

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 20000863 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 20000863

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.04.2000

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.04.2000

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.10.2000

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 14.06.2019

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

13.04.1999 US 129074P 25.08.1999 US 150727P

15.10.1999 US 159813P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Beecham Pharmaceuticals (Pte) Limited, 38 Quality Road, Jurong Industrial Estate, Singapore 618809, SINGAPORE, (SG)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Storm, Kevin, Bristol, TN 37620, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Conley, Creighton, Bristol, TN 37620, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Roush, John, Bristol, TN 37620, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusi hoitomenetelmä

Nytt behandlingsförfarande

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Bakteeri-infektioita voidaan hoitaa käyttämällä ohjelmaa, jossa amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia annetaan suurina annoksina. Annos tarjotaan edullisesti kaksikerroksisena tablettina.

En bakterieinfektion kan skötas genom att använda ett program, där amoxicillin och kaliumklavulanat ges i stora doser. En dos ges fördelaktigt som en tvåskiktig tablett.

Uusi hoitomenetelmä

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää hoidon antamiseksi amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia käyttämällä sekä uusia formulaatioita, erityisesti tablettiformulaatioita, jotka soveltuvat käytettäväksi sellaisissa menetelmissä.

Amoksisilliini ja kaliumklavulanaatti ovat vastaavasti tunnettu β -laktamiantibiootti ja tunnettu β -laktamaasi-inhibiittori. SmithKline Beecham markkinoi tuotteita, jotka käsittävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, kauppanimellä Augmentin. Sellaiset tuotteet ovat erityisen tehokkaita yhteisöperäisten infektioiden hoidossa, erityisesti ylempien hengitysteiden infektioiden hoidossa aikuisilla ja välikorvantulehduksen hoidossa lapsilla.

Myytäviksi on hyväksytty monenlaisia, amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia sisältäviä tablettiformulaatioita, jotka sisältävät erilaisia määriä ja erilaisissa suhteissa amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, esimerkiksi tavantomaisia nieltäviä tabletteja, jotka sisältävät 250/125, 500/125, 500/62,5 ja 875/125 mg amoksisilliiniä/klavulaanihappoa (kaliumklavulanaatin muodossa). Sellaiset tabletit sisältävät amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa vastaavasti suhteessa 2:1, 4:1, 8:1 ja 7:1. 875/125 mg:n tabletti kehitettiin tablettiformulaation aikaansaamiseksi, joka voitaisiin antaa bid (kahdesti vuorokaudessa) -annostusohjelmaa noudatettaessa. Sitä markkinoidaan myös tid (kolmesti vuorokaudessa) -annostukseen, Italiassa ja Espanjassa. 500/62,5 mg:n tabletti kehitettiin niin ikään tablettiformulaation aikaansaamiseksi, joka voitaisiin antaa bid-annostusohjelmaa noudatettaessa, jolloin otettaisiin kaksi sellaista tablettia 12 tunnin välein mieluummin kuin yksi 1 000/125 mg:n tabletti. 1 000/125 mg:n kerta-annos on myös saatavissa, Ranskassa, mutta tabletin sijasta kerta-annospussina. Hyväksytyt hoito-ohjelmat tarjoavat tyypillisesti 125 mg:n kertaannoksen kaliumklavulanaattia.

Lisäksi julkaisu WO 97/09 042 (SmithKline Beecham) kuvaa tablettiformulaatioita, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia suhteessa 12:1 - 20:1, edullisesti suhteessa 4:1. Lisäksi annetaan ymmärtää, että edullinen annos 1 750/125 mg voidaan antaa kahtena tablettina, joista ensimmäinen sisältää 875/125 mg amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa ja toinen 875 mg amoksisilliiniä. Suhteen 14:1 mainitaan olevan käyttökelpoinen lääke-resistantin *S. pneumoniae* (DRSP) mahdollisesti aiheuttaman bakteeri-infektion empiirisessä hoidossa. Tämä hakemusjulkaisu kuvaa myös pediatria formulaatioita, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja klavulanaattia suhteessa 14:1 ja

jotka on tarkoitettu annettaviksi niin, että amoksisilliinin annostus on 90 mg/kg/vuorokausi. Tiedot viittaavat siihen, että sellainen annostus saattaa saada aikaan riittäviä antibioottipitoisuuksia DRSP:n hävittämiseksi perin pohjin amoksisilliinin +/- klavulaanihapon MIC-tasoilla $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ [Bottenfield *et al.*, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17 (1998) 963 - 8].

Julkaisu WO 94/16 696 (SmithKline Beecham) tuo yleisluontoisesti esille, että klavulaanihappo saattaa odottamatta lisätä amoksisilliinin tehoa mikro-organismeja vastaan, joiden resistenssimekanismi ei ole β -laktamaasi-välitteinen.

Markkinoilla olevat, amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia käsittävät tablettiformulaatit ovat tavanomaisia sikäli, että ne vapauttavat vaikuttavat ainesosat välittömästi, kun tabletti saavuttaa mahalaukun. On myös esiintynyt jonkin verran kiinnostusta sellaisten formulaatioiden kehittämiseen, joissa vapautusprofiilia on muunnettu, pitemmän ajan kulumisen annosten välillä mahdollistamiseksi; annokset annettaisiin esimerkiksi 12 tunnin välein (bid, q = 12 h) mieluummin kuin 8 tunnin välein (tid, q = 8 h).

Niinpä esimerkiksi julkaisu WO 95/20 946 (SmithKline Beecham) kuvaa kerrostabletteja, jotka käsittävät amoksisilliiniä ja mahdollisesti kaliumklavulanaattia ja joissa on ensimmäinen kerros, joka on välittömästi vapauttava kerros, ja toinen kerros, joka on hitaasti vapauttava kerros. Amoksisilliinin suhde klavulaanihappoon voi vaihdella laajimmillaan arvosta 30:1 arvoon 1:1 edullisen alueen ollessa 8:1 - 1:1. Amoksisilliinin on tarkoituksenmukaista olla amoksisilliinitrihydraatin muodossa. Sellaisista kaksikerroksisista tableteista annetut esimerkit sisältävät välittömästi vapauttavassa kerroksessa amoksisilliinitrihydraattia ja hitaasti vapauttavassa kerroksessa amoksisilliiniä ja klavulanaattia. Monikerroksisia tabletteja kuvataan yleisemmin julkaisussa WO 94/06 416 (Jagotec AG). Toisia kaksikerroksisia tabletteja, jotka sisältävät klavulaanihappoa ja amoksisilliiniä, kuvataan julkaisussa WO 98/05 305 (Quadrant Holdings Ltd.). Sellaisissa tableteissa ensimmäinen kerros sisältää amoksisilliiniä ja toinen kerros sisältää klavulanaattia ja trehaloositäyteainetta klavulanaattiainesosan stabiloimiseksi.

Lisäksi julkaisu WO 95/28 148 (SmithKline Beecham) kuvaa amoksisilliini-kaliumklavulanaattitablettiformulaatioita, joissa on amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia sisältävä ydin, joka on päällystetty vapautumista hidastavalla aineella ja ympäröity ulommalla vaippakerroksella, joka koostuu amoksisilliinistä ja kaliumklavulanaatista. Vapautumista hidastava päällyste on entee-

rinen päällyste, niin että ulkovaipan sisältö vapautuu välittömästi, mitä seuraa toinen vaihe ytimeä, jota vaihetta viivästetään siihen saakka, kun ydin saavuttaa suolen. Lisäksi julkaisu WO 96/04 908 (SmithKline Beecham) kuvaa amoksisilliini-kaliumklavulanaattitablettiformulaatioita, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia matriisissa välitöntä vapautusta varten ja rakeita, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, viivästetysti vapauttavassa muodossa. Sellaiset rakeet varustetaan enterisellä päällysteellä, niin että vapautuminen viivästyy, kunnes rakeet saavuttavat suolen. Julkaisu WO 96/04 908 (SmithKline Beecham) kuvaa amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia viivästetysti tai hidastetusti vapauttavia formulaatioita, jotka muodostetaan rakeista, joissa on amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia sisältävä ydin, jota ympäröi amoksisilliiniä sisältävä kerros. Julkaisu WO 94/27 557 (SmithKline Beecham) kuvaa kontrolloidusti vapauttavia, amoksisilliiniä ja klavulaaninappoa käsittäviä formulaatioita, joita valmistetaan käyttämällä hydrofobista vahamaista materiaalia, joka sitten saatetaan alttiiksi lämpöinfuusiolle.

Kontrolloidusti vapauttavia formulaatioita, jotka sisältävät amoksisilliiniä, ovat kuvanneet useat ryhmät. Arancibia *et al.* [Int. J. of Clin. Pharm., Ther. and Tox. 25 (1987) 97 - 100] kuvaavat 500 mg amoksisilliiniä sisältävän, kontrolloidusti vapauttavan formulaation farmakokineettisiä ominaisuuksia ja biologista hyötyosuutta. Mitään tarkempia yksityiskohtia formulaatiosta ei anneta. Formulaatio suunniteltiin kuitenkin vapauttamaan 21 - 35 % ensimmäisten 60 minuutin aikana, 51 - 66 % 4 tunnissa, 70 - 80 % 6 tunnissa, 81 - 90 % 8 tunnissa ja yli 94 % 12 tunnissa. He havaitsivat kuitenkin vain pientä, jos minkäänlaista, korrelaatiota *in vitro* -liukenemisnopeuden ja kehossa ilmenevän farmakokineettisen käyttäytymisen välillä. Hilton *et al.* [International Journal of Pharmaceutics 86 (1992) 79 - 88] ovat kuvanneet vaihtoehtoista kontrolloidusti vapauttavaa tablettia, joka käsittää hydrofobisen polymeerimatriisin ja kaasunvapautussysteemin intragastrisen kelluvuuden aikaansaamiseksi viipymisajan mahalaukussa lisäämiseksi. Tämä ei tuonut esille mitään etua tavanomaiseen kapseliformulaatioon verrattuna, ja biologinen hyötyosuus pieni. Sitä vastoin Hilton *et al.* [Journal of Pharmaceutical Sciences 82 (1993) 737 - 743] ovat kuvanneet kontrolloidusti vapauttavaa 750 mg:n tablettia, joka sisältää enteristä polymeeria hydroksipropyylimetyyliselluloosa-asetatisukinaatti. Tämä ei kuitenkaan tuonut esille mitään etua tavanomaiseen kapseliin verrattuna. Erityisesti biologinen hyötyosuus pieneni 64,6 % verrattuna samaan annokseen kapselissa annettuna. Aivan hiljattain Hoffman *et al.* [Journal

of Controlled Release 54 (1998) 29 - 37 ja WO 98/22 091] ovat kuvanneet tablettia, joka sisältää 500 mg amoksisilliiniä matriisissa, joka käsittää hydrok-sipropyylimetyyliselluloosaa, ja joka on suunniteltu vapauttamaan 50 % sisäl-löstään ensimmäisten kolmen tunnin aikana ja saattamaan lääkkeenvapau-
 5 tusprosessi päätökseen 8 tunnissa. Sen ajan, jonka pitoisuus on MIC:n ylä-
 puolella, havaittiin pidentyneen oleellisesti kapseliformulaatioon verrattuna
 mutta ei riittävästi 12 tunnin annosväliä ajatellen. Pohdinta tapahtuu teoreetti-
 sen MIC:n 0,2 µg/ml ympärillä.

Osa haasteesta, joka liittyy sellaisten amoksisilliiniformulaatioiden
 10 aikaansaantiin, joissa lääkeaineen vapautumista on muunneltu tehokkaasti (ja
 valmis selitys jo referoitujen tutkimusten epäsuotuisaan lopputulokseen), on
 suhteellisen kapea ikkuna lääkeaineen imeytymiseen ohutsuolessa ja lääkeai-
 neen suhteellisen lyhyt puoliintumisaika. Lisäksi amoksisilliinin nopea elimi-
 naatio (erittymispuoliintumisaika on 1,3 tuntia) tekee vaikeaksi pitää yllä see-
 15 rumitasoja, koska poistuminen kehosta on hyvin nopeaa.

Olemassa olevissa, amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia käsittävis-
 sä tablettiformulaatioissa amoksisilliini on läsnä amoksisilliinitrihydraatin muo-
 dossa, koska tämän muodon käyttö antaa tulokseksi tabletteja, joilla on suu-
 rempi varastoinninkestävyys kuin tableteilla, joissa amoksisilliini on läsnä nat-
 20 riumamoksisilliininä (ks. GB 2 005 538, Beecham Group Ltd.). Natriumamoksi-
 silliiniä käytetään kuitenkin amoksisilliiniainesosana olemassa olevissa, amok-
 sisilliiniä ja kaliumklavulanaattia käsittävissä formulaatioissa, jotka on tarkoi-
 tettu annettaviksi laskimonsisäisesti. Natriumamoksisilliinin muoto on suihku-
 kuivattu muoto. Julkaisu EP 0 131 147-A1 (Beecham Group plc) kuvaa lisäk-
 25 si yhtä natriumamoksisilliinin muotoa, ns. "kiteistä natriumamoksisilliiniä".
 Erästä toista menetelmää amoksisilliinin suolojen, mukaan luettuna natrium-
 amoksisilliini, valmistamiseksi kuvataan julkaisussa WO 99/62 910 (SmithKline
 Beecham). Natriumamoksisilliini on suhteellisen hyvin veteen liukeneva verrat-
 tuna amoksisilliinitrihydraattiin.

30 Formulaatioita, jotka sisältävät klavulaanihappoa ja farmaseutti-
 sesti hyväksyttävää orgaanista happoa tai sen suolamaista johdannaista, esi-
 merkiksi kalsiumsitraattia, on kuvattu julkaisussa WO 96/07 408 (SmithKline
 Beecham). Väitetään, että kalsiumsitraatin läsnäolo sellaisissa formulaatioissa
 auttaisi ehkäisemään gastrointestinaalista intoleranssia, joka liittyy klavula-
 35 naattia sisältävien tuotteiden antamiseen suun kautta.

Lisäksi US-patenttijulkaisu 5 051 262 (Elan Corp.) kuvaa orgaanisen hapon sisällyttämistä muunnetulla tavalla vapauttavaan formulaatioon sellaisen mikroympäristön aikaansaamiseksi, jossa paikallisesti muunnettu pH auttaa suojaamaan aktiivista ainesosaa hajoamiselta.

5 Erittäin merkityksellinen on patogeenisten organismien, kuten hengitystieinfektioissa tavattavien organismien, lisääntyvä resistenssi infektiolääkeille, kuten amoksisilliinille/kaliumklavulanaatille, erityisesti lääkeresistentti *S. pneumoniae*. *S. pneumoniae*en lisääntynyttä resistenssiä penisilliinille (muunneiden penisilliiniä sitovien proteiinien johdosta) on kehityksessä ympäri maailmaa ja se vaikuttaa kliinisiin tuloksiin [ks. esimerkiksi P. C. Applebaum, Ped. Inf. Dis. J. 15 (1996), nro 10, 932 - 9]. Näistä penisilliinille resistenteistä *S. pneumoniae* (PRSP) -kannoista on käytetty myös termiä "DRSP", koska niillä on usein pienentynyt herkkyys paitsi penisilliinille myös laajemmalle joukolle mikrobilääkkeistä, mukaan luettuina makrolidit, atsalidit, beeta-laktaamit, sulfonamidit ja tetrasykliinit. Amoksisilliini (klavulanaatin kera tai ilman sitä) on eräiden uudempien kinolonien ohella säilynyt tehokkaimpien suun kautta annettavien lääkeaineiden joukossa eristettyjä, yhä resistentimpiä *S. pneumoniae* -kantoja vastaan, sekä näiden yhdisteiden MIC-tasojen että farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella. Resistenssiasteet (ja MIC:t) ovat kuitenkin jat-

10 kaneet nousuaan. *S. pneumoniae*en penisilliiniresistenssiä voidaan arvioida National Committee for Clinical Laboratory Standardsin (NCCLS) kehittämien kriteerien mukaisesti seuraavalla tavalla: Herkillä kannoilla MIC:t ovat korkeintaan 0,06 µg/ml, keskitasoa oleva resistenssi määritellään MIC:ksi, joka on alueella 0,12 - 1,0 µg/ml, kun taas penisilliiniresistenssi määritellään MIC:ksi, joka on vähintään 2 µg/ml. Lisäksi on havaittu, että noin 10 %:lla pneumoko-

15 keista amoksisilliini-MIC on nyt 2 µg/ml.

On siis olemassa tarve saada aikaan uusia amoksisilliini-klavulanaattiformulaatioita, joissa tunnettuun turvallisuusprofiiliin ja leveään spektriin yhdistyy parantunut aktiivisuus DRSP:tä vastaan, mukaan luettuna PRSP,

20 korkeammilla MIC-tasoilla sellaisten hengitystieinfektioiden empiirisessä hoidossa, joissa *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* ovat todennäköisiä taudinaiheuttajia.

