

(19)



REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt

(10) Nummer:

**AT 407 214 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 474/96  
(22) Anmeldetag: 13.03.1996  
(42) Beginn der Patentdauer: 15.06.2000  
(45) Ausgabetag: 25.01.2001

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/16**  
A61K 31/43, 31/435

(56) Entgegenhaltungen:  
JP 02-240023A WO 95/24890A WO 96/04908A  
GB 2005538A EP 281200A DE 2535258A1  
CA114/129091G

(73) Patentinhaber:  
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.  
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:  
RANEBURGER JOHANNES MAG.  
WÖRGL, TIROL (AT).  
ZEISL ERICH DR.  
JENBACH, TIROL (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HILFSSTOFFEFREIEN AGGLOMERATEN AUS BETA-LACTAMANTIBIOTIKA

(57) Die Erfindung schlägt hilfsstofffreie Agglomerate aus  $\beta$ -Lactamantibiotika, die zur Direkttablettierung geeignet sind vor, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Agglomerate eine mittlere volumenbezogene Korngröße von 200 - 1000  $\mu$ m, bei folgender Korngrößenverteilung:

<100 $\mu$ m:	1 - 30%
100 - 500 $\mu$ m:	10 - 80%
500 - 1000 $\mu$ m:	10 - 80%
>1000 $\mu$ m:	max. 30%
>2000 $\mu$ m:	max. 0,5%

und eine Schüttdichte von 0,4 bis 0,8 g/ml aufweisen. Diese Agglomerate werden hergestellt, indem man die Wirkstoffe mit einer Flüssigkeit anteigt und mittels eines Doppelschneckenextruders extrudiert und trocknet.

**AT 407 214 B**

Die wichtigste und gebräuchlichste Arzneiform für oral applizierbare  $\beta$ -Lactamantibiotika ist die Tablette bzw. Filmtablette.

Für die Herstellung von Tabletten bzw. Filmtabletten gibt es heute zwei voneinander klar differenzierbare Verfahren, nämlich die Granulierung und die Direkttablettierung.

5 Bei der Granulierung werden die in der Regel sehr feinkörnigen, pulverförmigen, kohäsiven, nicht fließfähigen und nicht komprimierbaren Wirkstoffe in einem mehrstufigen Prozeß zu gröberen, freifließenden und komprimierbaren Granulen agglomeriert.

10 Dabei werden die Wirkstoffe zuerst mit einem Bindemittel gemischt, dann feucht oder trocken (Kompaktierung) agglomeriert und anschließend über ein Sieb granuliert. Man kann das Bindemittel auch in der Befeuchtungsflüssigkeit lösen und damit das Pulver befeuchten und agglomerieren. Bei der Feuchttagglomeration erfolgt dann die Trocknung der Granulen mit anschließender Siebung auf die Endkorngröße.

15 Bei der trockenen Agglomeration ist nach der Granulierung häufig eine Abtrennung der zu groben bzw. zu feinen Anteile und deren Recycling in den Prozeß notwendig, wobei die Grobkornanteile noch einmal zerkleinert und die Feianteile noch einmal kompaktiert werden. Anschließend können die jeweils erhaltenen Granulate mit den zur Tablettierung erforderlichen Hilfsstoffen (Schmiermittel etc.) gemischt und zu Tabletten gepreßt werden.

20 Die Granulierung ist in jedem Fall sehr zeit-, kosten- und energieintensiv und damit ökonomisch äußerst ungünstig. Dieses Herstellungsverfahren für Tabletten erfordert viele Apparate und einen hohen Aufwand an Validierungsarbeiten und birgt aufgrund der Vielzahl an Herstellungsschritten viele Fehlerquellen in sich.

Die Direkttablettierung dagegen ist ein viel einfacheres Verfahren, bei dem die Wirkstoffe einfach mit Hilfsstoffen (Bindemittel, Schmiermittel etc.) gemischt und anschließend zu Tabletten verpreßt werden.

25 Dieses Verfahren ist allerdings bis zum heutigen Tag trotz der klaren ökonomischen Vorteile gegenüber der Granulierung nur beschränkt anwendbar, weil es nur unter folgenden Voraussetzungen möglich ist:

30 Entweder ist der Wirkstoff per se ausreichend fließfähig und komprimierbar, oder es darf der Wirkstoffanteil pro Tablette maximal 100 mg oder 25% betragen. Dann können nämlich die zur Direkttablettierung fehlenden Eigenschaften durch Zusatz hoher Mengen spezieller Hilfsstoffe (Tablettose<sup>R</sup>, Ludipress<sup>R</sup> etc.), nämlich gute Rieselfähigkeit, gute Komprimierbarkeit erzielt werden. Bei  $\beta$ -Lactamantibiotika, wo der Wirkstoffanteil pro Tablette bis zu 80% und mehr (1 g und mehr) beträgt und die per se in der Regel nicht ausreichend fließfähig und komprimierbar sind, kann das Verfahren der Direkttablettierung bis zum heutigen Tag praktisch nicht eingesetzt werden.

