(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 964249 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 964249

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/43
A61K 31/42
A61K 9/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.04.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.10.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.10.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **19.04.1995 PCT/EP1995/001463**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.04.1994 GB 9408117

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SmithKline Beecham Corporation,** One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Conley, Creighton Pierce,** Bristol, TN 37620, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Davidson, Nigel Philip McCreath,** Bristol, TN 37620, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Muovipäällysteinen, amoksisilliinia ja klavulanaattia käsittävä tablet ti
Polymerbelagd tablett, som omfattar amoxicillin och klavulanat

Menetelmä muovipäällysteisen, amoksisilliinia ja klavulanaattia käsittävä tablettikoostumuksen valmistamiseksi

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee menetelmää suun kautta annettavien lääkkeiden valmistamiseksi, joilla hoidetaan bakteeri-infektioita ja jotka käsittävät amoksisilliinia ja klavulaanihapon suoloja.

Amoksisilliini ja sen johdannaiset, esim. amoksisilliinitrihydraatti, ovat tunnettuja bakteerilääkkeitä (esim. GB 1 241 844), joita voidaan käyttää gramnegatiivisten ja grampositiivisten bakteeri-infektioiden hoidossa. Klavulaanihappo ja sen johdannaiset, esim. sen suolat kuten kaliumklavulanaatti, ovat tunnettuja β-laktamaasin inhibiittejä (esim. GB 1 508 977), jotka inhiboivat bakteerien tuottamien β-laktamaasientsyymien aktiivisuutta ja jotka aikaansaavat antibioottiresistenssin tuhoamalla β-laktaamiantibiootteja kuten amoksisilliinin. Jollei muuta ilmoiteta, tässä patenttihakemuksessa tarkoitetaan termeillä "amoksisilliini" ja "klavulanaatti" sekä vapaita lähtöhappoja että johdannaisia kuten happojen suoloja. Klavulanaatin käyttö yhdistelmänä amoksisilliinin kanssa parantaa siten amoksisilliinin tehoa.

GB-patentissa 2 005 538 on selitetty kaliumklavulanaatin käyttö yhdistelmänä amoksisilliinitrihydraatin kanssa siten, että amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on 1:1 - 6:1 (ilmaistuna lähtöyhdisteen amoksisilliinin tai klavulaanihapon painon avulla, jolloin tätä terminologiaa käytetään tässä patenttiselityksessä kokonaisuudessaan, jollei muuta ilmoiteta). Kaliumklavulanaatti on poikkeuksellisen hankala materiaali formuloida, koska se on äärimmäisen hygroskooppinen ja arka kosteudelle. Se hajoaa helposti veden ja vesipitoisten väliaineiden läsnä ollessa.

Tunnetut amoksisilliini- ja klavulanaattikoostumukset on tarkoitettu annettaviksi kolme kertaa päivässä (eli "tid"-annostus). Muun muassa potilasmukavuuden ja -myöntyvyyden vuoksi on toivottavaa, että tällaiset koostumukset formuloidaan annettaviksi kaksi kertaa päivässä (eli "bd"-annostus). On myöskin erittäin toivottavaa, että vaikuttavien aineiden klavulanaatin ja amoksisilliinin hyötyosuus on näissä koostumuksissa vakio.

On valmistettu bd-annostuksen mahdollistava amoksisilliini/klavulanaattikoostumus, jonka odottamattomana etuna on myös hyötyosuuden, erityisesti klavulanaatin hyötyosuuden pysyminen erityisen vakiona. Joissakin tapauksissa koostumuksen hyötyosuus on myös kasvanut.

Käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa siten menetelmän tablettikoostumuksen valmistamiseksi, jolloin tabletti käsittää puristetun seoksen, joka koostuu 750 - 950 mg:sta amoksisilliinia ja määrätystä määrästä klavulanaattia amoksisilliinin ja klavulanaatin painosuhteessa välillä 6:1 ja 8:1, mukaan lukien mainitut arvot, ja tabletti on päällystetty polymeereistä muodostavalla kalvolla, joka voidaan levittää vesipitoisilla kalvonpäällystystekniikoilla.

