

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 1202/2002** (51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/16**  
(22) Anmeldetag: **08.08.2002** **A61K 31/43, A61K 31/424**  
(43) Veröffentlicht am: **15.11.2005**

(62) Ausscheidung aus A 170/02

(73) Patentanmelder:

SANDOZ AG  
CH-4056 BASEL (CH)

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES ENTMISCHUNGSSTABILEN GRANULATS**

(57) Verfahren zur Herstellung eines entmischungsstabilen Granulats bestehend aus Granulatpartikeln, die mindestens ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einen  $\beta$ -Lactamasehemmer, sowie gegebenenfalls Formulierungshilfsstoffe umfassen, durch Herstellen hilfsstofffreier Agglomerate mit einer Schüttdichte von 0.3 bis 0.7 g/cm<sup>3</sup> aus Partikeln eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikas und/oder  $\beta$ -Lactamasehemmers, mit einem Anteil von weniger als 1 % v/v an Agglomeratpartikeln mit einem Durchmesser grösser als 500  $\mu$ m, Mischen solcher hilfsstoffreicher Agglomerate mit mindestens einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum, falls  $\beta$ -Lactamasehemmer-Agglomerate vorliegen, oder mit mindestens einem  $\beta$ -Lactamasehemmer, falls  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum-Agglomerate vorliegen, Verpressen der Mischung und Aufbrechen der Presslinge, wobei ein entmischungsstabiles Granulat erhalten wird.

**AT 500 134 A1 2005-11-15**



## Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft organische Verbindungen, wie pharmazeutische Zusammensetzungen.

Pharmazeutische Zusammensetzungen werden häufig in der Form von Pulvermischungen oder Granulaten angewendet, die in Einzeldosierungen wie Kunststoffröhrchen, Glasfläschchen, Beuteln oder Sachets abgefüllt werden. Die pulverförmigen Wirkstoffe sowie gegebenenfalls hinzugefügte Hilfsstoffe, z.B. zur Geschmacksverbesserung oder zur Verbesserung der Maschinengängigkeit, müssen so formuliert sein, dass eine genaue Dosierung in einer Abfüllmaschine gewährleistet ist.

Kommen in einem Granulat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mehrere Wirkstoffe zum Einsatz, so kann es vorkommen, dass die Wirkstoffe sich über die verschiedenen Partikelgrössen des Granulats unterschiedlich verteilen, z.B. kann der eine Wirkstoff mehr im Feinanteil und ein anderer Wirkstoff überwiegend im Grobanteil zu finden sein. Dieser Effekt kann zu nicht konstanten Dosierungsverhältnissen in den Einzeldosierungen führen, wenn etwa bei der Abfüllung des Granulats pneumatische Absaugeinrichtungen eingesetzt werden, die einen überproportionalen Verlust an Feinkornanteil verursachen können.

Eine gemeinsame Feuchtgranulierung aller Wirkstoffe kann zwar zu einer gleichmässigen Verteilung aller Wirkstoffe über die verschiedenen Korngrössen hinweg führen, ist aber z.B. wegen der nötigen Befeuchtungs- und Trocknungsschritte sowie der dabei anfallenden grossen Lösungsmittelmengen aufwendig und zudem nicht für jeden Wirkstoff unbeschränkt geeignet. Im Falle von feuchtigkeitsempfindlichen und/oder hitzelabilen Wirkstoffen, wie sie etwa in der Gruppe der  $\beta$ -Lactamasehemmer vorkommen, ist ein solches Verfahren oft nur beschränkt einsetzbar.

Eine trockene Kompaktierung der Wirkstoffe zusammen mit galenischen Hilfsstoffen wie Bindern kann zu harten, dichten Kompaktaten führen, die sich bei der Applikation oft nur langsam und schwer suspendieren oder auflösen, wobei sogar ein Bodensatz zurückbleiben kann, was sich gegebenenfalls negativ auf die Akzeptanz und Patienten-Compliance auswirkt.

Es wurde nun überraschend ein Verfahren zur Herstellung eines entmischungstabilen Granulats, umfassend Granulartartikel, die aus mindestens einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einem  $\beta$ -Lactamasehemmer sowie gegebenenfalls Formulierungshilfsstoffen bestehen,

in dem sowohl das  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum als auch der  $\beta$ -Lactamasehemmer über die verschiedenen Granulartypen hinweg gleichmässig verteilt sind.

