

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1012733A6

NUMERO DE DEPOT : 2000/0256

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 06 Février 2001

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 11 Avril 2000 à 14H15 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : BEECHAM PHARMACEUTICALS (PTE) LIMITED
38 Quality Road Jurong Industrial Estate, JURONG SINGAPORE 618809(SINGAPOUR)

représenté(e)(s) par : QUINTELIER Claude, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Rue de Livourne 7, -B 1060 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES NOUVELLES COMPRENNANT L'AMOXICILLINE ET DU CLAVULANATE DE POTASSIUM.

INVENTEUR(S) : Storm Kevin; Conley Creighton; Roush John, Tous les trois: c/o SmithKline Beecham, Bristol, Industrial Park, Weaver Pike, Bristol TN 37620 (US)

PRIORITE(S) 13.04.99 US USA 129074 25.08.99 US USA 150727 15.10.99 US USA 159813

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 06 Février 2001
PAR DELEGATION SPECIALE :

L. WILLEMS
CONSEILLER

**"Formulations pharmaceutiques nouvelles comprenant
l'amoxycilline et du clavulanate de potassium"**

La présente invention concerne une méthode nouvelle de traitement utilisant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium, ainsi que des formulations nouvelles, en particulier des formulations de comprimés, destinées à être utilisées dans de telles méthodes.

L'amoxycilline et le clavulanate de potassium consistent, respectivement, en un antibiotique connu du type β -lactame et un inhibiteur de β -lactamase connu. Des produits comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium sont commercialisés sous le nom commercial "Augmentin" par SmithKline Beecham. Ces produits sont particulièrement efficaces pour le traitement d'infections extrahospitalières, en particulier d'infections du tractus respiratoire supérieur chez l'adulte et de l'otite moyenne chez l'enfant.

Il a été autorisé la commercialisation de diverses formulations de comprimés d'amoxycilline et de clavulanate de potassium, comprenant différents poids et rapports d'amoxycilline et de clavulanate de potassium, par exemple des comprimés à avaler classiques comprenant 250/125, 500/125, 500/62,5 et 875/125 mg d'amoxycilline/acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium). Ces comprimés comprennent de l'amoxycilline et de l'acide clavulanique en des rapports respectivement égaux à 2:1, 4:1, 8:1 et 7:1. Le comprimé à 875/125 mg a été élaboré pour fournir une formulation de comprimé pouvant être administrée suivant un régime posologique biquotidien (deux fois par jour). Il est également commercialisé pour l'administration triquotidienne (trois fois par jour) en Italie et en Espagne. Le comprimé à 500/62,5 mg a été également élaboré pour fournir une formulation de comprimé pouvant être administrée suivant un régime posologique biquotidien, deux comprimés de ce type étant absorbés toutes les 12 heures, plutôt qu'un comprimé unique à 1000/125 mg. Un dose unique à 1000/125 mg est également disponible en France, mais sous forme d'un sachet.

d'administration de dose unique plutôt que d'un comprimé. Habituellement, les régimes posologiques autorisés fournissent une dose unique de 125 mg de clavulanate de potassium.

5 En outre, le document WO 97/09042 (SmithKline Beecham) décrit des formulations de comprimés comprenant de l'amoxycilline et de l'acide clavulanique en un rapport compris dans l'intervalle de 12:1 à 20:1, de préférence égal à 14:1. De plus, il est suggéré que le dosage préféré
10 égal à 1750/125 mg peut être fourni sous forme de deux comprimés, le premier comprenant 875/125 mg d'amoxycilline et d'acide clavulanique et le second comprenant 875 mg d'amoxycilline. Il est indiqué que le rapport 14:1 est utile pour le traitement empirique d'une infection
15 bactérienne provoquée potentiellement par un *S. pneumoniae* résistant aux médicaments (DRSP). Cette demande de brevet décrit également des formulations pédiatriques comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate en un rapport égal à 14:1, pour l'administration de dose d'amoxycilline égale à
20 90 mg/kg/jour. Les résultats suggèrent qu'une telle dose peut fournir des concentrations d'antibiotique suffisantes pour éradiquer le DRSP avec des CIM d'amoxycilline+/-acide clavulanique inférieures ou égales à 4 µg/ml (Bottenfield et al, Pediatr Infect Dis J, 1998, 17, 963-8).

25 Le document WO 94/16696 (SmithKline Beecham) indique de manière générale que l'acide clavulanique peut accroître de manière inattendue l'efficacité de l'amoxycilline contre des micro-organismes présentant un mécanisme de résistance qui n'est pas soumis à une médiation par la β-lactamase.

30 Les formulations de comprimés d'amoxycilline et de clavulanate de potassium existant sur le marché sont classiques en raison du fait qu'elles provoquent une libération immédiate des ingrédients actifs une fois que le comprimé a atteint l'estomac. Un certain intérêt a été
35 également porté à l'élaboration de formulations dans lesquelles le profil de libération est modifié, pour

permettre un plus long intervalle entre les doses administrées, par exemple toutes les 12 heures (deux fois par jour) plutôt que toutes les 8 heures (trois fois par jour).

5 Ainsi, par exemple, le document WO 95/20946 (SmithKline Beecham) décrit des comprimés stratifiés comprenant de l'amoxycilline et, facultativement, du clavulanate de potassium, comportant une première couche qui est une couche à libération immédiate et une seconde 10 couche qui est une couche à libération lente. L'intervalle le plus large du rapport de l'amoxycilline à l'acide clavulanique va de 30:1 à 1:1, un intervalle préféré allant de 8:1 à 1:1. L'amoxycilline est convenablement sous forme de trihydrate d'amoxycilline. Les exemples présentés de ces 15 comprimés en deux couches comprennent du trihydrate d'amoxycilline dans la couche à libération immédiate et de l'amoxycilline plus du clavulanate dans la couche à libération lente. Des comprimés multicouches sont décrits de manière plus générale dans le document WO 94/06416 20 (Jagotec AG). En outre, des comprimés en deux couches comprenant de l'acide clavulanique et de l'amoxycilline sont décrits dans le document WO 98/05305 (Quadrant Holdings Ltd.). Dans ces comprimés, une première couche comprend de l'amoxycilline et une seconde couche comprend 25 du clavulanate et l'excipient consistant en tréhalose, pour stabiliser le clavulanate.

En outre, le document WO 95/28148 (SmithKline Beecham) décrit des formulations de comprimés d'amoxycilline/clavulanate de potassium comprenant un noyau 30 contenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium enrobé avec un agent retardant la libération et entouré par une enveloppe extérieure d'amoxycilline et de clavulanate de potassium. L'agent retardant la libération consiste en un enrobage entérique, ce qui fait qu'il se produit une 35 libération immédiate du contenu de l'enveloppe extérieure, suivie par une seconde phase provenant du noyau qui est

retardée jusqu'à ce que le noyau atteigne l'intestin. En outre, le document WO 96/04908 (SmithKline Beecham) décrit des formulations de comprimés d'amoxycilline/clavulanate de potassium qui comprennent de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium dans une matrice, pour la libération immédiate, et des granules dans une forme à libération retardée comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium. Ces granules sont enrobés avec un enrobage entérique, ce qui fait que la libération est retardée jusqu'à ce que les granules atteignent l'intestin. Le document WO 96/04908 (SmithKline Beecham) décrit des formulations à libération retardée ou prolongée d'amoxycilline/clavulanate de potassium formées à partir de granules qui comportent un noyau comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium, entouré par une couche comprenant de l'amoxycilline. Le document WO 94/27557 (SmithKline Beecham) décrit des formulations à libération contrôlée d'amoxycilline et d'acide clavulanique préparées en utilisant une matière cireuse hydrophobe qui est ensuite soumise à une infusion à chaud.

Des formulations à libération contrôlée comprenant de l'amoxycilline ont été décrites par plusieurs groupes. Ainsi, Arancibia et al (Int J of Clin Pharm, Ther and Tox, 1987, 25, 97-100) décrivent les propriétés pharmacocinétiques et la biodisponibilité d'une formulation à libération contrôlée comprenant 500 mg d'amoxycilline. Il n'est fourni aucun détail supplémentaire concernant la formulation. Cependant, la formulation a été conçue pour libérer des quantités de 21 à 35 % au cours des 60 premières minutes, 51 à 66 % à 4 heures, 70 à 80 % à 6 heures, 81 à 90 % à 8 heures et plus de 94 % à 12 heures. Cependant, il a été constaté une corrélation faible, sinon nulle, entre la vitesse de dissolution *in vitro* et le comportement pharmacocinétique dans l'organisme. Hilton et al (International Journal of Pharmaceutics, 1992, 86, 79-88) décrivent un autre comprimé à libération contrôlée

comportant une matrice polymère hydrophile et un système de libération de gaz, pour provoquer une flottabilité intragastrique, afin d'accroître le temps de rétention gastrique. Cette formulation n'a présenté aucun avantage 5 par rapport à une formulation de capsule classique, la biodisponibilité étant réduite. A l'opposé, Hilton et al (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82, 737-743) décrivent un comprimé à libération contrôlée à 750 mg 10 comportant un polymère entérique consistant en acéto-succinate d'hydroxypropylméthylcellulose. Cependant, cette 15 formulation n'a présenté aucun avantage par rapport à une capsule classique. En particulier, la biodisponibilité a été réduite à 64,6 % comparativement au même dosage fourni dans une capsule. Plus récemment, Hoffman et al (Journal of 20 Controlled Release, 1998, 54, 29-37 et document WO 98/22091) ont décrit un comprimé comportant 500 mg 25 d'amoxycilline dans une matrice comportant de l'hydroxy-propylméthylcellulose, conçu pour libérer 50 % de son contenu au cours des trois premières heures etachever le processus de libération du médicament en un temps de 8 heures. Il a été constaté que le temps au-delà de la CIM était fortement accru, comparativement à une formulation de capsule, mais n'était pas suffisant pour un intervalle d'administration de 12 heures. La discussion est effectuée dans le contexte d'une CIM théorique de 0,2 µg/ml.

Une partie de l'épreuve à laquelle on est soumis lors de la préparation de formulations d'amoxycilline dans lesquelles la libération du médicament est modifiée efficacement (et une explication aisée du manque de succès 30 dans les études mentionnées ci-dessus à titre de référence) est la fenêtre relativement étroite pour l'absorption du médicament dans l'intestin grêle et la demi-vie relativement courte du médicament. En outre, l'élimination rapide de l'amoxycilline (demi-vie d'excrétion égale à 35 1,3 heure) rend difficile de maintenir les taux sériques car la clairance hors de l'organisme est très rapide.

Dans les formulations de comprimés existantes comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium, l'amoxycilline est présente sous forme de trihydrate d'amoxycilline, car l'utilisation de cette forme 5 donne des comprimés présentant une plus grande stabilité à l'entreposage que ceux dans lesquels l'amoxycilline est présente sous forme d'amoxycilline sodique (voir le document GB 2 005 538, Beecham Gruop Ltd). Cependant, l'amoxycilline sodique est utilisée comme constituant dans 10 les formulations existantes d'amoxycilline et de clavulanate de potassium adaptées à l'administration par voie IV. La forme d'amoxycilline sodique utilisée est une forme sèche par pulvérisation. En outre, le document EP 0 131 141-A1 (Beecham Group plc) décrit une autre forme 15 d'amoxycilline sodique, appelée "amoxycilline sodique cristalline". Un autre procédé pour la préparation de sels d'amoxycilline, comprenant l'amoxycilline sodique, est décrit dans le document WO 99/62910 (SmithKline Beecham). L'amoxycilline sodique est relativement hydrosoluble 20 comparativement au trihydrate d'amoxycilline.

Des formulations comprenant de l'acide clavulanique et un acide organique pharmaceutiquement acceptable ou bien un de ses dérivés analogues à un sel, par exemple le citrate de calcium, ont été décrites dans le document WO 96/07408 25 (SmithKline Beecham). Dans de telles formulations, il est émis l'hypothèse que la présence du citrate de calcium permet de supprimer l'intolérance gastro-intestinale associée à l'administration orale des produits contenant du clavulanate.

En outre, le brevet des Etats-Unis d'Amérique 30 N° 5 051 262 (Elan Corp) décrit l'incorporation d'un acide organique à une formulation à libération modifiée, pour engendrer un micro-environnement dans lequel le pH modifié localement permet de protéger l'ingrédient actif contre la 35 dégradation.

Un problème est la résistance accrue de micro-organismes pathogènes, tels que ceux présents dans le cas d'infections du tractus respiratoire, à des agents anti-infectieux tels que l'amoxycilline/clavulanate de potassium, en particulier des micro-organismes *S. pneumoniae* résistant aux médicaments. Une résistance accrue à la pénicilline de *S. pneumoniae* (due à des protéines modifiées de liaison à la pénicilline) apparaît dans le monde entier et affecte les issues cliniques (voir, par exemple, Applebaum P C, Ped Inf Dis J, 1996, 15(10), 932-9). Ces *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline (PRSP) ont été appelés également "DRSP" car ils présentent souvent une sensibilité réduite non seulement à la pénicilline, mais également à une plus large gamme de catégories d'agents antimicrobiens, comprenant des macrolides, des azalides, des bêta-lactames, des sulfonamides et des tétracyclines. L'amoxycilline (avec ou sans clavulanate), avec certaines des quinolones plus récentes, est restée l'un des médicaments oraux les plus actifs contre les isolats de plus en plus résistants de *S. pneumoniae*, à la fois sur la base des valeurs de CIM et des propriétés pharmacocinétiques de ces composés. Cependant, les taux de résistance (et les CIM) ont continué à augmenter. La résistance à la pénicilline de *S. pneumoniae* peut être déterminée suivant les critères élaborés par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), de la manière suivante : les souches sensibles ont des CIM inférieures ou égales à 0,06 µg/ml, la résistance intermédiaire est définie par une CIM comprise dans l'intervalle de 0,12 à 1,0 µg/ml, tandis que la résistance à la pénicilline est définie par une CIM supérieure ou égale à 2 µg/ml. En outre, il a été constaté qu'une quantité de l'ordre de 10 % des pneumocoques présente maintenant une CIM d'amoxycilline égale à 2 µg/ml.

En conséquence, il existe un besoin de proposer des formulations nouvelles d'amoxycilline/clavulanate qui

associent le profil de tolérance et le large spectre connus avec une activité améliorée contre les DRSP, y compris les PRSP, avec des CIM plus élevées dans un traitement empirique d'infections respiratoires dans lesquelles 5 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *M. catarrhalis* sont susceptibles d'être les agents pathogènes.