35  $\beta$ -Lactamantibiotika, insbesondere Penicillin V-Kalium, Amoxicillin-Trihydrat und Cefalexin-Monohydrat fallen bei ihrer Herstellung in einer mittleren volumenbezogenen Korngröße von 10 - 30  $\mu\text{m}$  bei folgender Korngrößenverteilung:

4 bis 80 $\mu\text{m}$	80%
>125 $\mu\text{m}$	1 bis 5%

40 und einer Schüttdichte von 0,15 bis 0,45 g/ml an.

Für solche Pulver gilt das soeben Gesagte: Sie sind praktisch nicht direkt tablettierbar.

45 Es war daher das Ziel der Erfindung, ausreichend fließfähige hilfsstofffreie Wirkstoffagglomerate bereitzustellen, die nach Zumischen geringer Mengen herkömmlicher, billiger Hilfsstoffe direkt zu Tabletten verpreßt werden können, und ein Verfahren zu finden, womit  $\beta$ -Lactamwirkstoffpulver ohne Verwendung von Hilfsstoffen in die Agglomerat-Form gebracht werden.

Die erfindungsgemäßen hilfsstofffreien Agglomerate aus  $\beta$ -Lactamantibiotika, insbesondere aus Penicillin V-Kalium, Amoxicillin-Trihydrat oder Cefalexin-Monohydrat sind nun dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere volumenbezogene Korngröße von 200 - 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 400 - 600  $\mu\text{m}$ , bei folgender Korngrößenverteilung:

50	<100 $\mu\text{m}$ :	1 - 30%,	vorzugsweise	5 - 20%,
	100- 500 $\mu\text{m}$ :	10 - 80%,	vorzugsweise	20 - 60%,
	500-1000 $\mu\text{m}$ :	10 - 80%,	vorzugsweise	25 - 60%,
	>1000 $\mu\text{m}$ :	max. 30%,	vorzugsweise	max. 15%,
55	>2000 $\mu\text{m}$ :	max. 0,5%,	vorzugsweise	max. 0,1%,

und eine Schüttdichte von 0,4 bis 0,8 g/ml, vorzugsweise von 0,5 bis 0,7 g/ml aufweisen.

Diese direkttablettierbaren Agglomerate können erfindungsgemäß dadurch erhalten werden, daß ein  $\beta$ -Lactamantibiotikum, insbesondere Penicillin V-Kalium, Amoxicillin-Trihydrat oder Cefalexin-Monohydrat, mit einer mittleren volumenbezogenen Korngröße von 10 - 30  $\mu\text{m}$  bei folgender Korngrößenverteilung:

4 bis 80 $\mu\text{m}$	80%
>125 $\mu\text{m}$	1 bis 5%

und einer Schüttdichte von 0,15 bis 0,45 g/ml mit einer Flüssigkeit, in der der Wirkstoff unlöslich oder anlösbar ist, zu einem Teig verarbeitet wird, der in einem Doppelschneckenextruder mit einem spezifischen mechanischen Energieeintrag von 0,01 bis 0,1 kWh/kg geknetet und extrudiert wird, wobei die Teigtemperatur während des Knetvorganges in einem Bereich von 10 bis 80°C gehalten wird und das Agglomerat schließlich getrocknet wird.

Als Flüssigkeit sind bevorzugt Wasser, Alkohol und deren Gemische sowie organische Lösungsmittel, wie Aceton, Isopropanol od. dgl. geeignet.

Vorzugsweise werden dem Wirkstoffpulver folgende Flüssigkeitsmengen, ausgedrückt in Gew.-%, bezogen auf den Teig zugesetzt:

3 bis 20, vorzugsweise 5 bis 10 für den Fall, als der Wirkstoff durch die Flüssigkeit angelöst wird und

5 bis 35, vorzugsweise 10 bis 20 für den Fall, als der Wirkstoff in der Flüssigkeit unlöslich ist.

Der Wirkstoff kann entweder bereits feucht oder trocken in den Extruder eingebracht werden, wobei bei letzterer Variante die Flüssigkeit mit dem Wirkstoff gleichzeitig in den Extruder zudosiert wird.

Der bevorzugte spezifische mechanische Energieeintrag beträgt 0,02 - 0,06 kWh/kg.