- In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines entmischungsstabilen Granulats bestehend aus Granulartypen, die mindestens ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einen  $\beta$ -Lactamasehemmer, sowie gegebenenfalls Formulierungshilfsstoffe enthalten, zur Verfügung, das durch die folgenden Schritte gekennzeichnet ist:
- 5 a. Herstellen hilfsstofffreier Agglomerate mit einer Schüttdichte von 0.3 bis 0.7 g/cm<sup>3</sup> aus Partikeln einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungsklassen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und  $\beta$ -Lactamasehemmer, mit einem Anteil von weniger als 1 % v/v an Agglomeratpartikeln mit einem Durchmesser grösser als 500  $\mu$ m,
  - 10 b. Mischen der in Schritt a. erhaltenen hilfsstofffreien Agglomerate mit mindestens einer Verbindung ausgewählt aus der jeweils gegenüber der in Schritt a. verwendeten anderen Verbindungsklasse der Gruppe bestehend aus den Verbindungsklassen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und  $\beta$ -Lactamasehemmer, und gegebenenfalls mit Formulierungshilfsstoffen,
  - 15 c. Verpressen der Mischung, die aus Schritt b. erhalten wird, zu Presslingen, und
  - 20 d. Aufbrechen der Presslinge, die gemäss Schritt c. erhalten werden, wobei ein entmischungsstabiles Granulat erhalten wird.

Geeignete  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sind  $\beta$ -Lactame, die eine antibiotische Wirkung aufweisen. Solche  $\beta$ -Lactame sind z.B. aus The Merck\* Index, 12th Edition (1996) bekannt und

25 schliessen antibiotisch wirkende Penicilline, Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme, einschliesslich ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, Solvate, wie Hydrate ein, bevorzugt Ampicillin, z.B. in der Form eines Hydrats, wie ein Trihydrat (Merck\* Nr. 628), Amoxicillin, z.B. in Form eines Hydrats wie ein Trihydrat (Merck\* Nr. 617), Penicillin V, z.B. in der Form eines Kaliumsalzes (Merck\* Nr. 7230), Cephalexin, z.B. in der Form eines Hydrats

30 wie ein Monohydrat (Merck\* Nr. 2021), Ticarcillin (Merck\* Nr. 9568), Nr. 1963 Cefadroxil (Merck\* Nr. 1963), besonders bevorzugt Ampicillin, Amoxicillin, Penicillin V, Cephalexin..

Geeignete  $\beta$ -Lactamasehemmer sind  $\beta$ -Lactamasehemmer, die, wenn mit einem oder mehreren der obgenannten  $\beta$ -Lactam-Antibiotika kombiniert, eine Verbesserung der in vivo Aktivität des  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums hervorrufen können, einschliesslich ihrer

pharmazeutisch akzeptablen Salze, Solvate und Hydrate. Solche  $\beta$ -Lactamasehemmer sind z.B. aus The Merck\* Index, 12th Edition (1996) bekannt und schliessen Clavulansäure, z.B. in der Form eines Salzes, wie ein Kaliumsalz (Merck\* Nr. 2402), Tazobactam, z.B. in Form eines Salzes wie ein Natriumsalz (Merck\* Nr. 9251), und Sulbactam, z.B. in der Form eines

5 Salzes wie ein Natriumsalz (Merck\* Nr. 9058), ein. Kombinationen aus  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einem  $\beta$ -Lactamasehemmer schliessen beispielsweise Amoxicillin und Clavulansäure, bekannt unter dem Markennamen Augmentan® und Ticarcillin und Clavulansäure, bekannt unter dem Markennamen Timenten®, ein.

10 Bevorzugt enthalten Granulate, die gemäss vorliegender Erfindung hergestellt werden, ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einen  $\beta$ -Lactamasehemmer, besonders bevorzugt Amoxicillin und Clavulansäure.

Kombinationen von Amoxicillin und Clavulansäure werden in geeigneten Gewichtsverhältnissen eingesetzt, z.B. in Gewichtsverhältnissen von

15 Amoxicillin:Clavulansäure von 1:1 bis 30:1, vorzugsweise 2:1 bis 20:1, besonders bevorzugt 2:1, 4:1, 5:1, 7:1, 8:1, 12:1, 14:1, 16:1 oder 18:1.

Als "Granulat", wie in der vorliegenden Anmeldung verwendet, wird eine Zusammenballung von Agglomeraten mit pulverförmigen Stoffen, die durch elektrostatische und/oder van-der-Waals-Haftkräfte zusammengehalten werden, verstanden. "Agglomerate", wie in der

20 vorliegenden Anmeldung verwendet, sind durch Zusammenfügen von Partikeln zu grösseren Gebilden in flüssiger oder gasförmiger Umgebung entstanden. Üblicherweise weisen

Agglomerate einen durchschnittlichen Äquivalentdurchmesser von 1  $\mu\text{m}$  bis 2000  $\mu\text{m}$  auf.