Kalvopäällysteen muodostavat materiaalit levitetään edullisesti vesipitoisen kalvopäällystysprosessin avulla, koska tällainen kalvonmuodostustapa tuntuu myös luonnostaan parantavan hyötyosuuden vakiona pysymistä.

Amoksisilliinin sopivia johdannaisia ovat amoksisilliiniinitrihydraatti, vedetön amoksisilliini ja amoksisilliinin alkalimetallisuolat kuten natriumamoksisilliini. Klavulaanihapon sopivia johdannaisia ovat klavulaanihapon alkalimetallisuolat kuten kaliumklavulanaatti. On edullista käyttää amoksisilliinitrihydraattia ja kaliumklavulanaattia yhdistelmänä tämän keksinnön mukaisessa, näitä kahta sisältävässä tablettikoostumuksessa. Tämä yhdistelmä on saavuttanut virallisen hyväksynnän ja se on erityisen edullinen.

Tabletti sisältää sopivasti nimellisesti 875 mg ± 10 % amoksisilliinia ja 125 mg ± 10 % klavulanaattia eli amoksisilliinin ja klavulanaatin nimellissuhteessa 7:1. Keksinnön mukainen tabletti voi sopivasti sisältää 50 paino-% tai enemmän, esim. noin 65 - 75 paino-% amoksisilliinin ja klavulanaatin yhdistelmää, esim. 70 paino-% ± 2 paino-%.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetulla tablettikoostumuksella voidaan yleisesti ottaen hoitaa bakteeri-infektioita, esim. muiden ohella yhtä tai useampaa ylähengitysteiden infektiota, alahengitysteiden infektiota, urogenitaalialueen infektiota ja ihon ja pehmytkudosten infektiota. Tämän keksinnön mukaista tablettikoostumusta voidaan käyttää infektioiden hoidossa, joiden aiheuttajina ovat β-laktaamiantibiooteille herkät mikro-organismit, ja ne voivat myös tehota joihinkin penisilliiniresistentteihin mikro-organismeihin.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu tablettikoostumus voi sisältää yhtä tai useampaa muuta täyteainetta jne., jotka ovat ko. annostusmuodossa tavanomaisia. Tablettiannostusmuodot voivat sisältää esim. yhtä tai useampaa tavanomaista laimenninta, kuten mikrokiteistä selluloosaa (joka voi myös toimia puristusapuaineena), joka käsittää esim. noin 20 - 35 paino-% tabletista, esim. 25 - 30 paino-%, hajotusaineita, kuten natriumtärkkelysglykolaattia, joka käsittää esim. 0,5 - 3,5 paino-% tabletista, esim. 1,75 - 2,25 paino-%, voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia, joka käsittää esim. 0,5 - 1,5 paino-% tabletista, esim. 0,75 - 1,25 paino-%, ja liukastusaineita, kuten kolloidista piidioksidia, joka käsittää esim. 0,25 - 1,0 paino-% tabletista, esim. 0,5 - 0,9 paino-%. Joskin täyteaineiden yllä luetellut ryhmät ja esimerkit voivat vaikuttavien aineiden kanssa muodostaa 100 % tabletin päällystämättömän ytimen painosta, tablettimuodot voivat lisäksi sisältää makuaineita, väriaineita, säilöntäaineita, kuivatusaineita jne., jotka

ovat ko. annostusmuodossa tavanomaisia, täydentämään 100 %:ksi tabletin päällystämättömän ytimen painosta.

Keksinnön mukaiset tabletit voidaan valmistaa tavanomaisten tabletointitekniikkojen avulla, esim. sekoittamalla aineosat ja tämän jälkeen kuivapuristamalla ja rakeistamalla sitten raemassapuriste, jolloin saadaan puristettu tablettiydin. Sopiva raemassa voidaan valmistaa murskaus- tai telapuristamalla.