Pour les β -lactames, y compris l'amoxycilline, il est reconnu que le temps au-delà de la concentration inhibitrice minimale ($T > CIM$) est le paramètre pharmacodynamique le plus étroitement apparenté à l'efficacité. Pour divers β -lactames, un taux de guérison bactériologique de 85 à 100 % est atteint lorsque les concentrations sériques dépassent la CIM pendant un temps supérieur à environ 40 % de l'intervalle d'administration (Craig et 10 Andes, Ped Inf Dis J, 1996, 15, 255-259). Pour un intervalle d'administration de 12 heures, ce temps est égal 15 à environ 4,8 heures.

Un paramètre supplémentaire qui peut être important est le rapport de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) à la valeur de CIM, car ce rapport peut être corrélé au potentiel de sélection pour la résistance. Un rapport trop bas peut favoriser l'apparition de souches résistantes. De préférence, la valeur de C_{max} plasmatique est bien supérieure à la valeur de CIM, par exemple au moins double, avantageusement au moins triple, de préférence au moins quadruple.

Dans une étude clinique utilisant le comprimé à 875/125 mg Augmentin existant, il a été trouvé que, lors de l'administration à des intervalles de 12 heures, le temps 30 au-delà de la CIM était égal à environ 40 % pour une CIM de 2 μ g/ml, mais était seulement égal à environ 30 % pour une CIM de 4 μ g/ml. Le comprimé à 875/125 mg Augmentin existant a une valeur de C_{max} de 11,6±2,8 μ g/ml (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52ème édition, 1998, 35 2802).

Sur la base des considérations précédentes, il persiste un besoin de proposer des régimes posologiques nouveaux pour l'amoxycilline/clavulanate permettant d'obtenir des profils pharmacocinétiques optimisés pour 5 l'amoxycilline sans compromettre la biodisponibilité du clavulanate, de telle sorte que la thérapeutique soit rendue maximale, en particulier contre des bactéries plus résistantes tout en réduisant au minimum le développement (supplémentaire) de résistance. Il a été trouvé à présent 10 qu'il est possible d'y parvenir en utilisant des doses d'amoxycilline supérieures à celles envisagées auparavant.

En conséquence, dans un premier aspect, la présente invention propose une méthode de traitement d'affections bactériennes chez l'homme, qui comprend l'administration 15 orale à un patient humain d'une quantité thérapeutiquement efficace d'amoxycilline et de clavulanate de potassium de telle sorte que la quantité d'amoxycilline soit comprise dans l'intervalle de 1900 à 2600 mg, de préférence de 1950 à 2550 mg, et la quantité de clavulanate de potassium soit 20 telle que le rapport pondéral de l'amoxycilline au clavulanate soit compris dans l'intervalle de 2:1 à 20:1, avantageusement de 7:1 à 20:1, de préférence de 14:1 à 20:1, à des intervalles d'environ 12 heures.

Avantageusement, le régime posologique engendre une 25 concentration plasmatique moyenne d'amoxycilline égale à 4 µg/ml pendant au moins 4,4 heures, avantageusement au moins 4,6 heures, mieux encore au moins 4,8 heures, de préférence approximativement 6 ou plus de 6 heures.

De préférence, le régime posologique engendre une 30 concentration plasmatique moyenne d'amoxycilline de 8 µg/ml pendant au moins 4,4 heures, avantageusement au moins 4,6 heures, de préférence au moins 4,8 heures.

De préférence, le régime posologique engendre une 35 concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'amoxycilline qui est au moins égale à 8 µg/ml, avantageusement au moins égale à 12 µg/ml, mieux encore au

moins égale à 14 µg/ml, de préférence au moins égale à 16 µg/ml.

De préférence, la concentration plasmatique moyenne d'amoxycilline et la concentration plasmatique maximale moyenne d'amoxycilline sont mesurées après l'administration orale d'une formulation comprenant de l'amoxycilline au début d'un repas léger.

Dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une méthode de traitement d'infections bactériennes chez l'homme, qui comprend l'administration à un patient humain d'une quantité thérapeutiquement efficace d'amoxycilline et de clavulanate de potassium de telle sorte que la quantité d'amoxycilline soit comprise dans l'intervalle de 1400 à 1900 mg, de préférence de 1500 à 1900 mg, et la quantité de clavulanate de potassium soit telle que le rapport pondéral de l'amoxycilline au clavulanate soit compris dans l'intervalle de 2:1 à 14:1, avantageusement de 7:1 à 14:1, de préférence de 12:1 à 14:1, à des intervalles d'environ 12 heures, de telle sorte que le régime posologique engendre une concentration plasmatique moyenne d'amoxycilline de 4 µg/ml pendant au moins 4,4 heures, avantageusement au moins 4,6 heures, mieux encore au moins 4,8 heures, de préférence environ 6 ou plus de 6 heures ; de préférence une concentration plasmatique moyenne d'amoxycilline de 8 µg/ml pendant au moins 4,4 heures, avantageusement au moins 4,6 heures, de préférence au moins 4,8 heures, et une concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) d'amoxycilline qui soit au moins égale à 8 µg/ml, avantageusement au moins 12 µg/ml, mieux encore au moins 14 µg/ml, de préférence au moins 16 µg/ml.

Des infections bactériennes susceptibles d'être traitées par la présente invention comprennent des infections provoquées par les micro-organismes *S. pneumoniae* (y compris des *S. pneumoniae* résistant aux médicaments (DRSP), par exemple des *S. pneumoniae* résistant

à la pénicilline (PRSP)), et/ou les agents pathogènes respiratoires produisant de la β -lactamase, notamment *H. influenzae* et *M. catarrhalis*, telles que des infections du tractus respiratoire, comprenant la pneumonie extra-hospitalière (CAP), des exacerbations aiguës de la bronchite chronique (AECB) et la sinusite bactérienne aiguë (ABS), les points de rupture plus élevés pouvant être atteints par le profil pharmacocinétique amélioré étant particulièrement avantageux comparativement à ceux des agents antibactériens existants. La plupart des infections respiratoires de consultation externe sont provoquées par *S. pneumoniae* et/ou les bactéries productrices de β -lactamase et sont traitées de manière empirique, ce qui fait qu'il existe un besoin continu d'une méthode de traitement, telle que celle de la présente invention, qui engendre un spectre d'activité couvrant tous ces agents pathogènes. La durée de traitement est comprise généralement dans l'intervalle de 7 à 14 jours et est habituellement égale à 7 jours pour des indications telles que les exacerbations aiguës de la bronchite chronique, mais est égale à 10 jours pour la sinusite bactérienne aiguë. Habituellement, les régimes posologiques sont conçus pour des patients adultes, plutôt que pour des patients pédiatriques.

Le terme "amoxycilline" est utilisé de manière générale pour désigner l'amoxycilline ou un de ses sels de métal alcalin, en particulier le trihydrate d'amoxycilline et l'amoxycilline sodique (cristallisée), sans distinction et sans indication contraire.

Sauf spécification contraire, les poids d'amoxycilline et de clavulanate (de potassium) désignent les poids équivalents des acides libres correspondants. En outre, on notera que, dans la pratique, les poids d'amoxycilline et de clavulanate à incorporer à une formulation seront soumis à un ajustement supplémentaire, suivant la pratique

classique, pour tenir compte de l'activité de l'amoxycilline et du clavulanate.

Dans une première forme de réalisation, une dose d'amoxycilline comprise dans l'intervalle de 1900 à 2600 mg et une quantité correspondante de clavulanate de potassium peuvent être délivrées par une formulation à libération immédiate. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une méthode pour le traitement d'infections bactériennes chez l'homme, qui comprend l'administration à un tel patient humain d'une quantité thérapeutiquement efficace d'amoxycilline et de clavulanate de potassium de telle sorte que la quantité d'amoxycilline soit comprise dans l'intervalle de 1900 à 2600, de préférence 1950 à 2550 mg, et la quantité de clavulanate de potassium soit telle que le rapport pondéral de l'amoxycilline au clavulanate soit compris dans l'intervalle de 2:1 à 20:1, avantageusement 7:1 à 20:1, de préférence 14:1 à 20:1, à des intervalles d'environ 12 heures, la dose étant délivrée par une formulation immédiate.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "libération immédiate" désigne la libération de la plus grande partie de la quantité de substance active en un temps relativement bref, par exemple en un temps de 1 heure, de préférence en un temps de 30 minutes, après l'ingestion orale. Des exemples de telles formulations à libération immédiate comprennent des comprimés à avaler classiques, des comprimés dispersables, des comprimés à mâcher, des sachets de doses unitaires et des capsules.

Des exemples de doses comprennent des doses de 2000/125, 2250/125 et 2500/125 mg d'amoxycilline et de clavulanate de potassium, respectivement. Une dose appréciée est égale à 2000/125 mg d'amoxycilline et de clavulanate de potassium.

La dose dans une formulation à libération immédiate peut être fournie par un comprimé unique, par exemple un

comprimé dispersable, un comprimé à mâcher qui peut être également effervescent et/ou dispersable, une capsule à dose unique ou un sachet à dose unique, comprenant, par exemple, 2000, 2250 ou 2500 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium. En variante, la dose peut être constituée d'un certain nombre de comprimés plus petits ou de capsules plus petites, par exemple 2, 3 ou 4, dont certains peuvent être identiques et certains peuvent comprendre de l'amoxycilline seulement, sans clavulanate de potassium. Des exemples de ces comprimés plus petits comprennent des comprimés à avaler, des comprimés dispersables et des comprimés à mâcher qui peuvent également être effervescents et/ou dispersables. Ainsi, par exemple, une dose de 2000 mg d'amoxycilline et de 125 mg de clavulanate de potassium peut être fournie par une association de trois comprimés comprenant chacun 500 mg d'amoxycilline et d'un comprimé comprenant 500 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium. En variante, une telle dose peut être fournie par deux comprimés comprenant chacun 1000/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium. En outre, une dose de 2250 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium peut être fournie par une association de quatre comprimés comprenant 500 mg d'amoxycilline et d'un comprimé comprenant 250 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium, ou bien de deux comprimés comprenant 875 mg d'amoxycilline et d'un comprimé comprenant 500 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium. En outre, une dose de 2500 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium peut être fournie par une association de quatre comprimés comprenant 500 mg d'amoxycilline et d'un comprimé comprenant 500 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium. Des comprimés comprenant 500 et 875 mg d'amoxycilline et 250/125, 500/125 et 875/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium sont déjà disponibles dans le commerce.

On notera que les comprimés à libération immédiate comprenant 1000/62,5 mg sont nouveaux. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation de comprimé pharmaceutique à libération immédiate comprenant 1000 mg ± 5 % d'amoxycilline et 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, en association avec des excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables. Des comprimés à libération immédiate comprenant 1000/62,5 mg peuvent être aisément préparés par adaptation de compositions décrites précédemment pour des comprimés à 875/125 et 1000/125 mg (voir, par exemple, les documents WO 95/28927 et WO 98/35672 au nom de SmithKline Beecham).

On notera également que des sachets à dose unique à libération immédiate comprenant 2000/125 mg, 2250/125 mg ou 2500/125 mg, ou bien la moitié des quantités correspondantes, sont nouveaux. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation pharmaceutique à libération immédiate sous forme d'un sachet à dose unique comprenant 2000, 2250 ou 2500 mg ± 5 % d'amoxycilline et 125 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 18:1 ou 20:1, respectivement, ou bien la moitié des quantités correspondantes, en association avec des excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables. De tels sachets peuvent être aisément préparés en adaptant les compositions décrites précédemment pour les sachets à 875/125 et 1000/125 mg (voir, par exemple, les documents WO 92/19277 et WO 98/35672 au nom de SmithKline Beecham).

On notera en outre que les comprimés à mâcher à libération immédiate comprenant 2000, 2250 ou 2500/125 mg sont nouveaux. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation pharmaceutique à libération immédiate sous forme d'un comprimé à mâcher, facultativement effervescent, comprenant 2000, 2250 ou 2500 mg d'amoxycilline et

125 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 18:1 ou 20:1, respectivement, ou bien la moitié des quantités correspondantes, en association avec une base à mâcher et, si le comprimé est effervescent, un couple effervescent, et d'autres excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables. De tels comprimés à mâcher peuvent être aisément préparés en adaptant les compositions décrites précédemment pour des comprimés à mâcher comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium (voir, par exemple, le document EP-A-0 396 335 au nom de Beecham Group et le document WO 98/35672 au nom de SmithKline Beecham).

Dans une deuxième forme de réalisation, une dose d'amoxycilline comprise dans l'intervalle de 1900 à 2600 mg et une quantité correspondante de clavulanate de potassium peuvent être délivrées par une formulation à libération modifiée. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une méthode de traitement d'infections bactériennes chez l'homme, qui comprend l'administration à un patient humain d'une quantité thérapeutiquement efficace d'amoxycilline et de clavulanate de potassium de telle sorte que la quantité d'amoxycilline soit comprise dans l'intervalle de 1900 à 2600 mg, de préférence de 1950 à 2550 mg, et le clavulanate de potassium soit présent en une quantité pro rata telle que le rapport pondéral de l'amoxycilline au clavulanate de potassium soit compris dans l'intervalle de 2:1 à 20:1, avantageusement de 7:1 à 20:1, de préférence de 14:1 à 20:1, à des intervalles d'environ 12 heures, la dose étant délivrée par une formulation à libération modifiée.

Dans une troisième forme de réalisation, une dose d'amoxycilline comprise dans l'intervalle de 1400 à 1900 mg et une quantité correspondante de clavulanate peuvent être délivrées par la formulation à libération modifiée. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une méthode pour le traitement

d'infections bactériennes chez l'homme, qui comprend l'administration à un patient humain d'une quantité thérapeutiquement efficace d'amoxycilline et de clavulanate de potassium de telle sorte que la quantité d'amoxycilline 5 soit comprise dans l'intervalle de 1400 à 1900 mg, de préférence de 1500 à 1900 mg, et le clavulanate de potassium soit présent en une quantité pro rata telle que le rapport pondéral de l'amoxycilline au clavulanate soit compris dans l'intervalle de 2:1 à 14:1, avantageusement de 10 7:1 à 14:1, de préférence de 12:1 à 14:1, à des intervalles d'environ 12 heures, la dose étant délivrée par une formulation à libération modifiée.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "libération modifiée" désigne une libération 15 de substance médicamenteuse par une formulation pharmaceutique qui s'effectue à une vitesse inférieure à celle d'une formulation à libération immédiate telle qu'un comprimé à avaler ou une capsule classique, et qui peut comprendre une phase à libération immédiate et une phase à 20 libération lente. Des formulations à libération modifiée sont bien connues dans ce domaine ; voir, par exemple, Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 19ème édition, Mack Publishing Co, Pennsylvanie, Etats-Unis d'Amérique.