Die Haftkräfte zwischen den Partikeln innerhalb eines Agglomerats sind grösser als die Haftkräfte zwischen zwei Agglomeraten oder zwischen Agglomeraten und Pulverpartikeln

25 innerhalb eines Granulats. Agglomerate können im allgemeinen durch bekannte Verfahren hergestellt werden, z.B. durch Verpressen oder durch Aufbauagglomeration.

Ein hilfsstofffreies Agglomerat eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums oder eines

$\beta$ -Lactamasehemmers, das gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren im Schritt a.

30 hergestellt wird, enthält einen Anteil von weniger als 1 % v/v, beispielsweise 0.0 % v/v bis 0.9 % v/v, wie 0.0 % v/v bis 0.5 % v/v, oder 0.1 % v/v bis 0.9 % v/v an Agglomeratpartikeln,

die grösser als 500  $\mu\text{m}$  sind. Ein hilfsstofffreies Agglomerat, das gemäss vorliegender Erfindung hergestellt wird, besitzt eine Schüttdichte von mindestens 0.30  $\text{g}/\text{cm}^3$ ,

vorzugsweise 0.35  $\text{g}/\text{cm}^3$ , wie 0.3  $\text{g}/\text{cm}^3$  bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$ , bevorzugt 0.4  $\text{g}/\text{cm}^3$  bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$ ,

besonders bevorzugt 0.5  $\text{g}/\text{cm}^3$  bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Ein Agglomerat wird in der vorliegenden

Anmeldung als hilfsstofffrei bezeichnet, wenn es keine oder keine wesentlichen Mengen, z.B. 0% bis 5% w/w, bevorzugt 0% bis 2% w/w, besonders bevorzugt 0% bis 1% w/w an üblichen Formulierungshilfsstoffen wie Binder, Sprengmittel, usw. enthält. Ein hilfsstofffreies Agglomerat kann durch geeignete Methoden hergestellt werden, z.B. durch Einbringen einer Lösung oder Suspension eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums oder eines  $\beta$ -Lactamasehemmers in einen Kristallisator unter hohem Eintrag an Rührerleistung unter Zugabe eines oder mehrerer Antilösungsmittel, wie es z.B. in WO00/41478 beschrieben wird.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines entmischungsstabilen Granulats bestehend aus Granulatpartikeln, die mindestens ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einen  $\beta$ -Lactamasehemmer sowie gegebenenfalls Formulierungshilfsstoffe enthalten, gemäss vorliegender Erfindung zur Verfügung, worin das Herstellen der hilfsstofffreien Agglomerate in Schritt a. die folgenden Schritte umfasst:

a21. Mischen einer Lösung oder Suspension einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungsklassen  $\beta$ -Lactamasehemmer und  $\beta$ -Lactam-Antibiotika in einem geeigneten flüssigen Medium mit einem oder mehreren Antilösungsmitteln unter Rühren,

a22. Isolieren von, im Schritt a21. erhaltenen, hilfsstofffreien Agglomeraten, die einen Korngrössenanteil von weniger als 1 Vol. % an Agglomeratpartikeln mit einem Partikeldurchmesser von über 500  $\mu\text{m}$  und eine Schüttdichte von 0.3 bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$  aufweisen, und

a23. Trocknen der hilfsstofffreien Agglomerate, die im Schritt a22. erhalten werden.

Die Schritte a21 bis a23 können analog den in WO00/41478 geoffenbarten Methoden durchgeführt werden, z.B. schliessen geeignete

- flüssige Medien im Schritt a21. beispielsweise Wasser, Alkohole, wie Ethanol, Methanol, 1-Propanol, 2-Butanol, 2-Methylpropanol, Ketone, wie Aceton, Methylisobutylketon, Methylethylketon oder Ester, wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurebutylester oder eine Mischung genannter flüssiger Medien;
- Antilösungsmittel im Schritt a21. organische Lösungsmittel, in denen sich das  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum oder der  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor nicht oder nur schlecht löst, z.B. Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Ester, wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäureisobutylester, Alkohole, wie 1-Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol, 2-Methyl-1-Propanol oder eine Mischung genannter Antilösungsmittel

ein. Im Gemisch aus flüssigem Medium und Antilösungsmittel sollte Wasser, beispielsweise in einem Anteil von 0.05 bis 10% v/v anwesend sein. Der gewünschte Partikelbereich der hilfsstofffreien Agglomerate kann durch die Rührergeometrie, Rührerspitzen­geschwindigkeit, Rührleistungseintrag bzw. Rührerdrehzahl, Verweilzeit sowie durch die Wahl und Menge des zugegebenen Antilösungsmittels beeinflusst und analog bekannter Methoden eingestellt werden, wie z.B. in WO00/41478 ausgeführt. Der Rührer kann z.B. ein Schrägblattrührer oder ein Turbinenrührer oder ein Scheibenrührer sein, wobei das Verhältnis zwischen Rührerdurchmesser zu Rührbehältnisdurchmesser von 0.2 bis 0.9, vorzugsweise 0.2 bis 0.5 betragen soll. Die Rührerspitzen­geschwindigkeit kann in einem Bereich von 3 bis 15 m/s liegen.