Telapuristukseen liittyy yleensä seulonta, joka voi kaventaa hiukkaskokojakaumaa siten, että hiukkasten osuus kokoalueen ääripäissä vähenee. Telapuristus voi myös sopia paremmin keksinnön mukaisen tabletin valmistuksessa käytettävän raemassan laajamittaiseen ja jatkuvatoimiseen valmistukseen. On havaittu, että joskin murskaus- ja telapuristusta pidetään yleensä farmaseuttisesti yhtä hyvinä menettelyinä, telapuristus parantaa yllättäen tabletin hyötyosuuden pysymistä vakiona ja on siten edullinen. Telapuristus suoritetaan sopivasti "Chilsonator"-telapuristuslaitteella. Tällaisen telapuristuslaitteen kuvaus löytyy esim. teoksesta "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachan ja muut, 3. painos, Lea & Febiger (1986), s. 318 - 320. On myös suositeltavaa valmistaa keksinnön mukaiset koostumukset olosuhteissa, joissa ilman kosteus on pieni, esim. alle 30 % RH, sopivammin alle 20 % RH, ideaalitapauksessa mahdollisimman pieni, erittäin kosteusherkän klavulanaatin, erityisesti kaliumklavulanaatin suojaamiseksi.

Vesipitoisen kalvopäällysteen muodostavat polymeerit levitetään edullisesti kalvopäällysteenä vesipitoisten kalvopäällystystekniikkojen avulla, jolloin vältytään orgaanisten liuotteiden käytöltä. Sopivia polymeerejä ovat hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, etyyliselluloosa (esim. etyyliselluloosa lateksikoostumuksessa, jota myy FMC Corporation nimellä "Aqua-Coat" (tavaramerkki)), metyylihydroksietyyliselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni ("PVP", esim. tuote, jota

myydään nimellä Povidone (tavaramerkki), natriumkarboksimetyyliselluloosa ja akrylaattipolymeerit (esim. tunnetut metakryylihappoesterit, joita myydään nimellä "Eudragit" (tavaramerkki)).

Edullinen polymeeri on hydroksipropyylimetyyliselluloosa ("HPMC") sopivasti yhdistelmänä polyetyleeniglykolin ("PEG") kanssa. Pienen moolimassan omaavat PEG-yhdisteet (200 - 600-sarja) ovat huoneenlämpötilassa nestemäisiä ja niillä on käyttöä pehmitteinä. Suuremman moolimassan omaavat PEG-yhdisteet (900 - 8 000) ovat huoneenlämpötilassa vahamaisia ja niitä käytetään yhdistelmänä pienen moolimassan omaavien PEG-yhdisteiden ja muiden polymeerien kuten HPMC:n kanssa kalvon ominaisuuksien modifioimiseksi ja tabletin kiillon parantamiseksi.

Vesipitoisten kalvopäällystystekniikkojen avulla levitettävä edullinen polymeeri on yksi tai useampi hydroksipropyylimetyyliselluloosa yhdistelmänä yhden tai useamman PEG-yhdisteen kanssa. HPMC-polymeerien etuna on liukoisuus fysiologisiin nesteisiin ja veteen, ei häiritsevää vaikutusta tabletin hajoamiseen, liukoisuuteen tai lääkkeen käyttökelpoisuuteen, joustavan kalvon muodostuminen, ei havaittavaa makua tai hajua, lämmön, valon, ilman, kosteuden kestävyys, yhteensopivuus stabilointiaineiden, väriaineiden, eamennueaineiden kanssa ja kiilto. Hydroksipropyylimetyyliselluloosa toimii kalvonmuodostajana ja polyetyleeniglykoli toimii pehmitteenä. Hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja polyetyleeniglykolin suhde kalvopäällysteessä on sopivasti välillä 7,5:1 ja 5,5:1, esim. noin 6,5:1 ± 10 %. Hydroksipropyylimetyyliselluloosa levitetään sopivasti hydroksipropyylimetyyliselluloosien seoksena, joiden viskositeetti on 6 cP ja 15 cP, suhteessa noin 2:1 - 4:1, esim. suhteessa noin 3:1 ± 10 %. Polyetyleeniglykoli levitetään sopivasti polyetyleeniglykolin 4000* ja 6000* seoksena suhteessa noin 1:2 - 2:1, esim. 1:1 (*USA:ssa nämä materiaalit toimitetaan nimellä polyetyleeniglykoli 3350 ja vastaavasti 6000*). Kalvopäällyste

voi sopivasti myös sisältää samennusainetta, esim. titaanidioksidia (valkoinen). Samennusaineen osuus kalvopäällysteessä voi olla samennusaineen ja hydroksipropyylimetyyliselluloosan suhteessa noin 1:1 ± 10 %.