25 De préférence, les formulations à libération modifiée de la présente invention sont formulées de telle sorte que la libération d'amoxycilline soit effectuée principalement à travers l'estomac et l'intestin grêle, de telle sorte que l'absorption à travers le site spécifique d'absorption 30 d'amoxycilline dans l'intestin grêle soit rendue maximale. De préférence, le profil de libération d'amoxycilline est formé d'une contribution par une composante à libération immédiate qui est ensuite complétée et étendue par une contribution progressive par une composante à libération 35 lente. De préférence, le clavulanate de potassium est libéré pratiquement immédiatement par la formulation,

lorsque la formulation atteint l'estomac, et est absorbé par l'estomac, ce qui réduit au minimum le risque de dégradation par une exposition prolongée au niveau de l'estomac. De telles formulations sont de préférence 5 formulées de telle sorte que la libération d'amoxycilline et de clavulanate de potassium se produise principalement dans les trois heures suivant l'ingestion de la formulation.

Habituellement, une dose fournit 125 mg de clavulanate 10 de potassium, qui est la quantité autorisée dans les régimes posologiques existants dans lesquels une plus petite quantité d'amoxycilline est administrée.

Des exemples de doses à libération modifiée comprennent, respectivement, des doses de 1500/125, 15 1750/125 et 2000/125 mg d'amoxycilline et de clavulanate de potassium. Une dose préférée est égale à 2000/125 mg d'amoxycilline et de clavulanate de potassium.

La dose dans une formulation à libération modifiée peut être fournie convenablement par un certain nombre de 20 comprimés à avaler ou de capsules, par exemple deux, trois ou quatre, dont certains peuvent être identiques et certains peuvent comprendre de l'amoxycilline seulement, sans clavulanate de potassium. Ainsi, par exemple, une dose de 2000 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de 25 potassium peut être fournie par deux comprimés comprenant chacun 1000/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, un comprimé comprenant 1000 mg d'amoxycilline et un comprimé comprenant 1000/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, deux comprimés comprenant chacun 30 500 mg d'amoxycilline et un comprimé comprenant 1000/1125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium ou bien quatre comprimés comprenant chacun 500/32,25 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium. En outre, une dose de 35 1750 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium peut être fournie par deux comprimés comprenant chacun 875/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium

ou un comprimé comprenant 875 mg d'amoxycilline et un comprimé comprenant 875/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium. Un comprimé apprécié comprend 1000/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium.

5 La dose dans une formulation à libération modifiée peut également être fournie par un comprimé unique. En raison des quantités de substance médicamenteuse utilisées, ce comprimé est de préférence un comprimé autre qu'un comprimé à avaler, et consiste par exemple en un comprimé dispersable ou un comprimé à mâcher qui peut également être effervescent et/ou dispersable. Une dose unitaire unique peut également être fournie convenablement sous forme d'un sachet à dose unique. On notera que la dose peut également être fournie par un certain nombre de comprimés non à 10 avaler ou sachets plus petits, par exemple 2 x 1000/62,5 mg ou 4 x 500/32,25 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium.

15

De préférence, dans la formulation à libération modifiée, la totalité du clavulanate de potassium est fournie dans une phase à libération immédiate, tandis que 20 l'amoxycilline est fournie à la fois dans une phase à libération immédiate et une phase à libération lente.

En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation pharmaceutique et à libération modifiée comprenant de l'amoxycilline et du 25 clavulanate de potassium en un rapport compris dans l'intervalle de 2:1 à 20:1, avantageusement de 7:1 à 20:1, mieux encore de 12:1 à 20:1 et de préférence de 14:1 à 30 16:1, dans laquelle la totalité du clavulanate de potassium et une première partie de l'amoxycilline sont formulées avec des excipients pharmaceutiquement acceptables permettant la libération immédiate du clavulanate de 35 potassium et de la première partie de l'amoxycilline, pour former une phase à libération immédiate, et comprenant en outre une seconde partie d'amoxycilline formulée avec des excipients pharmaceutiquement acceptables permettant la

libération lente de la seconde partie de l'amoxycilline, pour former une phase à libération lente.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "libération lente" désigne la libération progressive, mais continue ou prolongée pendant une période de temps relativement étendue de la quantité de substance active (consistant dans ce cas en l'amoxycilline) après l'ingestion orale, qui commence lorsque la formulation atteint l'estomac et commence à se dissocier/dissoudre. La libération se poursuit pendant une période de temps et peut continuer jusqu'à ce que la formulation atteigne l'intestin et ultérieurement. Cette expression peut être opposée à l'expression "libération retardée" dans laquelle la libération de la substance active ne commence pas immédiatement lorsque la formulation atteint l'estomac, mais est retardée pendant une période de temps, par exemple jusqu'au moment où la formulation atteint l'intestin lorsqu'un pH plus élevé est utilisé pour déclencher la libération de la substance active par la formulation.

De préférence, la formulation à libération modifiée a un profil de dissolution *in vitro* dans lequel une quantité de 45 à 65 %, de préférence de 45 à 55 % de l'amoxycilline est dissoute en un temps de 30 minutes ; en outre dans lequel une quantité de 50 à 75 %, de préférence de 55 à 65 % de l'amoxycilline est dissoute en un temps de 60 minutes ; en outre dans lequel une quantité de 55 à 85 %, de préférence de 60 à 70 % de l'amoxycilline est dissoute en un temps de 120 minutes ; en outre dans lequel une quantité de 70 à 95 %, de préférence de 75 à 85 % d'amoxycilline est dissoute en un temps de 180 minutes ; et en outre dans lequel une quantité de 70 à 100 %, de préférence de 75 à 100 % de l'amoxycilline est dissoute en un temps de 240 minutes. Comparativement, un comprimé classique d'amoxycilline à libération immédiate se dissout pratiquement totalement en un temps de 30 minutes. Le profil de dissolution peut être mesuré dans un essai de

dissolution classique, par exemple Essai de Dissolution "711" dans l'Appareil 2 présenté dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique 23, 1995, à une température de $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, en utilisant de l'eau désionisée (900 ml) et 5 une vitesse des pales d'agitation de 75 tr/min.

De préférence, la formulation à libération modifiée a un profil biphasique *in vivo* par rapport à l'amoxycilline, c'est-à-dire une salve initiale provenant de la phase à libération immédiate pour atteindre une valeur de C_{\max} 10 acceptable, complétée par une contribution supplémentaire par la phase à libération lente, pour étendre le paramètre $T > \text{CIM}$ à une valeur acceptable.

De préférence, la formulation modifiée donne une valeur de "l'aire sous la courbe" (ASC) qui est 15 pratiquement similaire, par exemple et égale à au moins 80 %, avantageusement au moins 90 %, de préférence environ 100 % à celle de la dose correspondante d'amoxycilline absorbée sous forme d'une formulation classique (à libération immédiate), pendant la même période 20 d'administration, ce qui rend maximale l'absorption de l'amoxycilline à partir de la composante à libération lente.

Le profil pharmacocinétique pour une dose de la présente invention peut être aisément déterminé par une 25 étude de biodisponibilité de dose unique chez des volontaires humains. Les concentrations plasmatiques d'amoxycilline peuvent être ensuite aisément déterminées dans des échantillons de sang prélevés chez des patients sur des modes opératoires bien connus et établis dans ce 30 domaine.

Des exemples de formulations à libération modifiée comprennent des comprimés, comprenant des comprimés à avaler, des comprimés dispersables, des comprimés à mâcher qui peuvent être également effervescents et/ou 35 dispersables, et des capsules, des granules ou des sachets,

une formulation classique consistant en un comprimé à avaler.

Des exemples de formulations à libération modifiée comprenant une phase à libération immédiate et une phase à libération lente fournissent une dose unitaire comprise dans l'intervalle de 700 à 1300 mg, de préférence de 950 à 1300 mg d'amoxycilline, par exemple des doses unitaires de 1000, 875 et 750/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate. En variante, et lorsque les dimensions physiques de la forme posologique ne posent pas de problème, la dose unitaire peut fournir la dose totale ; par exemple, un sachet, comprimé à mâcher ou comprimé dispersable renfermant une dose unique peut comprendre 1400 à 2600 mg, de préférence 1900 à 2600 mg d'amoxycilline, par exemple des doses unitaires de 2000, 1750 et 1500/125 mg d'amoxycilline/clavulanate. On notera que ces formulations à 1000, 875 et 750/62,5 mg sont nouvelles.

En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation pharmaceutique comportant une phase à libération immédiate et une phase à libération lente, et comprenant :

(a) une dose unitaire comprise dans l'intervalle de 700 à 1300 mg, de préférence de 950 à 1300 mg, d'amoxycilline, et une quantité correspondante de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 14:1 ou 12:1, par exemple des doses unitaires de 1000, 875 ou 750 mg ± 5 % d'amoxycilline et de 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, respectivement, ou

(b) une dose unitaire comprise dans l'intervalle de 1400 à 2600 mg, de préférence de 1900 à 2600 mg d'amoxycilline, et une quantité correspondante de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 14:1 ou 12:1, par exemple des doses unitaires de 2000, 1750 ou 1500 mg ± 5 % d'amoxycilline et 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, respectivement,

en association avec des excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables.

Le rapport de l'amoxycilline dans les phases à libération immédiate et à libération lente est compris 5 avantageusement dans l'intervalle de 3:1 à 1:3, mieux encore de 2:1 à 2:3 et de préférence de 3:2 à 1:1. Des exemples de rapports comprennent des rapports égaux à environ 2:1, 9:7 et 1:1. Il a été trouvé qu'il est utile d'utiliser un excès d'amoxycilline dans la phase à 10 libération immédiate pour garantir l'obtention d'une valeur de C_{max} adéquate.

Dans les formulations à libération modifiée de la présente invention, la proportion d'amoxycilline qui est libérée immédiatement peut être fournie sous forme de 15 trihydrate d'amoxycilline ou d'un de ses sels de métal alcalin, par exemple l'amoxycilline potassique ou sodique, de préférence l'amoxycilline sodique (cristallisée) ou un mélange de telles formes, le trihydrate d'amoxycilline étant préféré ; tandis que la proportion d'amoxycilline qui 20 est libérée lentement est fournie sous forme de trihydrate d'amoxycilline ou d'un de ses sels de métaux alcalins, par exemple l'amoxycilline potassique ou sodique (cristallisée) ou bien un de leurs mélanges, l'amoxycilline sodique (cristallisée) étant préférée.

De préférence, la formulation à libération modifiée 25 consiste en un comprimé. Dans un comprimé préféré à libération modifiée comprenant 1000 mg d'amoxycilline et 62,5 mg de clavulanate de potassium, la phase à libération immédiate comprend environ 563 mg \pm 5 % de trihydrate d'amoxycilline et environ 62,5 mg \pm 5 % de clavulanate de 30 potassium et la phase à libération lente comprend environ 438 mg \pm 5 % d'amoxycilline, de préférence sous forme d'amoxycilline sodique (cristallisée).

Dans un exemple de comprimé à libération modifiée de 35 la présente invention, la phase à libération immédiate comprend environ 438 mg d'amoxycilline, de préférence de

trihydrate d'amoxycilline, et environ 62,5 mg de clavulanate de potassium et la phase à libération lente comprend environ 438 mg d'amoxycilline, de préférence d'amoxycilline sodique (cristallisée), ce qui donne au 5 total un comprimé à 875/62,5 mg (14:1).

Dans un autre comprimé représentatif de la présente invention, la phase à libération immédiate comprend environ 500 mg d'amoxycilline et environ 62,5 mg de clavulanate de potassium et la phase à libération lente comprend environ 10 250 mg d'amoxycilline, de préférence d'amoxycilline sodique (cristallisée), ce qui donne au total un comprimé à 750/62,5 mg (12:1).

On notera que l'utilisation d'un mélange de trihydrate d'amoxycilline et d'amoxycilline sodique est plus 15 généralement applicable à d'autres formulations pharmaceutiques comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium.

En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation pharmaceutique 20 comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium en un rapport compris dans l'intervalle de 1:1 à 30:1, avantageusement de 2:1 à 20:1, mieux encore de 12:1 à 20:1, de préférence de 14:1 à 16:1, dans laquelle l'amoxycilline est fournie sous forme d'un mélange de trihydrate 25 d'amoxycilline et d'amoxycilline sodique en un rapport compris dans l'intervalle de 3:1 à 1:3, avantageusement 2:1 à 2:3, de préférence de 3:2 à 1:1. De préférence, l'amoxycilline sodique consiste en amoxycilline sodique cristallisée. Des types de formulations représentatifs 30 comprennent des comprimés, comprenant des comprimés à libération immédiate et à libération modifiée décrits dans le présent mémoire, ainsi que d'autres formes posologiques solides telles que des capsules, des sachets de doses uniques et des granules. Des exemples de comprimés 35 comprennent des comprimés comprenant 1000, 875, 500 et 250 mg d'amoxycilline et un poids correspondant de

clavulanate de potassium. Des exemples de rapports comprennent des rapports de 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 et 16:1 (amoxycilline:clavulanate). De préférence, dans les formulations à libération modifiée de la présente 5 invention, l'amoxycilline présente dans la phase à libération immédiate consiste essentiellement en trihydrate d'amoxycilline et l'amoxycilline de la phase à libération lente consiste essentiellement en amoxycilline sodique.

Pour une formulation de comprimés, les phases à 10 libération immédiate et à libération lente peuvent être fournies sous un certain nombre de formats différents.

Dans un aspect apprécié, les phases à libération immédiate et à libération lente sont fournies sous forme de couches distinctes d'un comprimé stratifié.

15 En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation de comprimé stratifié comprenant du clavulanate de potassium et de l'amoxycilline dans une couche à libération immédiate et de l'amoxycilline dans une couche à libération lente. Le 20 comprimé stratifié peut comprendre deux couches ou bien deux couches plus une ou plusieurs couches d'arrêt, ainsi qu'une couche d'enrobage. Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "comprimé en deux couches" désigne un comprimé consistant en une couche à libération 25 immédiate et une couche à libération lente, facultativement avec une couche d'enrobage.

Une couche à libération immédiate peut être, par exemple, une couche qui se dissocie immédiatement ou rapidement et qui a une composition similaire à celle de 30 comprimés connus qui se dissocient immédiatement ou rapidement. Par exemple, la couche peut comprendre, en plus de la substance active, des excipients comprenant des diluants tels que la cellulose microcristalline, des agents de délitement tels que la polyvinylpyrrolidone réticulée 35 (CLPVP) et le glycolate d'amidon sodique, des adjuvants de compression tels que le dioxyde de silicium colloïdal et la

cellulose microcristalline, et des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium. Une telle couche à libération immédiate peut comprendre environ 60 à 85 % (tous les pourcentages indiqués dans le présent mémoire étant des pourcentages en poids, sauf indication contraire), de préférence 70 à 85 % de substance active, environ 10 à 30 %, de préférence 10 à 20 % de charges/adjuvants de compression, et des quantités classiques d'agents de délitement et de lubrifiants, comprises habituellement dans l'intervalle d'environ 0,5 à 3 %, etc.