Das Trocknen der hilfsstofffreien Agglomerate in Schritt a23. kann auf herkömmliche, Weise, z.B. in Fließbett­trocknern erfolgen.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines entmischungsstabilen Granulats bestehend aus Granulatpartikeln, die mindestens ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einen  $\beta$ -Lactamasehemmer sowie gegebenenfalls Formulierungshilfsstoffe enthalten, gemäss vorliegender Erfindung zur Verfügung, worin das Herstellen der hilfsstofffreien Agglomerate in Schritt a. die folgenden Schritte umfasst:

a11. Herstellen einer zur Extrusion geeigneten Masse, bestehend aus einer Flüssigkeit und Partikeln einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungsklassen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und  $\beta$ -Lactamasehemmer,

a12. Extrudieren der in Schritt a11. erhaltenen Masse mit einem Doppelschneckenextruder,

a13. Trocknung des Extrudats, das in Schritt a12. erhalten wird, und

a14. Aufbrechen des getrockneten Extrudats aus Schritt a13. zu hilfsstofffreien Agglomeraten, die einen Korngrößenanteil von weniger als 1 Vol.% an Agglomeratpartikeln mit einem Partikeldurchmesser von über 500  $\mu\text{m}$  und eine Schüttdichte von 0.3 bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$  aufweisen.

Die Verfahrensschritte a11. bis a13. der vorliegenden Erfindung können analog von in WO97/33564 beschriebenen Verfahrensschritten ausgeführt werden. In WO97/33564 ist z.B. beschrieben, dass eine  $\beta$ -Lactam-Verbindung mit Hilfe einer geeigneten Flüssigkeit bei 10°C bis 80°C zu einem Teig verknetet werden kann, der mit einem Doppelschneckenextruder extrudiert wird, worauf die erhaltenen Extrudate zum Erhalt von Agglomeraten getrocknet werden können. Als Flüssigkeit im Schritt a11 sind Flüssigkeiten geeignet, in



denen sich das  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum bzw. der  $\beta$ -Lactamasehemmer nicht oder nur anlöst, z.B. Wasser oder organische Lösungsmittel wie Alkohole, z.B. Ethanol, 2-Propanol, 1-Propanol oder 1-Butanol, oder Ketone, z.B. Aceton. Die Trocknung gemäss Schritt a13. kann mit bekannten Trocknungsapparaten durchgeführt werden, z.B. Fließbettrocknern. In

- 5 WO97/33564 ist geoffenbart, dass hilfstofffreie Agglomerate von  $\beta$ -Lactamantibiotica erhalten werden, die die folgende Korngrößenverteilung aufweisen:

< 100  $\mu\text{m}$ : 1% to 30%

100  $\mu\text{m}$  to 500  $\mu\text{m}$ : 10% to 80%

500  $\mu\text{m}$  to 1000  $\mu\text{m}$ : 10% to 80%

- 10 > 1000  $\mu\text{m}$ : max. 30%

> 2000  $\mu\text{m}$ : max. 0.5%.

Eine Korngrößenverteilung eines hilfstofffreien Agglomerats mit einem Anteil von weniger als 1 Vol % an Agglomeratpartikeln grösser als 500  $\mu\text{m}$  ist in WO97/33564 nicht geoffenbart.

- 15 Das Aufbrechen der getrockneten Agglomerate in Schritt a14. gemäss einem Verfahren der vorliegenden Erfindung kann mit geeigneten Methoden erfolgen, z.B. mittels eines Siebes, das eine maximale Maschenweite von 500  $\mu\text{m}$  aufweist.

- 20 Hilfsstofffreie Agglomerate einer  $\beta$ -Lactam-Verbindung, die für die erfindungsgemässe Herstellung eines entmischungsstabilen Granulats geeignet sind, weisen beispielsweise eine durchschnittliche auf das Volumen bezogene Korngrösse von 30  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 50  $\mu\text{m}$ , bis 200  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 180  $\mu\text{m}$  und die folgende Partikelgrößenverteilung auf:

Partikelgrößenfraktion	Volumenbezogener Anteil
über 500 $\mu\text{m}$	unter 1%
200-500 $\mu\text{m}$	5-30%
100-200 $\mu\text{m}$	10-40%
unter 100 $\mu\text{m}$	30-80%