Mitä tulee β-laktaameihin, mukaan luettuna amoksisilliini, ajan pienimmän inhibitorisen pitoisuuden yläpuolella ($T > MIC$) tunnustetaan olevan se farmakodynaaminen parametri, joka on läheisimmin yhteydessä tehoon. Mo-

35 nien eri β-laktaamien tapauksessa bakteriologinen parannusaste 85 - 100 %

saavutetaan, kun pitoisuudet seerumissa ylittävät MIC:n pitemmän ajan kuin noin 40 % annosten välistä [Craig ja Andes, Ped. Inf. Dis. J. 15 (1996) 255 - 259]. Annosvälin ollessa 12 tuntia tämä on noin 4,8 tuntia.

Toinen parametri, joka saattaa olla tärkeä, on plasmassa saavutettavan maksimipitoisuuden ($C_{\max}$) suhde MIC-arvoon, koska tämä saattaa olla yhteydessä mahdollisuuteen valikoitua resistenssin suhteen. Liian pieni suhde saattaa edistää resistenttien kantojen kehittymistä. Edullisesti plasma- $C_{\max}$ -arvo on reilusti yli MIC-arvon, esimerkiksi vähintään kaksi kertaa, edullisemmin vähintään kolme kertaa, edullisimmin vähintään neljä kertaa, MIC-arvo.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin olemassa olevaa Augmentin 875/125 mg -tablettia, havaittiin, että 12 tunnin välein annettaessa aika MIC:n yläpuolella oli noin 40 % MIC:n ollessa 2 µg/ml mutta vain noin 30 % MIC:n ollessa 4 µg/ml. Olemassa olevalla Augmentin 875/125 mg -tabletille $C_{\max}$ -arvo on $11,6 \pm 2,8$ µg/ml (Physicians Desk Reference, 52. painos, Medical Economics Co. 1998, 2802).

Edellä esitettyjen pohdintojen perusteella on olemassa jatkuva tarve saada aikaan sellaisia uusia annostusohjelmia amoksisilliinille/klavulanaatille, jotka antavat tulokseksi optimoituja farmakokineettisiä profiileja amoksisilliinille vaarantamatta samalla klavulanaatin biologista hyötyosuutta, niin että hoito, erityisesti resistentimpiä bakteereita vastaan, on maksimoitua, samalla kun minimoidaan (lisä)resistenssin kehittyminen. Nyt on havaittu, että sellainen voidaan saavuttaa käyttämällä suurempia annoksia amoksisilliiniä kuin aikaisemmin on pidetty mahdollisina.

Sen mukaisesti esillä oleva keksintö tarjoaa ensinnäkin menetelmän bakteeri-infektioiden hoitamiseksi ihmisissä, joka menetelmä käsittää sellaisen terapeuttisesti vaikuttavan määrän amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia antamisen ihmiselle suun kautta, että amoksisilliinin määrä on 1 900 - 2 600 mg, edullisesti 1 950 - 2 550 mg, ja kaliumklavulanaatin määrä on sellainen, että amoksisilliinin massasuhde klavulanaattiin on 2:1 - 20:1, edullisesti 7:1 - 20:1, edullisemmin 14:1 - 20:1, noin 12 tunnin välein.

Annostusohjelma antaa edullisesti amoksisilliinin keskipitoisuudeksi plasmassa 4 µg/ml vähintään 4,4 tunnin, edullisesti vähintään 4,6 tunnin, edullisemmin vähintään 4,8 tunnin ja edullisimmin noin 6 tunnin tai vielä pitemmäksi ajaksi.

Edullisemmin annostusohjelma antaa amoksisilliinin keskipitoisuudeksi plasmassa 8 µg/ml vähintään 4,4 tunnin, edullisemmin vähintään 4,6 tunnin ja edullisimmin vähintään 4,8 tunnin ajaksi.

Annostusohjelma antaa edullisesti amoksisilliinin keskimääräiseksi
5 maksimipitoisuudeksi plasmassa ($C_{\max}$) vähintään 8 µg/ml, edullisesti vähintään 12 µg/ml, vielä edullisemmin vähintään 14 µg/ml, edullisimmin vähintään 16 µg/ml.

Amoksisilliinin keskipitoisuus plasmassa ja amoksisilliinin keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa mitataan kevyen aterian alussa tapahtu-
10 van amoksisilliiniä sisältävän formulaation perorallisen antamisen jälkeen.

Toisaalta esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän bakteeri-infektioiden hoitamiseksi ihmisissä, joka menetelmä käsittää sellaisen terapeuttisesti vaikuttavan määrän amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia antamisen ihmiselle, että amoksisilliinin määrä on 1 400 - 1 900 mg, edullisesti 1 500 -
15 1 900 mg, ja kaliumklavulanaatin määrä on sellainen, että amoksisilliinin masasuhde klavulanaattiin on 2:1 - 14:1, edullisesti 7:1 - 14:1, edullisemmin 12:1 - 14:1, noin 12 tunnin välein, niin että annostusohjelma antaa edullisesti amoksisilliinin keskipitoisuudeksi plasmassa 4 µg/ml vähintään 4,4 tunnin, edullisesti vähintään 4,6 tunnin, edullisemmin vähintään 4,8 tunnin ja edullisimmin
20 noin 6 tunnin tai vielä pitemmäksi ajaksi, vielä edullisemmin amoksisilliinin keskipitoisuudeksi plasmassa 8 µg/ml vähintään 4,4 tunnin, edullisemmin vähintään 4,6 tunnin ja edullisimmin vähintään 4,8 tunnin ajaksi ja amoksisilliinin keskimääräiseksi maksimipitoisuudeksi plasmassa ($C_{\max}$) vähintään 8 µg/ml, edullisesti vähintään 12 µg/ml, vielä edullisemmin vähintään 14 µg/ml, edullisimmin vähintään 16 µg/ml.
25

Esillä olevalle keksinnölle vastaanottavaisia bakteeri-infektioita ovat infektiot, joita aiheuttavat organismit *S. pneumoniae* [mukaan luettuna lääke-
resistentti *S. pneumoniae* (DRSP), esimerkiksi penisilliinille resistentti *S. pneumoniae* (PRSP)] ja/tai β-laktamaasia tuottavat respiratoriset patogeenit, aivan
30 erityisesti *H. influenzae* ja *M. catarrhalis*, kuten hengitystieinfektiot, joihin kuuluvat yhteisöperäinen pneumonia (CAP), kroonisen bronkiitin äkilliset pahenemiset (AECB) ja bakteerin aiheuttama akuutti sinuiitti (ABS), joissa parantuneen farmakokineettisen profiilin kautta saavutettavissa olevat korkeammat
35 katkaisupisteet ovat erityisen edullisia olemassa oleviin antibakteerisiin aineisiin verrattuna. Suurimman osan poliklinikkapotilaiden hengitystieinfektioista aiheuttavat joko *S. pneumoniae* ja/tai β-laktamaasia tuottavat bakteerit ja niitä

hoidetaan empiirisesti, joten on olemassa jatkuva sellaisen hoitomenetelmän
tarve, esimerkiksi esillä olevan keksinnön tarve, joka tarjoaa kaikki sellaiset
patogeenit kattavan vaikutusspektrin. Hoidon kesto on yleensä 7 - 14 vuoro-
kautta, tyypillisesti 7 vuorokautta sellaisten hoidonaiheiden kuin kroonisen
5 bronkiitin äkilliset pahenemiset tapauksessa mutta 10 vuorokautta bakteerin
aiheuttaman akuutin sinuiitin tapauksessa. Annostusohjeet on tarkoitettu tyy-
pillisesti pikemminkin aikuis- kuin lapsipotilaita varten.

Termiä "amoksisilliini" käytetään yleisesti tarkoittamaan amoksisilliiniä tai sen emässuolaa, erityisesti amoksisilliinitrihydraattia ja (kiteytettyä) natriumamoksisilliiniä, mitenkään erottelematta ja ellei toisin ole mainittu.

Ellei toisin ole mainittu, amoksisilliinin ja (kalium)klavulanaatin määrät tarkoittavat ekvivalenttisia vastaavien vapaiden happojen määriä. Lisäksi on huomattava, että käytännössä formulaatioon sisällytettäviä amoksisilliini- ja klavulanaattimääriä säädetään edelleen, tavanomaisen käytännön mukaisesti,
15 amoksisilliinin ja klavulanaatin voimakkuuden ottamiseksi huomioon.

Ensimmäisessä suoritusmuodossa amoksisilliiniannos 1 900 - 2 600 mg ja sitä vastaava määrä kaliumklavulanaattia voidaan vapauttaa välittömästi vapauttavasta formulaatiosta. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän bakteeri-infektioiden hoitamiseksi ihmisissä, joka menetelmä käsittää sellaisen terapeuttisesti vaikuttavan määrän amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia antamisen ihmiselle, että amoksisilliinin määrä on 1 900 - 2 600 mg, edullisesti 1 950 - 2 550 mg, ja kaliumklavulanaatin määrä on sellainen, että amoksisilliinin massasuhte klavulanaattiin on 2:1 - 20:1, edullisesti 7:1 - 20:1, edullisemmin 14:1 - 20:1, noin 12 tunnin välein,
25 jolloin annos vapautetaan välittömästi vapauttavasta formulaatiosta.

Tässä käytettynä ilmaisu "välittömästi vapauttava" tarkoittaa suurimman osan vaikuttava-ainesisällöstä vapauttamista suhteellisen lyhyen ajan kuluessa, esimerkiksi 1 tunnin kuluessa, edullisesti 30 minuutin kuluessa, suun kautta nauttimisesta. Esimerkkejä sellaisista välittömästi vapauttavista formulaatioista ovat tavanomaiset nieltävät tabletit, dispergoitavissa olevat tabletit, purutabletit, kerta-annospussit ja kapselit.

Tyypillisiä annostuksia ovat 2 000/125, 2 250/125 ja 2 500/125 mg amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, vastaavasti. Yksi edullinen annostus on 2 000/125 mg amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia.

Välittömästi vapauttavassa formulaatiossa oleva annos voidaan tarjota yhtenä tablettina, esimerkiksi dispergoitavissa olevana tablettina, puru-

tablettina, joka voi olla myös poreileva tai dispergoitavissa, kerta-annoskapselina tai kerta-annospussina, joka sisältää esimerkiksi 2 000, 2 250 tai 2 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia. Vaihtoehtoisesti annos voi koostua useasta pienemmästä tabletista tai kapselista, esimerkiksi kahdesta, kolmesta tai neljästä, joista jotkut voivat olla samoja ja jotkut voivat sisältää pelkästään amoksisilliiniä eikä lainkaan kaliumklavulanaattia. Tyypillisiä sellaisia pienempiä tabletteja ovat nieltävät tabletit, dispergoitavissa olevat ja purutabletit, jotka voivat olla myös poreilevia ja/tai dispergoitavissa. Siten esimerkiksi annos 2 000 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia voidaan saada aikaan yhdistämällä kolme tablettia, jotka kukin sisältävät 500 mg amoksisilliiniä, ja yksi tabletti, joka sisältää 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia. Vaihtoehtoisesti sellainen annos voidaan saada aikaan kahdella tabletilla, jotka kumpikin sisältävät 1 000/62,5 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia. Lisäksi annos 2 250 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia voidaan saada aikaan yhdistämällä neljä tablettia, jotka sisältävät 500 mg amoksisilliiniä, ja yksi tabletti, joka sisältää 250 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia, tai kaksi tablettia, jotka sisältävät 875 mg amoksisilliiniä, ja yksi tabletti, joka sisältää 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia. Lisäksi annos 2 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia voidaan saada aikaan yhdistämällä neljä tablettia, jotka sisältävät 500 mg amoksisilliiniä, ja yksi tabletti, joka sisältää 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia. Tabletteja, jotka sisältävät 500 ja 875 mg amoksisilliiniä ja 250/125, 500/125 ja 875/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, on jo kaupan.

On huomattava, että välittömästi vapauttavat tabletit, jotka sisältävät 1 000/62,5 mg, ovat uusia. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi välittömästi vapauttavan farmaseuttisen tabletiformulaation, joka sisältää $1\,000\text{ mg} \pm 5\%$ amoksisilliiniä ja $62,5\text{ mg} \pm 5\%$ kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyte- tai kantaja-aineiden kanssa. Välittömästi vapauttavia tabletteja, jotka sisältävät 1 000/62,5 mg, voidaan valmistaa helposti muokkaamalla koostumuksia, jotka on esitetty aikaisemmin 875/125 ja 1 000/125 mg:n tabletteja varten (ks. esimerkiksi WO 95/28 927 ja WO 98/35 672, SmithKline Beecham).

On myös huomattava, että välittömästi vapauttavat kerta-annospussit, jotka sisältävät 2 000/125 mg, 2 250/125 mg tai 2 500/125 mg tai vastaavia

puolikkaita määriä näistä, ovat uusia. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi välittömästi vapauttavan lääkeformulaation kerta-annospussin muodossa, joka sisältää 2 000, 2 250 tai 2 500 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 125 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 18:1 tai 20:1, vastaavassa järjestyksessä, tai vastaavia puolikkaita määriä näistä yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyte- tai kantaja-aineiden kanssa. Sellaisia pusseja voidaan valmistaa helposti muokkaamalla koostumuksia, jotka on esitetty aikaisemmin 875/125 ja 1 000/125 mg:n pusseja varten (ks. esimerkiksi WO 92/19 277 ja WO 98/35 672, SmithKline Beecham).

On lisäksi huomattava, että välittömästi vapauttavat purutabletit, jotka sisältävät 2 000, 2 250 tai 2 500/125 mg, ovat uusia. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi välittömästi vapauttavan lääkeformulaation pureskeltavan, mahdollisesti poreilevan, tabletin muodossa, joka sisältää 2 000, 2 250 tai 2 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 18:1 tai 20:1, vastaavassa järjestyksessä, tai vastaavia puolikkaita määriä näistä yhdistettyinä pureskeltavan pohjan ja, mikäli tabletti on poreileva, poreilevan parin sekä muiden farmaseuttisesti hyväksyttävien täyte- tai kantaja-aineiden kanssa. Sellaisia purutabletteja voidaan valmistaa helposti muokkaamalla koostumuksia, jotka on esitetty aikaisemmin amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia sisältäviä purutabletteja varten (ks. esimerkiksi EP-A 0 396 335, Beecham Group, ja WO 98/35 672, SmithKline Beecham).

Toisessa suoritusmuodossa 1 900 - 2 600 mg:n annos amoksisilliiniä ja sitä vastaava määrä kaliumklavulanaattia voidaan vapauttaa muunnetulla tavalla vapauttavasta formulaatiosta. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän bakteeri-infektioiden hoitamiseksi ihmisissä, joka menetelmä käsittää sellaisen terapeuttisesti vaikuttavan määrän amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia antamisen ihmiselle, että amoksisilliinin määrä on 1 900 - 2 600 mg, edullisesti 1 950 - 2 550 mg, ja kaliumklavulanaattia on läsnä sellainen määrä, että amoksisilliinin massasuhte kaliumklavulanaattiin on 2:1 - 20:1, edullisesti 7:1 - 20:1, edullisemmin 14:1 - 20:1, noin 12 tunnin välein, jolloin annos vapautetaan muunnetulla tavalla vapauttavasta formulaatiosta.

Kolmannessa suoritusmuodossa 1 400 - 1 900 mg:n annos amoksisilliiniä ja sitä vastaava määrä klavulanaattia voidaan vapauttaa muunnetulla

tavalla vapauttavasta formulaatiosta. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän bakteeri-infektioiden hoitamiseksi ihmisissä, joka menetelmä käsittää sellaisen terapeuttisesti vaikuttavan määrän amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia antamisen ihmiselle, että amoksisilliinin määrä on 1 400 - 1 900 mg, edullisesti 1 500 - 1 900 mg, ja kaliumklavulanaattia on läsnä sellainen määrä, että amoksisilliinin massasuhte kaliumklavulanaattiin on 2:1 - 14:1, edullisesti 7:1 - 14:1, edullisemmin 12:1 - 14:1, noin 12 tunnin välein, jolloin annos vapautetaan muunnetulla tavalla vapauttavasta formulaatiosta.

- 10 Tässä käytettynä ilmaisu "muunnetulla tavalla vapauttava" viittaa lääkeaineen vapautumiseen lääkeformulaatiosta, josta vapautuminen tapahtuu hitaammin kuin välittömästi vapauttavasta formulaatiosta, kuten tavanomaisesta nieltävästä tabletista tai kapselista, ja joka voi sisältää välittömästi vapauttavan faasin ja hitaasti vapauttavan faasin. Muunnetulla tavalla vapauttavat formulaatit ovat ennestään tunnettuja; ks. esimerkiksi Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. painos, Mack Publishing Co., Pennsylvania, USA 1995.