Kiintoaineiden sopiva pitoisuus vesipitoisessa kalvopäällysteessä on noin 10 - 30 paino/tilavuus-%, tyypillisesti 10 - 20 paino/tilavuus-%, esim. 15 ± 2 %.

Kalvopäällyste levitetään sopivasti siten, että kerrostuman muodostavien kuivattujen kalvomateriaalien painomäärä on noin 1,0 - 4,0 paino-% päällystetyn tabletin kokonaispainosta.

Keksinnön mukaisen lääkkeen annosmuodot pakataan edullisesti tekniikan tasolla tavalliseen tapaan säiliöön, joka estää ilmankosteuden pääsyn, esim. kuplapakkauksiin tai tiiviisti suljettaviin pulloihin jne. Pulloihin on edullisesti sijoitettu myös kuivausainetta klavulanaatin suojaamiseksi.

Keksinnön mukaisen lääkkeen annosyksikkömuoto (-muodot) voidaan antaa sopivasti suun kautta esim. 6 tai useamman tunnin välein, esim. 8 tai useamman tunnin välein, esim. välein noin 12 tuntiin saakka. Joskin bd-annostus on erityisen sopiva, voidaan tämän keksinnön mukaista tablettikoostumusta antaa lyhyemminkin välein, esim. tid-annostuksena, asianmukaisten indikaatioiden perusteella ja hyväksytyissä annostusrajoissa.

Amoksisilliinin sopiva päivittäinen kokonaisannostus on alueella 900 - 1 800 mg päivässä, edullisesti 1 000 - 1 750 mg päivässä mainitut arvot mukaan lukien. Klavulaanihapon sopiva päivittäinen kokonaisannostus on alueella 200 - 300 mg päivässä, edullisesti 250 ± 10 mg päivässä mainitut arvot mukaan lukien. Annettaessa suun kautta bd-annostuksena voidaan keksinnön mukainen tabletti antaa suun kautta yllä kuvatun päivittäisen kokonaisannostuksen puitteissa noin 8 - 12 tunnin välein.

Keksintö selitetään nyt esimerkin avulla.

Esimerkki 1

Valmistettiin tablettikoostumus, jonka koostumus oli:

Aineosa	(Mg)	Paino-%	Tehtävä	Stand. muk.
Vaikuttava aine[1]:				
Amoksisilliinitri-hydraatti	1 017,4	70,2	vaik. aine	EP
(amoksisilliiniksi lask.)	875,00			
Kaliumklavulanaatti	152,45	10,5	vaik. aine	G319
(klavulaanihapoksi lask.)	125,0			
Muut aineet:				
Magnesiumstearaatti	14,50	1,00	voit. aine	NF
Natriumtärkkelys-glykolaatti	29,00	2,00	hajotus-aine	NF
Kolloidinen piidioksidi	10,0	0,70	liuk. aine	NF
Mikrokiteinen selluloosa	226,65	15,6	puristusapuaine ja laimennin	NF
Tablettiytimen paino	1 450,00	100,00		
Kalvopäällyste[2]				
Puhdistettu vesi	NA	NA	liuote	USP
Opadry White YS-1-7700	32,0	2,2	kalvopäällyste	NA
OpadryWhite YS-1-7700:n muo dostavat:				
Titaanidioksidi	13,76	43,0	sam. aine	EP

Aineosa	(Mg)	Paino-%	Tehtävä	Stand. muk.
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 6 cP	10,56	33,0	kalvonm.	EP
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 15 cP	3,52	11,0	kalvonm.	JP
Polyetyleeniglykoli 3350[3]	2,08	6,5	pehmite	USNF
Polyetyleeniglykoli 8000[3]	2,08	6,5	pehmite	USNF XVII
Puhdistettu vesi[4]	NA	NA	Liuote[4]	USP
Päällystetyn tabletin nimellispaino:	1 482,00			

[1]Nämä määrät riippuvat käytettyjen vaikuttavien aineiden aktiiviainepitoisuudesta, jolloin tämä pitoisuus on 86 % amoksisilliinilla ja 82 % kaliumklavulanaatilla (kun tämä pitoisuus on 41 % klavulanaattikaliumilla, se on osa 1:1-seoksesta mikrokiteisen selluloosan kanssa). Tabletin vakiopaino saavutetaan säätämällä mikrokiteisen selluloosan määrää vaikuttavien aineiden aktiiviainepitoisuuden mukaan.