Der optimale Verdichtungsgrad der Wirkstoffagglomerate ist einerseits jener, wo die mechanische Stabilität gerade so groß ist, daß nach dem Trocknen die Agglomerate praktisch nicht mehr zu Pulver zerfallen, welches die Rieselfähigkeit negativ beeinflusst. Andererseits dürfen die Agglomerate nicht so dicht, das bedeutet mechanisch stabil sein, daß während des späteren Tablettiervorganges keine ausreichend plastische Deformation der Agglomerate mehr stattfinden kann und somit keine ausreichend mechanisch stabilen Tabletten entstehen können. Überraschenderweise entspricht dieser optimale Verdichtungsgrad gerade der beobachteten maximalen Drehmomentsaufnahme an der Extruderschnecke, die bei zunehmender Flüssigkeitsmenge bei der Extrusion durchlaufen wird. Damit ist der optimale Verdichtungsgrad des Pulvers sehr leicht steuerbar.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffagglomerate zeichnen sich dadurch aus, daß sie nach Zumischen von herkömmlichen, billigen Tablettierhilfsstoffen (Polyvinylpyrrolidon, Talk, Magnesiumstearat etc.) direkt zu Tabletten mit hoher Gewichtseinheitlichkeit, ausreichender mechanischer Stabilität und rascher Wirkstofffreisetzung verpreßt werden können.

Da zwischen den Wirkstoffpartikeln in den Agglomeraten keine Bindemittelbrücken (wie bei Feuchtgranulierprozessen erforderlich) vorhanden sind, erfolgt die Wirkstofffreisetzung aus den direkt verpreßten Tabletten deutlich rascher als aus den durch Granulierung hergestellten Tabletten.

#### Herstellung der Agglomerate:

##### **Beispiel 1:**

##### **Penicillin V-Kalium / Isopropanol**

Isopropanolfeuchtes Penicillin V-Kalium (10 - 20% Isopropanol bezogen auf feuchte Masse) wird in einem Doppelschneckenextruder (Verfahrenslänge 4 D) mit 100 kg/h bei einer maximalen Drehmomentsaufnahme der Extruderschnecken von 25 - 30% agglomeriert. Die Schnecken sind mit Fördererelementen, rechts- und linksgängigen Knetblöcken konfiguriert.

Es werden nach der Trocknung der extrudierten Feuchtmasse in der Wirbelschicht Agglomerate folgender Eigenschaften erhalten:

(Ausbeute 99,7%)

Korngrößenverteilung:

<100 µm: 12%

100-500 µm: 68%

500-1000 µm: 18%

>1000 µm: 2%

Schüttdichte: 0,58 g/ml, Stampfdichte: 0,70 g/ml

#### Beispiel 2:

#### Penicillin V-Kalium / Wasser

Trockenes, pulverförmiges Penicillin V-Kalium (BP, USP) wird in einem Doppelschneckenextruder (Verfahrenslänge 3 D) mit Wasser (5 - 10% bezogen auf feuchte Masse) mit 200 kg/h bei einer maximalen Drehmomentsaufnahme der Extruderschnecken von 10 - 15% agglomeriert. Die Schnecken sind mit Förderelementen und rechtsgängigen Knetblöcken konfiguriert.

Es werden nach der Trocknung der extrudierten Feuchtmassen in der Wirbelschicht Agglomerate folgender Eigenschaften erhalten:

(Ausbeute: 99,8%)

Korngrößenverteilung:

<100 µm: 10%

100-500 µm: 39%

500-1000 µm: 52%

>1000 µm: 1%

Schüttdichte: 0,63 g/ml, Stampfdichte: 0,71 g/ml

#### Beispiel 3:

#### Amoxicillin-Trihydrat / Aceton

Acetonfeuchtes Amoxicillin-Trihydrat (10 - 15% Aceton bezogen auf feuchte Masse) wird in einem Doppelschneckenextruder (Verfahrenslänge 3 D) mit 150 kg/h bei einer maximalen Drehmomentsaufnahme der Extruderschnecken von 25 - 35% agglomeriert. Die Schnecken sind mit Förderelementen, rechts- und linksgängigen Knetblöcken konfiguriert.