- Esillä olevan keksinnön mukaiset, muunnetulla tavalla vapauttavat formulaatit formuloidaan edullisesti sellaisiksi, että amoksisilliinin vapautumisen saadaan aikaan pääasiassa mahalaaukussa ja ohutsuolessa, niin että maksimoidaan imeytyminen spesifisen amoksisilliiniabsorptiokohdan kautta ohutsuolessa. Amoksisilliinin vapautumisprofiili koostuu edullisesti välittömästi vapautuvan komponentin osuudesta, jota sitten täydennetään ja jonka vaikutusta pidetään jatkuvalla hitaasti vapautuvan komponentin osuudella. Kaliumklavulanaatti vapautuu edullisesti jokseenkin välittömästi formulaatiosta, kun formulaatio saavuttaa mahalaaukun ja imeytyy siitä, millä minimoidaan pitkittyneestä altistuksesta mahalaaukun olosuhteille aiheutuva hajoamisen vaara. Sellaiset formulaatit formuloidaan edullisesti sellaisiksi, että amoksisilliinin ja kaliumklavulanaatin vapautuminen tapahtuu valtaosin 3 tunnin kuluessa formulaation nauttimisesta.

Annos tarjoaa tyypillisesti 125 mg kaliumklavulanaattia, joka määrä on hyväksytty olemassa olevissa ohjelmissa, joissa annetaan pienempi määrä amoksisilliiniä.

- Tyypilliset muunnetulla tavalla vapauttavat annokset sisältävät 35 1 500/125, 1 750/125 ja 2 000/125 mg amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia,

vastaavasti. Yksi edullinen annostus on 2 000/125 mg amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia.

Muunnetulla tavalla vapauttavassa formulaatiossa oleva annos voidaan tarjota kätevästi useana nieltävänä tablettina tai kapselina, esimerkiksi
 5 kahtena, kolmena tai neljänä, joista jotkut voivat olla samoja ja jotkut voivat sisältää pelkästään amoksisilliiniä eikä lainkaan kaliumklavulanaattia. Siten esimerkiksi annos 2 000 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia voidaan saada aikaan kahdella tabletilla, jotka kumpikin sisältävät 1 000/62,5 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, yhdellä tabletilla, joka sisältää 1 000 mg
 10 amoksisilliiniä, ja yhdellä tabletilla, joka sisältää 1 000/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, kahdella tabletilla, jotka kumpikin sisältävät 500 mg amoksisilliiniä, ja yhdellä tabletilla, joka sisältää 1 000/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, tai neljällä tabletilla, jotka kukin sisältävät 500/32,25 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia. Lisäksi annos 1 750 mg amoksisilliiniä ja
 15 125 mg kaliumklavulanaattia voidaan saada aikaan kahdella tabletilla, jotka kumpikin sisältävät 875/62,5 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, tai yhdellä tabletilla, joka sisältää 875 mg amoksisilliiniä, ja yhdellä tabletilla, joka sisältää 875/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia. Yksi edullinen tabletti sisältää 1 000/62,5 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia.

20 Muunnetulla tavalla vapauttavassa formulaatiossa oleva annos voidaan tarjota myös yhtenä ainoana tablettina. Käytettävien lääkeainemäärien vuoksi tämä olisi edullisesti muu kuin nieltävä tabletti, esimerkiksi dispergoitavissa oleva tabletti tai purutabletti, joka voi olla myös poreileva ja/tai dispergoitavissa. Yksi yksikköannos voidaan kätevästi tarjota myös kerta-annospussina. On huomattava, että annos voidaan tarjota useana ei-nieltävänä tabletti-
 25 na tai pussina, esimerkkeinä 2 x 1 000/62,5 mg tai 4 x 500/32,25 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia.

Muunnetulla tavalla vapauttavassa formulaatiossa edullisesti kaikki kaliumklavulanaatti tarjotaan välittömästi vapauttavassa faasissa, kun taas
 30 amoksisilliiniä tarjotaan sekä välittömästi vapauttavassa että hitaasti vapauttavassa faasissa.

Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi muunnetulla tavalla vapauttavan lääkeformulaation, joka sisältää amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia suhteessa 2:1 - 20:1, edullisesti 7:1 -
 35 20:1, edullisemmin 12:1 - 20:1, edullisimmin 14:1 - 16:1, ja jossa kaikki kaliumklavulanaatti ja ensimmäinen osa amoksisilliinistä on formuloitu käyttä-

mällä farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita, jotka mahdollistavat ka-
liumklavulanaatin ja ensimmäisen osan amoksisilliinistä välittömän vapautumi-
sen, välittömästi vapauttavan faasin muodostamiseksi ja jossa lisäksi toinen
osa amoksisilliinistä on formuloitu käyttämällä farmaseuttisesti hyväksyttäviä
5 täyteaineita, jotka mahdollistavat toisen osan amoksisilliinistä hitaan vapautu-
misen, hitaasti vapauttavan faasin muodostamiseksi.

Tässä käytettynä ilmaisu "hitaasti vapauttava" tarkoittaa vaikuttava-
ainesisällön (tässä tapauksessa amoksisilliinin) vähittäistä mutta jatkuvaa tai
pitkitettyä vapautusta suhteellisen pitkän ajan kuluessa suun kautta nauttimi-
10 sen jälkeen, joka vapautus alkaa, kun formulaatio saavuttaa mahalaukun ja
alkaa hajota/liueta. Vapautuminen jatkuu tietyn ajan ja voi jatkua aina siihen
saakka, kun formulaatio saavuttaa suolen, ja sen jälkeenkin. Tämä voidaan
erottaa selvästi ilmaisusta "viivästetysti vapauttava", jossa tapauksessa vai-
kuttavan ainesosan vapautuminen ei ala välittömästi formulaation saavutettua
15 mahalaukun, vaan sitä on viivästetty, esimerkiksi siihen saakka, kun formulaa-
tio saavuttaa suolen, kun nousevaa pH:ta käytetään laukaisemaan vaikuttavan
ainesosan vapautuminen formulaatiosta.

Muunnetulla tavalla vapauttavalla formulaatiolla on edullisesti sellai-
nen *in vitro* -liukenemisprofiili, jossa 45 - 65 %, edullisesti 45 - 55 %, amoksi-
20 sillinisisällöstä liukenee 30 minuutissa; edelleen 50 - 75 %, edullisesti 55 -
65 %, amoksisilliinisisällöstä liukenee 60 minuutissa; edelleen 55 - 85 %, edul-
lisesti 60 - 70 %, amoksisilliinisisällöstä liukenee 120 minuutissa; edelleen 70 -
95 %, edullisesti 75 - 85 %, amoksisilliinisisällöstä liukenee 180 minuutissa; ja
edelleen 70 - 100 %, edullisesti 75 - 100 %, amoksisilliinisisällöstä liukenee
25 240 minuutissa. Vertailun vuoksi todettakoon, että tavanomainen välittömästi
vapauttava amoksisilliinitabletti liukenee suurin piirtein täydellisesti 30 minu-
utissa. Liukenemisprofiili voidaan mitata tavanomaisella liuotustestillä, esimer-
kiksi lähteessä USP 23, 1995 esitetyllä testillä <711> Dissolution Test, Appa-
ratus 2, lämpötilassa $37,0 \pm 0,5$ °C käyttämällä deionisoitua vettä (900 ml) ja
30 sekoittimen nopeutta 75 kierrosta/minuutti.

Muunnetulla tavalla vapauttavalla formulaatiolla on *in vivo* kaksivai-
heinen profiili amoksisilliinin suhteen, ts. alkupurkaus välittömästi vapautta-
vasta faasista hyväksyttävän $C_{\max}$ -arvon aikaansaamiseksi, mitä täydentää
lisäosuus hitaasti vapauttavasta faasista parametrin $T > MIC$ pidentämiseksi
35 hyväksyttävään arvoon.

Muunnetulla tavalla vapauttava formulaatio antaa edullisesti tulokseksi "käyrän alle jäävä pinta-ala" (AUC) -arvon, joka on suurin piirtein, esimerkiksi vähintään 80-prosenttisesti, edullisesti vähintään 90-prosenttisesti, edullisemmin noin 100-prosenttisesti, samanlainen kuin vastaavan, tavanomaisena (välittömästi vapauttavana) formulaationa otetun annoksen arvo saman annostusjakson aikana, millä maksimoidaan amoksisilliiniaineesosan imeytymisen hitaasti vapauttavasta komponentista.

Esillä olevan keksinnön mukaiselle annostukselle voidaan määrittää helposti farmakokineettinen profiili tutkimalla kerta-annoksen biologista hyötyosuutta vapaaehtoisilla ihmisillä. Amoksisilliinin pitoisuudet plasmassa voidaan silloin määrittää helposti potilaista otetuista verinäytteistä ennestään täysin tunnetuin ja hyvin dokumentoiduin menettelytavoin.

Tyypillisiä esimerkkejä muunnetulla tavalla vapauttavista formulaatioista ovat tabletti, mukaan luettuina nieltävät tabletit, dispergoitavissa olevat tabletit, purutabletit, jotka voivat myös olla poreilevia ja/tai dispergoitavissa, sekä kapseli, rakeet ja pussi, tyypillisesti nieltävä tabletti.

Tyypilliset muunnetulla tavalla vapauttavat formulaatiot, jotka käsittelevät välittömästi vapauttavan ja hitaasti vapauttavan faasin, tarjoavat alueella 700 - 1 300 mg, edullisesti 950 - 1 300 mg, olevan yksikköannoksen amoksisilliiniä, esimerkiksi yksikköannokset 1 000, 875 ja 750/62,5 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia. Vaihtoehtoisesti ja silloin kun antomuodon fysikaalinen koko ei ole ongelma, yksikköannos voi tarjota koko annoksen, esimerkiksi kerta-annospussi, purutabletti tai dispergoitavissa oleva tabletti voi sisältää 1 400 - 2 600 mg, edullisesti 1 900 - 2 600 mg, amoksisilliiniä, esimerkiksi yksikköannokset 2 000, 1 750 ja 1 500/125 mg/amoksisilliiniä/klavulanaattia. On huomattava, että sellaiset 1 000, 875 ja 750/62,5 mg:n formulaatiot ovat uusia.

Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi lääkeformulaation, joka käsittää välittömästi vapauttavan faasin ja hitaasti vapauttavan faasin ja sisältää

(a) alueella 700 - 1 300 mg, edullisesti 950 - 1 300 mg, olevan yksikköannoksen amoksisilliiniä ja sitä vastaavan määrän kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 14:1 tai 12:1, esimerkiksi yksikköannokset 1 000, 875 tai 750 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, vastaavassa järjestyksessä; tai

(b) alueella 1 400 - 2 600 mg, edullisesti 1 900 - 2 600 mg, olevan yksikköannoksen amoksisilliiniä ja sitä vastaavan määrän kaliumklavulanaattia.

tia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 14:1 tai 12:1, esimerkiksi yksiköannokset 2 000, 1 750 tai 1 500 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, vastaavassa järjestyksessä;

yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyte- tai kantaja-aineiden kanssa.

Amoksisilliinin suhde välittömästi vapauttavassa ja hitaasti vapauttavassa faasissa on edullisesti 3:1 - 1:3, edullisemmin 2:1 - 2:3, vielä edullisemmin 3:2 - 1:1. Tyypillisiä suhteita ovat noin 2:1, 9:7 ja 1:1. On havaittu edulliseksi käyttää ylimäärin amoksisilliiniä välittömästi vapauttavassa faasissa riittävän $C_{\max}$ -arvon takaamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaisissa, muunnetulla tavalla vapauttavissa formulaatioissa se osa amoksisilliinistä, joka vapautuu välittömästi, voidaan tarjota amoksisilliinitrihydraattina tai sen emässuolana, esimerkiksi kalium- tai natriumamoksisilliininä, edullisesti (kiteytettynä) natriumamoksisilliininä, tai niiden seoksena, edullisesti amoksisilliinitrihydraattina; kun taas se osa amoksisilliinistä, joka vapautuu hitaasti, tarjotaan amoksisilliinitrihydraattina tai sen emässuolana, esimerkiksi kalium- tai (kiteytettynä) natriumamoksisilliininä tai niiden seoksena, edullisesti (kiteytettynä) natriumamoksisilliininä.

Muunnetulla tavalla vapauttava formulaatio on edullisesti tabletti. Yhdessä edullisessa muunnetulla tavalla vapauttavassa tabletissa, joka sisältää 1 000 mg amoksisilliiniä ja 62,5 mg kaliumklavulanaattia, välittömästi vapauttava faasi sisältää noin 563 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja noin 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia ja hitaasti vapauttava faasi sisältää noin 438 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä, edullisesti (kiteytettynä) natriumamoksisilliininä.

Yhdessä tyypillisessä muunnetulla tavalla vapauttavassa tabletissa välittömästi vapauttava faasi sisältää noin 438 mg amoksisilliiniä, edullisesti amoksisilliinitrihydraattia, ja noin 62,5 mg kaliumklavulanaattia ja hitaasti vapauttava faasi sisältää noin 438 mg amoksisilliiniä, edullisesti (kiteytettyä) natriumamoksisilliiniä, mikä antaa yhteensä tulokseksi 875/62,5 mg:n (14:1) tabletin.

Toisessa tyypillisessä, esillä olevan keksinnön mukaisessa tabletissa välittömästi vapauttava faasi sisältää noin 500 mg amoksisilliiniä ja noin 62,5 mg kaliumklavulanaattia ja hitaasti vapauttava faasi sisältää noin 250 mg amoksisilliiniä, edullisesti (kiteytettyä) natriumamoksisilliiniä, mikä antaa yhteensä tulokseksi 750/62,5 mg:n (12:1) tabletin.

On huomattava, että amoksisilliinitrihydraatin ja natriumamoksisilliinin seoksen käyttö soveltuu yleisemminkin muihin amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia sisältäviin lääkeformulaatioihin.

Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi lääkeformulaation, joka sisältää amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia suhteessa 1:1 - 30:1, edullisesti 2:1 - 20:1, edullisemmin 12:1 - 20:1, vielä edullisemmin 14:1 - 16:1, ja jossa amoksisilliini tarjotaan amoksisilliinitrihydraatin ja natriumamoksisilliinin seoksena suhteessa 3:1 - 1:3, edullisemmin 2:1 - 2:3, vielä edullisemmin 3:2 - 1:1. Natriumamoksisilliini on edullisesti kiteytettyä natriumamoksisilliiniä. Tyypillisiä esimerkkejä formulaatiotyypeistä ovat tabletit, mukaan luettuina tässä kuvatut hitaasti vapauttavat ja muunnetulla tavalla vapauttavat tabletit, samoin kuin muut kiinteät antomuodot, kuten kapselit, kerta-annospussit ja rakeet. Tyypillisiä tabletteja ovat sellaiset, jotka sisältävät 1 000, 875, 500 ja 250 mg amoksisilliiniä ja sitä vastaavan määrän kaliumklavulanaattia. Tyypillisiä suhteita ovat 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 ja 16:1 (amoksisilliinin suhde klavulanaattiin). Esillä olevan keksinnön mukaisissa, muunnetulla tavalla vapauttavissa formulaatioissa välittömästi vapauttavassa faasissa oleva amoksisilliini koostuu pääasiassa amoksisilliinitrihydraatista ja hitaasti vapauttavan faasin amoksisilliini koostuu pääasiassa natriumamoksisilliinistä.

Mitä tablettiformulaatioon tulee, välittömästi vapauttava ja hitaasti vapauttava faasi voidaan järjestää useita eri formaatteja noudattaen.

Yhdessä edullisessa suoritusmuodossa välittömästi vapauttava ja hitaasti vapauttava faasi järjestetään kerrostabletin erillisiksi kerroksiksi.

Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi kerrostablettiformulaation, joka sisältää kaliumklavulanaattia ja amoksisilliiniä välittömästi vapauttavassa kerroksessa ja amoksisilliiniä hitaasti vapauttavassa kerroksessa. Kerrostabletissa voi olla kaksi kerrosta tai kaksi kerrosta ja lisäksi yksi tai useampi estokerros samoin kuin päällystekerros. Ilmaisu "kaksikerroksinen" tabletti tarkoittaa tässä käytettynä tablettia, joka koostuu välittömästi vapauttavasta ja hitaasti vapauttavasta kerroksesta ja on mahdollisesti varustettu päällystekerroksella.