[2]Kalvopäällysteen aineosat voidaan saada kuivajauheseoksena yhtymästä Colorcon joko nimellä Opadry White YS-1-7700 USA:ssa tai Opadry White OY-S-7300 Euroopassa. Kalvopäällysteen aineosien painoprosenttiarvot on ilmaistu prosentteina Opadry-kalvon painosta.

[3]Polyetyleeniglykolit 3350 ja 8000 toimitetaan Euroopassa nimellä polyetyleeniglykoli 4000 ja vastaavasti 6000.

[4]Puhdistettu vesi poistetaan prosessauksen aikana.

Kalvopäällyste levitetään siten, että se muodostaa 100 % tablettiytimen painosta.

Tabletit valmistettiin sekoittamalla amoksisilliini, kaliumklavulanaatti ja osia mikrokiteisestä selluloosasta ja magnesiumstearaatista, puristamalla (kilsonoimal-

la) tämä seos, sekoittamalla sitten mukaan muut aineosat ennen tabletointia tavanomaisessa tablettipuristimessa ja päällystämällä. Prosessi selitetään tarkemmin alla.

Kaikki komponentit seulottiin tai panostettiin sekoittimeen tärysyöttimen kautta, joka oli varustettu 4 meshin seulalla, tai 14 meshin sekoitusseulan kautta ja jauhimen kautta, jollei muuta ilmoiteta. Jauhimen kierrosnopeus oli 1 500 kierr/min, veitset eteenpäin, ja se oli varustettu 2,36 mm:n reikälevylla.

Noin kaksikolmasosaa mikrokiteisestä selluloosasta panostettiin sopivaan sekoittimeen. Noin viidesosa amoksisilliinitrihydraatista panostettiin sekoittimeen. Puolet magnesiumsteraatista panostettiin 14 meshin seulan kautta sekoittimeen. Seosta sekoitettiin kaksi minuuttia. Sekoittimeen panostettiin toinen kaksiviidesosan annos amoksisilliinitrihydraattia ja puolet klavulanaatin ja mikrokiteisen selluloosan seoksesta. Seosta sekoitettiin kolme minuuttia. Sitten sekoittimeen panostettiin amoksisilliinitrihydraatin ja kaliumklavulanaatin ja mikrokiteisen selluloosan seoksen loppuosa. Seosta sekoitettiin viisi minuuttia.

Sekoitetut aineosat syötettiin tilavuudeltaan sopivan Chilsonator-laitteen läpi paineessa 6 895 kPa ja poistettiin sitten Fitzmill-jauhimen läpi, jonka kierrosnopeus oli 1 800 kierr/min, veitset eteenpäin, joka oli varustettu 2,01 - 0,28 mm:n reikälevyllä. Tämän jälkeen seulottiin täryseulalaitteella, joka oli varustettu 14 meshin yläseulalla ja 18 meshin alaseulalla, kierrättämällä takaisin ja puristamalla uudelleen yli- ja alimittaiset rakeet, kunnes panoksesta saatiin hyväksyttävä 98 %:n seulajae.

Noin 10 % raemassasta panostetaan sekoittimeen siten, että jauhin ohitetaan. Sekoittimeen panostetaan kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatin ja mikrokiteisen selluloosan loppuosa ja seosta sekoitetaan viisi minuuttia. Raemassan loppuosa pa-

nostetaan sekoittimeen jauhin ohittaen ja sekoitetaan 15 minuuttia.

Seos puristetaan sopivassa tablettipuristimessa, joka on varustettu 10 x 21,5 mm:n kapselin muotoisilla meisteillä, jolloin saadaan tablette ja, joiden paino on 1,450 g ja joiden kovuus- ja paksuusarvot ovat farmaseuttisten tablettien valmistuksessa noudatettavien ohjeiden mukaisia.

