(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 500 135 A1 2005-11-15**

# (12) Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 281/2004**

(22) Anmeldetag: **23.02.2004**

(43) Veröffentlicht am: **15.11.2005**

(51) Int. Cl.[7]: **A61K 31/545**
A61K 9/16

(62) Ausscheidung aus A 1989/98

(73) Patentanmelder:

SANDOZ AG
CH-4056 BASEL (CH)

## (54) ORGANISCHE VERBINDUNGEN

(57) Granulat, enthaltend den Wirkstoff Cefuroximaxetil, z.B. weiterhin enthaltend ein Polymer, ein unlösliches Adsorbens, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wässrigen Medien aufweist; Tablettenkerne, gegebenenfalls mit einem Filmüberzug, enthaltend ein solches Granulat; oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver, die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind, enthaltend ein solches Granulat; und wässrige oder nicht wässrige Suspensionen, enthaltend solche oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver; und Verfahren zur Herstellung solcher Granulate, (gefilmter) Tablettenkerne und oral verabreichbarer Körnchen, Granulate oder Pulver.

AT 500 135 A1 2005-11-15

**Zusammenfassung:**

Granulat, enthaltend den Wirkstoff Cefuroximaxetil, z.B. weiterhin enthaltend ein Polymer, ein unlösliches Adsorbens, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen Medien aufweist; Tablettenkerne, gegebenenfalls mit einem Filmüberzug, enthaltend ein solches Granulat; oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver, die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind, enthaltend ein solches Granulat; und wäßrige oder nicht wäßrige Suspensionen, enthaltend solche oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver; und Verfahren zur Herstellung solcher Granulate, (gefilmter) Tablettenkerne und oral verabreichbarer Körnchen, Granulate oder Pulver.

SANDOZ GmbH

IL/16-Feb-2004

**Organische Verbindung**

Diese Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Cefuroximaxetil enthaltenden Granulaten, die zur Herstellung oral verabreichbarer Darreichungsformen, im speziellen zur Herstellung von Filmtabletten und Granulatzubereitungen, dienen und weiterverarbeitet werden.

Cefuroximaxetil ist der 1-Acetoxyethylester von Cefuroxim, einem bekannten und häufig für therapeutische Zwecke verwendeten Cephalosporin der zweiten Generation. Cefuroxim stellt ein sehr wertvolles Breitband-Antibiotikum dar. Cefuroxim selbst sowie dessen Salze können allerdings aufgrund ihrer sehr geringen Absorption aus dem Gastro-Intestinal-Trakt nur als injizierbare Antibiotika verwendet werden. Gleichfalls ist bekannt, daß durch die Veresterung der Carboxylgruppe des Cefuroxims zum 1-Acetoxyethylester die Gastro-Intestinal-Trakt-Absorption und in weiterer Folge die Wirksamkeit dieses Antibiotikums auch bei oraler Verabreichung deutlich verbessert wird. Dieser hohe therapeutische Wert kann jedoch nur dadurch gewährleistet werden, daß der Wirkstoff Cefuroximaxetil in einer für den Patienten leicht einnehmbaren Darreichungsform zur Verfügung steht. Als solche Darreichungsformen eignen sich insbesondere Zubereitungen einerseits in Form von mit Filmüberzug versehenen Tabletten, die gemeinsam mit etwas Flüssigkeit unzerkleinert geschluckt werden, und andererseits in Form von Granulaten, Körnchen oder Pulvern, die als Lösung oder Suspension verabreicht oder direkt mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können.

Der Wirkstoff Cefuroximaxetil weist jedoch die äußerst nachteilige und bisher nicht kontrollierbare Eigenschaft auf, in Kontakt mit wäßrigen Medien eine gallertartige Masse zu bilden. Durch diese Gelbildung kommt es weiters zu einer deutlich geringeren Auflösung des Wirkstoffes Cefuroximaxetil, wodurch die Absorption von Cefuroximaxetil aus dem Gastro-Intestinal-Trakt wiederum stark vermindert wird. Diesem Gelatisierungseffekt kann bisher nur dadurch entgegengewirkt werden, indem der den Wirkstoff Cefuroximaxetil enthaltende Tablettenkern mit einem speziellen Filmüberzug versehen wird und zwar einem vergleichsweise dünnen und vor allem aber rasch aufbrechenden Filmüberzug. Ein derart rasch aufbrechender Filmüberzug wird damit begründet, daß die Penetration (Durchdringung) von Feuchtigkeit durch einen herkömmlichen, also nicht rasch aufbrechenden Filmüberzug, vergleichsweise niedrig ist, und daß durch diese vergleichsweise niedrige bzw. langsame Penetration von Feuchtigkeit durch einen herkömmlichen Filmüberzug, der im - mit einem herkömmlich Filmüberzug überzogenen -

Tablettenkern eingearbeitete Wirkstoff Cefuroximaxetil gelieren kann. Durch einen rasch aufbrechenden Filmüberzug soll daher ein die Bioverfügbarkeit herabsetzendes Gelieren des im Tablettenkern enthaltenen Cefuroximaxetils vermieden werden.