Un autre type de couche à libération immédiate peut être une couche apte au gonflement ayant une composition qui renferme des matières polymères qui gonflent immédiatement et de manière intense en contact avec l'eau ou des milieux aqueux, pour former une masse gonflée perméable à l'eau, mais relativement volumineuse. La substance active présente peut être éliminée immédiatement de cette masse par lessivage.

Les couches à libération lente ont une composition qui comprend de l'amoxycilline conjointement avec un excipient retardant la libération qui permet la libération lente de l'amoxycilline. Des excipients convenables retardant la libération comprennent des polymères sensibles au pH, par exemple des polymères à base de copolymères d'acide méthacrylique tels que les polymères Eudragit (marque commerciale), par exemple Eudragit L (marque commerciale), qui peuvent être utilisés seuls ou avec un plastifiant ; des polymères retardant la libération qui présentent un haut degré de gonflement en contact avec l'eau ou des milieux aqueux tels que le contenu de l'estomac ; des matières polymères qui forment un gel au contact avec l'eau ou des milieux aqueux ; et des matières polymères qui ont à la fois des caractéristiques de gonflement et des caractéristiques de gélification au contact avec l'eau ou des milieux aqueux.

- Des polymères retardant la libération qui présentent un haut degré de gonflement comprennent, entre autres, la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, l'hydroxypropyl-cellulose réticulée, l'hydroxypropylméthylcellulose de haut poids moléculaire, le carboxyméthylamide, un copolymère méthacrylate de potassium-divinylbenzène, un polymère de méthacrylate de méthyle, la polyvinylpyrrolidone réticulée, des polymères d'alcool vinylique de haut poids moléculaire, etc.
- Des polymères gélifiables retardant la libération comprennent la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose de bas poids moléculaire, des polymères d'alcool vinylique de bas poids moléculaire, des polyoxyéthylène-glycols, de la polyvinylpyrrolidone non réticulée, la gomme xanthane, etc.
- Des polymères retardant la libération, possédant simultanément des propriétés de gonflement et des propriétés de gélification, comprennent l'hydroxypropyl-méthylcellulose de viscosité moyenne et des polymères d'alcool vinylique de viscosité moyenne.
- Un polymère apprécié retardant la libération est la gomme xanthane, en particulier une qualité de gomme xanthane en particules fines, de préférence la gomme xanthane de qualité pharmaceutique en particules correspondant aux mailles de tamis N° 0,074 mm, par exemple le produit Xantural 75 (connu également sous le nom de Keltrol CR, marque commerciale, Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd, St. Louis, MO 63167, Etats-Unis d'Amérique). La gomme xanthane est un polysaccharide qui, par hydratation, forme une couche de gel visqueux autour du comprimé, à travers laquelle la substance active doit diffuser. Il a été montré que, plus le diamètre de particule est petit, plus la vitesse de libération est faible. En outre, la vitesse de libération de la substance médicamenteuse dépend de la quantité de gomme xanthane utilisée et peut être ajustée pour obtenir le profil désiré. Des formulations à

libération contrôlée comprenant 7,5 à 25 % de gomme xanthane sont décrites dans le document EP 0 234 670-A (Boots Co plc). La forme de réalisation préférée consiste en un comprimé comprenant de l'ibuprofène comme substance médicamenteuse et 15 à 20 % de gomme xanthane, qui est absorbé une fois par jour.

Des exemples d'autres polymères qui peuvent être utilisés comprennent les polymères Methocel K4M (marque commerciale), Methocel E5 (marque commerciale), Methocel 10 ESO (marque commerciale), Methocel E4M (marque commerciale), Methocel K15M (marque commerciale) et Methocel K100M (marque commerciale). Un exemple d'un mélange de polymères convenable consiste en un mélange de Methocel E5 et de Methocel K4M, par exemple dans le rapport 15 1:1 en poids:poids.

D'autres polymères connus retardant la libération qui peuvent être incorporés comprennent des hydrocolloïdes tels que des gommes naturelles ou synthétiques, des dérivés de cellulose autres que ceux énumérés ci-dessus, des 20 substances à base glucidique telles que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme de caroube, la gomme guar, la gélose, la pectine, la carraghénine, des alginates solubles et insolubles, un carboxypolyméthylène, la caséine, la zéine, etc., et des substances protéiques telles que la 25 gélatine.

Une telle couche à libération lente peut contenir des polymères qui gonflent immédiatement au contact avec l'eau ou des milieux aqueux de telle sorte que ces polymères forment une masse gonflée relativement volumineuse qui 30 n'est pas déchargée immédiatement de l'estomac et introduite dans l'intestin.

La couche à libération lente peut comprendre également des diluants tels que le lactose ; des adjuvants de compression tels que la cellulose microcristalline ; et des 35 lubrifiants tels que le stéarate de magnésium. La couche à libération lente peut comprendre en outre des agents de

délitement, tels que la polyvinylpyrrolidone réticulée (CLPVP) et le glycolate d'amidon sodique, des liants tels que la povidone (polyvinylpyrrolidone), des déshydratants tels que le dioxyde de silicium, et des excipients solubles 5 tels que le mannitol et d'autres sucres solubles. Habituellement, la couche à libération lente comprend environ 60 à 80 % en poids d'amoxycilline, 10 à 20 % en poids de diluant/adjuvant de compression et 1 à 2,5 % en poids de lubrifiant.

10 Lorsque de la gomme xanthane est utilisée comme polymère retardant la libération, la couche contient 60 à 80 % d'amoxycilline, 1 à 25 %, avantageusement 2 à 15 %, de préférence 4 à 15 % de gomme xanthane, 10 à 30 %, de préférence 10 à 20 % de charges/adjuvants de compression et 15 des quantités classiques de lubrifiants, tous les pourcentages étant exprimés en poids de la couche. Dans une forme de réalisation préférée, la couche à libération lente comprend 70 à 80 % d'amoxycilline, 4 à 10 % de gomme xanthane, 10 à 20 % de cellulose microcristalline et 1 à 20 2,5 % de stéarate de magnésium, tous les pourcentages étant indiqués en poids de la couche.

25 Lorsque des polymères retardant la libération autres que la gomme xanthane sont utilisés, la couche à libération lente peut contenir approximativement 30 à 70 %, de préférence 40 à 60 % d'amoxycilline, 15 à 45 % de polymère retardant la libération, 0 à 30 % de charges/adjuvants de compression, des quantités classiques de lubrifiants et 5 à 20 % d'excipients solubles, tous les pourcentages étant exprimés en poids de la couche.

30 Il a été trouvé également de manière inattendue que, lorsque l'amoxycilline dans la couche à libération lente est sous forme d'un de ses sels solubles, tel que l'amoxycilline sodique, alors sa libération peut être retardée par incorporation d'un acide organique.

35 En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose l'utilisation d'un acide

organique pharmaceutiquement acceptable comme excipient retardant la libération dans une formulation comprenant un sel soluble pharmaceutiquement acceptable d'amoxycilline, par exemple l'amoxycilline sodique ou potassique, de 5 préférence l'amoxycilline sodique.

On notera que l'utilisation d'un acide organique comme excipient retardant la libération est applicable de manière plus générale, au-delà des formulations particulières décrites précédemment.

10 En conséquence, la présente invention propose en outre une formulation pharmaceutique comprenant un sel soluble pharmaceutiquement acceptable d'amoxycilline, par exemple l'amoxycilline sodique, dans une phase à libération lente qui comprend en outre un excipient retardant la libération 15 qui consiste en un acide organique pharmaceutiquement acceptable présent en un rapport molaire compris dans l'intervalle de 100:1 à 1:10, avantageusement de 50:1 à 1:5, de préférence de 20:1 à 1:2 (rapport de l'amoxycilline à l'acide organique).

20 Il est considéré que le contact intime entre l'acide organique et le sel d'amoxycilline dans la formulation pharmaceutique, par exemple en conséquence d'une formulation de granules compactés ou de la compression directe en un comprimé, provoque un certain type 25 d'interaction qui modifie la libération de l'amoxycilline par la formulation.

Des sels solubles pharmaceutiquement acceptables d'amoxycilline comprennent des sels de métaux alcalins tels que les sels de sodium et de potassium ; des sels de métaux 30 alcalino-terreux tels que les sels de magnésium et de calcium, et des sels d'acides tels que le chlorhydrate d'amoxycilline. De préférence, le sel consiste en amoxycilline sodique, notamment amoxycilline sodique cristalline.

35 Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "acide organique pharmaceutiquement

"acceptable" désigne des acides organiques qui sont dépourvus en eux-mêmes d'effets pharmacologiques, qui ont des propriétés organoleptiques acceptables, qui ont une densité acceptable, qui ne présentent pas un pH extrême et 5 qui sont de préférence solides. Des exemples de tels acides comprennent des acides monocarboxyliques et des acides polycarboxyliques ayant 2 à 25, de préférence 2 à 10 atomes de carbone ; des acides aryliques, monocycliques et polycycliques tels que l'acide benzoïque ; ainsi que des 10 sels mono-acides, diacides, etc., d'acides multivalents. Il est possible d'utiliser un seul acide organique pharmaceutiquement acceptable, ou bien il est possible d'utiliser deux ou plus de deux de ces acides en association. De préférence, l'acide organique consiste en 15 un acide alkyle ou alcényle (en C₂ à C₁₀) -carboxylique ayant 1, 2 ou 3 groupes acide carboxylique et ayant facultativement un ou plusieurs substituants hydroxy ou bien un groupe CO supplémentaire dans la chaîne carbonée, par exemple l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide 20 fumarique, l'acide maléique, l'acide adipique, l'acide lactique, l'acide lévulinique, l'acide sorbique ou un acide de fruit tel que l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide ascorbique ou l'acide citrique, ou bien un sel acide, de préférence l'acide citrique, en particulier 25 l'acide citrique anhydre.

L'acide organique peut être utilisé seul ou en association avec un polymère retardant la libération, répondant à la description indiquée précédemment. Une association appréciée comprend une association d'acide 30 citrique et un polymère gélifiable retardant la libération, en particulier la gomme xanthane. En présence de l'acide organique, par exemple l'acide citrique, la gomme xanthane peut être utilisée en une quantité inférieure à celle utilisée lorsqu'elle est incorporée telle quelle, par 35 exemple une quantité de 0,5 à 8 %, de préférence de 1 à

5 %, habituellement d'environ 2 % en poids de la couche à libération lente.

Lorsqu'un acide organique est utilisé comme excipient retardant la libération, la couche à libération lente 5 contient 60 à 80 % d'un sel soluble d'amoxycilline, 10 à 30 %, de préférence 10 à 20 % de charges/adjuvants de compression et des quantités classiques de lubrifiants, tous les pourcentages étant exprimés en poids de la couche. Dans une forme de réalisation préférée, la couche à 10 libération lente comprend 60 à 70 % d'un sel soluble d'amoxycilline, 10 à 20 % de cellulose microcristalline et 1 à 2,5 % de stéarate de magnésium, tous les pourcentages étant exprimés en poids de la couche.

Dans un exemple représentatif, un comprimé stratifié 15 comprend, dans la couche à libération lente, de l'amoxycilline sodique cristallisée et de l'acide citrique en un rapport molaire compris dans l'intervalle d'environ 50:1 à 1:2, avantageusement de 20:1 à 1:2, mieux encore de 2:1 à 1:1,2, de préférence d'environ 1:1. Dans une forme de 20 réalisation préférée, la couche à libération lente comprend environ 438 mg ± 5 % d'amoxycilline sodique cristallisée, environ 78 mg ± 10 % d'acide citrique et environ 2 % en poids de gomme xanthane.

Dans un comprimé stratifié apprécié comprenant 1000 mg 25 d'amoxycilline et 62,5 mg de clavulanate de potassium, la couche à libération immédiate comprend environ 563 mg ± 5 % d'amoxycilline, de préférence de trihydrate d'amoxycilline, et environ 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium et la couche à libération lente comprend environ 438 mg ± 5 % 30 d'amoxycilline, de préférence d'amoxycilline sodique cristallisée, environ 78 mg ± 10 % d'acide citrique et environ 2 % en poids de gomme xanthane.

Les formulations de comprimés de la présente invention peuvent comprendre également une ou plusieurs couches 35 d'arrêt, qui peuvent être situées entre les première et seconde couches respectives, et/ou sur une ou plusieurs des

surfaces extérieures des première et seconde couches, par exemple les faces terminales des couches d'un comprimé de forme essentiellement cylindrique. Ces couches d'arrêt peuvent être constituées, par exemple, de polymères qui 5 sont fortement ou totalement imperméables à l'eau ou à des milieux aqueux, ou qui peuvent subir une érosion lente dans l'eau ou des milieux aqueux ou des liquides biologiques et/ou qui gonflent au contact avec l'eau ou des milieux aqueux. De manière convenable, la couche d'arrêt doit être 10 telle qu'elle conserve ces caractéristiques au moins jusqu'au transfert total ou pratiquement total de la substance active au milieu environnant.

Des polymères convenables pour la couche d'arrêt comprennent des acrylates, des méthacrylates, des 15 copolymères d'acide acrylique, des celluloses et leurs dérivés tels que des éthylcelluloses, et l'acétopropionate de cellulose, des polyéthylènes et des polymères d'alcool vinylique, etc. Des couches d'arrêt comprenant des polymères qui gonflent au contact avec l'eau ou des milieux 20 aqueux peuvent gonfler à un degré tel que la couche gonflée forme une masse gonflée relativement volumineuse, dont les dimensions retardent son déchargement immédiat de l'estomac et son passage dans l'intestin. La couche d'arrêt peut 25 elle-même contenir une substance active, par exemple, la couche d'arrêt peut consister en une couche à libération lente ou retardée. Les couches d'arrêt peuvent avoir habituellement une épaisseur individuelle comprise dans l'intervalle de 2 mm à 10 micromètres.