Tablettiytimet päällyetetään sitten vesipitoisella kalvopäällyeteellä 300 kg:n eränä 60" (150 cm) päällystyskattilassa. Edullinen päällystysprosessi edellyttää kuivattua tuloilmaa sopivassa lämpötilassa siten, että suhteellinen kosteus poistokohdassa on alle 12 % suihkutuksen aikana.

Kliinisessä kokeessa osoittautui, että keskinäinen vaihtelevuus esimerkin 1 mukaisessa tabletissa oli pienentynyt. Joskin tämä vaikutus on esitetty erityisesti esimerkin 1 mukaisella tabletilla, vaikutus voidaan myös havaita farmaseuttisesti vastaavilla tableteilla, joissa koostumuksen aineosien osuudet poikkeavat esim. +10 %, esim. +5 %, esimerkissä 1 esitetyistä arvoista.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä tablettikoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tabletti käsittää puristetun seoksen, joka koostuu 750 - 950 mg:sta amoksisilliinia ja määrätystä määrästä klavulanaattia amoksisilliinin ja klavulanaatin painosuhteessa välillä 6:1 ja 8:1, mukaan lukien mainitut arvot, ja tabletti on päällystetty polymeereistä muodostuvalla kalvolla, joka menetelmä sisältää viimeisenä vaiheena tablettiytimen päällystämisen kalvolla, joka on valmistettu vesipitoisessa liuotinsysteemissä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vesipitoisessa liuotinsysteemissä käytetty liuotin koostuu oleellisesti puhdistetusta vedestä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kiintoaineiden pitoisuus vesipitoisessa kalvopäällysteessä on 10 - 30 paino/tilavuus-%.

4. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalvopäällyste levitetään siten, että kerrostuman muodostavien kuivattujen kalvomateriaalien painomäärä on 1,0 - 4,0 paino-% päällystetyn tabletin kokonaispainosta.

5. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalvopäällyste käsittää hydroksipropyyliselluloosaa, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, etyyliselluloosaa, metyylihydroksietyyliselluloosaa, polyvinyylipyrrolidonia, natriumkarboksimetyyliselluloosaa tai akrylaattipolymeerejä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalvopäällyste sisältää hydroksipropyylimetyyliselluloosia, joiden viskositeetti on 6 cP ja 15 cP, suhteessa 2:1 - 4:1.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalvopäällyste käsittää hyd-

roksipropyylimetyyliselluloosan yhdistelmänä polyetyleeniglykolin kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyetyleeniglykoli levitetään polyetyleeniglykolin 4000 ja 6000 seoksena suhteessa välillä 1:2 ja 2:1.

9. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tablettikoostumus sisältää 875 mg ± 10 % amoksisilliinia ja 125 mg ± 10 % klavulanaattia, amoksisilliinin ja klavulanaatin nimellissuhteessa 7:1.

10. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tablettikoostumus lisäksi sisältää mikrokiteistä selluloosaa, joka käsittää 20 - 35 paino-% tabletista; natriumtärkkelysglykolaattia, joka käsittää 0,5 - 3,5 paino-% tabletista; magnesiumsteraattia, joka käsittää 0,5 - 1 ,5 paino-% tabletista; kolloidista piidioksidia, joka käsittää 0,25 - 1,0 paino-% tabletista; jotka yhdessä vaikuttavien aineiden kanssa muodostavat 100 % päällystämättömän ytimen painosta.

11. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää lisäksi esivaiheen, jossa telapuristamalla valmistetaan granulaatteja, jotka käsittävät amoksisilliinin ja klavulanaatin seoksen, ja jonka jälkeen granulaatit puristetaan täyteaineiden kanssa päällystykseen sopiviksi tablettiytimiksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en tablettformulering, k ä n n e t e c k n a d av att tabletten innefattar en kompakterad blandning bestående av 750 - 950 mg amoxycillin och en viss mängd klavulanat i viktförhållandet amoxycillin:klavulanat från och med 6:1 till och med 8:1, och tabletten är belagd med en film bestående av polymerer, vilket förfarande som sista steg innefattar beläggning av tablettkärnan med en film, som framställts i ett vattenbaserat lösningsmedelsystem.

2. Förfarande enligt krav, k ä n n e t e c k n a t av att lösningsmedlet som använts i det vattenbaserade lösningsmedelsystemet består väsentligen av renat vatten.