- 25 Die Schüttdichte der hilfstofffreien Agglomerate beträgt mindestens 0.30  $\text{g}/\text{cm}^3$ , vorzugsweise 0.35  $\text{g}/\text{cm}^3$ , wie 0.3  $\text{g}/\text{cm}^3$  bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$ , bevorzugt 0.4  $\text{g}/\text{cm}^3$  bis 0.7  $\text{g}/\text{cm}^3$ , besonders bevorzugt 0.5  $\text{g}/\text{cm}^3$  bis 0.6  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

Die Partikelgrössenverteilung eines Agglomerats oder Granulats kann auf bekannte Weise bestimmt werden, z.B. durch Siebung oder durch Zählverfahren, wobei gegebenenfalls eine Umrechnung der Mengenarten zu beachten ist. Wenn nichts anderes angegeben wird, so beziehen sich Partikelmessgrössen, die in der vorliegenden Anmeldung angegeben sind, immer auf die Mengenart des Volumens der Partikel. Die Schüttdichte kann mittels bekannter Verfahren bestimmt werden, z.B. entsprechend DIN EN 543.

Unter einem entmischungstabilen Granulat, das gemäss vorliegender Erfindung hergestellt werden kann, wird ein Granulat verstanden, in der alle pharmazeutischen Wirkstoffe, wie  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und  $\beta$ -Lactamasehemmer, gleichmässig über alle Korngrössen verteilt sind, d.h. dass jeder einzelne Wirkstoff in jeder der drei folgenden Kornfraktionen

- oberhalb des 80% Percentils,
- zwischen dem 80% Percentil und dem 20% Percentil, und
- unterhalb des 20% Percentils

um maximal 7% w/w, bevorzugt maximal 5% w/w, besonders bevorzugt maximal 3% w/w gegenüber jenem, der jeweiligen Kornfraktion idealerweise zukommenden Anteil an  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und  $\beta$ -Lactamasehemmer, abweicht. Der, der jeweiligen Kornfraktion idealerweise zukommende, Anteil an Wirkstoff ergibt sich aus dem Quotienten der Wirkstoffmenge im Gesamtgut und dem Volumen- bzw. Massen-Anteil der Korngrössenfraktion am Gesamtgut. Liegt z.B. ein Granulat mit Wirkstoffmengen von insgesamt 1000 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure vor, so macht der, der Kornfraktion oberhalb des 80% Percentils idealerweise zukommende Anteil an Amoxicillin und Clavulansäure – strenge Proportionalität von Volumen und Masse des Granulats vorausgesetzt - jeweils 20% der Wirkstoffmenge im Gesamtgut aus, also 200 mg Amoxicillin und 25 mg Clavulansäure. Die Kornfraktion unterhalb des 20% Percentils repräsentiert das Volumen bzw. die Masse der 20% kleinsten Partikel am Gesamtgut, diejenige oberhalb des 80% Percentils repräsentiert das Volumen bzw. die Masse der 20% grössten Partikel, die Kornfraktion zwischen dem 20% Percentil und dem 80% Percentil das Volumen bzw. die Masse der restlichen 60% aller Partikel am Gesamtgut.

30

Schritt b. des Verfahrens gemäss vorliegender Erfindung, kann mit Mischapparaten, z.B. einem Freifallmischer durchgeführt werden. Die zweite oder weitere Wirkstoff-Verbindung kann dabei in Pulverform, z.B. in einer Partikelgrösse von 0.1 bis 100  $\mu$ m, zugemischt werden. Formulierungshilfsstoffe im Schritt b. schliessen übliche, pharmazeutisch

akzeptable Formulierungshilfsstoffe ein, z.B. Tablettierhilfsstoffe, wie Füllstoffe, z.B. Cellulosen, wie Avicel<sup>®</sup>, Binder, wie Polyvinylpyrrolidone, z.B. Polyplasdone<sup>®</sup>, Sprengmittel, wie modifizierte Stärken, z.B. Starch 1500 J, Primojel<sup>®</sup>, Cellulosederivate, z.B. Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, vernetzte Polyvinylpyrrolidone (PVPP), Fliess- und Gleitmittel, wie Metallsalze der

5 Stearinsäure, z.B. Magnesiumstearat oder Talcum, Süssungsmittel wie Zucker und Zuckerderivate, etwa Saccharose, Fructose, Sorbitol, Süsstoffe, z.B. Aspartam, Saccharin, Acesulfam<sup>®</sup> K, Taumatin. Formulierungshilfsstoffe können vor, während oder nach dem

10 Zumischen der zweiten oder weiterer Verbindungen ausgewählt aus der jeweils gegenüber der in Schritt a. verwendeten anderen Verbindungsklasse der Gruppe bestehend aus den Verbindungsklassen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und  $\beta$ -Lactamasehemmer, zugemischt werden. Der gesamte Formulierungshilfsstoffanteil in den trockenen Presslingen, die gemäss Schritt c. des Verfahrens der vorliegenden Erfindung erhalten werden, beträgt vorzugsweise weniger als 100 Gew.% des  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums.

