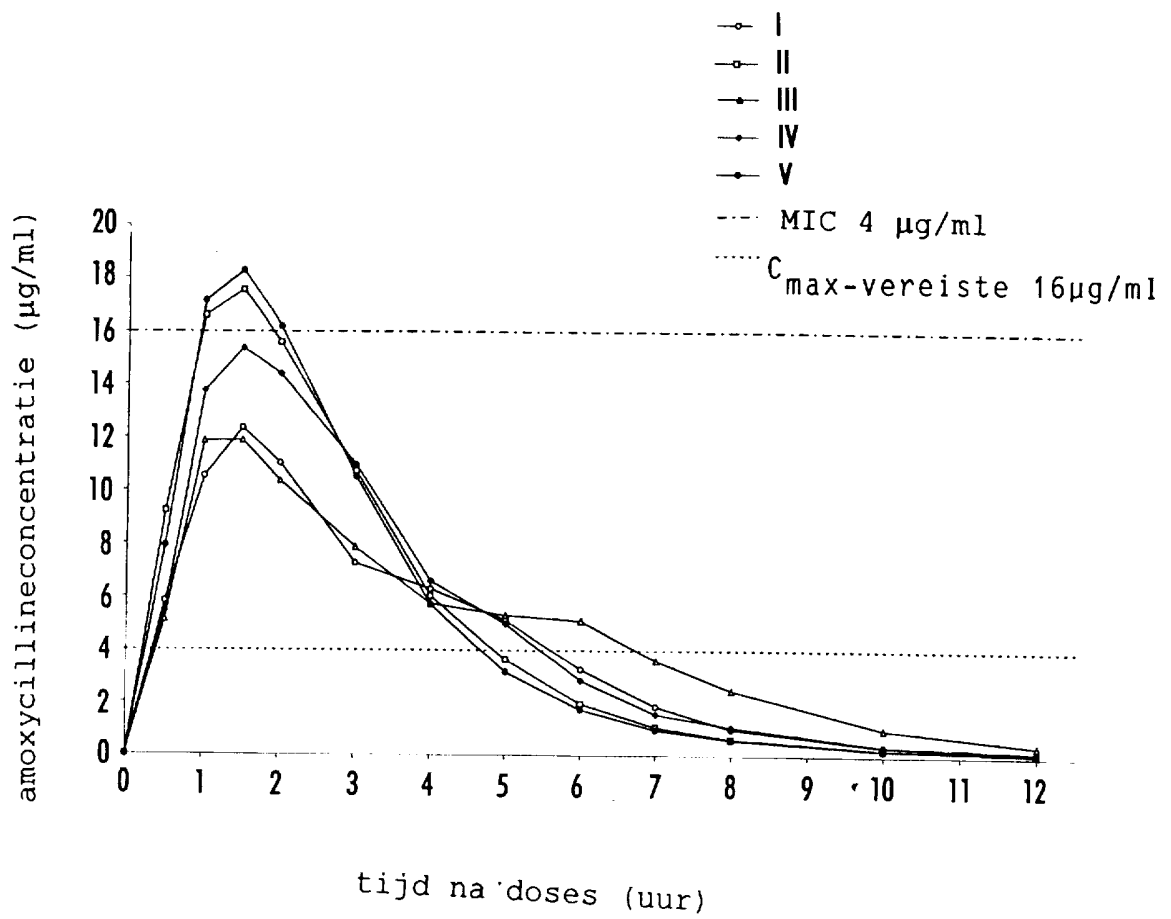


Fig. 4