Des polymères convenables pour les couches d'arrêt, 30 qui sont relativement imperméables à l'eau, comprennent la série de polymères Methocel (marque commerciale) mentionnés ci-dessus, par exemple les Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel E5 et Methocel E50, utilisés individuellement ou en association, ou bien associés facultativement à un 35 polymère Ethocel (marque commerciale). Ces polymères peuvent être convenablement utilisés en association avec un

plastifiant tel que de l'huile de ricin hydrogénée. La couche d'arrêt peut comprendre également des liants, charges, lubrifiants et adjuvants de compression classique, etc., tels que la Povidone K30 (marque commerciale), le 5 stéarate de magnésium et le dioxyde de silicium, par exemple Syloid 244 (marque commerciale).

La formulation de comprimé de la présente invention peut être recouverte en totalité ou en partie par une couche d'enrobage, qui peut être une couche protectrice 10 destinée à empêcher la pénétration d'humidité ou l'altération du comprimé. La couche d'enrobage peut contenir elle-même une substance active et peut être, par exemple, une couche à libération immédiate, qui se dissocie immédiatement au contact avec l'eau ou des milieux aqueux 15 en libérant la substance active qu'elle renferme, par exemple l'amoxycilline et le clavulanate de potassium. Les substances d'enrobage appréciées comprennent l'hydroxy-propylméthylcellulose et le polyéthylène-glycol, avec du dioxyde de titane comme agent opacifiant, par exemple de la 20 manière décrite dans le document WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Avec la quantité de substance active, le comprimé de la présente invention peut comprendre également un agent modificateur de pH, tel qu'un tampon de pH, qui peut être 25 présent dans la couche à libération immédiate ou la couche à libération lente, ou bien dans un enrobage autour de la totalité ou d'une partie du comprimé. Un tampon convenable consiste en phosphate acide de calcium.

Dans un comprimé dépourvu d'arrêt, la couche à 30 libération immédiate représente 50 à 60 %, et la couche à libération lente représente 40 à 50 %, du poids total du comprimé. Lorsqu'une couche d'arrêt est présente, la couche à libération immédiate représente habituellement 40 à 50 %, la couche à libération lente représente 35 à 45 % et la 35 couche d'arrêt représente 5 à 20 % du poids total du comprimé.

Il a été trouvé qu'un profil pharmacocinétique satisfaisant peut être obtenu avec un comprimé en deux couches conforme à la présente invention sans le besoin d'incorporer une couche d'arrêt. En conséquence, un comprimé en deux couches est préféré. Cela réduit également la complexité du procédé de production.

On notera que des comprimés stratifiés à 1000, 875 et 750/62,5 mg comprenant une couche à libération immédiate et une couche à libération lente sont nouveaux. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation de comprimé stratifié pharmaceutique comprenant une couche à libération immédiate et une couche à libération lente et comprenant 700 à 1250 mg d'amoxycilline et une quantité pro rata de clavulanate de potassium, de préférence 1000, 875 ou 750 mg ± 5 % d'amoxycilline et 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 14:1 ou 12:1, respectivement, en association avec des supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. De préférence, le comprimé stratifié est un comprimé en deux couches.

De manière convenable, les formulations de comprimés de la présente invention peuvent être formées par des techniques connues de production de comprimés par compression par exemple en utilisant une presse à comprimés multicoches connue. De préférence, dans une étape préliminaire, une granulation à sec par compression ou un compactage au rouleau est utilisé pour former des granulés. Des lubrifiants et des adjuvants de compression (s'ils sont utilisés) sont ensuite ajoutés pour former un mélange de compression destiné à un compactage ultérieur.

Les comprimés préférés en deux couches de la présente invention peuvent être préparés par un procédé qui comprend, comme phase initiale, la formulation de granules compactés à libération lente, comprenant les étapes de broyage d'amoxycilline sodique, d'une partie du diluant/adjuvant de compression tel que la cellulose

microcristalline (habituellement environ 30 %), d'une partie du lubrifiant (habituellement environ 70 %) et d'un acide organique pharmaceutiquement acceptable tel qu'un acide de fruit, par exemple l'acide citrique, et ensuite le 5 mélange à un polymère retardant la libération tel que la gomme xanthane, si elle est présente, et un adjuvant de compression tel que le dioxyde de silicium colloïdal, un compactage du mélange, par exemple dans un compacteur à rouleaux ou par granulation à sec par compression, et 10 ensuite un broyage, pour former des granules à libération lente. De préférence, ces granules ont un diamètre compris dans l'intervalle de 100 à 1000 micromètres. L'incorporation de gomme xanthane se révèle également avoir un effet avantageux inattendu sur l'aptitude au traitement. 15 De tels granules compactés à libération lente peuvent être ensuite mélangés à d'autres excipients tels que le stéarate de magnésium et la cellulose microcristalline restants, pour former un mélange de compression à libération lente.

20 En outre, du trihydrate d'amoxycilline, du clavulanate de potassium (de préférence sous forme d'un mélange dans le rapport 1:1 avec la cellulose microcristalline) et de la cellulose microcristalline (une partie de la quantité totale utilisée) sont broyés et mélangés à un lubrifiant 25 tel que le stéarate de magnésium (de préférence environ 50 % de la quantité totale) et le mélange est ensuite compacté, par exemple dans un compacteur à rouleaux ou par granulation à sec par compression, et le mélange est broyé pour former des granules compactés à libération immédiate. 30 Ces granules compactés à libération immédiate peuvent être ensuite mélangés à d'autres excipients tels que le stéarate de magnésium et la cellulose microcristalline restants (environ 13 %), un adjuvant de compression tel que la silice colloïdale et un agent de délitement tel que le 35 glycolate d'amidon sodique, pour former un mélange de compression à libération immédiate.

Les mélanges de compression à libération immédiate et à libération lente peuvent être ensuite comprimés sous forme de couches distinctes sur une presse à comprimés en deux couches, pour former des comprimés en deux couches.

5 De tels granules à libération lente sont nouveaux. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose des granules compactés comprenant un sel soluble d'amoxycilline, par exemple l'amoxycilline sodique, un diluant/adjuvant de compression et un acide organique ou
10 un polymère retardant la séparation ou bien un de leurs mélanges, suivant la définition précitée. Dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose également des granules compactés comprenant du trihydrate d'amoxycilline, un diluant/adjuvant de compression et un polymère retardant
15 la libération, répondant à la définition précitée.

En variante, il est possible d'utiliser un procédé de densification à sec, par exemple un procédé de formation de briquettes. Habituellement, la substance active, les modificateurs de pH, les tampons, les charges et/ou le
20 diluant, les agents retardant la libération, les agents de délitement et les liants, lorsqu'ils sont utilisés, sont mélangés, puis des lubrifiants et des adjuvants de compression sont ajoutés. Le mélange total peut être ensuite comprimé sous haute pression dans la presse à comprimés. Un procédé de granulation par voie humide peut également être utilisé, par exemple avec de l'isopropanol
25 comme solvant et de la Polyvidone K-30 (marque commerciale) comme adjuvant de granulation par voie humide.

Une couche d'arrêt, si elle est présente, peut être
30 formée habituellement par une technique de granulation par voie humide, ou par des techniques de granulation à sec telles qu'un compactage au rouleau. Habituellement, la substance d'arrêt (par exemple le Methocel (marque commerciale), est mise en suspension dans un solvant tel que de l'éthanol contenant un adjuvant de granulation tel que l'Ethocel ou la Polyvidone K-30 (marque commerciale),

avec ensuite un mélange, un tamisage et une granulation. Habituellement, une première couche peut être formée, puis une couche d'arrêt peut être déposée sur cette première couche, par exemple par des techniques de compression, de pulvérisation ou d'immersion, puis la seconde couche peut être formée de telle sorte que la couche d'arrêt soit intercalée entre les première et seconde couches. En outre, ou en variante, les première et seconde couches peuvent être formées et une couche d'arrêt peut être ensuite formée, par exemple par compression, pulvérisation ou immersion, sur une ou plusieurs des faces terminales du comprimé.

Un procédé pour la préparation d'amoxycilline sodique cristallisée est décrit dans le document EP-A-0 131 147 (Beecham Group plc).

On sait que le clavulanate de potassium est extrêmement sensible à l'eau. En conséquence, des formulations de comprimés qui contiennent du clavulanate de potassium doivent être préparées en milieu sec, par exemple à une humidité relative égale ou inférieure à 30 %, et les ingrédients de la formulation doivent être séchés préalablement lorsque cela est approprié. Les formulations de comprimés de la présente invention doivent être stockées dans des récipients qui sont obturés hermétiquement pour empêcher la pénétration de l'humidité atmosphérique.

Les noyaux de comprimés peuvent être ensuite enrobés avec une couche d'enrobage qui peut être appliquée au moyen d'un solvant aqueux ou organique, de préférence d'un solvant aqueux, pour produire des comprimés enrobés d'un film.

La présente invention propose également un procédé pour la production d'une formulation de comprimé répondant à la description précitée, comprenant les étapes consistant à former lesdites première et seconde couches, et n'importe quelle couche d'arrêt et une ou plusieurs couches d'enrobage qui peuvent être présentes.

En plus de l'approche de formation de comprimés stratifiés décrite précédemment, il est possible d'utiliser d'autres types de comprimés pour obtenir une phase à libération immédiate et une phase à libération lente, en utilisant les excipients décrits précédemment, mais en produisant les phases dans des formats différents. Ainsi, la phase à libération lente peut former le noyau d'un comprimé qui est ensuite entouré par une enveloppe extérieure formant la phase à libération immédiate, facultativement avec une couche d'enrobage intermédiaire autour du noyau et/ou une couche d'enrobage finale autour de l'enveloppe extérieure (voir le document WO 95/28148 au nom de SmithKline Beecham). La phase à libération lente peut également être produite sous forme de granules qui sont dispersés dans une matrice d'amoxycilline et de clavulanate de potassium, la matrice formant la phase à libération immédiate (voir le document WO 96/04908 au nom de SmithKline Beecham).

Dans une variante supplémentaire, un comprimé monolithique à libération modifiée peut être préparé à partir de granules compactés à libération lente comprenant de l'amoxycilline, un diluant/adjuvant de compression tel que la cellulose microcristalline, et un acide organique pharmaceutiquement acceptable tel qu'un acide de fruit, par exemple l'acide citrique (si l'amoxycilline est présente sous forme d'un de ses sels solubles), ou un polymère retardant la libération tel que la gomme xanthane ou un mélange renfermant de la gomme xanthane, de préférence un polymère retardant la libération (répondant à la description précitée) ; et de granules compactés à libération immédiate comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium (répondant à la description précitée) ou de granules compactés à libération immédiate comprenant l'amoxycilline et du clavulanate de potassium, par exemple en un rapport égal à 2:1 et en outre de granules compactés à libération immédiate comprenant de

- l'amoxycilline (de la manière décrite dans le document WO 98/35672 au nom de SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques), les granules étant associés à des excipients extraits granulaires pour former des comprimés.
- 5 Ces granules peuvent également être transformés en d'autres formulations pharmaceutiques, par exemple des sachets à dosage unique, des capsules ou des comprimés à mâcher comprenant une dose unitaire, répondant à la description précitée.
- 10 Les comprimés à mâcher conformes à la présente invention comprennent habituellement un excipient pour comprimés à mâcher, formé, par exemple, de mannitol, sorbitol, dextrose, fructose ou lactose, seuls ou en association. Un comprimé à mâcher peut comprendre également 15 des excipients supplémentaires, par exemple des agents de délitement, des lubrifiants, des édulcorants, des colorants et des agents aromatisants. De tels excipients supplémentaires, conjointement, représentent avantageusement 3 à 10 %, mieux encore 4 à 8 %, de préférence 4 à 7 % en poids du comprimé. Les agents de délitement peuvent être 20 présents en une quantité de 1 à 4 %, avantageusement 1 à 3 %, de préférence 1 à 2 % en poids du comprimé. Des exemples d'agents de délitement comprennent la crospovidone, le glycolate d'amidon sodique, des amidons 25 tels que l'amidon de maïs et l'amidon de riz, le croscarmellose sodique et des produits du type de la cellulose tels que la cellulose microcristalline, la cellulose microfine et une hydroxypropylcellulose à bas taux de substitution, utilisés seuls ou en mélange. De 30 préférence, l'agent de délitement est la crospovidone. Des lubrifiants peuvent être présents en une quantité de 0,25 à 2,0 %, de préférence de 0,5 à 1,2 % en poids du comprimé. Les lubrifiants préférés comprennent le stéarate de magnésium. De préférence, l'agent édulcorant est un agent 35 édulcorant artificiel tel que la saccharine sodique ou l'aspartame, de préférence l'aspartame, qui peut être

présent en une quantité de 0,5 à 1,5 % en poids du comprimé. De préférence, un comprimé de la présente invention est pratiquement dépourvu de sucre (saccharose). Les agents aromatisants préférés comprennent des arômes de fruit qui peuvent être naturels ou synthétiques, par exemple les arômes de menthe poivrée, de cerise et de banane ou bien un de leurs mélanges.

Les sachets de doses unitaires conformes à la présente invention comprennent, en plus de la substance médicamenteuse, des excipients ajoutés habituellement à une formulation sous forme de sachets telle qu'un édulcorant, par exemple l'aspartame, des agents aromatisants, par exemple des arômes de fruit, facultativement un agent de mise en suspension tel que la gomme xanthane, ainsi que le gel de silice destiné à jouer le rôle de déshydratant.

Les capsules conformes à la présente invention comprennent, en plus de la substance médicamenteuse, des excipients ajoutés habituellement à une capsule, par exemple l'amidon, le lactose, la cellulose microcristalline et le stéarate de magnésium. On notera que, en raison de la nature hygroscopique du clavulanate, l'utilisation de substances telles que la gélatine pour la formation des capsules doit être évitée. De préférence, les capsules sont préparées à partir de substances telles que la HPMC ou une association gélatine/PEG.

Dans une autre forme de réalisation, la phase à libération lente peut être fournie sous forme d'un constituant distinct, par exemple un comprimé distinct, de telle sorte que la dose unitaire soit fournie sous forme d'une association d'un constituant classique dans lequel l'amoxycilline et le clavulanate de potassium sont libérés immédiatement, facultativement avec une formulation d'amoxycilline classique telle qu'un comprimé, et d'une formulation supplémentaire, par exemple un comprimé, comprenant de l'amoxycilline (et ne comprenant pas de clavulanate de potassium), duquel l'amoxycilline est

libérée lentement. Le poids de clavulanate de potassium et les poids combinés d'amoxycilline dans la formulation classique et la formulation à libération lente fournissent la dose unitaire totale. Ainsi, par exemple, une dose de 5 2000/125 mg peut être fournie par une association d'un comprimé existant à 500/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium et d'un comprimé à 500 mg d'amoxycilline en association avec un comprimé à libération lente comprenant 1000 mg d'amoxycilline. En outre, une dose de 1750/125 mg 10 peut être fournie par un comprimé à 875/125 mg existant (décris dans le document WO 95/28927 au nom de SmithKline Beecham) en association avec un comprimé à libération lente comprenant 875 mg d'amoxycilline. En outre, une dose de 1500/125 mg peut être fournie par un comprimé à 500/125 mg 15 existant et un comprimé à 500 mg existant d'amoxycilline en association avec un comprimé à libération lente comprenant 500 mg d'amoxycilline. En conséquence, dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose un kit comprenant un comprimé classique (à libération immédiate) 20 comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium, facultativement avec un comprimé classique (à libération immédiate) comprenant de l'amoxycilline, et un comprimé à libération lente comprenant de l'amoxycilline (sans clavulanate de potassium).