Das Verpressen der Mischung, die aus Schritt b. erhalten wird, zu Presslingen in Schritt c.

15 des erfindungsgemässen Verfahrens kann mit geeigneten Verfahren, z.B. mittels Tablettiermaschinen ausgeführt werden.

Ein entmischungsfreies Granulat gemäss vorliegender Erfindung, oder hergestellt nach einem Verfahren der vorliegenden Erfindung, kann eine direkt anwendbare pharmazeutische

20 Zusammensetzung darstellen. Vorzugsweise werden dem entmischungsfreien Granulat noch Granulathilfsstoffe, worunter pharmazeutisch akzeptable Formulierungshilfsstoffe verstanden werden sollen, zugesetzt.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer

25 pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass einem entmischungsstabilen Granulat, das aus einem Verfahren gemäss vorliegender Erfindung erhalten wird, weiterhin Granulathilfsstoffe zugegeben, z.B. beigemischt werden. Granulathilfsstoffe schliessen z.B. Fliess- und Gleitmittel, wie Talcum, Bentonit, Trockenmittel, wie Siliciumdioxid, z.B. Aerosil<sup>®</sup>, Aromastoffe für die Geschmacks- oder

30 Geruchsverbesserung, wie Fruchtaromen, beispielsweise Kirsch-, Erdbeer-, Himbeer- oder Vanillearoma, ein.

Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die gemäss einem Verfahren der vorliegenden Erfindung erhalten werden kann, schliesst beispielsweise

- eine Lösetablette, die durch Verpressen der entmischungsstabilen Granulate erhältlich ist,

- ein Suspensionsgranulat, das in geeignete, einzeldosierfähige Gebinde, wie Beutel bzw. Sachets, Phiolen, Fläschchen, Kunststoffröhrchen, abgefüllt wird, ein.

- 5 In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutisch anwendbaren Suspension, umfassend mindestens ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einen  $\beta$ -Lactamasehemmer, zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet, dass
- i. ein entmischungsstabiles Granulat oder eine pharmazeutische Zusammensetzung nach
  - 10 einem Verfahren gemäss vorliegender Erfindung hergestellt wird, und
  - ii. das in Schritt i. hergestellte Granulat oder Zusammensetzung in einem wässrigen Medium suspendiert wird.

15 Als wässriges Medium wird eine trinkbare Flüssigkeit verwendet, z.B. Wasser. Eine solcherart hergestellte Suspension ist zur Einnahme durch einen Patienten direkt anwendbar.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein entmischungsstabiles Granulat, enthaltend Granulatpartikel bestehend aus Clavulansäure und Amoxicillin in einem

20 Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:30 und gegebenenfalls Formulierungshilfsstoffe, zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass sowohl die Clavulansäure als auch das Amoxicillin so verteilt sind, dass ihr jeweiliger Anteil in jeder der drei folgenden Kornfraktionen

- oberhalb des 80% Percentils
  - 25 - zwischen dem 80%- und dem 20%-Percentil, und
  - unterhalb des 20%-Percentils
- des Granulats um maximal 7 % w/w von jenem, der jeweiligen Kornfraktion bei idealer Verteilung zukommenden Anteil an entsprechender Clavulansäure bzw. Amoxicillin, abweicht.

30 In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, z.B. eine Lösetablette oder ein Suspensiongranulat, zur Verfügung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ein entmischungsstabiles Granulat gemäss vorliegender Erfindung neben Granulathilfsstoffen enthält.

Ein entmischungsstabiles Granulat gemäss vorliegender Erfindung, z.B. hergestellt nach einem Verfahren der vorliegenden Erfindung, kann für die Zubereitung eines Medikaments gegen bakterielle Infektionen Verwendung finden.

5

Ein entmischungsstabiles Granulat oder eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss vorliegender Erfindung, oder ein entmischungsstabiles Granulat oder eine pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt nach einem Verfahren gemäss vorliegender Erfindung, kann eine einfache Handhabung und genauere Dosierung bei der Abfüllung erlauben, als

10 bekannte Granulate oder Granulate, die nach bekannten Methoden hergestellt worden sind, selbst wenn pneumatische Absaugeinrichtungen eingesetzt werden. Solche Granulate/pharmazeutische Zusammensetzungen lassen sich schnell und vollständig in einer wässrigen Lösung zu einer homogenen Suspension suspendieren, was sich förderlich auf die Akzeptanz und Compliance beim Patienten auswirken kann.

15

Die folgenden Beispiele dienen der Verdeutlichung der vorliegenden Erfindung.