Välittömästi vapauttava kerros voi olla esimerkiksi kerros, joka hajoaa välittömästi tai nopeasti ja jolla on samankaltainen koostumus kuin tunnetuilla tableteilla, jotka hajoavat välittömästi tai nopeasti. Kyseinen kerros voi esimerkiksi käsittää vaikuttava-ainesisällön lisäksi täyteaineita, laimennusaineet, kuten mikrokiteinen selluloosa, mukaan luettuina; hajotusaineita, kuten

silloitettua polyvinyylipyrrolidonia (CLPVP), natriumtärkkelysglykolaattia, puristusapuaineita, kuten kolloidista piidioksidia ja mikrokiteistä selluloosaa, ja liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia. Sellainen välittömästi vapauttava kerros voi sisältää noin 60 - 85 % (kaikki tässä ilmoitetut prosenttiluvut ovat
 5 painoprosentteja, ellei toisin ole mainittu), edullisesti 70 - 85 %, vaikuttavaa ainetta, noin 10 - 30 %, edullisesti 10 - 20 %, fillereitä/puristusapuaineita ja tavanomaisia määriä hajotusaineita ja liukastusaineita, tyypillisesti noin 0,5 - 3 %, jne.

Välittömästi vapauttava kerros voi vaihtoehtoisesti olla tyypiltään turpoava kerros, jolla on koostumus, joka sulkee sisäänsä polymeerisia materiaaleja, jotka turpoavat välittömästi ja runsaasti joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa, jolloin muodostuu vettä läpäisevä mutta suhteellisen suuri turvonnut massa. Vaikuttava-ainesisältö voidaan uuttaa tästä massasta välittömästi.

Hitaasti vapauttavilla kerroksilla on koostumus, joka käsittää amoksisilliiniä yhdistettynä vapautumista hidastavan täyteaineen kanssa, joka mahdollistaa amoksisilliinin hitaan vapautumisen. Sopivia vapautumista hidastavia täyteaineita ovat pH:lle herkät polymeerit, esimerkiksi metakryylihappokopoly-meereihin perustuvat polymeerit, kuten Eudragit-polymeerit (tavaramerkki),
 20 esimerkiksi Eudragit L (tavaramerkki), jota voidaan käyttää joko yksinään tai pehmitteen kanssa; vapautumista hidastavat polymeerit, joilla on korkea turpoamisaste niiden joutuessa kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa, kuten mahalaukun sisällön kanssa; polymeeriset materiaalit, jotka muodostavat geelin joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa; ja polymeeriset materiaalit, joilla on sekä turpoamis- että geelinmuodostusominaisuuksia niiden joutuessa kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa.

Vapautumista hidastaviin polymeereihin, joilla on korkea turpoamisaste, kuuluvat mm. silloitettu natriumkarboksimeetyyliselluloosa, silloitettu hydroksiopropyyliiselluloosa, suurimoolimassainen hydroksiopropyyliiselluloosa, karboksimeetyyliamidi, kaliummetakrylaatti-divinyylibentseenikopolymeeri, polymetyyliiselluloosa, silloitettu polyvinyylipyrrolidoni, suurimoolimassaiset polyvinyylialkoholit jne.

Vapautumista hidastaviin, geelinmuodostuskykyisiin polymeereihin
 35 kuuluvat metyyliiselluloosa, karboksimeetyyliselluloosa, pienimoolimassainen hyd-

roksipropyylimetyyliselluloosa, pienimoolimassaiset polyvinyylialkoholit, polyoksietyleeniglykolit, silloittamaton polyvinyylipyrrolidoni, ksantaanikumi jne.

Vapautumista hidastaviin polymeereihin, joilla on samanaikaisesti turpoamis- ja geelinmuodostusominaisuuksia, kuuluvat viskositeetiltaan kes-
 5 kitasoa oleva hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja viskositeetiltaan keskitasoa olevat polyvinyylialkoholit.

Yksi edullinen vapautumista hidastava polymeeri on ksantaanikumi, erityisesti hienojakoista laatua oleva ksantaankumi, edullisesti lääkelaatua oleva ksantaanikumi, jonka hiukkaskoko on 200 meshiä, esimerkiksi tuote
 10 Xantural 75 (joka tunnetaan myös Keltrol CR:nä, tavaramerkki, Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63167, USA). Ksantaanikumi on polysakkaridi, joka muodostaa hydratoituessaan tabletin ympärille viskoosin geelikerroksen, jonka läpi vaikuttavan ainesosan täytyy diffundoitua. On osoitettu, että mitä pienempi hiukkaskoko on, sitä hitaampaa on vapautuminen. Lisäksi lää-
 15 keaineen vapautumisnopeus on riippuvainen käytetystä ksantaanikumimäärästä, ja sitä voidaan säätää halutun profillin aikaansaamiseksi. Kontrolloidusti vapauttavia formulaatioita, jotka sisältävät 7,5 - 20 % ksantaanikumia, on kuvattu julkaisussa EP-A 0 234 670-A (Boots Co. plc). Edullinen suoritusmuoto on tabletti, joka sisältää lääkeaineena ibuprofeenia ja 15 - 20 % ksantaaniku-
 20 mia ja joka otetaan kerran vuorokaudessa.

Esimerkkejä muista polymeereista, joita voidaan käyttää, ovat Methocel K4M (tavaramerkki), Methocel E5 (tavaramerkki), Methocel E5O (tava-
 ramerkki), Methocel E4M (tavaramerkki), Methocel K15M (tavaramerkki) ja Methocel K100M (tavaramerkki). Esimerkki sopivasta polymeeriseoksesta on
 25 Methocel E5:n ja K4M:n seos, esimerkiksi massasuhteessa 1:1.

Muita tunnettuja vapautumista hidastavia polymeereja, joita voidaan sisällyttää mukaan, ovat hydrokolloidit, kuten luonnon- ja synteettiset kumit, muut selluloosajohdannaiset kuin edellä luetellut, hiilihydraattiperustaiset ai-
 neet, kuten arabikumi, traganttikumi, karobikumi, guarikumi, agar, pektiini, kar-
 30 rageeni, liukoiset ja liukenemattomat alginaatit, karboksipolymetyyleeni, kaseiini, tseiini ja vastaavat, sekä proteiinipitoiset aineet, kuten gelatiini.

Sellainen hitaasti vapauttava kerros voi sisältää polymeereja, jotka turpoavat välittömästi joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliai-
 neiden kanssa, niin että ne muodostavat suhteellisen suuren turvonneen mas-
 35 san, joka ei poistu välittömästi mahalaukusta suoleen.

Hitaasti vapauttava kerros voi sisältää myös laimennusaineita, kuten laktoosia; puristusapuaineita, kuten mikrokiteistä selluloosaa; ja liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia. Hitaasti vapauttava kerros voi sisältää lisäksi hajotusaineita, kuten silloitettua polyvinyylipyrrolidonia (CLPVP) ja natriumtärkkelysglykolaattia; sideaineita, kuten povidonia (polyvinyylipyrrolidonia); kuivatusaineita, kuten piidioksidia; ja liukoisia täyteaineita, kuten mannitolia tai muita liukoisia sokereita. Hitaasti vapauttava kerros sisältää tyypillisesti noin 60 - 80 painoprosenttia amoksisilliiniä, 10 - 20 painoprosenttia laimennusainetta/puristusapuainetta ja 1 - 2,5 painoprosenttia liukastusainetta.

10 Käytettäessä vapautumista hidastavana polymeerinä ksantaanikumia kerros sisältää 60 - 80 % amoksisilliiniä, 1 - 25 %, edullisesti 2 - 15 %, edullisemmin 4 - 15 %, ksantaanikumia, 10 - 30 %, edullisesti 10 - 20 %, filloreitä/puristusapuaineita ja tavanomaisia määriä liukastusaineita, jotka kaikki prosenttiluvut ovat painoprosenttiosuuksia kerroksesta. Yhdessä edullisessa
15 suoritusmuodossa hitaasti vapauttava kerros sisältää 70 - 80 % amoksisilliiniä, 4 - 10 % ksantaanikumia, 10 - 20 % mikrokiteistä selluloosaa ja 1 - 2,5 % magnesiumstearaattia, jotka kaikki prosenttiluvut ovat painoprosenttiosuuksia kerroksesta.

Käytettäessä muita vapautumista hidastavia polymeereja kuin ksantaanikumia hitaasti vapauttava kerros voi sisältää 30 - 70 %, edullisesti 40 - 60 %, amoksisilliiniä, 15 - 45 % vapautumista hidastavaa polymeeria, 0 - 30 % fillereitä/puristusapuaineita, tavanomaisia määriä liukastusaineita ja 5 - 20 % liukoisia täyteaineita, jotka kaikki prosenttiluvut ovat painoprosenttiosuuksia kerroksesta.

25 On myös yllättäen havaittu, että kun amoksisilliini on hitaasti vapauttavassa kerroksessa liukoisen suolansa muodossa, kuten natriumamoksisilliinin muodossa, sen vapautumista voidaan hidastaa sisällyttämällä kerrokseen orgaanista happoa.

Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö koskee farmaseuttisesti hyväksyttävän orgaanisen hapon käyttämistä vapautumista hidastavana täyteaineena formulaatiossa, joka sisältää amoksisilliinin farmaseuttisesti hyväksyttävää liukoista suolaa, esimerkiksi natrium- tai kaliumamoksisilliiniä, edullisesti natriumamoksisilliiniä.

30 On huomattava, että orgaanisen hapon käyttöä vapautumista hidastavana täyteaineena voidaan soveltaa yleisemminkin kuin edellä nimenomaisesti kuvattuihin formulaatioihin.
35

Niinpä esillä oleva keksintö tarjoaa lisäksi käytettäväksi lääkeformulaation, joka sisältää amoksisilliinin farmaseuttisesti hyväksyttävää liukoista suolaa, esimerkiksi natriumamoksisilliiniä, hitaasti vapauttavassa faasissa, joka sisältää lisäksi vapautumista hidastavaa täyteainetta, joka on farmaseuttisesti hyväksyttävä orgaaninen happo, jota on läsnä moolisuhteessa 100:1 - 1:10, edullisesti 50:1 - 1:5, edullisemmin 20:1 - 1:2 (amoksisilliinin suhde orgaaniseen happoon).

Arvellaan, että läheinen kosketus orgaanisen hapon ja amoksisilliinin suolan välillä lääkeformulaatiossa, esimerkiksi kompaktin rakeen muodonmuutoksen tai tabletissa tapahtuneen suoran puristuksen seurauksena, aiheuttaa jonkinlaisen vuorovaikutuksen, joka muuttaa amoksisilliinikomponentin vapautumista formulaatiosta.

Amoksisilliinin liukoisiin, farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuola, maa-alkalimetallisuolat, kuten magnesium- ja kalsiumsuola, sekä happosuolat, kuten amoksisilliinihydrokloridi. Suola on edullisesti natriumamoksisilliini, edullisemmin kiteytetty natriumamoksisilliini.

Ilmaisu "farmaseuttisesti hyväksyttävä orgaaninen happo" tarkoittaa tässä käytettynä orgaanisia happoja, jotka itsessään ovat vailla farmaseuttista vaikutusta, joilla on organoleptisiä ominaisuuksia ja hyväksyttävä tiheys, joiden pH ei ole tavattoman matala ja jotka ovat edullisesti kiinteitä. Esimerkkejä niistä ovat monokarboksyylihapot ja polykarboksyylihapot, jotka sisältävät 2 - 25 hiiliatomia, edullisesti 2 - 10 hiiliatomia; monosykliset ja polysykliset aryylihapot, kuten bentsoehappo, sekä polyvalenttisten happojen monovety-, divetyjne. metallisuolat. Voidaan käyttää yhtä ainoaa farmaseuttisesti hyväksyttävää orgaanista happoa tai kahta tai useampaa sellaista yhdistettynä. Edullisesti orgaaninen happo on C₂₋₁₀-alkyyli- tai -alkenyylipolykarboksyylihappo, joka sisältää 1, 2 tai 3 karboksyyli-ryhmää ja mahdollisesti yhden tai useamman hydroksyyli-substituentin tai lisä-CO-ryhmän hiiliketjussa, esimerkiksi malonihappo, meripihkahappo, fumaarihappo, maleiinihappo, adipiinihappo, maitohappo, levulii-nihappo, sorbiinihappo tai hedelmähappo, kuten viinihappo, omenahappo, askorbiinihappo tai sitruunahappo, tai niiden hapan suola, edullisemmin sitruunahappo.

Orgaanista happoa voidaan käyttää yksinään tai edellä kuvatun kaltaisen vapautumista hidastavan polymeerin kanssa yhdistettynä. Yksi edullinen yhdistelmä käsittää sitruunahappoa ja vapautumista hidastavaa, geelin-

muodostuskykyistä polymeeria, erityisesti ksantaanikumia. Orgaanisen hapon, esimerkiksi sitruunahapon, läsnä ollessa ksantaanikumia voidaan käyttää pienempänä pitoisuutena kuin sitä yksinään sisällytettäessä, esimerkiksi 0,5 - 8 painoprosenttia, edullisesti 1 - 5 painoprosenttia, tyypillisesti noin 2 painoprosenttia, hitaasti vapauttavasta kerroksesta laskettuna.

Käytettäessä vapautumista hidastavana täyteaineena orgaanista happoa hitaasti vapauttava kerros sisältää 60 - 80 % amoksisilliiniä, 10 - 30 %, edullisesti 10 - 20 %, fillereitä/puristusapuaaineita ja tavanomaisia määriä liukastusaineita, jotka kaikki prosenttiluvut ovat painoprosenttiosuuksia kerroksesta. Yhdessä edullisessa suoritusmuodossa hitaasti vapauttava kerros sisältää 60 - 70 % amoksisilliiniä, 10 - 20 % mikrokiteistä selluloosaa ja 1 - 2,5 % magnesiumstearaattia, jotka kaikki prosenttiluvut ovat painoprosenttiosuuksia kerroksesta.

Tyypillisessä esimerkissä kerrostabletti sisältää hitaasti vapauttavassa kerroksessa kiteytettyä natriumamoksisilliiniä ja sitruunahappoa moolisuhteessa 50:1 - 1:2, edullisesti 20:1 - 1:2, edullisemmin 2:1 - 1:1,2, vielä edullisemmin noin 1:1. Yhdessä edullisessa suoritusmuodossa hitaasti vapauttava kerros sisältää noin 438 mg $\pm$ 5 % kiteytettyä natriumamoksisilliiniä, noin 78 mg $\pm$ 10 % sitruunahappoa ja noin 2 painoprosenttia ksantaanikumia.

Yhdessä edullisessa kerrostabletissa, joka sisältää 1 000 mg amoksisilliiniä ja 62,5 mg kaliumklavulanaattia, välittömästi vapauttava kerros sisältää noin 563 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä, edullisesti amoksisilliinitrihydraattia, ja noin 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia ja hitaasti vapauttava kerros sisältää noin 438 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä, edullisesti kiteytettyä natriumamoksisilliiniä, noin 78 mg $\pm$ 10 % sitruunahappoa ja noin 2 painoprosenttia ksantaanikumia.

Keksinnön mukaiset tablettiformulaatiot voivat sisältää myös yhden tai useamman estokerroksen, jo(t)ka voidaan sijoittaa ensimmäisen ja toisen kerroksen väliin ja/tai yhdelle tai useammalle ensimmäisen ja toisen kerroksen ulkopinnoista, esimerkiksi suurin piirtein lieriömäisen tabletin kerrosten päätypinnoille. Sellaiset estokerrokset voivat koostua esimerkiksi polymeereista, jotka ovat joko suurin piirtein tai täysin vettä tai vesipitoisia väliaineita läpäisemättömiä tai ovat vedessä tai vesipitoisissa aineissa tai biologisissa nesteissä hitaasti kuluvia ja/tai jotka turpoavat joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa. Tarkoituksenmukaisuuden vuoksi estokerroksen tulisi olla sellainen, että se säilyttää nämä ominaisuudet ainakin siihen asti,

kun vaikuttava-ainesisältö on siirtynyt kokonaan tai suurin piirtein kokonaan ympäröivään väliaineeseen.

Estokerrokseen soveltuvia polymeereja ovat akrylaatit, metakrylaatit, akryylihapon kopolymeerit, selluloosat ja niiden johdannaiset, kuten etyyli-
 5 selluloosat, selluloosa-asetaattipropionaatti, polyeteenit ja polyvinyylialkoholit jne. Estokerrokset, jotka sisältävät polymeereja, jotka turpoavat joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa, voivat turvota siinä määrin, että turvonnut kerros muodostaa suhteellisen suuren turvonneen massan, jonka koko estää sen välittömän poistumisen mahalaukusta suoleen. Es-
 10 tokerros voi itse sisältää vaikuttavaa ainetta ja olla esimerkiksi hitaasti tai viivästetysti vapauttava kerros. Kunkin yksittäisen estokerroksen paksuus voi tyypillisesti olla 2 mm:stä 10 µm:iin.