25 Dans un aspect supplémentaire, la présente invention propose une formulation pharmaceutique, de préférence un comprimé, comprenant de l'amoxycilline (comme seul ingrédient actif) formulé avec un excipient retardant la libération qui provoque une libération lente de 30 l'amoxycilline par la formulation, à l'exclusion :

de comprimés qui comprennent une quantité égale ou inférieure à 750 mg d'amoxycilline dans lesquels l'amoxycilline est présente essentiellement sous forme de trihydrate d'amoxycilline ; et

35 de comprimés contenant 400 à 500 mg d'amoxycilline dans lesquels l'amoxycilline est présente sous forme d'un

mélange comprenant au moins 70 % de trihydrate d'amoxycilline et jusqu'à 30 % d'amoxycilline sodique en association avec de l'hydroxypropylméthylcellulose comme excipient retardant la libération.

5 De telles formulations peuvent comprendre 100 à 1250 mg d'amoxycilline qui peut consister en trihydrate d'amoxycilline ou amoxycilline sodique (critallisée) ou bien un de leurs mélanges, par exemple 500, 875 ou 1000 mg d'amoxycilline. Des excipients convenables pour parvenir à
10 une libération lente sont ceux décrits précédemment pour les couches à libération lente. La formulation peut comprendre 1 à 25 %, avantageusement 2 à 15 %, de préférence 4 à 10 % de gomme xanthane, ou 10 à 25, de préférence 15 à 20 % d'une hydroxypropylméthylcellulose,
15 par exemple Methocel K100LV ou Methocal K4M. En variante, de telles formulations peuvent comprendre de l'acide citrique, facultativement avec de la gomme xanthane, de la manière décrite précédemment.

De préférence, les formes posologiques unitaires de la
20 présente invention sont emballées dans des récipients qui inhibent la pénétration de l'humidité atmosphérique, par exemple des plaquettes thermoformées, des flacons à obturation hermétique ou des paquets sous forme de poches dont le contenu est déshydraté, etc., qui sont des
25 récipients classiques dans ce domaine. De préférence, les flacons comprennent également un agent dessiccateur, pour préserver le clavulanate. Les flacons préférés comprennent des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD). Les plaquettes thermoformées préférées comprennent des
30 plaquettes thermoformées produites à froid dans lesquelles chaque alvéole peut contenir un comprimé ou deux comprimés, lorsque la dose unitaire est constituée de deux comprimés, par exemple deux comprimés à 1000/62,5 mg, pour améliorer l'adhésion du malade au traitement.

La présente invention est décrite maintenant à titre d'exemple seulement par référence aux dessins annexés sur lesquels :

la figure 1 représente la structure de divers types de comprimés stratifiés de la présente invention, en particulier la structure de comprimés essentiellement cylindriques formés par compression qui sont représentés en coupe longitudinale. Sur la figure 1A, le comprimé comprend une première couche (1) et une seconde couche (2), sans aucune couche d'arrêt ou couche d'enrobage. Sur la figure 1B, le comprimé comprend une première couche (1), une seconde couche (2) et une couche d'arrêt (3) intercalée entre les première et seconde couches (1) et (2). Sur la figure 1C, le comprimé comprend une première couche (1), une seconde couche (2) et une couche d'arrêt (3) située sur la face terminale de la seconde couche (2). Sur la figure 1D, le comprimé comprend une première couche (1), une seconde couche (2), une couche d'arrêt (3) intercalée entre les première et seconde couches (1) et (2) et une couche d'enrobage (4) qui couvre partiellement le comprimé. La ligne discontinue représente la possibilité de la présence de la couche d'enrobage (4A) couvrant la totalité du comprimé. Sur la figure 1E, le comprimé comprend une première couche (1), une deuxième couche (2) et une troisième couche (3) intermédiaire entre les première et deuxième couches (1) et (2). Les trois couches (1), (2) et (3) comprennent toutes la substance active.

Exemple 1 - Comprimé à 1000/62,5 mg, à libération modifiée

Ingrédient	mg/comprimé	% en poids/poids
-------------------	--------------------	-----------------------------

Couche à libération immédiate

Trihydrate d'amoxycilline	654,1*	40,88
Clavulanate de potassium	76,2‡	4,76
Cellulose microcristalline	136,4	8,52
Glycolate d'amidon sodique	18,0	1,12
Dioxyde de silicium colloïdal	6,3	0,39
Stéarate de magnésium	9,0	0,56
Total (couche à libération immédiate)	900,0	56,23

Couche à libération lente

Amoxycilline sodique cristallisée	480,8**	30,05
Cellulose microcristalline	113,2	7,08
Gomme xanthane	14,0	0,87
Acide citrique anhydre	78,0	4,87
Dioxyde de silicium colloïdal	1,50	0,08
Stéarate de magnésium	14,0	0,87
Total (couche libération prolongée)	700,0	43,74

Enrobage constitué d'un film

Opadry YS-1-7700 - Composition: Hydroxypropylméthylcellulose 2910, 6 mPa.s	11,6
Hydroxypropylméthylcellulose 2910, 15 mPa.s	3,9
Dioxyde de titane	15,1
Polyéthylène-glycol 3350	2,3
Polyéthylène-glycol 8000	2,3
Poids total du comprimé enrobé	1635,2

* Quantité équivalente à 562,5 mg d'amoxycilline sur la base d'un dosage de 86,0 %

Quantité équivalente à 62,5 mg d'acide clavulanique sur la base d'un dosage de 82,0 %

5 ** Quantité équivalente à 437,5 mg d'amoxycilline sur la base d'un dosage de 91,0 %

Exemple 2 - Comprimé à 1000/62,5 mg à libération modifiée

10 La couche à libération immédiate et l'enrobage constitué d'un film sont ceux indiqués pour le comprimé de l'exemple 1.

	Ingrédient	mg/comprimé	% en poids/poids
15	Couche à libération lente		
Amoxycilline sodique cristallisée			
20	Cellulose microcristalline	480,8**	30,05
	Acide citrique anhydre	127,2	7,95
	Dioxyde de silicium colloïdal	78,0	4,87
	Stéarate de magnésium	1,5	0,09
25	Total (couche à libération lente)	14,0	0,87
		700,0	43,74
30	Poids total du comprimé enrobé	1635,2	

** Quantité équivalente à 437,5 mg d'amoxycilline sur la base d'un dosage de 91,0 %

Préparation de comprimés à libération modifiée

Des comprimés à libération modifiée ont été préparés à partir de mélanges à libération immédiate et à libération lente, dans un procédé discontinu à des échelles respectivement égales à 900 et 700 kg. Pour le mélange à libération immédiate, on a introduit dans des récipients de la cellulose microcristalline déshydratée (1), du trihydrate d'amoxycilline (2) et (5) (en un rapport égal à 1:1), un mélange clavulanate de potassium/cellulose microcristalline déshydratée (1:1) et du stéarate de magnésium (environ 50 % de la quantité totale) (4). Les contenus des récipients (1) et (2) ont été passés à travers un tamis, broyés dans un broyeur "Fitzmill" fonctionnant à 1500 tr/min et mélangés au contenu du récipient (3). Le contenu du récipient (4) est ensuite tamisé, broyé et mélangé au mélange initial, puis le mélange a été mélangé au contenu du récipient (4) qui avait subi une étape préliminaire de tamisage et de broyage. Ce mélange a été ensuite soumis à un compactage au rouleau en utilisant un appareil Chilsonator fonctionnant à une pression de 7000 kPa ± 1400 kPa et le produit a été broyé et tamisé à travers un tamis vibratoire à mailles de 1,41 et 0,177 mm, pour produire des granules à libération immédiate. Les excipients restants (dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline déshydratée et glycolate d'amidon sodique déshydraté) ont été ensuite tamisés et broyés, puis associés à une partie des granules à libération immédiate dans un mélangeur, mélangés et ensuite associés aux granules restants et mélangés, pour former le mélange à libération immédiate.

Pour le mélange à libération lente, on a introduit dans des récipients la cellulose microcristalline déshydratée (environ 70 %) et de l'acide citrique anhydre (1), de l'amoxycilline sodique (2) et (4) en un rapport égal à 1:1 et du stéarate de magnésium (environ 70 %), du dioxyde de silicium colloïdal et de la gomme xanthane (3).

Les contenus des récipients (1) et (2) ont été tamisés et broyés dans un broyeur Fitzmill, puis ont été mélangés au contenu du récipient (3), mélangés, puis au contenu du récipient (4) qui avait été broyé et tamisé dans une étape préliminaire. Ce mélange a été soumis à un compactage au rouleau sur un appareil Chilsonator, fonctionnant à une pression de 4200 kPa \pm 700 kPa, broyé et tamisé, pour produire des granules à libération lente. Les excipients restants (stéarate de magnésium, cellulose microcristalline déshydratée) ont été tamisés et associés à une partie des granules à libération lente, mélangés, puis les granules à libération lente restants ont été ajoutés et mélangés, pour produire le mélange à libération lente.

Le mélange à libération immédiate et le mélange à libération lente ont été ensuite comprimés sous forme de couches distinctes dans une presse à comprimés en deux couches équipée de poinçons mesurant 0,103 cm par 2,12 cm et ayant une forme de capsule modifiée. Pour la première couche (à libération immédiate), il n'a été effectué aucune précompression et la compression principale était inférieure à 10 KN. Pour la seconde couche, il a été effectué une précompression inférieure à 20 KN et une compression principale inférieure à 60 KN. Les comprimés ainsi produits avaient un poids total de 1600 mg \pm 48 mg, une dureté comprise dans l'intervalle de 8 à 18 SCU et une friabilité inférieure à 0,5 %. Finalement, les noyaux de comprimés ont été enrobés avec une formulation aqueuse d'enrobage sous forme de film dans une turbine d'enrobage de 152,4 cm, fonctionnant sur la base d'une quantité secondaire de 300 kg. La turbine était équipée de quatre pistolets pulvérisateurs et tournait à une vitesse de 3 à 5 tr/min. L'air d'admission a été déshumidifié à une température comprise dans l'intervalle de 56 à 60°C, tandis que l'humidité de l'air d'échappement était comprise dans l'intervalle de 4 à 12 % et la température était comprise dans la plage de 43 à 50°C. La vitesse de pulvérisation

étaient comprise dans l'intervalle de 80 à 120 ml/min/pistolet pulvérisateur.

Exemple 3 - Comprimé à libération lente (875 mg)

5

(a) Comprimé d'amoxycilline sodique

		mg/comprimé	%
10	Amoxycilline sodique cristallisée à 91 %*	961,54	73,96
15	Cellulose microcristalline déshydratée	273,46	21,04
	Stéarate de magnésium	13,0	1,00
	Gomme xanthane en particules de 0,074 mm**	52,0	4,00
	Total	1300	100

**(b) Comprimé d'amoxycilline sodique
avec de l'acide citrique**

		mg/comprimé	%
20	Amoxycilline sodique cristallisée à 91 % *	961,54	
	66,31		
25	Cellulose microcristalline déshydratée	288,96	19,92
	Stéarate de magnésium	14,50	1,00
	Acide citrique	156	10,75
30	Gomme xanthane en particules de 0,074 mm**	29,0	2,00
	Total	1450	100

**(c) Comprimé de trihydrate
d'amoxycilline**

		mg/comprimé	%
35	Trihydrate d'amoxycilline à 86 %*	1017,4	78,26
	Cellulose microcristalline déshydratée	217,6	16,74
	Stéarate de magnésium	13,0	1,00
40	Gomme xanthane, en particules de 0,074 mm**	52,0	4,00
	Total	1300	100

45 * Quantité ajustée pour tenir compte de l'activité de l'amoxycilline et correspondant à 875 mg d'amoxycilline

** Xantural 75

Exemple 4 - Comprimé à 875/62,5 mg, à libération modifiée**Couche à libération lente**

5 Cette couche peut être formée en utilisant la moitié des quantités indiquées ci-dessus, pour une couche à libération lente comprenant environ 438 mg d'amoxycilline.

Couche à libération immédiate - 1

10	Trihydrate d'amoxycilline (quantité équivalente à l'amoxycilline sous forme d'acide libre)	507 mg (438)
15	Clavulanate de potassium (quantité équivalente à la quantité d'acide clavulanique)	71,8 (62,5)
	Cellulose microcristalline (Avicel PH102)	125
	Glycolate d'amidon sodique (Explotab)	26
20	Stéarate de magnésium	6,5

La couche à libération immédiate comprend nominalement 438/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate.

Couche à libération immédiate - 2

25	Trihydrate d'amoxycilline (quantité équivalente à la quantité l'amoxycilline sous forme d'acide libre)	507 mg (438)
30	Clavulanate de potassium (quantité équivalente à la quantité d'acide clavulanique)	71,8 (62,5)
	Cellulose microcristalline (Avicel PH102)	135
35	Glycolate d'amidon sodique (Explotab)	34
	Talc	67
	Stéarate de magnésium	25
	Silice (Sylloid)	17

40 La couche à libération immédiate comprend nominalement 438/62,5 mg d'amoxycilline/clavulanate.

Couches d'arrêt

Des couches d'arrêt et des procédés pour leur préparation sont décrits dans le document WO 95/20946 (SmithKline Beecham).

5 Préparation de comprimés

Les ingrédients actifs, les charges et les diluants (cellulose microcristalline), les agents commandant la libération (s'ils sont présents), les agents de délitement (crospovidone, glycolate d'amidon sodique), etc., sont 10 mélangés. Les lubrifiants (talc, stéarate de Mg) et le dioxyde de silicium colloïdal (Syloid 244) sont ajoutés et le mélange est continué pendant un temps supplémentaire de 1 minute. Le mélange total est granulé à sec par compression sur une presse à comprimés ou est compacté au 15 rouleau (étape de production de briquettes), puis est soumis à une réduction de dimensions (Apex, Fitzmill, Frewitt) et à un passage à travers un tamis oscillant ou un appareil de calibrage de particules (Kason, Sweco). Si les propriétés d'écoulement sont insatisfaisantes, l'étape de 20 production de briquettes est répétée. Des mélanges comprimés distincts sont préparés pour les couches à libération immédiate et à libération lente et la couche d'arrêt, si elle est présente.