**Beispiel 1a**

**Entmischungsstabiles Granulat enthaltend Amoxicillin, Kaliumclavulanat (Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes ) und Granulathilfsstoffe**

A. Hilfsstofffreies Amoxicillin Agglomerat

- 5 Partikel von Amoxicillin in Form eines Trihydrats, angefeuchtet mit Aceton (10 bis 15 Gew. % Aceton bezogen auf die feuchte Masse) werden zu einer extrudierbaren Masse verarbeitet, die mit Hilfe eines Doppelschneckenextruders (Schneckenlänge L/D=3) bei einem Durchsatz von 150 kg/h und bei einem maximalen Drehmomentanstieg der Schnecken von 25% bis 35%, extrudiert wird. Die Schnecken sind mit Förderelementen und rechts- wie
- 10 linksgängigen Knetblöcken ausgestattet. Das erhaltene Extrudat wird auf einem Fließbettrockner getrocknet und über ein Sieb einer Maschenweite von 500 µm aufgebrochen. Es wird ein hilfsstofffreies Agglomerat von Amoxicillin in Form eines Trihydrats mit der, in der TABELLE 1 angegebenen, Korngrößenverteilung erhalten:

15

TABELLE 1

Korngrößenfraktion	Volumenbezogene Korngrößenverteilung
<100 µm	70%
100-500 µm	30%
>500 µm	0%

Schüttdichte: 0.6 g/cm<sup>3</sup>

B. Entmischungsstabiles Granulat

- 20 Eine Menge der Amoxicillintrihydrat enthaltenden hilfsstofffreien Agglomerate, die 100 Teilen Amoxicillin entspricht, hergestellt gemäss der Methode im Beispiel 1aA., werden in einem Freifallmischer mit pulverförmigem Kaliumclavulanat (Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes), in einer Menge, die 12.5 Anteilen Clavulansäure entspricht, sowie 20 Teilen
- 25 Croscarmellose Natrium, 1.2 Teilen Magnesiumstearat, 45.3 Teilen mikrokristalliner Zellulose sowie 3 Teilen Süsstoff (Aspartam) gemischt. Die Mischung wird in einer Tablettiermaschine zu Presslingen verpresst und auf einem Sieb mit einer Maschenweite von 1.2 mm aufgebrochen. Es wird ein entmischungsstabiles Granulat erhalten. In der folgenden TABELLE 2 sind die Korngrößenverteilung, die den einzelnen
- 30 Korngrößenfraktionen bei idealer Verteilung zukommenden Mengen an Wirkstoffen (Spalten „ideal“), die tatsächlich in den einzelnen Korngrößenfraktionen gemessenen

Wirkstoffanteile (Spalten „gem.“), sowie die prozentuale Abweichung der tatsächlich gemessenen von den idealen Werten (Spalten „Abw.“), angegeben. Die Abweichung der Gesamtmengen von den eingewogenen Wirkstoffmengen (z.B. 124,6 mg statt 125 mg Clavulansäure und 980,4 mg statt 1000 mg Amoxicillin sind auf verfahrensbedingte

5 Ungenauigkeiten bzw. Verluste zurückzuführen):

TABELLE 2

Korngrössen- fraktion	Vertei- lung	Clavulansäure (124,6 mg)			Amoxicillin (980,4 mg)		
		gem. [mg]	ideal [mg]	Abw.	gem. [mg]	ideal [mg]	Abw.
>710 µm	28%	34,3	34,9	-1,69%	274,5	277,2	+0,98%
710-250 µm	24%	29,1	29,9	-2,69%	235,3	242,4	+3,02%
<250 µm	48%	61,2	59,8	+2,33%	470,6	460,8	-2,08%
Gesamt	100%	124,6	124,6	±0%	980,4	980,4	±0%

**Vergleichsbeispiel 1b**

10 Gemäss der im Beispiel 1a angegebenen Methode wird ein hilfsstofffreies Agglomerat hergestellt, mit dem Unterschied, dass das Extrudat im Schritt A. nicht gesiebt wird. Es wird ein hilfsstofffreies Amoxicillin Agglomerat mit der in der TABELLE 3 angegebenen Korngrössenverteilung erhalten:

15

TABELLE 3

Korngrössenfraktion	Volumenbezogene Korngrössenverteilung
<100 µm	31%
100-500 µm	48%
>500 µm	21%

Nach Mischen mit den, unter Beispiel 1aB. erwähnten Komponenten und dem Herstellen von Presslingen, die anschliessend getrocknet und auf einem Sieb mit der Maschenweite 2.1 mm aufgebrochen werden, wird ein nicht-entmischungsstabiles Granulat erhalten. Die