Es werden nach der Trocknung der extrudierten Feuchtmasse in der Wirbelschicht Agglomerate folgender Eigenschaften erhalten:

(Ausbeute: 99,9%)

Korngrößenverteilung:

<100 µm: 13%

100-500 µm: 71%

500-1000 µm: 12%

>1000 µm: 4%

Schüttdichte: 0,56 g/ml, Stampfdichte: 0,67 g/ml

#### Beispiel 4:

#### Cefalexin-Monohydrat / Wasser-Ethanol (1:1)

Trockenes pulverförmiges Cefalexin-Monohydrat wird in einem Doppelschneckenextruder (Verfahrenslänge 4 D) mit 50%igem Ethanol (5 - 15% bezogen auf feuchte Masse) mit 200 kg/h bei einer maximalen Drehmomentsaufnahme der Extruderschnecken von 12 - 18% agglomeriert. Die Schnecken sind mit Förderelementen und rechtsgängigen Knetblöcken konfiguriert.

Es werden nach der Trocknung der extrudierten Feuchtmasse in der Wirbelschicht Agglomerate folgender Eigenschaften erhalten:

(Ausbeute: 99,7%)

Korngrößenverteilung:

<100 µm: 7%

100-500 µm: 43%

500-1000 µm: 47%

>1000 µm: 3%

Schüttdichte: 0,60 g/ml, Stampfdichte: 0,71 g/ml

Die Eignung der erfindungsgemäßen β-Lactamwirkstoffagglomerate zur Direkttablettierung wird in folgenden Beispielen beschrieben:

**Beispiel 5:**

Die Tablettenrezeptur ist wie folgt:

Penicillin V-Kalium agglomeriert von Beispiel 1	150,0 kg
Polyvinylpyrrolidon K 25	6,0 kg
Talkum	6,9 kg
Polyethylenglykol 6000	2,6 kg
Magnesiumstearat	2,2 kg

Alle Hilfsstoffe werden durch ein 1,0-mm-Sieb gesiebt und anschließend in einem Freifallmischer (200 Liter, Rhonerad) 10 Minuten lang bei 20 UPM mit gemäß Beispiel 1 agglomerierten Penicillin V-Kalium gemischt.

Diese Mischung wird auf einer Rundläuferpresse KILLIAN LX 18 mit einer Geschwindigkeit von 100.000 TAB/h verpreßt.

Die mittlere Tablettenmasse beträgt 705 mg, die relative Standardabweichung der Masse 0,5%. Die Härte der Tabletten (Pharmatest Bruchfestigkeitstester P58200) liegt zwischen 100 und 130 N, die Friabilität (400 Umdrehungen, Roche-Friabilator) beträgt 0,6%. Die Tabletten zerfallen in Wasser bei 37°C innerhalb von 6 Minuten, und nach 15 Minuten sind im Phosphatpuffer 6,8 bei 37°C 100% des Wirkstoffes gelöst (Paddelmodell 50 rpm).

Verglichen mit Tabletten, hergestellt nach dem vielstufigen Feuchtgranulierverfahren, weisen die Tabletten, hergestellt durch einfache Direkttablettierung der neuartigen Wirkstoffagglomerate, folgende Vorteile auf:

Aufgrund der exzellenten Fließfähigkeit ist die Gewichtsabweichung der Tabletten geringer. Der optimale Verdichtungsgrad der Wirkstoffagglomerate hat eine hohe mechanische Stabilität zur Folge (höhere Härte, niedrigere Friabilität), und trotzdem erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Tablette wesentlich rascher (siehe Abb. 1), weil, wie bereits erwähnt, keine festen Binde-mittelbrücken zwischen den Pulverpartikeln, welche die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette behindern, vorhanden sind, wie es bei der Granulierung der Fall ist.

**Beispiel 6:**

Die Tablettenrezeptur ist wie folgt:

Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert (Beispiel 3)	172,2 kg
Polyvinylpyrrolidon	3,75 kg
Carboxymethylstärke-Natrium	6,0 kg
Cellulose (mikrokristallin), pH 10,2	16,2 kg
Magnesiumstearat	1,5 kg

Alle Hilfsstoffe werden durch ein 1,0-mm-Sieb gesiebt und anschließend in einem Freifallmischer (300 Liter, Rhonerad) 10 Minuten lang bei 20 UPM mit gemäß Beispiel 3 agglomerierten Amoxicillin-Trihydrat gemischt.

Diese Mischung wird auf einer Rundläuferpresse KILLIAN LX 18 mit einer Geschwindigkeit von

85.000 TAB/h verpreßt.

Die mittlere Tablettenmasse beträgt 665 mg, die relative Standardabweichung der Masse 0,4%. Die Härte der Tabletten liegt zwischen 130 und 160 N, die Friabilität beträgt 0,7% (400 U). Die Tabletten zerfallen in Wasser bei 37°C innerhalb von 3 Minuten, und nach 20 Minuten sind 100% des Wirkstoffes gelöst.