Sopivia polymeereja estokerrokseen, jotka ovat jokseenkin vettä läpäisemättömiä, ovat edellä mainitut Methocel-sarjan (tavaramerkki) polymeerit, esimerkiksi Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel E5 ja Methocel
 15 E50, joita käytetään joko yksittäin tai yhdistelminä tai mahdollisesti jonkin Ethocel-polymeerin (tavaramerkki) kanssa yhdistettyinä. Sellaisia polymeereja saattaa olla tarkoituksenmukaista käyttää pehmitteen kanssa, kuten hydraturisiiniöllyn kanssa, yhdistettyinä. Estokerros voi sisältää myös tavanomaisia
 20 sideaineita, fillereitä, liukastusaineita ja puristusapuaineita jne., kuten Polyvidon K-30:tä (tavaramerkki), magnesiumstearaattia ja piidioksidia, esimerkiksi Syloid 244:ää (tavaramerkki).

Keksinnön mukainen tablettiformulaatio voidaan peittää kokonaan tai osaksi päällystekerroksella, joka voi olla suojakerros kosteuden sisäänpääsyn tai tabletin vaurioitumisen estämiseksi. Päällystekerros voi itse sisältää
 25 vaikuttavaa ainetta ja voi olla esimerkiksi välittömästi vapauttava kerros, joka hajoaa välittömästi joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa ja vapauttaa vaikuttava-ainesisältönsä, esimerkiksi amoksisilliinin ja kaliumklavulanaatin. Edulliset päällystysaineet käsittävät hydroksipropyylimetyyliselluloosaa ja polyeteeniglykolia ja opasiteettia lisäävänä aineena
 30 titaanidioksidia, niin kuin esimerkiksi julkaisussa WO 95/28 927 (SmithKline Beecham) on kuvattu.

Vaikuttava-ainesisällön jne. ohella keksinnön mukainen tabletti voi sisältää myös pH-säätöainetta, kuten puskuria, joka voidaan sisällyttää joko
 35 välittömästi vapauttavaan tai hitaasti vapauttavaan kerrokseen tai koko tabletti-

tia tai osaa tabletista ympäröivään päällysteeseen. Sopiva puskuri on kalsiumvetyfosfaatti.

Estokerroksettomassa tabletissa välittömästi vapauttava kerros muodostaa 50 - 60 % ja hitaasti vapauttava kerros 40 - 50 % tabletin kokonaismassasta. Milloin läsnä on estokerros, välittömästi vapauttava kerros muodostaa tyypillisesti 40 - 50 %, hitaasti vapauttava kerros 35 - 45 % ja estokerros 5 - 20 % tabletin kokonaismassasta.

On havaittu, että esillä olevan keksinnön mukaisella kaksikerroksisella tabletilla voidaan saavuttaa tyydyttävä farmakokineettinen profiili tarvitsematta sisällyttää siihen estokerrosta. Kaksikerroksinen tabletti on siis edullinen. Tämä myös yksinkertaistaa valmistusprosessia.

On huomattava, että 1 000, 875 ja 750/62,5 mg:n kerrostabletit, jotka käsittävät välittömästi vapauttavan kerroksen ja hitaasti vapauttavan kerroksen, ovat uusia. Niinpä toiselta kannalta katsottuna esillä oleva keksintö tarjoaa käytettäväksi farmaseuttisen kerrostablettiformulaation, joka käsittää välittömästi vapauttavan kerroksen ja hitaasti vapauttavan kerroksen ja sisältää 700 - 1 250 mg amoksisilliiniä ja sitä vastaavan määrän kaliumklavulaanaattia, edullisesti 1 000, 875 tai 750 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 14:1 tai 12:1, vastaavassa järjestyksessä, yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyte- tai kantaja-aineiden kanssa. Kyseinen kerrostabletti on edullisesti kaksikerroksinen tabletti.

Keksinnön mukaiset tablettiformulaatiot voidaan muodostaa asianmukaisesti tunnetuin puristustabletointitekniikoin, esimerkiksi käyttämällä jotakin tunnettua monikerrostablettipuristinta. Valmistavassa vaiheessa käytetään edullisesti isku- tai valssikompektiota granulaattien muodostamiseksi. Sitten lisätään liukastusaineita ja puristusapuaineita (mikäli niitä käytetään) puristuseoksen muodostamiseksi seuraavaa kompektiota varten.

Edullisia, esillä olevan keksinnön mukaisia, kaksikerroksisia tabletteja voidaan valmistaa prosessilla, joka käsittää ensivaiheena hitaasti vapauttavien tiivistettyjen (kompaktien) rakeiden muodostamisen, joka käsittää natriumamoksisilliinin, osan laimennusaineesta/puristusapuaineesta, kuten mikrokiteisestä selluloosasta (tyypillisesti noin 30 %), osan liukastusaineesta (tyypillisesti noin 70 %) ja farmaseuttisesti hyväksyttävän orgaanisen hapon, kuten hedelmähapon, esimerkiksi sitruunahapon, jauhamisen ja sekoittamisen sitten vapautumista hidastavan polymeerin, kuten ksantaanikumin, mikäli sitä on läsnä.

nä, ja puristusapuaineen, kuten kolloidisen piidioksidin, kanssa ja seoksen tiivistämisen esimerkiksi valssikompaktorissa tai iskemällä ja jauhamisen sen jälkeen hitaasti vapauttavien rakeiden muodostamiseksi. Sellaiset rakeet ovat kooltaan edullisesti alueella 100 - 1 000 µm. Ksantaanikumin sisällyttämisestä
5 mukaan näyttää myös olevan odottamatonta etua työstettävyyden kannalta.

Sellaiset hitaasti vapauttavat tiivistetyt rakeet voidaan sitten sekoittaa muiden täyteaineiden kanssa, kuten lopun magnesiumstearaatin ja mikrokiteisen selluloosan kanssa, hitaasti vapauttavan puristusseoksen muodostamiseksi.

10 Lisäksi amoksisilliinitrihydraatti, kaliumklavulanaatti (edullisesti sekoitettuna mikrokiteisen selluloosan kanssa suhteessa 1:1) ja mikrokiteinen selluloosa (osa koko käytettävästä määrästä) jauhetaan ja sekoitetaan liukastusaineen kanssa, kuten magnesiumstearaatin (edullisesti noin 50 % koko määrästä) kanssa, ja sen jälkeen tiivistetään esimerkiksi valssikompaktorissa
15 tai iskemällä ja jauhetaan välittömästi vapauttavien kompaktien rakeiden muodostamiseksi. Nämä välittömästi vapauttavat kompaktit rakeet voidaan sitten sekoittaa muiden täyteaineiden, kuten lopun magnesiumstearaatin ja mikrokiteisen selluloosan (noin 13 %), puristusapuaineen, kuten kolloidisen piidioksidin, ja hajotusaineen, kuten natriumtärkkelysglykolaatin, kanssa välittömästi
20 vapauttavan puristusseoksen muodostamiseksi.

Välittömästi vapauttava ja hitaasti vapauttava puristusseos voidaan sitten puristaa erillisinä kerroksina kaksikerrostablettipuristimessa kaksikerroksisten tablettien muodostamiseksi.

Sellaiset hitaasti vapauttavat rakeet ovat uusia. Niinpä yhdeltä kan-
25 nalta katsottuna esillä oleva keksintö koskee lisäksi tiivistettyjä rakeita, jotka sisältävät amoksisilliinin liukoista suolaa, esimerkiksi natriumamoksisilliiniä, laimennusainetta/puristusapuainetta ja orgaanista happoa tai vapautumista hidastavaa polymeeria tai niiden seosta, niin kuin edellä on määritelty. Vielä yhdeltä kannalta katsottuna esillä oleva keksintö koskee lisäksi myös tiivistettyjä
30 rakeita, jotka sisältävät natriumamoksisilliinitrihydraattia, laimennusainetta/puristusapuainetta ja vapautumista hidastavaa polymeeria, niin kuin edellä on määritelty.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää kuivatiivistysprosessia, esimerkiksi briketointia. Tyypillisesti vaikuttava-ainesisältö, pH-säätöaineet, puskurit, fillerit
35 ja/tai laimennusaineet, vapautumista hidastavat aineet, hajotusaineet ja sideaineet, milloin niitä käytetään, sekoitetaan keskenään ja sitten lisätään liukas-

tusaineet ja puristusapuaaineet. Valmis seos voidaan sitten puristaa tablettipuristimessa suurella paineella. Voidaan myös käyttää märkärakeistusprosessia, esimerkiksi isopropanolia liuottimena ja Polyvidon K-30:tä (tavaramerkki) märkärakeistuksen apuaineena.

- 5 Estokerros, mikäli sellainen on läsnä, voidaan tyypillisesti muodostaa märkärakeistustekniikalla tai kuivarakeistustekniikalla, esimerkiksi valssikomplektiolla. Tyypillisesti estomateriaali, esimerkiksi Methocel (tavaramerkki), suspendoidaan johonkin liuottimeen, kuten etanoliin, joka sisältää rakeistusapuaainetta, kuten Ethoceliä tai Polyvidon K-30:tä (tavaramerkki), mitä seuraa
- 10 sekoitus, seulonta ja rakeistus. Voidaan tyypillisesti muodostaa ensimmäinen kerros, muodostaa sen päälle sitten estokerros, esimerkiksi puristus-, ruiskutus- tai kastotekniikalla, ja sen jälkeen muodostaa toinen kerros niin, että estokerros jää ensimmäisen ja toisen kerroksen väliin. Lisäksi tai vaihtoehtoisesti voidaan muodostaa ensimmäinen ja toinen kerros ja muodostaa sitten esto-
- 15 kerros, esimerkiksi puristamalla, ruiskuttamalla tai kastamalla, yhdelle tai useammalle tabletin päätypinnoista.

Prosessia kiteytetyn natriumamoksisilliinin valmistamiseksi kuvataan julkaisussa EP-A 0 131 147 (Beecham Group plc).

- Kaliumklavulanaatin tiedetään olevan äärimmäisen herkkä vedelle.
- 20 Siksi tablettiformulaatiot, jotka sisältävät kaliumklavulanaattia, tulisi valmistaa kuivissa olosuhteissa, edullisesti suhteellisessa kosteudessa 30 % tai sen alapuolella, ja formulaatioiden ainesosat tulisi esikuivata, milloin se on tarkoituksenmukaista. Keksinnön mukaisia tablettiformulaatioita tulisi varastoida säiliöissä, jotka suljetaan tiiviisti ilman kosteuden sisään pääsyn estämiseksi.

- 25 Tablettitytimet voidaan sitten peittää päällystekerroksella, joka voidaan levittää vettä sisältävästä tai orgaanisesta liuotinsysteemistä käsin, edullisesti vettä sisältävästä liuotinsysteemistä käsin, kalvopäällysteisten tablettien muodostamiseksi.

- Keksintö koskee myös menetelmää edellä kuvatun tablettiformulaation valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheet mainittujen ensimmäisen ja toisen kerroksen ja mahdollisten estokerrosten sekä päällystekerroksen tai -kerrosten, joka/joita saattaa olla läsnä, muodostamiseksi.
- 30

- Edellä kuvatun kerrostablettiratkaisun lisäksi välittömästi vapauttavan faasin ja hitaasti vapauttavan faasin aikaansaantiin voidaan käyttää muidakin tablettityyppejä käyttämällä edellä kuvattuja täyteaineita mutta järjestämällä faasit erilaisia formaatteja noudattaen. Siten hitaasti vapauttava faasi voi
- 35

muodostaa tabletin ytimen, joka ympäröidään ulkovaipalla, joka muodostaa välittömästi vapauttavan faasin, ja mahdollisesti ytimen ympärillä on välipäällystekerros ja/tai ulkovaipan ympärillä on lopullinen päällystekerros (ks. WO 95/28 148, SmithKline Beecham). Hitaasti vapauttava faasi voidaan myös järjestää rakeiksi, jotka dispergoidaan amoksisilliinistä ja kaliumklavulanaatista koostuvaan matriisiin, joka muodostaa välittömästi vapauttavan faasin (ks. WO 96/04 908, SmithKline Beecham).

Eräässä toisessa muunnelmassa voidaan monoliittinen, muunnetulla tavalla vapauttava tabletti valmistaa hitaasti vapauttavista tiivistetyistä rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä, laimennusainetta/puristusapuainetta, kuten mikrokiteistä selluloosaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää orgaanista happoa, kuten hedelmähappoa, esimerkiksi sitruunahappoa (mikäli amoksisilliini on läsnä liukoisena suolanaan), tai vapautumista hidastavaa, kuten ksantaanikumia, tai niiden seosta, edullisesti vapautumista hidastavaa polymeeriä (niin kuin edellä on kuvattu); ja välittömästi vapauttavista tiivistetyistä rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia (niin kuin edellä on kuvattu), tai välittömästi vapauttavista tiivistetyistä rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, esimerkiksi suhteessa 2:1, ja lisäksi välittömästi vapauttavista tiivistetyistä rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä (jollaisia on kuvattu julkaisussa WO 98/35 672, SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques), jotka rakeet yhdistetään rakeiden ulkopuolisten täyteaineiden kanssa tablettien muodostamiseksi. Sellaisista rakeista voidaan valmistaa myös muita lääkeformulaatioita, esimerkiksi kerta-annospusseja, kapsелеita tai purutabletteja, jotka käsittävät edellä kuvatun yksikköannoksen.

Esillä olevan keksinnön mukaiset purutabletit käsittävät tyypillisesti pureskeltavan pohjan, joka muodostetaan esimerkiksi mannitolista, sorbitolista, dekstroosista, fruktoosista tai laktoosista yksinään tai yhdistettyinä. Purutabletti voi sisältää myös lisätäyteaineita, esimerkiksi hajotusaineita, liukastusaineita, makeutusaineita, väri- ja aromiaineita. Sellaiset lisätäyteaineet muodostavat yhteensä edullisesti 3 - 10 painoprosenttia, edullisemmin 4 - 8 painoprosenttia, vielä edullisemmin 4 - 7 painoprosenttia, tabletista. Hajotusaineita voi olla läsnä 1 - 4 painoprosenttia, edullisesti 1 - 3 painoprosenttia, edullisemmin 1 - 2 painoprosenttia, tabletista. Tyypillisiä hajotusaineita ovat krosprovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, tärkkelykset, kuten maissitärkkelys ja riisitärkkelys, kroskarmelloosinatrium ja selluloosatuotteet, kuten mikrokiteinen selluloosa, erikoishieno selluloosa, alhaisen substituutioasteen omaava hydroksi-

propyyliiselluloosa, joita käytetään joko yksittäin tai keskenään sekoitettuna. Edullisesti hajotusaine on krosprovidoni. Liukastusaineita voi olla läsnä 0,25 - 2,0 painoprosenttia, edullisesti 0,5 - 1,2 painoprosenttia, tabletista. Edullisiin liukastusaineisiin kuuluu magnesiumstearaatti. Makeutusaine on edullisesti kei-

5 notekoinen makeutusaine, kuten natriumsakariini tai aspartaami, edullisesti aspartaami, jota voi olla läsnä 0,5 - 1,5 painoprosenttia tabletista. Esillä olevan keksinnön mukainen tabletti on edullisesti suurin piirtein sokeriton (sakkarositon). Edullisia aromiaineita ovat hedelmäaromit, jotka voivat olla luonnollisia tai synteettisiä, esimerkiksi piparminttu, kirsikka ja banaani tai niiden seos.

10 Esillä olevan keksinnön mukaiset kerta-annospussit käsittävät lääkeaineen lisäksi sellaisia täyteaineita, joita pussiformulaatioon tyypillisesti sisällytetään, kuten makeutusainetta, esimerkiksi aspartaamia, aromiaineita, esimerkiksi hedelmäaromeja, mahdollisesti suspendointiainetta, kuten ksantaanikumia, sekä silikageeliä, jonka on tarkoitus toimia kuivatusaineena.

15 Esillä olevan keksinnön mukaiset kapselit käsittävät lääkeaineen lisäksi sellaisia täyteaineita, joita kapseliin tyypillisesti sisällytetään, esimerkiksi tärkkelystä, laktoosia, mikrokiteistä selluloosaa, magnesiumstearaattia. On huomattava, että klavulanaatin hygroskooppisen luonteen johdosta sellaisten materiaalien kuin gelatiini käyttöä kapseleiden muodostamiseen tulisi välttää.