20 Eigenschaften des Granulats, wie Korngrössenverteilung und die festgestellten Anteile der Wirkstoffe in den verschiedenen Korngrössenfraktionen, die den einzelnen Korngrössenfraktionen bei idealer Verteilung zukommenden Mengen an Wirkstoffen

(Spalten „ideal“), die tatsächlich in den einzelnen Korngrössenfraktionen gemessenen Wirkstoffanteile (Spalten „gem.“) sowie die prozentuale Gew. bezogene Abweichung der tatsächlich gemessenen von den idealen Werten (Spalten „Abw.“), sind der folgenden TABELLE 4 angegeben:

5

TABELLE 4

Korngrössen- fraktion	Vertei- lung	Clavulansäure (122,1 mg)			Amoxicillin (1005,5 mg)		
		gem. [mg]	ideal [mg]	Abw.	gem. [mg]	ideal [mg]	Abw.
>710 µm	25%	27,2	30,5	-10,95%	262,5	251,4	+4,43%
710-250 µm	43%	36,5	52,5	-30,41%	490,2	432,4	+13,38%
<250 µm	32%	58,4	39,1	+49,42%	252,8	321,8	-21,43%
Gesamt	100%	122,1	122,1	±0%	1005,5	1005,5	±0%

Bei einem Vergleich der Werte aus TABELLE 2 mit jenen der TABELLE 4 ist unmittelbar ersichtlich, dass gemäss Vergleichsbeispiel 1b (Herstellung nicht gemäss vorliegender Erfindung) die beiden Wirkstoffe Amoxicillin und Clavulansäure über die verschiedenen Korngrössenfraktionen ungleichmässig verteilt sind, was an den zweistelligen prozentualen Abweichungen der tatsächlich gefundenen von jenen, bei idealer Verteilung den einzelnen Korngrössenfraktionen, jeweils zukommenden Wirkstoffanteilen abzulesen ist, während gemäss Beispiel 1a (Herstellung gemäss vorliegender Erfindung) die beiden Wirkstoffe Amoxicillin und Clavulansäure über die verschiedenen Korngrössenfraktionen gleichmässig verteilt sind, was an den niedrigen (weniger als 3%) prozentualen Abweichungen der tatsächlich gefundenen von jenen, bei idealer Verteilung den einzelnen Korngrössenfraktionen, jeweils zukommenden Wirkstoffanteilen abzulesen ist

20 **Beispiel 2**

Von dem in Beispiel 1a hergestellten entmischungsstabilen Granulat werden 1992 Teile mit 80 Teilen Pulveraroma Mischfrucht-Geschmack und 100 Teilen amorphem Siliciumdioxid (Aerosil®) homogen gemischt. Es wird ein pharmazeutisch anwendbares Suspensionsgranulat erhalten, das mit Hilfe einer Abfüllmaschine in Sachets zu je 2.172 g abgefüllt wird, entsprechend einer Dosierung per Sachet von 1000 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure mit einer Gesamtfehlertoleranz von maximal ±5% w/w.

25





Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC <sup>7</sup> : A61K9/16,31/43,31/424		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K		
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC <i>deu</i> <i>Anspruch 1</i>		
Dieser Recherchenbericht wurde zu <del>den</del> am <b>8. August 2002</b> eingereichten <del>Ansprüchen 1</del> erstellt.		
Kategorie <sup>7</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2000/041478 A2 (DSM N.V.) 20. Juli 2000 (20.07.2000) <i>Seite 5, 1. Absatz; Seite 12, Zeilen 6-11; Tabelle 1; Ansprüche 1,3,4,6,8</i>	1
	--	
A	WO 1997/033564 A1 (BIOCHEMIE GESELLSCHAFT MBH) 18. September 1997 (18.09.1997) <i>gesamtes Dokument</i>	1
	--	
A	WO 1999/011261 A1 (GIST-BROCADES B.V.) 11. März 1999 (11.03.1999) <i>gesamtes Dokument</i>	1
	----	
Datum der Beendigung der Recherche: 4. August 2005		<input type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt
		Prüfer(in): Dr. KRENN
<sup>7</sup> Kategorien der angeführten Dokumente:		
X	Veröffentlichung <b>von besonderer Bedeutung</b> : der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.	A Veröffentlichung, die den <b>allgemeinen Stand der Technik</b> definiert.
Y	Veröffentlichung <b>von Bedeutung</b> : der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese <b>Verbindung für einen Fachmann naheliegend</b> ist.	P Dokument, das <b>von besonderer Bedeutung</b> ist (Kategorie X), jedoch <b>nach dem Prioritätstag</b> der Anmeldung <b>veröffentlicht</b> wurde.
		E Dokument, aus dem ein <b>älteres Recht</b> hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
		& Veröffentlichung, die Mitglied derselben <b>Patentfamilie</b> ist.