3. Förfarande enligt något av kraven 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t av att fastämneshalten för den vattenbaserade filmbeläggningen är från 10 till 30 % vikt/vol.

4. Förfarande enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t e c k n a t av filmbeläggningen appliceras på ett sådant sätt att vikten av torkade filmmaterial, som utgör avsättningen, motsvarar 1,0 - 4,0 % av den belagda tablettens totala vikt.

5. Förfarande enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t e c k n a t av att filmbeläggningen innefattar hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylmetylcellulosa, etylcellulosa, metylhydroxietylcellulosa, polyvinylpyrrolidon, natriumkarboximetylcellulosa eller akrylatpolymerer.

6. Förfarande enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t av att filmbeläggningen innefattar hydroxipropylmetylcellulosa, vars viskositet är 6 cps och 15 cps i ett förhållande från 2:1 till 4:1.

7. Förfarande enligt krav 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t av att filmbeläggningen innefattar hydroxipropylmetylcellulosa i kombination med en polyetylenglykol.

8. Förfarande enligt krav 7, k ä n n e t e c k n a t av att polyetylenglykolen appliceras i form av en blandning av polyetylenglykol 4000 och 6000 i ett förhållande mellan 1:2 och 2:1.

9. Förfarande enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t e c k n a t av att tablettformuleringen innehåller 875 mg amoxycillin ± 10 % och 125 mg klavulanat ± 10 %, med ett förhållande amoxycillin:klavulanat på nominellt 7:1.

10. Förfarande enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t e c k n a t av att tablettformuleringen dessutom innehåller mikrokristallin cellulosa, som omfattar 20 - 35 vikt-% av tabletten; natriumstärkelseglykolat, som omfattar 0,5 - 3,5 vikt-% av tabletten; magnesiumstearat i en andel av 0,5 - 1,5 vikt-% av tabletten; kolloidal kiseldioxid, som omfattar 0,25 - 1,0 vikt-% av tabletten; vilka tillsammans med de aktiva beståndsdelarna utgör 100 % av den obelagda tablettkärnans vikt.

11. Förfarande enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t e c k n a t av att det vidare innefattar ett inledande steg, där granulaten omfattande en blandning av amoxycillin och klavulanat framställs genom valskompaktering, och därefter kompakteras granulaten tillsammans med fyllmedel till tablettkärnor vilka lämpar sig för beläggning.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
Patentti- ja innovaatiolinja
PL 1160
00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS, IPC7
964249	A61K 31/43

TUTKITUT PATENTTILUOKAT (luokitusjärjestelmät ja luokkatiedot)

TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TIETOKANNAT

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia
	US 4441609 (A41F 3/00) US 4537887 (A61K 31/43) US 4232005 (A 61K 35/00) EP 80862 (A61K 31/43) Repertorio Farmaceutico Italiano, Cedof Editore, Milano, Italia, 1989, s. A106-A108	

Jatkuu seuraavalla sivulla ☐

*) X Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei ole uusi tai ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta.
Y Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu yhdessä.
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu.

O Tullut julkiseksi esitelmän välityksellä, hyväksikäyttämällä tai muutoin muun kuin kirjoituksen avulla.
P Julkaistu ennen hakemuksen tekemispäivää mutta ei ennen aikaisinta etuoikeuspäivää.
T Julkaistu hakemuksen tekemispäivän tai etuoikeuspäivän jälkeen ja valaisee keksinnön periaatetta tai teoreettista taustaa.
E Aikaisempi suomalainen tai Suomea koskeva patentti- tai hyödyllisyysmallihakemus, joka on tullut julkiseksi hakemuksen tekemispäivänä (etuoikeuspäivänä) tai sen jälkeen.
D Julkaisu, joka on mainittu hakemuksessa.
L Julkaisu, joka kyseenalaistaa etuoikeuden, osoittaa toisen julkaisun julkaisupäivämäärän tai johon viitataan jostakin muusta syystä.

& Samaan patenttiperheeseen kuuluva julkaisu.

Lisätietoja liitteessä ☐

Päiväys	Tutkijainsinööri
28.12.2005	Ritva Aalto