20 Kapselit valmistetaan edullisesti sellaisista materiaaleista kuin HPMC tai gelatiini-PEG-yhdistelmä.

Eräässä lisäsuoritusmuodossa hitaasti vapauttava faasi voidaan järjestää erilliseksi komponentiksi, esimerkiksi erilliseksi tabletiksi, niin että yksikköannos tarjotaan yhdistelmänä, joka koostuu tavanomaisesta komponentista, josta amoksisilliini ja kaliumklavulanaatti vapautuvat välittömästi, ja mahdollisesti tavanomaisesta amoksisilliiniformulaatiosta, kuten tabletista, ja lisäksi formulaatiosta, esimerkiksi tabletista, joka sisältää amoksisilliiniä (mutta ei lainkaan kaliumklavulanaattia), josta amoksisilliini vapautuu hitaasti. Kaliumklavulanaatin määrä ja yhteenlasketut amoksisilliinimäärät konventionaalisissa formulaatioissa ja hitaasti vapauttavassa formulaatiossa antavat tulokseksi kokonaisyksikköannoksen. Siten esimerkiksi annos 2 000/125 mg voidaan saada aikaan yhdistämällä olemassa oleva 500/125 mg:n amoksisilliini-kaliumklavulanaattitabletti ja 500 mg:n amoksisilliinitabletti hitaasti vapauttavan tabletin kanssa, joka sisältää 1 000 mg amoksisilliiniä. Lisäksi annos 1 750/125 mg

30 voidaan saada aikaan olemassa olevan 875/125 mg:n tabletin (jota kuvataan julkaisussa WO 95/28 927, SmithKline Beecham), ja hitaasti vapauttavan tab-

35

letin, joka sisältää 875 mg amoksisilliiniä, yhdistelmällä. Lisäksi annos 1 500/125 mg voidaan saada aikaan olemassa olevan 500/125 mg:n tabletin, olemassa olevan 500 mg:n amoksisilliinitabletin ja hitaasti vapauttavan tabletin, joka sisältää 500 mg amoksisilliiniä, yhdistelmällä. Niinpä yhdeltä kannalta
 5 katsottuna esillä oleva keksintö koskee lisäksi pakkausta, joka käsittää tavanomaisen (välittömästi vapauttavan) tabletin, joka sisältää amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, mahdollisesti tavanomaisen (välittömästi vapauttavan) tabletin, joka sisältää amoksisilliiniä, ja hitaasti vapauttavan tabletin, joka sisältää amoksisilliiniä (mutta ei lainkaan kaliumklavulanaattia).

10 Yhdeltä kannalta katsottuna esillä oleva keksintö koskee lisäksi lääkeformulaatiota, edullisesti tablettia, joka sisältää amoksisilliiniä (ainoana vaikuttavana ainesosanaan) yhdistettynä vapautumista hidastavan täyteaineen kanssa, joka saa aikaan amoksisilliinin hitaan vapautumisen formulaatiosta, pois suljettuina

15 tabletit, jotka sisältävät 750 mg tai vähemmän amoksisilliiniä ja joissa amoksisilliini on läsnä pääasiassa amoksisilliinitrihydraattina; ja

tabletit, jotka sisältävät 400 - 500 mg amoksisilliiniä ja joissa amoksisilliini on läsnä seoksena, joka sisältää vähintään 70 % amoksisilliinitrihydraattia ja korkeintaan 30 % natriumamoksisilliiniä, ja yhdistetty vapautumista
 20 hidastavana täyteaineena toimivan hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa.

Sellaiset formulaatiot voivat sisältää 100 - 1 250 mg amoksisilliiniä, joka voi olla amoksisilliinitrihydraattia tai (kiteytettyä) natriumamoksisilliiniä tai niiden seos, esimerkiksi 500, 875 tai 1 000 mg amoksisilliiniä. Sopivia täyteaineita hitaan vapautumisen saavuttamiseksi ovat täyteaineet, joita kuvattiin
 25 edellä hitaasti vapauttaviin kerroksiin soveltuvina. Formulaatio voi sisältää 1 - 25 %, edullisesti 2 - 15 %, edullisemmin 4 - 10 %, ksantaanikumia tai 10 - 25 %, edullisesti 15 - 20 %, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, esimerkiksi Methocel K100LV:tä tai Methocel K4M:ää. Vaihtoehtoisesti sellaiset formulaatiot voivat sisältää sitruunahappoa, mahdollisesti yhdessä ksantaanikumin
 30 kanssa, niin kuin edellä on kuvattu.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yksikköannosmuodot pakataan edullisesti pakkauksiin, jotka estävät ilman kosteuden sisään pääsyn, esimerkiksi kuplapakkauksiin, tiiviisti suljettuihin pulloihin tai kuivatusaineella varustettuihin pussipakkauksiin jne., jotka ovat alalla tavanomaisia. Pullot sisältävät
 35 myös edullisesti kuivatusainetta klavulanaatin säilymistä varten. Edullisia kuplapakkauksia ovat kylmämuovatut kuplapakkaukset, joissa kukin

kupla voi sisältää yhden tabletin tai kaksi tablettia, milloin yksikköannos on kaksi tablettia, esimerkiksi kaksi 1 000/62,5 mg:n tablettia, potilasmyöntyvyyden parantamiseksi.

Keksintöä kuvataan nyt pelkästään esimerkin vuoksi viittauksin oheisiin piirustuksiin, joissa kuvio 1 kuvaa erityyppisten, esillä olevan keksinnön mukaisten kerrostablettien rakennetta, suurin piirtein lieriömäisten puristettujen tablettien rakenne on esitetty nimenomaan pitkittäisleikkauksena. Kuviossa 1A tabletti käsittää ensimmäisen kerroksen (1) ja toisen kerroksen (2) eikä käsitä mitään estokerrosta tai päällystekerrosta. Kuviossa 1B tabletti käsittää ensimmäisen kerroksen (1), toisen kerroksen (2) ja estokerroksen (3), joka on sijoitettu ensimmäisen kerroksen (1) ja toisen kerroksen (2) väliin. Kuviossa 1C tabletti käsittää ensimmäisen kerroksen (1), toisen kerroksen (2) ja estokerroksen (3), joka on sijoitettu toisen kerroksen (2) päätypinnalle. Kuviossa 1D tabletti käsittää ensimmäisen kerroksen (1), toisen kerroksen (2), estokerroksen (3), joka on sijoitettu ensimmäisen kerroksen (1) ja toisen kerroksen (2) väliin, ja päällystekerroksen (4), joka peittää tabletin osaksi. Katkoviiva osoittaa mahdollisuuden, että päällystekerros (4A) peittää koko tabletin. Kuviossa 1E tabletti käsittää ensimmäisen kerroksen (1), toisen kerroksen (2) ja kolmannen kerroksen (3), joka sijaitsee ensimmäisen kerroksen (1) ja toisen kerroksen (2) välissä. Kaikki nämä kolme kerrosta (1), (2) ja (3) sisältävät vaikuttavaa ainetta.

Kaikki tässä selityksessä mainitut julkaisut ja lähdekirjallisuus, patentit ja patenttihakemuksen mukaan luettuina mutta niihin rajoittumatta, sisällytetään kokonaisuudessaan tähän viittauksella, ikään kuin kukin yksittäinen julkaisu tai lähde olisi nimenomaisesti ja erikseen mainittu sisällytettäväksi tähän täydellisenä esitetyllä viittauksella. Jokainen patenttihakemus, johon nähdessä tällä hakemuksella vaaditaan prioriteettia, sisällytetään myös kokonaisuudessaan tähän viittauksella tavalla, joka esitettiin edellä julkaisuihin ja lähdekirjallisuuteen päteväksi.

Esimerkki 1 - Muunnetulla tavalla vapauttava 1 000/62,5 mg:n tabletti

Ainesosa	mg/tabletti	paino-%
Välittömästi vapauttava kerros		
Amoksisilliinitrihydraatti	654,1*	40,88
Kaliumklavulanaatti	76,2**	4,76
Mikrokiteinen selluloosa	136,4	8,52
Natriumtärkkelysglykolaatti	18,0	1,12
Kolloidinen piidioksidi	6,3	0,39
Magnesiumstearaatti	9,0	0,56
Yhteensä (välittömästi vapauttava kerros)	900,0	56,23
Hitaasti vapauttava kerros		
Kiteytetty natriumamoksisilliini	480,8***	30,05
Mikrokiteinen selluloosa	113,2	7,08
Ksantaanikumi	14,0	0,87
Sitruunahappo	78,0	4,87
Kolloidinen piidioksidi	1,50	0,08
Magnesiumstearaatti	14,0	0,87
Yhteensä (hidastetusti vapauttava kerros)	700,0	43,74
Kalvopäällyste		
Opadry YS-1-7700 - koostumus		
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2910, 6 cP	11,6	
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2910, 15 cP	3,9	
Titaanidioksidi	15,1	
Polyeteeniglykoli 3350	2,3	
Polyeteeniglykoli 8000	2,3	
Päällystetyn tabletin kokonaismassa	1 635,2	

* Vastaa 562,5 mg:n amoksisilliinimäärää analyysituloksen 86,0 % perusteella

** Vastaa 62,5 mg:n klavulaanihappomäärää analyysituloksen 82,0 % perusteella

5 *** Vastaa 437,5 mg:n amoksisilliinimäärää analyysituloksen 91,0 % perusteella

Esimerkki 2 - Muunnetulla tavalla vapauttava 1 000/62,5 mg:n tabletti

Välittömästi vapauttava kerros ja kalvopäällyste kuten esimerkin 1 mukaisessa tabletissa.

Ainesosa	mg/tabletti	paino-%
Hitaasti vapauttava kerros		
Kiteytetty natriumamoksisilliini	480,8***	30,05
Mikrokiteinen selluloosa	127,2	7,95
Sitruunahappo	78,0	4,87
Kolloidinen piidioksidi	1,5	0,09
Magnesiumstearaatti	14,0	0,87
Yhteensä (hitaasti vapauttava kerros)	700,0	43,74
Päällystetyn tabletin kokonaismassa	1 635,2	

- 5 *** Vastaa 437,5 mg:n amoksisilliinimäärää analyysituloksen 91,0 % perusteella

Muunnetulla tavalla vapauttavien tablettien valmistus

- Valmistettiin muunnetulla tavalla vapauttavia tabletteja välittömästi vapauttavasta ja hitaasti vapauttavasta seoksesta panosprosessilla 900 kg:n ja vastaavasti 700 kg:n mittakaavassa. Välittömästi vapauttavaa seosta varten
- 10 säiliöihin laitettiin kuivattua mikrokiteistä selluloosaa (1), amoksisilliinitrihydraattia (2) ja (5) (suhteessa 1:1), kaliumklavulanaatin ja mikrokiteisen selluloosan seosta (1:1) ja magnesiumstearaattia (noin 50 % kokonaismäärästä) (4). Säiliöiden (1) ja (2) sisältö laskettiin seulan läpi, jauhettiin Fitzmill-laitteessa,
- 15 jota käytettiin nopeudella 1 500 kierrosta/minuutti, ja sekoitettiin säiliön (3) sisällön kanssa. Säiliön (4) sisältö seulottiin, jauhettiin ja sekoitettiin ensimmäisen seoksen kanssa ja sitten säiliön (5) sisällön kanssa, joka oli käynyt läpi valmistavan seulonta- ja jauhatusvaiheen. Tälle seokselle tehtiin sitten valssikompektio käyttämällä Chilsonator-laitetta, jota käytettiin paineella 7 000 kPa ±
- 20 1 400 kPa (1 000 psi ± 200 psi), ja tuote jauhettiin ja laskettiin täryseulan läpi, joka oli varustettu 14 ja 80 meshin verkoilla, välittömästi vapauttavien rakeiden aikaansaamiseksi. Loput täyteaineet (kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, kuivattu mikrokiteinen selluloosa ja kuivattu natriumtärkkelysglykolaatti) seulottiin sitten ja jauhettiin ja yhdistettiin sekoittimessa osaan välittömästi va-

pauttavia rakeita, sekoitettiin ja yhdistettiin sitten loppujen rakeiden kanssa ja sekoitettiin, jolloin muodostui IR-seos (IR = Immediate Release).

Hitaasti vapauttavaa seosta varten säiliöihin laitettiin kuivattua mikrokiteistä selluloosaa (noin 70 %) ja vedetöntä sitruunahappoa (1), natriumamoksisilliiniä (2) ja (4) (suhteessa 1:1), ja magnesiumstearaattia (noin 70 %), kolloidista piidioksidia ja ksantaanikumia (3). Säiliöiden (1) ja (2) sisältö seulottiin, jauhettiin Fitzmill-laitteessa ja sekoitettiin sitten säiliön (3) sisällön kanssa ja sekoitettiin sen jälkeen säiliön (4) sisällön kanssa, joka on jauhettu ja seulottu valmistavassa vaiheessa. Tälle seokselle tehtiin valssikompaktio Chilsonator-laitteessa, jota käytettiin paineella $4\,200\text{ kPa} \pm 700\text{ kPa}$ ($600\text{ psi} \pm 100\text{ psi}$), ja se jauhettiin ja seulottiin hitaasti vapauttavien rakeiden aikaansaamiseksi. Loput täyteaineet (magnesiumstearaatti, kuivattu mikrokiteinen selluloosa) seulottiin ja yhdistettiin osaan hitaasti vapauttavia rakeita, sekoitettiin ja sitten lisättiin loput hitaasti vapauttavat rakeet ja sekoitettiin, jolloin saatiin SR-seos (SR = Slow Release).

IR- ja SR-seos puristettiin sitten erillisinä kerroksina kaksikerrostablettipuristimessa, joka oli varustettu stansseilla, jotka olivat mitoiltaan $1,0312 \times 22,174\text{ mm}$ ($0,0406 \times 0,8730\text{ tuumaa}$) ja joilla oli muunnettu kapselin muoto. Ensimmäisen (välittömästi vapauttavan) kerroksen tapauksessa ei tehty mitään esipuristusta ja pääpuristus tapahtui alle 10 kN:n voimalla. Toisen kerroksen tapauksessa tehtiin esipuristus alle 20 kN:n voimalla ja pääpuristus alle 60 kN:n voimalla. Näin valmistettujen tablettien kokonaismassa oli $1\,600\text{ mg} \pm 48\text{ mg}$, kovuus $8 - 18\text{ SCU}$ ja murenevuus alle $0,5\%$. Lopuksi tablettiytimet päällystettiin vesipitoisella kalvopäällysteellä $1,5\text{ metrin}$ (60 tuuman) päällystyspannussa, jota käytettiin 300 kg:n osapanoksilla. Pannu oli varustettu 4 ruiskulla ja sitä pyöritettiin nopeudella $3 - 5\text{ kierrosta/minuutti}$. Tuloilmasta poistettiin kosteutta lämpötilan $56 - 60\text{ °C}$ avulla, kun taas poistoilman kosteus oli $4 - 12\%$ ja lämpötila $43 - 50\text{ °C}$. Ruiskutusnopeus oli $80 - 120\text{ ml/min/ruisku}$.

Esimerkki 3 - Hitaasti vapauttava tabletti (875 mg)**(a) Natriumamoksisilliinitabletti**

	mg/tabletti	%
Kiteytetty natriumamoksisilliini, 91 %*	961,54	73,96
Kuivattu mikrokiteinen selluloosa	273,46	21,04
Magnesiumstearaatti	13,0	1,00
Ksantaanikumi, 200 mesh**	52,0	4,00
Yhteensä	1 300	100

(b) Sitruunahappoa sisältävä natriumamoksisilliinitabletti

	mg/tabletti	%
Kiteytetty natriumamoksisilliini, 91 %*	961,54	66,31
Kuivattu mikrokiteinen selluloosa	288,96	19,92
Magnesiumstearaatti	14,50	1,00
Sitruunahappo	156	10,75
Ksantaanikumi, 200 mesh**	29,0	2,00
Yhteensä	1 450	100

(c) Amoksisilliinitrihydraattitabletti

	mg/tabletti	%
Amoksisilliinitrihydraatti, 86 %*	1 017,4	78,26
Kuivattu mikrokiteinen selluloosa	217,6	16,74
Magnesiumstearaatti	13,0	1,00
Ksantaanikumi, 200 mesh**	52,0	4,00
Yhteensä	1 300	100

- 5 * Säädetty amoksisilliinikomponentin voimakkuuden mukaan ja vastaa 875 mg:n amoksisilliinimäärää

** Xantural 75

Esimerkki 4 - Muunnetulla tavalla vapauttava 875/62,5 mg:n tabletti**Hitaasti vapauttava kerros**

- 10 Tämä voidaan muodostaa käyttämällä puolikkaita määriä edellä esitetyistä, jolloin saadaan hitaasti vapauttava kerros, joka sisältää noin 438 mg amoksisilliiniä.

Välittömästi vapauttava kerros - 1

Amoksisilliinitrihydraatti (vastaava vapaan amoksisilliinihapon määrä)	507 mg (438 mg)
Kaliumklavulanaatti (vastaava klavulaanihapon määrä)	71,8 mg (62,5 mg)
Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH102)	125 mg
Natriumtärkkelysglykolaatti (Explotab)	26 mg
Magnesiumstearaatti	6,5 mg

Välittömästi vapauttava kerros sisältää nimellisesti 438/62,5 mg amoksisilliiniä/klavulanaattia.