Dans certains cas, lorsque la densité apparente est 25 relativement faible, une étape de densification (précompression et tamisage comme dans le procédé de formation de briquettes) peut être requise afin d'atteindre le poids nominal d'une couche particulière.

Les mélanges sont ensuite comprimés sous forme de 30 couches distinctes sur une presse à comprimés en deux couches pour former des comprimés en deux couches. Les comprimés peuvent être ensuite enrobés avec un enrobage opaque blanc, par exemple le produit Opadry, Opaspray (Colorcon).

Exemple 5 - Méthodes d'essai de dissolution

La libération d'amoxycilline et de clavulanate par les comprimés dans des milieux statiques a été mesurée en utilisant l'Essai de Dissolution "711", dans l'Appareil 2, 5 présenté dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique 23, 1995.

Spécifications d'essai :

Température :	37,0±0,5 °C
Milieu :	eau désionisée, 900 ml
10 Vitesse des pales	75 tr/min

Méthode

Des portions aliquotes de milieux ont été prélevées 15 pour l'analyse au bout de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 et 480 minutes, chaque portion aliquote étant remplacée simultanément par un volume égal de milieu pour maintenir le volume constant. La quantité de substance médicamenteuse a été déterminée par spectrométrie 20 UV à 272 nm. Les profils de dissolution résultants pour les comprimés des exemples 1 et 2 sont représentés sur la figure 2.

Evaluation pharmacocinétique in vivo des formulations

25

La biodisponibilité des dosages conformes à la présente invention a été évaluée dans deux études sur des volontaires humains, consistant en l'étude A et l'étude B. Ces études étaient des études ouvertes randomisées avec 30 permutation chez des volontaires sains. Chaque dosage a été administré au moyen d'approximativement 200 ml d'eau, au début d'un repas léger et après un jeûne d'une nuit. Des échantillons de sang ont été prélevés dans des tubes contenant de l'EDTA à des temps nominaux avant 35 administration et 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 et 12 heures après le début de l'administration, pour la

détermination des taux plasmatiques d'amoxycilline et de clavulanate. Les échantillons ont été refroidis dans un bain de glace en attente d'un traitement supplémentaire. Le plasma a été séparé par centrifugation à l'état réfrigéré à 5 4°C et a été transféré à des récipients d'échantillons en polypropylène étiquetés de manière appropriée et a été stocké à l'état congelé à approximativement -70°C jusqu'à l'analyse.

Les échantillons ont été analysés pour déterminer 10 l'amoxycilline en utilisant une méthode basée sur la précipitation des protéines avec de l'acetonitrile. L'amoxycilline a été extraite du plasma humain (50 µl) au moyen d'une précipitation des protéines, en utilisant de l'acetonitrile contenant l'étalon interne, et a été 15 quantifiée par chromatographie en phase liquide/spectrométrie de masse/spectrométrie de masse. Plus précisément, du plasma humain (50 µl) a été introduit à la pipette dans un tube Eppendorf de 1,5 ml, puis de l'acetonitrile contenant l'étalon interne ($[^{13}\text{C}_6]$ -amoxycilline, 200 µl) a 20 été ajouté. Le tube a été bouché et son contenu a été mélangé par tourbillonnement et agité par secousses pendant approximativement 15 minutes. Après la centrifugation de l'échantillon (approximativement 1100 g pendant 15 minutes), le surnageant a été transféré à un flacon effilé 25 silanisé de 1,1 ml pour appareil de prélèvement automatique d'échantillons, contenant 200 µl d'une solution d'acétate d'ammonium 5 mM. Une portion aliquote de l'extrait a été injectée sur le système de CLHP/SM/SM pour l'analyse. On a fait fonctionner le spectromètre de masse en mode d'ions 30 positifs, en utilisant une interface Turbo IonSpray. Un contrôle de réactions multiples (MRM) a été utilisé pour détecter les constituants, amoxycilline et $[^{13}\text{C}_6]$ -amoxycilline. Le mode opératoire de MRM comprend (1) une sélection de masse d'un ion caractéristique du médicament 35 requis ou de l'étalon interne dans le premier analyseur de masse quadripolaire, (2) la fragmentation de l'ion choisi

dans la cellule de collision de l'appareil, (3) la détection d'un ion de fragment qui est caractéristique du composé intéressant. La quantification est effectuée en comparant les aires des pics chromatographiques du médicament par rapport à l'aire de l'étalon interne. Des réponses linéaires dans les rapports des aires des pics de l'analyte/l'étalon interne ont été observés pour des concentrations d'analyte comprises dans l'intervalle de 0,05 µg/ml (limite inférieure de quantification ; LIQ) à 10 &0 µg/ml (limite supérieure de quantification : LSQ).

Les échantillons ont été analysés pour la détermination du clavulanate en utilisant une méthode basée sur la précipitation des protéines au moyen d'acétonitrile. Le clavulanate a été extrait du plasma humain par extraction liquide/liquide en utilisant un étalon interne et a été quantifié par CL/SM/SM. Plus précisément, du plasma humain (50 µl) a été introduit à la pipette dans un tube Eppendorf de 1,5 ml et a été suivi par une solution d'acétate d'ammonium 0,2 mM (200 µl) avant l'addition d'acétonitrile contenant l'étalon interne (acide 6-aminopénicillanique, 400 µl). Le tube a été bouché et son contenu a été mélangé par tourbillonnement et agité par secousses pendant approximativement 20 minutes. Après centrifugation de l'échantillon (approximativement 14 500 g pendant 15 minutes), le surnageant a été transféré à un tube Eppendorf propre et du dichlorométhane a été ajouté. Après un mélange et une centrifugation supplémentaires (approximativement 14 500 g pendant 10 minutes), le surnageant (volume non supérieur à 150 µl) a été transféré à un flacon effilé de 1,1 ml d'appareil de prélèvement automatique d'échantillons et ce flacon a été laissé non bouché pendant au moins 20 minutes pour permettre l'évaporation de toutes les traces de dichlorométhane. Une portion aliquote de l'extrait a été injectée sur le système de CLHP/SM/SM pour l'analyse. On a fait fonctionner le spectromètre de masse en mode d'ions positifs, en utilisant

une interface Turbo IonSpray. Un contrôle de réactions multiples (MRM) a été utilisé pour détecter les constituants, clavulanate et acide 6-aminopénicillanique. Le mode opératoire de MRM comprend (1) la sélection de 5 masse d'un ion caractéristique du médicament requis ou de l'étalon interne dans le premier analyseur de masse quadripolaire, (2) la fragmentation de l'ion choisi dans la cellule de collision de l'appareil, (3) la détection d'un ion de fragment qui est caractéristique du composé 10 intéressant. La quantification est effectuée par comparaison des aires des pics chromatographiques du médicament par rapport à l'aire de l'étalon interne. Des réponses linéaires dans les rapports des aires des pics de 15 l'analyte/l'étalon interne ont été observées pour des concentrations d'analyte comprises dans l'intervalle de 0,05 µg/ml (limite inférieure de quantification ; LIQ) à 10 µg/ml (limite supérieure de quantification ; LSQ).

Des échantillons QC ont été analysés avec chaque lot 20 d'échantillons par rapport à des échantillons de référence préparés séparément pour l'étalonnage. Les résultats des échantillons QC ont été utilisés pour déterminer les performances jour après jour de l'analyse.

Les résultats de concentrations plasmatiques en 25 fonction du temps pour chaque sujet dans chaque régime posologique ont été analysés par des méthodes non compartimentales en utilisant le programme d'analyse pharmacocinétique non compartimentale WinNonlin Professional Version 1.5. Tous les calculs étaient basés sur les temps réels de prélèvement d'échantillons. Les 30 paramètres pharmacocinétiques déterminés comprenaient la concentration plasmatique observée maximale (C_{max}) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}). La constante de vitesse d'élimination terminale apparente (I_Z) a été obtenue à 35 partir de la phase de disposition log-linéaire de la courbe de concentration en fonction du temps en utilisant une

régression linéaire par la méthode des moindres carrés avec examen visuel des résultats pour déterminer le nombre approprié de points afin de calculer la valeur de I_z . La demi-vie d'élimination terminale apparente ($T_{1/2}$) a été 5 calculée au moyen de $\ln(2)/I_z$.

L'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à la dernière concentration plasmatique quantifiable [$AUC(0-t)$] a été déterminée en utilisant la règle trapézoïdale linéaire pour 10 chaque incrément trapézoïdal et la règle trapézoïdale logarithmique pour chaque décrément trapézoïdal [Chiou WL., J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, 6, 539-547]. L'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps extrapolée à l'infini [$AUC(0-inf)$] a été calculée sous 15 forme de la somme de $AUC(0-t)$ et $C(t)/I_z$, $C(t)$ représentant la concentration prévue d'après l'analyse de régression log-linéaire au dernier point de temps mesurable.

Le temps au-delà de la concentration plasmatique inhibitrice minimale ($T>CIM$) a été calculé manuellement par 20 interpolation graphique, la concentration plasmatique inhibitrice minimale étant définie par une quantité d'amoxycilline de 4 µg/ml.

Les profils de concentration moyenne en fonction du temps pour l'amoxycilline et pour le clavulanate ont été 25 obtenus à chaque temps de prélèvement d'échantillons nominal pour chaque formulation. Dans les cas où une valeur après administration n'était pas quantifiable, une valeur égale à la moitié de la LIQ (0,050 µg/ml) a été attribuée pour déterminer la valeur moyenne. Lorsque la valeur 30 moyenne calculée était inférieure à la LIQ ou était basée sur une valeur supérieure à 50 % des valeurs NQ, une valeur de NQ a été attribuée pour ce temps de prélèvement d'échantillons.

Les valeurs de C_{max} à transformation log_e et de $T>CIM$ 35 non transformée pour chacune des formulations ont été analysées en utilisant une analyse de Covariance (ANCOVA)

effectuant l'ajustement d'un seul terme pour la formulation et effectuant l'ajustement des résultats d'après la formulation de référence comme facteur de covariation. Les intervalles de confiance à 95 % pour les moyennes de chaque 5 formulation ont été construits en utilisant la variance résiduelle du modèle. Pour Cmax, les estimations d'intervalles de confiance sur l'échelle logarithmique ont été ensuite retransformées pour obtenir les intervalles de confiance à 95 % de la moyenne géométrique. Ces résultats 10 ont été représentés graphiquement.

Les hypothèses sous-jacentes aux analyses ont été établies par étude des graphiques résiduels. L'homogénéité de variance a été déterminée en représentant graphiquement les valeurs résiduelles studentisées par rapport aux 15 valeurs prévues à partir du modèle, tandis que la normalité a été déterminée en utilisant des graphiques de probabilité normale. Une attention particulière a été portée à toutes les valeurs excentrées observées avec la formulation de référence.

20 Etude A

La première étude comparait trois dosages à libération modifiée de 1750/125 mg (formulations I à III) et un quatrième dosage à libération modifiée de 1500/125 mg (formulation V) par rapport à un dosage à libération 25 immédiate de 1750/125 mg (formulation V), de la manière suivante :

(a) un dosage de 1750/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, formé d'une association d'un comprimé à libération modifiée comprenant 875/125 mg 30 de trihydrate d'amoxycilline/clavulanate et 4 % de gomme xanthane et d'un comprimé à libération immédiate comprenant 875 mg de trihydrate d'amoxycilline (formulation I) ;

(b) un dosage de 1750/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, formé d'une association 35 d'un comprimé à libération modifiée comprenant 875/125 mg d'amoxycilline sodique cristallisée/clavulanate et 4 % de

gomme xanthane et d'un comprimé à libération immédiate comprenant 875 mg de trihydrate d'amoxycilline (formulation II) ;

5 (c) un dosage de 1750/125 mg d'amoxy-
cilline/clavulanate de potassium, formé d'une association
d'un comprimé à libération modifiée comprenant 875/125 mg
d'amoxycilline sodique cristallisée/clavulanate, de l'acide
citrique (156 mg) et 2 % de gomme xanthane et d'un comprimé
10 à libération immédiate comprenant 875 mg de trihydrate
d'amoxycilline (formulation III) ;

(d) un dosage de 1500/125 mg d'amoxy-
cilline/clavulanate de potassium, formé d'un comprimé à
libération modifiée comprenant 500/125 mg d'amoxycilline
15 sodique cristallisée/clavulanate de potassium et de deux
comprimés à libération immédiate comprenant 500 mg de
trihydrate d'amoxycilline (Amoxyl, SmithKline Beecham)
(formulation IV) ; et

20 (e) un dosage de 1750/125 mg d'amoxy-
cilline/clavulanate de potassium, formé d'une association
d'un comprimé à libération immédiate comprenant 875/125 mg
de trihydrate d'amoxycilline/clavulanate (Augmentin,
SmithKline Beecham) et d'un comprimé à libération immédiate
comprenant 875 mg de trihydrate d'amoxycilline (Amoxyl,
SmithKline Beecham) (formule V).

Résultats

Formulation	n	Cmax ¹	T>CIM ^{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

Ecart-type

5 ¹ Valeur moyenne arithmétique

2 T>CIM représente le temps (h) au-delà d'une concentration d'amoxycilline de 4 µg/ml

3 Aire sous la courbe (0 à 12 heures, µg.h/ml)

10 Le profil pharmacocinétique est représenté sur la figure 3.

Etude B

15 La seconde étude étudiait deux dosages différents, à libération modifiée, de 2000/125 mg (formulations VI et VII) par rapport à un dosage à libération immédiate de 2000/125 mg (formulation VIII), de la manière suivante :

(a) un dosage de 2000/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, formé de deux comprimés en deux couches suivant l'exemple 1 (formulation VI) ;

20 (b) un dosage de 2000/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, formé de deux comprimés en deux couches suivant l'exemple 2 (formulation VII) ;

25 (c) un dosage de 2000/125 mg d'amoxycilline/clavulanate de potassium, formé d'une association de trois comprimés comprenant chacun 500 mg d'amoxycilline (Amoxyl, SmithKline Beecham) et d'un comprimé comprenant 500 mg d'amoxycilline et 125 mg de clavulanate de potassium (Augmentin, SmithKline Beecham) (formulation VIII).