Verglichen mit Tabletten, hergestellt nach dem vielstufigen Feuchtgranulierverfahren, weisen die Tabletten, hergestellt durch einfache Direkttablettierung der neuartigen Wirkstoffagglomerate, die gleichen Vorteile auf wie in Beispiel 5 beschrieben.

## PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung hilfstofffreier Agglomerate aus  $\beta$ -Lactamantibiotika, insbesondere aus Penicillin V-Kalium, Amoxicillin-Trihydrat und Cefalexin-Monohydrat, die zur Direkttablettierung geeignet sind, mit einer mittleren volumenbezogenen Korngröße von 200 - 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 400 - 600  $\mu\text{m}$ , bei folgender Korngrößenverteilung:

< 100 $\mu\text{m}$ :	1 - 30 %,
100 - 500 $\mu\text{m}$ :	10 - 80 %,
500 - 1000 $\mu\text{m}$ :	10 - 80 %,
> 1000 $\mu\text{m}$ :	max. 30 %,
> 2000 $\mu\text{m}$ :	max. 0,5 %

und einer Schüttdichte von 0,4 bis 0,8 g/ml, dadurch gekennzeichnet, daß ein  $\beta$ -Lactamantibiotikum, insbesondere Penicillin V-Kalium, Amoxicillin-Trihydrat und Cefalexin-Monohydrat mit einer mittleren volumenbezogenen Korngröße von 10 - 30  $\mu\text{m}$  bei folgender Korngrößenverteilung:

4 bis 80 $\mu\text{m}$ :	80 %
> 125 $\mu\text{m}$ :	1 bis 5 %

und einer Schüttdichte von 0,15 bis 0,45 g/ml mit einer Flüssigkeit, in der der Wirkstoff unlöslich oder anlösbar ist, zu einem Teig verarbeitet wird, der in einem Doppelschneckenextruder mit einem spezifischen mechanischen Energieeintrag von 0,01 bis 0,1 kWh/kg geknetet und extrudiert wird, wobei die Teigtemperatur während des Knetvorganges in einem Bereich von 10 bis 80°C gehalten wird und das Agglomerat schließlich getrocknet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Flüssigkeit Wasser und/oder Alkohol oder organische Lösungsmittel, wie Aceton u. dgl. eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Wirkstoffpulver folgende Flüssigkeitsmengen, ausgedrückt in Gew.-% bezogen auf den Teig zusetzt: 3 bis 20, vorzugsweise 5 bis 10 für den Fall, als der Wirkstoff durch die Flüssigkeit angelöst wird und 5 bis 35, vorzugsweise 10 bis 20 für den Fall, als der Wirkstoff in der Flüssigkeit unlöslich ist.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der spezifische mechanische Energieeintrag 0,02 bis 0,06 kWh/kg beträgt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Teigtemperatur während des Knetvorganges im Bereich von 25 bis 60°C gehalten wird.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß dem Wirkstoffpulver soviel Flüssigkeit zugeführt wird, daß das Drehmoment an der Extruderschnecke ein Maximum aufweist.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der extrudierten Agglomerate in der Wirbelschicht erfolgt.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Teig im Doppelschneckenextruder gebildet wird.

**AT 407 214 B**

- 5 9. Hilfstofffreie Agglomerate, hergestellt nach den Ansprüchen 1 bis 8, aus  $\beta$ -Lactamantibiotika, insbesondere aus Penicillin V-Kalium, Amoxicillin-Trihydrat und Cefalexin-Monohydrat, die zur Direkttablettierung geeignet sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Agglomerate eine mittlere volumenbezogene Korngröße von 200 - 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 400 - 600  $\mu\text{m}$ , bei folgender Korngrößenverteilung:

10	< 100 $\mu\text{m}$ :	1 - 30 %
	100 - 500 $\mu\text{m}$ :	10 - 80 %
	500 - 1000 $\mu\text{m}$ :	10 - 80 %
	> 1000 $\mu\text{m}$ :	max. 30 %
	> 2000 $\mu\text{m}$ :	max. 0,5 %

und eine Schüttdichte von 0,4 bis 0,8 g/ml aufweisen.

- 15 10. Agglomerate nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie folgende Korngrößenverteilung:

20	< 100 $\mu\text{m}$ :	5 - 20 %
	100 - 500 $\mu\text{m}$ :	20 - 60 %
	500 - 1000 $\mu\text{m}$ :	25 - 60 %
	> 1000 $\mu\text{m}$ :	max. 15 %
	> 2000 $\mu\text{m}$ :	max. 0,1 %

und eine Schüttdichte von 0,5 bis 0,7 g/ml aufweisen.

**KEINE ZEICHNUNG**

25

30

35

40

45

50

55