5 Välittömästi vapauttava kerros - 2

Amoksisilliinitrihydraatti (vastaava vapaan amoksisilliinihapon määrä)	507 mg (438 mg)
Kaliumklavulanaatti (vastaava klavulaanihapon määrä)	71,8 mg (62,5 mg)
Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH102)	135 mg
Natriumtärkkelysglykolaatti (Explotab)	34 mg
Talkki	67 mg
Magnesiumstearaatti	25 mg
Piidioksidi (Syloid)	17 mg

Välittömästi vapauttava kerros sisältää nimellisesti 438/62,5 mg amoksisilliiniä/klavulanaattia.

Estokerrokset

- 10 Estokerroksia ja menetelmiä niiden valmistamiseksi kuvataan julkaisussa WO 95/20 946 (SmithKline Beecham).

Tablettien valmistus

- 15 Vaikuttavat ainesosat, täyteaineet ja laimennusaineet (mikrokiteinen selluloosa), vapautumista säätelevät aineet (mikäli läsnä), hajotusaineet (kros-povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti) jne. sekoitetaan keskenään. Lisätään liukastusaineita (talkkia, Mg-stearaattia) ja kolloidista piidioksidia (Syloid 244), ja jatketaan sekoitusta vielä toinen minuutti. Valmis seos iskutiivistetään tablet-

tipuristimessa tai valssitiivistetään (briketointivaihe), mitä seuraa hienonnus (Apex, Fitzmill, Frewitt) ja lasku täryseulan tai hiukkaskokolajittimen (Kason, Sweco) läpi. Mikäli solumisominaisuudet ovat epätydyttäviä, briketointivaihe toistetaan. Välittömästi vapauttavaa ja hitaasti vapauttavaa kerrosta sekä mahdollisesti läsnä olevaa estokerrosta varten valmistetaan erilliset puristetut seokset.

Joissakin tapauksissa, joissa irtotiheys on pieni, saattaa tiivistysvaihe (esitabletointi ja seulonta kuten briketointimenetelmässä) olla tarpeellinen jonkin nimenomaisen kerroksen nimellisen massan saavuttamiseksi.

Seokset puristetaan sitten erillisinä kerroksina kerrostablettipuristimessa kaksikerroksisten tablettien muodostamiseksi. Tabletit voidaan sitten peittää valkealla läpikuultamattomalla päällysteellä, esimerkiksi tuotteella Opadry, Opaspray (Colorcon).

Esimerkki 5 - Liukenemisen testausmenetelmä

Amoksisilliinin ja klavulanaatin vapautuminen tableteista staattisiin väliaineisiin mitattiin käyttämällä lähteessä USP 23, 1995 esitettyä testiä <711> Dissolution Test, Apparatus 2.

Testiolosuhteet:

Lämpötila: $37,0 \pm 0,5$ °C
 Väliaine: Deionisoitu vesi (900 ml)
 Sekoittimen nopeus: 75 kierrosta/minuutti

Menetelmä

Väliaineesta erotettiin analyysiä varten tasaerä 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 ja 480 minuutin jälkeen, ja kukin erä korvattiin samalla yhtä suurella määrällä väliainetta tilavuuden pitämiseksi muuttumattomana. Lääkeaineen määrä määritettiin UV-spektrometrian avulla aallonpituudella 272 nm. Esimerkkien 1 ja 2 mukaisille tableteille saatu liukenemisprofiili on esitetty kuviona 2.

Formulaatioiden farmakokineettinen tutkimus *in vivo*

Esillä olevan keksinnön mukaisten annosten biologista hyötyosuutta tutkittiin kahdessa vapaaehtoisilla ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa, tutkimuksessa A ja tutkimuksessa B. Nämä olivat terveillä vapaaehtoisilla tehtyjä, avoimia, satunnaistettuja ristetutkimuksia. Kukin annos annettiin käyttämällä apuna

noin 200 ml vettä kevyen aamiaisen aluksi ja yön yli kestäneen paaston jälkeen. Verinäytteitä otettiin EDTAa sisältäviin putkiin nimellisillä hetkillä ennen antoa ja 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 ja 12 tunnin kuluttua annon aloituksesta plasman amoksisilliini- ja klavulanaattitasojen määrittämiseksi. Näytteet
 5 pidettiin kylminä jäähauteessa jatkokäsittelyä odottamassa. Plasma erotettiin kylmäseentrifugoimalla lämpötilassa 4 °C, siirrettiin asianmukaisilla etiketeillä varustettuihin polypropeeninäyteastioihin ja varastoitiin pakastettuina suunnit-
 leen lämpötilassa -70 °C, kunnes ne analysoitiin.

Näytteistä määritettiin amoksisilliini käyttämällä menetelmää, joka
 10 perustui proteiinin saostamiseen asetonitrilillä. Amoksisilliini erotettiin ihmisen plasmasta (50 µl) saostamalla proteiini käyttämällä asetonitriliä, joka sisälsi sisäistä standardia, ja määritettiin kvantitatiivisesti LC/MS/MS-järjestelmällä. Tarkasti esitettynä ihmisen plasma (50 µl) pipetoitiin 1,5 ml:n Eppendorf-put-
 keen, minkä jälkeen lisättiin asetonitrili, joka sisälsi sisäistä standardia ([¹³C₆]-
 15 amoksisilliini, 200 µl). Putki suljettiin tulpalla, tehtiin pyörresekoitus ja putkea ravisteltiin noin 15 minuuttia. Näytteen sentrifugoinnin (noin 11 000 x g, 15 mi-
 nuuttia) jälkeen supernatantti siirrettiin automaattisen näytteenottolaitteen kar-
 tiomaiseen, silaanikäsiteltyyn 1,1 ml:n pulloon, joka sisälsi 200 µl 5 mM am-
 moniumasetaattiliuosta. Annos uutetta injektoitiin HPLC/MS/MS-järjestelmälle
 20 analyysiä varten. Massaspektrometri toimii positiivinen ioni -periaatteella, ja sii-
 nä käytettiin Turbo IonSpray -liitäntää. Ainesosien, amoksisilliinin ja [¹³C₆]-
 amoksisilliinin, detektointiin käytettiin monireaktioseurantaa (MRM). MRM-me-
 nettely käsittää (1) tarvittavan lääkeaineen tai sisäisen standardin karakteristi-
 sen ionin valitsemisen massan mukaan ensimmäisessä kvadrupolimassa-ana-
 25 lyysointivaiheessa, (2) valitun ionin fragmentoimisen laitteen törmäyskennossa, (3)
 kiinnostuksen kohteena olevalle yhdisteelle karakteristisen fragmentti-ionin de-
 tektion. Kvantitatiivinen määrittely tehdään vertaamalla lääkeaineen kromato-
 grafiahuippujen pinta-aloja sisäisen standardin vastaavaan pinta-alaan. Lineaa-
 risia vasteita havaittiin analysoitavan aineen/sisäisen standardin huippujen
 30 pinta-alojen suhteissa analysoitavan aineen pitoisuuden ollessa arvon 0,05 µg/ml
 (kvantitatiivisen määrittelyn alaraja; LLQ) ja arvon 10 µg/ml (kvantitatiivisen
 määrittelyn yläraja; ULQ) välillä.

Näytteistä määritettiin klavulanaatti käyttämällä menetelmää, joka
 perustui proteiinin saostamiseen asetonitrilillä. Klavulanaatti erotettiin ihmisen
 35 plasmasta neste/neste-menetelmällä käyttämällä sisäistä standardia ja mää-
 ritettiin kvantitatiivisesti LC/MS/MS-järjestelmällä. Tarkasti esitettynä ihmisen

plasma (50 µl) pipetoitiin 1,5 ml:n Eppendorf-putkeen, minkä jälkeen lisättiin 0,2 mM ammoniumasetaattiliuosta (200 µl) ennen asetonitriliin lisäämistä, joka sisälsi sisäistä standardia (6-aminopenisillaanihappo, 400 µl). Putki suljettiin tulpalla, tehtiin pyörresekoitus ja putkea ravisteltiin noin 20 minuuttia. Näytteen

5 sentrifugoinnin (noin 14 500 x g, 15 minuuttia) jälkeen supernatantti siirrettiin puhtaaseen Eppendorf-putkeen ja lisättiin dikloorimetaania. Lisäsekoituksen ja -sentrifugoinnin (noin 14 500 x g, 10 minuuttia) jälkeen supernatantti (korkeintaan 150 µl) siirrettiin automaattisen näytteenottolaitteen kartiomaiseen 1,1 ml:n astiaan ja näytteen annettiin seistä ilman tulpaa vähintään 20 mi-

10 nuuttia, jotta mahdolliset dikloorimetaanijäämät pääsivät haihtumaan. Annos uutetta injektointiin HPLC/MS/MS-järjestelmälle analyysiä varten. Massaspektrometri toimi positiivinen ioni -periaatteella, ja siinä käytettiin Turbo IonSpray-liitäntää. Ainesosien, klavulanaatin ja 6-aminopenisillaanihapon, detektointiin käytettiin monireaktioseurainta (MRM). MRM-menettely käsittää (1) tarvitta-

15 van lääkeaineen tai sisäisen standardin karakteristisen ionin valitsemisen massan mukaan ensimmäisessä kvadrupolimassa-analysaattorissa, (2) valitun ionin fragmentoimisen laitteen törmäyskennossa, (3) kiinnostuksen kohteena olevalle yhdisteelle karakteristisen fragmentti-ionin detektion. Kvantitatiivinen määrittäminen tehdään vertaamalla lääkeaineen kromatografiahuippujen pinta-aloja

20 sisäisen standardin vastaavaan pinta-alaan. Lineaarisia vasteita havaittiin analysoitavan aineen/sisäisen standardin huippujen pinta-alojen suhteissa analysoitavan aineen pitoisuuden ollessa arvon 0,05 µg/ml (kvantitatiivisen määrittämyksen alaraja; LLQ) ja arvon 10 µg/ml (kvantitatiivisen määrittämyksen yläaraja; ULQ).

25 Kunkin näyte-erän yhteydessä tutkittiin QC (laaduntarkkailu) -näytteitä erikseen valmistettuja kalibrointistandardeja vastaan. QC-näytteistä saatuja tuloksia käytettiin analyysin päivittäisen toiminnan arviointiin.

Kullekin kohteelle kussakin hoito-ohjelmassa saadut pitoisuus plasmassa - aika -tulokset analysoitiin jakamattomin menetelmin käyttämällä jakamatonta farmakokinetiikka-analyysiohjelmaa WinNonlin Professional Version 1.5. Kaikki laskelmat perustuivat todellisiin näytteenottoaikoihin. Määritettyihin farmakokineettisiin parametreihin kuuluivat havaittu maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) ja maksimipitoisuuden plasmassa saavuttamiseen vaadittu aika (T_{max}). Näennäinen lopullisen eliminaation nopeusvakio ($1/z$) johdettiin pitoisuus-aikakäyrän logaritmis-lineaarisesta dispositiovaiheesta käyttämällä li-

35 neaarista pienimmän neliösumman regressiota ja tarkastelemalla tuloksia sil-

määmääräisesti $1/z$:n laskemiseen käytettävien pisteiden asiamukaisen lukumäärän määrittämiseksi. Näennäinen lopullisen eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$) laskettiin kaavalla $\ln(2)/1/z$.

Pitoisuus plasmassa - aika -käyrän alle jäävä pinta-ala hetkestä nolla viimeiseen kvantitatiivisesti määritettävissä olevaan pitoisuuteen plasmassa [AUC(0-t)] määritettiin käyttämällä lineaarista trapetsoidisääntöä kullekin inkrementaalille trapetsoidille ja logaritmisella kullekin dekrementaalille trapetsoidille [W. L. Chiou, J. Pharmacokinet. Biopharm. 6 (1978) 539 - 547]. Ääretömyyteen ekstrapoloidun pitoisuus plasmassa - aika -käyrän alle jäävä pinta-ala [AUC(0-inf)] laskettiin tekijöiden [AUC(0-t)] ja $C(t)/1/z$ summana, jossa $C(t)$ oli logaritmis-lineaarisen regressioanalyysin perusteella ennustettu pitoisuus viimeisellä mittauskelpoisella hetkellä.

Aika plasmassa vallitsevan pienimmän inhibitorisen pitoisuuden yläpuolella ($T > MIC$) laskettiin käsin graafisella interpolaatiolla, jossa amoksisilliinille määriteltiin pienimmäksi inhibitoriseksi pitoisuudeksi plasmassa $4 \mu\text{g/ml}$.

Amoksisilliinille ja klavulanaatille johdettiin keskimääräinen pitoisuus - aika -käyrät kullakin nimellisellä näytteenottohetkellä kunkin formulaation tapauksessa. Tapauksissa, joissa annon jälkeinen arvo ei ollut määritettävissä kvantitatiivisesti, keskiarvon määrittämiseen käytettiin arvoa $1/2 \cdot LLQ$ ($0,050 \mu\text{g/ml}$). Silloin kun laskettu keskiarvo oli pienempi kuin LLQ tai perustui yli 50-prosenttisesti NQ-arvoihin, käytettiin NQ-arvoa kyseisen näytteenottohetken kohdalla.

Kullekin formulaatioista saatu $\log_e$ -muunnettu $C_{\max}$ ja muuntamaton $T > MIC$ analysoitiin käyttämällä kovarianssianalyysiä (Analysis of Covariance, ANCOVA) sijoittaen yksi formulaatiota koskeva termi ja referenssiformulaatiosta saatu tulos toiseksi satunnaismuuttujaksi. Kunkin formulaation keskiarvoille muodostettiin 95 %:n luottamusvälit käyttämällä mallista saatua jäännösvarianssia. $C_{\max}$ -arvojen osalta luottamusväliarviot logaritmisella asteikolla muunnettiin sitten takaisin, niin että saatiin geometrisen keskiarvon 95 %:n luottamusvälit. Nämä tulokset esitettiin graafisesti.

Analyysien taustalla olevia oletuksia arvioitiin tarkastelemalla jäännöskäyriä. Varianssin homogeenisuutta arvioitiin piirtämällä studentoituja jäännösarvoja mallista ennustettujen arvojen funktiona kuvaava käyrä, kun taas normaaliutta arvioitiin käyttämällä normaalijakaumakäyriä. Erityistä huomiota kiinnitettiin referenssiformulaation yhteydessä mahdollisesti havaittuihin, ulkopuolelle jääviin arvoihin.

Tutkimus A

Ensimmäisessä tutkimuksessa verrattiin kolmea muunnetulla tavalla vapauttavaa annosta 1 750/125 mg (formulaatit I - III) ja neljättä muunnetulla tavalla vapauttavaa annosta 1 500/125 mg (formulaatio IV) välittömästi vapauttavaan annokseen 1 750/125 mg (formulaatio V) seuraavasti:

(a) annos 1 750/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui yhden muunnetulla tavalla vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875/125 mg amoksisilliinitrihydraattia/klavulanaattia ja 4 % ksantaanikumia, ja yhden välittömästi vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875 mg amoksisilliinitrihydraattia, yhdistelmästä (formulaatio I);

(b) annos 1 750/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui yhden muunnetulla tavalla vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875/125 mg kiteytettyä natriumamoksisilliiniä/klavulanaattia ja 4 % ksantaanikumia, ja yhden välittömästi vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875 mg amoksisilliinitrihydraattia, yhdistelmästä (formulaatio II);

(c) annos 1 750/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui yhden muunnetulla tavalla vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875/125 mg kiteytettyä natriumamoksisilliiniä/klavulanaattia, sitruunahappoa (156 mg) ja 2 % ksantaanikumia, ja yhden välittömästi vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875 mg amoksisilliinitrihydraattia, yhdistelmästä (formulaatio III);

(d) annos 1 500/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia (koostui muunnetulla tavalla vapauttavan tabletin, joka sisälsi 500/125 mg kiteytettyä natriumamoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, ja kahden välittömästi vapauttavan tabletin, jotka sisälsivät 500 mg amoksisilliinitrihydraattia (Amoxyl, SmithKline Beecham), yhdistelmästä (formulaatio IV); ja

(e) annos 1 750/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui yhden välittömästi vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875/125 mg amoksisilliinitrihydraattia/klavulanaattia (Augmentin, SmithKline Beecham), ja yhden välittömästi vapauttavan tabletin, joka sisälsi 875 mg amoksisilliinitrihydraattia (Amoxyl, SmithKline Beecham), yhdistelmästä (formulaatio V).

Tulokset

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

() Standardipoikkeama

¹ Aritmeettinen keskiarvo

² T>MIC on aika (h) amoksisilliinipitoisuuden 4 µg/ml yläpuolella

5 ³ Käyrän alle jäävä pinta-ala (0 - 12 h, µg·h/ml)

Farmakokineettinen profiili on esitetty kuviossa 3.