Résultats

Formulation	N	Cmax ¹	T>CIM ^{1,2}	T>CIM ^{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

Ecart-type

- 5 ¹ Valeur moyenne arithmétique
- 2 ² T>CIM représente le temps (h) au-delà d'une concentration d'amoxycilline de 4 µg/ml
- 3 ³ T>CIM représente le temps (h) au-delà d'une concentration d'amoxycilline de 8 µg/ml
- 10 ⁴ Aire sous la courbe (0 à 12 heures, µg.h/ml)

La comparaison des valeurs de AUC pour les formulations VI et VII (comprimés en deux couches) par rapport à la formulation VIII (comprimés à libération immédiate, montre que l'absorption de l'amoxycilline présente n'a pas été compromise en formulant une partie de cette amoxycilline dans une couche à libération lente. Cela signifie qu'il n'existe aucune quantité supplémentaire d'amoxycilline non absorbée qui pourrait par ailleurs poser des problèmes plus en aval dans le tractus GI, par exemple en raison d'un défaut d'absorption et d'une destruction des bactéries symbiotiques.

Il a été trouvé également que, pour la formulation VI, il existait une moindre variabilité entre les sujets des concentrations plasmatiques d'amoxycilline que pour la formulation VII. Ces formulations étaient identiques, sauf que la formulation VI comprenait également de la xanthane (2 %) dans la couche à libération lente.

Le profil pharmacocinétique pour la concentration plasmatique d'amoxycilline est représenté sur la figure 4

(sur laquelle A désigne la formulation VI, B désigne la formulation VII, D désigne la formulation VIII).

Le profil pharmacocinétique pour le clavulanate était pratiquement identique pour les comprimés en deux couches 5 et les comprimés à libération immédiate, ce qui montre que la biodisponibilité du clavulanate n'a pas été compromise par l'incorporation à la couche à libération immédiate d'un comprimé en deux couches.

La présente invention s'étend également à des 10 formulations qui sont bio-équivalentes aux comprimés des formulations VI et VII, à la fois en termes de vitesse et de degré d'absorption, par exemple de la manière définie par la US Food and Drug Administration et de la manière décrite dans l'ouvrage appelé "Orange Book" (Approved Drug 15 Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 19ème édition, 1999).

Résultats de référence

Le comprimé à 875/125 mg Augmentin existant à une valeur de C_{max} de $11,6 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ (Physicians Desk Reference, 20 Medical Economics Co, 52ème édition, 1998, 2802). Le temps au-delà de la CIM était égal à environ 40 % de l'intervalle d'administration de 12 heures pour une CIM de $2 \mu\text{g/ml}$ et environ 30 % pour une CIM de $4 \mu\text{g/ml}$ (résultats de SmithKline Beecham).

Toutes les publications et références, y compris, mais 25 à titre non limitatif, les brevets et demandes de brevets, cités dans le présent mémoire sont cités dans leur intégralité à titre de référence dans le présent mémoire, comme s'il était indiqué spécifiquement et individuellement 30 que chaque publication et référence distincte est incorporée dans son intégralité à titre de référence au présent mémoire. Toute demande de brevet à laquelle la présente demande revendique la priorité est également citée 35 dans son intégralité à titre de référence dans le présent mémoire de la manière décrite ci-dessus pour les publications et références.

Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre explicatif, mais nullement limitatif, et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Formulation pharmaceutique à libération modifiée, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium en un rapport compris dans 5 l'intervalle de 2:1 à 20:1, la totalité du clavulanate de potassium et une première partie de l'amoxycilline étant formulées avec des excipients pharmaceutiquement acceptables permettant la libération immédiate du clavulanate de potassium et de la première partie de 10 l'amoxycilline, pour former une phase à libération immédiate, et elle comprend en outre une seconde partie d'amoxycilline formulée avec des excipients pharmaceutiquement acceptables permettant la libération lente de la seconde partie d'amoxycilline, pour former une 15 phase à libération lente.
2. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport de l'amoxycilline au clavulanate de potassium est compris dans l'intervalle de 14:1 à 16:1.
- 20 3. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le rapport de l'amoxycilline dans la phase à libération immédiate à l'amoxycilline dans la phase à libération lente est compris dans l'intervalle de 3:1 à 1:3.
- 25 4. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend une dose unitaire comprise dans l'intervalle de 700 à 1300 mg ou 1400 à 2600 mg d'amoxycilline et une quantité correspondante de clavulanate de potassium.
- 30 5. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la dose unitaire est égale à 1000, 875 ou 750 mg \pm 5 % d'amoxycilline et 62,5 mg \pm 5 % de clavulanate de potassium ; ou bien 2000, 1750 ou 1500 mg \pm 5 % 35 d'amoxycilline et 125 mg \pm 5 % de clavulanate de potassium ; en un rapport nominal d'environ 16:1, 14:1 ou

12:1, respectivement, en association avec des excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables.

6. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle 5 consiste en un comprimé qui comprend 1000 mg ± 5 % d'amoxycilline et 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, dans lequel la phase à libération immédiate comprend environ 563 mg ± 5 % d'amoxycilline et environ 62,5 mg ± 5 % de 10 clavulanate de potassium et la phase à libération lente comprend environ 438 mg ± 5 % d'amoxycilline.

7. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que 15 l'amoxycilline de la phase à libération lente consiste essentiellement en amoxycilline sodique cristallisée.

8. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle 20 consiste en un comprimé stratifié dans lequel la phase à libération immédiate et la phase à libération lente sont présentes sous forme de couches distinctes du comprimé stratifié.

9. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 8, caractérisée en ce que, dans le comprimé stratifié, la couche à libération lente comprend un excipient retardant 25 la libération qui est choisi parmi des polymères sensibles au pH ; un polymère retardant la libération qui présente un haut degré de gonflement au contact avec l'eau ou des milieux aqueux ; une matière polymère qui forme un gel au contact avec l'eau ou des milieux aqueux ; et une matière 30 polymère qui présente à la fois des caractéristiques de gonflement et de gélification au contact avec l'eau ou des milieux aqueux, ou bien un de leurs mélanges.

10. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 9, caractérisée en ce que, dans la comprimé 35 stratifié, le polymère gélifiable retardant la libération est choisi entre la méthylcellulose, la carboxy-

méthylcellulose, une hydroxypropylméthylcellulose de bas poids moléculaire, des polymères d'alcool vinylique de bas poids moléculaire, des polyoxyéthylène-glycols, de la polyvinylpyrrolidone non réticulée et la gomme xanthane.

5 11. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que, dans le comprimé stratifié, la couche à libération lente comprend 70 à 80 % d'amoxycilline, 1 à 25 % de gomme xanthane, 10 à 20 % de charges/adjuvants de compression, et
10 des quantités classiques de lubrifiants.

12. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 8, caractérisée en ce que, dans le comprimé stratifié, la phase à libération lente comprend de l'amoxycilline sodique, et la couche à libération lente
15 comprend un excipient retardant la libération qui consiste en un acide organique pharmaceutiquement acceptable présent en un rapport molaire compris dans l'intervalle de 100:1 à 1:10 (sel d'amoxycilline à l'acide organique).

13. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 12, caractérisée en ce que, dans le comprimé stratifié, l'acide pharmaceutiquement acceptable consiste en acide citrique présent en un rapport molaire compris dans l'intervalle d'environ 50:1 à 1:2.

14. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que le comprimé stratifié comprend en outre un polymère gélifiable retardant la libération, qui consiste en gomme xanthane.

15. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que le comprimé stratifié comprend 1000 mg ± 5 % d'amoxycilline et 62,5 mg ± 5 % de clavulanate de potassium et comprend, dans la couche à libération lente, environ 438 mg ± 5 % d'amoxycilline sodique cristallisée, environ 78 mg ± 10 % d'acide citrique et, facultativement, environ 2 % en poids de gomme xanthane.

16. Formulation pharmaceutique à libération modifiée suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la phase à libération immédiate est formée à partir de granules à libération immédiate comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium ou de granules à libération immédiate comprenant de l'amoxycilline et du clavulanate de potassium et, en outre, de granules à libération immédiate comprenant de l'amoxycilline, et la phase à libération lente est formée à partir de granules à libération lente comprenant de l'amoxycilline.

17. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle comprend $1000 \text{ mg} \pm 5\%$ d'amoxycilline et $62,5 \text{ mg} \pm 5\%$ de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1.

18. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce qu'elle consiste en :

(a) un sachet à dose unique comprenant 2000, 2250 ou 2500 mg $\pm 5\%$ d'amoxycilline et 125 mg $\pm 5\%$ de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 18:1 ou 20:1, respectivement, ou bien la moitié des quantités correspondantes ; ou

(b) un comprimé dispersable ou un comprimé à mâcher qui peut être effervescent et/ou à mâcher comprenant 2000, 2250 ou 2500 mg d'amoxycilline et 125 mg $\pm 5\%$ de clavulanate de potassium, en un rapport nominal d'environ 16:1, 18:1 ou 20:1, respectivement, ou bien la moitié des quantités correspondantes, en association avec une substance de base à mâcher et, si le comprimé est effervescent, un couple effervescent ; et

des excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables.

19. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle a des valeurs de AUC, C_{\max} et t_{\max} correspondant essentiellement à celles représentées sur la figure 4 (formulation VI ou VII).

Figure 1

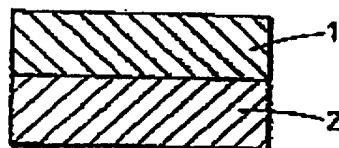


Fig. 1A

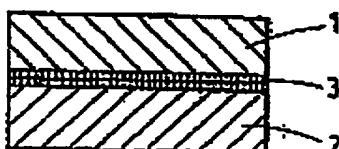


Fig. 1B

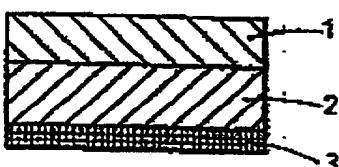


Fig. 1C

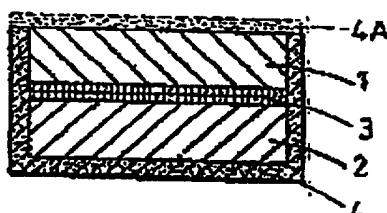


Fig. 1D

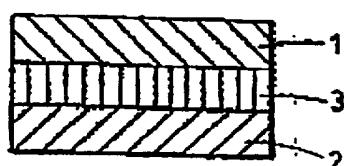


Fig. 1E

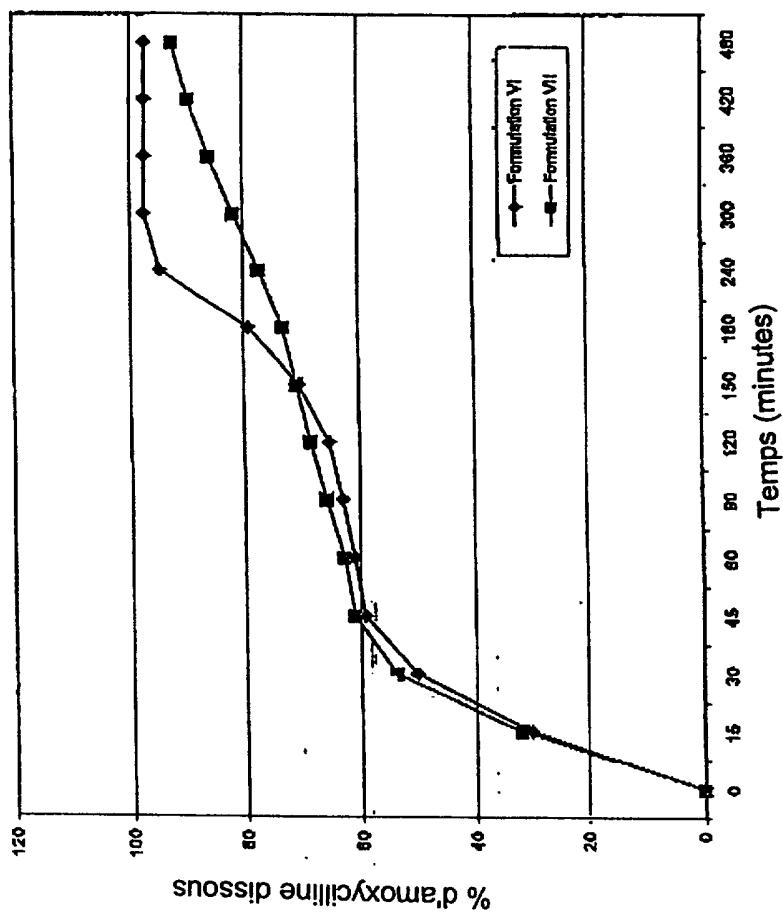


Figure 2 – Profil de dissolution des comprimés des exemples 1 et 2

Figure 3 – Profils plasmatiques moyens d'amoxycilline pour l'étude A

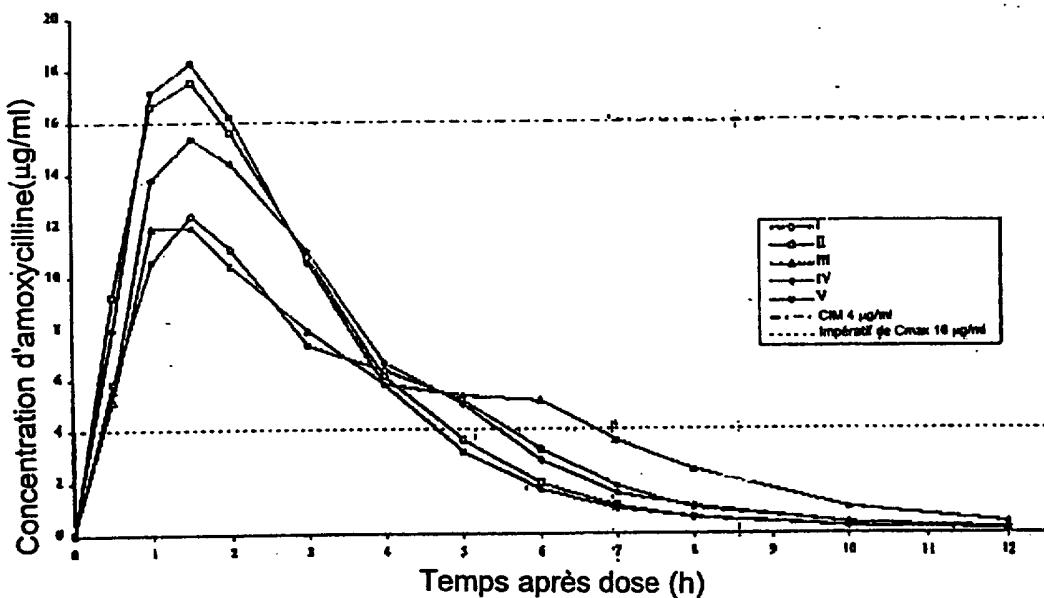


Figure 4 – Profils plasmatiques moyens d'amoxycilline pour l'étude B