Tutkimus B

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin kahta erilaista muunnetulla tavalla vapauttavaa annosta 2 000/125 mg (formulaatiot VI ja VII) verrattuna välittömästi vapauttavaan annokseen 2 000/125 mg (formulaatio VIII) seuraavasti:

(a) annos 2 000/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui kahdesta esimerkin 1 mukaisesta kaksikerroksisesta tabletista (formulaatio VI);

15 (b) annos 2 000/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui kahdesta esimerkin 2 mukaisesta kaksikerroksisesta tabletista (formulaatio VII);

(c) annos 2 000/125 mg amoksisilliiniä/kaliumklavulanaattia, joka koostui kolmen tabletin, joista kukin sisälsi 500 mg amoksisilliiniä (Amoxyl, SmithKline Beecham), ja yhden 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg kaliumklavulanaattia sisältävän tabletin (Augmentin, SmithKline Beecham) yhdistelmästä (formulaatio VIII).

20

Tulokset

Formulaatio	n	C _{max} ¹	T>MIC ^{1,2}	T>MIC ^{1,3}	AUC ^{1,4}
VI	7	17,41 (1,93)	6,0 (1,3)	4,8 (1,2)	74,9
VII	8	17,46 (6,02)	5,9 (1,3)	4,0 (1,3)	71,5
VIII	12	23,75 (5,73)	4,9 (1,1)	3,5 (1,0)	69,2

() Standardipoikkeama

¹ Aritmeettinen keskiarvo

² T>MIC on aika (h) amoksisilliinipitoisuuden 4 µg/ml yläpuolella

5 ³ T>MIC on aika (h) amoksisilliinipitoisuuden 8 µg/ml yläpuolella

⁴ Käyrän alle jäävä pinta-ala (0 - 12 h, µg·h/ml)

Formulaatioiden VI ja VII (kaksikerroksisia tabletteja) sekä VIII (välittömästi vapauttavia tabletteja) AUC-arvojen vertailu osoittaa, ettei amoksisilliiniaineesosan imeytyminen ole kärsinyt formuloitaessa osa siitä hitaasti vapauttavaan kerrokseen. Tämä merkitsee, ettei ole olemassa ylimääräistä imeytymätöntä amoksisilliiniä, joka voisi aiheuttaa ongelmia alempana maha-suolikanavassa, esimerkiksi imeytymättömyyden tai symbioottisten bakteerien tuhoutumisen vuoksi.

15 Havaittiin myös, että formulaation VI tapauksessa esiintyi vähemmän kohteiden välistä vaihtelua plasman amoksisilliinipitoisuuksissa kuin formulaation VII tapauksessa. Nämä formulaatiot olivat samanlaiset, paitsi että formulaatio VI sisälsi myös ksantaanikumia (2 %) hitaasti vapauttavassa kerroksessa.

20 Farmakokineettinen profiili plasman amoksisilliinipitoisuudelle on esitetty kuviossa 4 (jossa A on formulaatio VI, B formulaatio VII ja D formulaatio VIII).

25 Klavulanaattiaineesosan farmakokineettinen profiili oli suurin piirtein sama kaksikerroksisten tablettien ja välittömästi vapauttavien tablettien tapauksessa, mikä osoittaa, että sisällyttäminen kaksikerroksisen tabletin välittömästi vapauttavaan kerrokseen ei heikentänyt sen biologista hyötyosuutta.

30 Tämä keksintö ulottuu myös formulaatioihin, jotka ovat formulaatioiden VI ja VII mukaisten tablettien biologisia vastineita, mitä tulee sekä imeytymisnopeuteen että -asteeseen, esimerkiksi siten kuin US Food and Drug Administration asian määrittelee ja käsitellään niin kutsutussa "Orange Boo-

kissa” (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept. of Health and Human Services, 19. painos 1999).

Referenssitietoja

- Olemassa olevan Augmentin 875/125 mg -tabletin $C_{\max}$ -arvo on
- 5 $11,6 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ (Physicians Desk Reference, 52. Painos, Medical Economics Co, 1998, 2802). Aika MIC:n yläpuolella oli noin 40 % 12 tunnin annosvälistä MIC:n ollessa $2 \mu\text{g/ml}$ ja noin 30 % MIC:n ollessa $4 \mu\text{g/ml}$ (SmithKline Beechamin tuloksia).

Patenttivaatimukset

1. Muunnetulla tavalla vapauttava lääkeformulaatio, joka on tabletti ja joka sisältää välittömästi vapauttavan faasin ja hitaasti vapaut-
5 tavan faasin ja joka sisältää lisäksi 1 000 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 62,5 mg $\pm$ 5% kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, ja jossa välittömästi vapauttava faasi sisältää noin 563 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja noin 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia ja hitaasti vapauttava faasi sisältää noin 438 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääkeformulaatio, jossa hitaasti vapauttavan faasin amoksisilliini koostuu pääasiallisesti kiteytetystä natriumamoksisilliinistä.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen lääkeformulaatio, joka on kerrostabletti ja jossa välittömästi vapauttava ja hitaasti vapauttava
15 faasi on järjestetty kerrostabletin erillisiksi kerroksiksi.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen kerrostabletti, jossa hitaasti vapauttava kerros sisältää vapautumista hidastavaa täyteainetta, joka valitaan pH:lle herkkien polymeerien; vapautumista hidastavien polymeerien, joilla on korkea turpoamisaste niiden joutuessa kosketukseen
20 veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa; polymeeristen materiaalien, jotka muodostavat geelin joutuessaan kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa; ja polymeeristen materiaalien, joilla on sekä turpoamis- että geelinmuodostusominaisuuksia niiden joutuessa kosketukseen veden tai vesipitoisten väliaineiden kanssa; tai niiden seosten
25 joukosta.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen kerrostabletti, jossa vapautumista hidastava, geelinmuodostuskykyinen polymeeri on valittu metyyli-
liselluloosan, karboksimeetyyliselluloosan, pienimoolimassaisen hydrok-
sipropyylimetyyli-
30 siselluloosan, pienimoolimassaisten polyvinyylialkoholien, polyoksietyleeniglykolien, silloittamattoman polyvinyyli-
pyrrolidonin ja ksantaanikumin joukosta.
6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 3 - 5 mukainen kerrostabletti, jossa hitaasti vapauttava kerros sisältää 70 - 80 % amoksisilliiniä, 1 -25 % ksantaanikumia, 10 - 20 % fillereita/puristusapuaineita ja ta-
35 vanomaisia määriä liukastusaineita.

7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen kerrostabletti, jossa hitaasti vapauttava kerros sisältää natriumamoksisilliiniä ja jossa hitaasti vapauttava kerros sisältää vapautumista hidastavaa täyteainetta, joka on farmaseuttisesti hyväksyttävä orgaaninen happo, jota on läsnä moolisuhteessa 100:1 - 1:10 (amoksisilliinisuolan suhde orgaaniseen happoon).

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen kerrostabletti, jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä happo on sitruunahappo, jota on läsnä suunnilleen moolisuhteessa 50:1 - 1:2.

9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen kerrostabletti, joka sisältää lisäksi vapautumista hidastavaa, geelinmuodostuskykyistä polymeeriä, joka on ksantaanikumi.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 7 - 9 mukainen kerrostabletti, joka sisältää 1 000 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia ja joka sisältää hitaasti vapauttavassa kerroksessa noin 438 mg $\pm$ 5 % kiteytettyä natriumamoksisilliiniä, noin 78 mg $\pm$ 10 % sitruunahappoa ja mahdollisesti noin 2 painoprosenttia ksantaanukumia.

11. Muunnetulla tavalla vapauttava lääkeformulaatio, joka sisältää välittömästi vapauttavan faasin ja hitaasti vapauttavan faasin ja joka sisältää lisäksi 1 000 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, ja jossa välittömästi vapauttava faasi sisältää noin 563 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja noin 62,5 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia ja hitaasti vapauttava faasi sisältää noin 438 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä, ja jossa välittömästi vapauttava faasi on muodostettu välittömästi vapauttavista rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, tai välittömästi vapauttavista rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia, ja lisäksi välittömästi vapauttavista rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä, ja hitaasti vapauttava faasi on muodostettu hitaasti vapauttavista rakeista, jotka sisältävät amoksisilliiniä.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen lääkeformulaatio, joka on

(a) kerta-annospussi, joka sisältää 2 000, 2 250 tai 2 500 mg $\pm$ 5 % amoksisilliiniä ja 125 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 18:1 tai 20:1, vastaavassa järjestyksessä, tai vastaavia puolikkaita määriä näistä; tai

(b) dispergoitavissa oleva tabletti tai purutabletti, joka voi olla poreileva ja/tai pureskeltava ja joka sisältää 2 000, 2 250 tai 2 500 mg amoksisilliiniä ja 125 mg $\pm$ 5 % kaliumklavulanaattia, suunnilleen nimellisessä suhteessa 16:1, 18:1 tai 20:1, vastaavassa järjestyksessä, tai vastaavia puolikkaita määriä näistä yhdistettyinä pureskeltavaan pohjaan ja, mikäli tabletti on poreileva, poreilevan parin ja farmaseuttisesti hyväksyttävien täyte- tai kantaja-aineiden kanssa.

13. Jonkin patenttivaatimuksen I – 12 mukainen, muunnetulla tavalla vapauttava lääkeformulaatio, joka sisältää hitaasti vapauttavassa faasissa amoksisilliinin farmaseuttisesti hyväksyttävää liukoista suolaa ja joka sisältää lisäksi vapautumista hidastavaa täyteainetta, joka on farmaseuttisesti hyväksyttävä orgaaninen happo, jota on läsnä moolisuhhteessa 100:1 - 1:10 (amoksisilliinisulolan suhde orgaaniseen happoon).

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen lääkeformulaatio, jossa orgaaninen happo on hedelmähappo.

15. Jossakin patenttivaatimuksessa 1 – 14 määritellyn amoksisilliinin ja kaliumklavulanaatin käyttö lääkkeen valmistukseen, joka on tarkoitettu bakteeri-infektioiden hoitamiseen ihmisissä.

16. Lääkeformulaatio, joka sisältää amoksisilliiniä ja kaliumklavulanaattia suhteessa 1:12 – 1:20 ja jossa amoksisilliini on amoksisilliinitrihydraatin ja natriumamoksisilliinin seoksena suhteessa 3:1 - 1:3.

17. Hitaasti vapauttava lääkeformulaatio, joka sisältää amoksisilliiniä (ainoana vaikuttavana ainesosanaan) yhdistettynä vapautumista hidastavan täyteaineen kanssa, joka saa aikaan amoksisilliinin hitaan vapautumisen formulaatiosta jossa vapautumista hidastava täyteaine on ksantaanikumi.

18. Patenttivaatimuksen 1, 11 tai 17 mukaisessa lääkeformulaatiossa käytettäviksi soveltuvat tiivistetyt rakeet, jotka käsittävät natriumamoksisilliiniä, mikrokiteistä selluloosaa ja orgaanista happoa tai vapautumista hidastavaa polymeeriä tai niiden seosta.

Kuvio 1

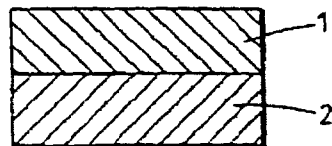


Fig. 1A

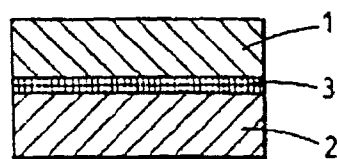


Fig. 1B

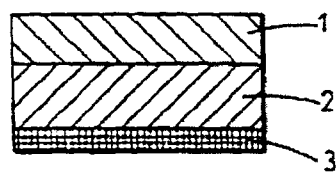


Fig. 1C

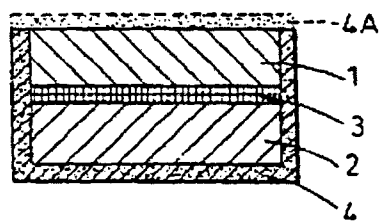


Fig. 1D

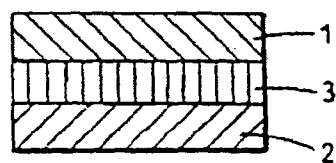
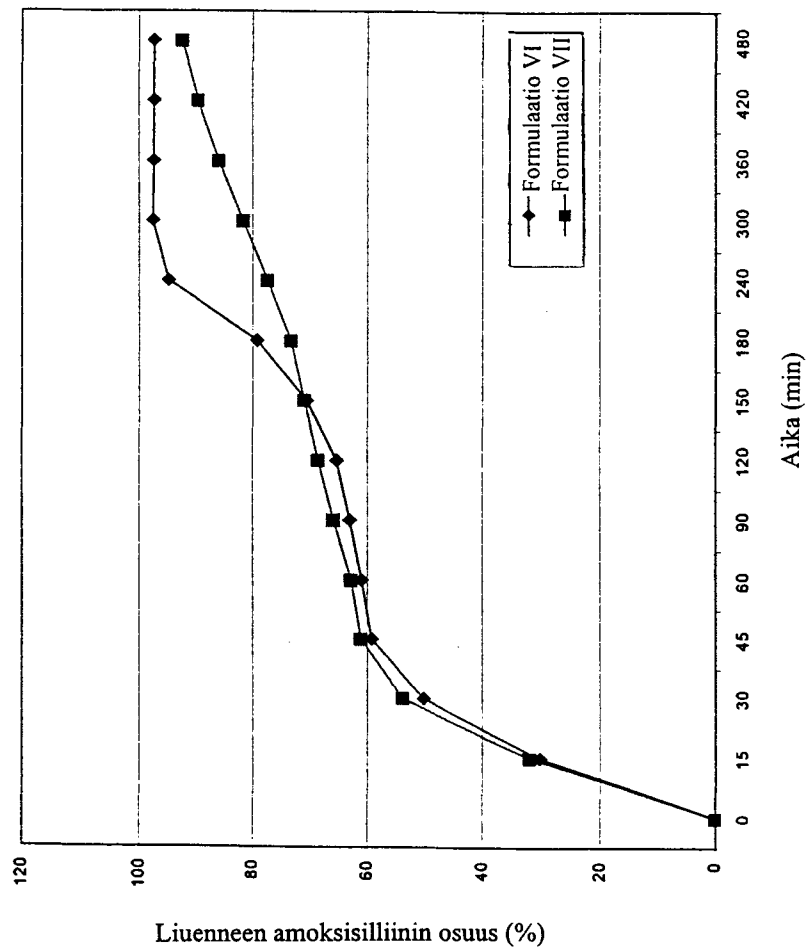


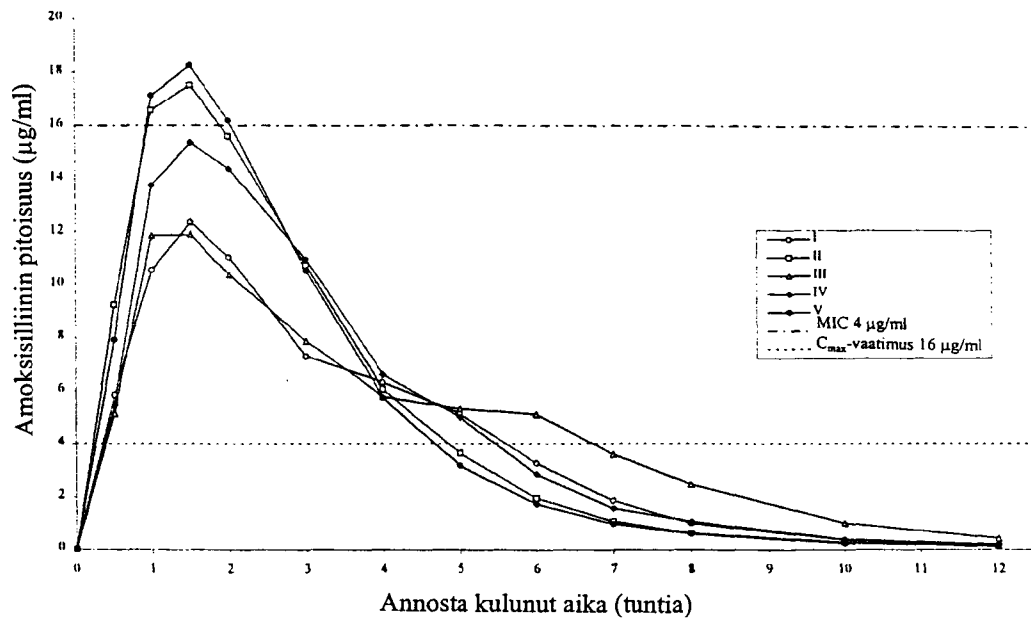
Fig. 1E



Kuvio 2 - Liukenemisprofiili esimerkkien 1 ja 2 mukaisille tableteille



Kuvio 3 - Amoksisilliinin keskimääräiset plasmaprofiilit tutkimuksessa A



27.08.03 00:00:03

Kuvio 4 - Amoksisilliinin keskimääräiset plasmaprofiilit tutkimuksessa B