Mit der vorliegenden Erfindung gelingt es nun bei der Herstellung von Cefuroximaxetil enthaltenden, oral verabreichbaren Darreichungsformen, den Wirkstoff Cefuroximaxetil durch die erfindungsgemäßen Verfahren in Kombination mit weiteren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen in eine solche Form zu überführen, wodurch das ungünstige, unkontrollierbare und äußerst nachteilige Gelatisieren des Wikstoffes Cefuroximaxetil bei Kontakt mit wäßrigen Medien nicht mehr auftritt. Dadurch gelingt es die damit verbundene verminderte, beeinträchtigte bzw. unterschiedliche Bioverfügbarkeit bzw. Wirksamkeit von Cefuroxim nach oraler Verabreichung auszuschalten. Weiters ist es dadurch wiederum möglich den Wirkstoff Cefuroximaxetil einerseits in Form von Filmtabletten, die mit einem herkömmlichen Filmüberzug überzogen sind, zur Verfügung zu stellen, da in diesem Fall auch durch eine vergleichsweise niedrige bzw. langsame Penetration von Feuchtigkeit durch den Filmüberzug aufgrund der fehlenden Gelbildungstendenz des Wirkstoffes Cefuroximaxetil eine die Bioverfügbarkeit bzw. Wirksamkeit vermindernde Gelatisierung des Cefuroximaxetils nicht erfolgen kann.

Die durch die gegenständliche Erfindung ermöglichte Verwendbarkeit eines herkömmlichen Filmüberzuges, der auf Cefuroximaxetil enthaltende Tablettenkerne aufgebracht werden kann, bietet darüber hinaus noch weitere wesentliche Vorteile. Ein rasch aufbrechender Filmüberzug ist dadurch gekennzeichnet, daß die zusammenhängende Filmstruktur eines solchen Filmüberzuges bei geringstem Kontakt mit Feuchtigkeit, im speziellen bei Kontakt mit Wasser, sofort zerstört wird. Ein derartiger Filmüberzug wird daher auch bei geringstem Feuchtigkeitseinfluß sofort in seiner Struktur angegriffen, wodurch wiederum seine schützende Wirkung verloren geht. Die äußerst rasche Wechselwirkung des filmbildenden Polymers mit geringen Feuchtigkeitsmengen führt dehalb typischerweise zunächst zu einem Kleben der Filmtabletten. Bei der Einnahme derartiger Filmtabletten durch Patienten kann daher ein nachteiliges Kleben der Filmtabletten in den Händen bzw. bevorzugt auf der Zunge auftreten, verbunden mit einer Zerstörung des schützenden Filmüberzuges. Durch das rasche Aufbrechen des Filmüberzuges kann außerdem bei längerer Verweildauer der Filmtablette im Mund, z.B. infolge von Schluckschwierigkeiten, insbesondere in Kombination mit Flüssigkeit zur Einnahmeerleichterung, der stark bittere Geschmack des Wirkstoffes Cefuroximaxetil zu Tage treten und damit die Einnahme unangenehm bzw. schwierig machen. Dieser Nachteil ist umso gravierender, zumal die üblicherweise

verwendeten und nach dem derzeitigen Stand der Technik hergestellten Tablettenkerne, insbesondere die Cefuroximaxetil enthaltenden Tablettenkerne, in Gegenwart von Flüssigkeit unmittelbar nach Zerstörung bzw. Aufbrechen des schützenden Filmüberzuges sofort und sehr rasch zerfallen, wodurch die Applikation in Form der unzerstörten Filmtablette nicht gewährleistet ist und der massiv auftretende, stark bittere Geschmack des Wirkstoffes die Einnahme wiederum unmöglich machen kann. Diese negativen und ungünstigen Eigenschaften werden durch die Verwendung eines herkömmlichen Filmüberzuges vermieden.

Weiters ist außerdem durch die Verwendbarkeit von Filmtabletten mit einem herkömmlichen Filmüberzug eine vor Feuchtigkeitseintritt dichte Verpackung der Filmtabletten nicht zwingend notwendig, da in diesem Fall ein mögliches Verkleben der Filmtabletten bereits in der Verpackung, wie es bei den Filmtabletten mit einem rasch aufbrechenden Filmüberzug bedingt durch den Feuchtigkeitseinfluß aus der Umgebung auftreten kann, nicht möglich ist.

Ein weiterer wesentlicher Vorteil durch die Verwendbarkeit eines herkömmlichen Filmüberzuges besteht darin, daß durch die wesentlich geringere Permeation von Feuchtigkeit durch einen solchen herkömmlichen Filmüberzug der im Tablettenkern enthaltene Wirkstoff Cefuroximaxetil viel besser vor Umgebungsfeuchte, z.B. Luftfeuchtigkeit, geschützt ist, was wiederum hinsichtlich Stabilität, Haltbarkeit und Reinheit des Produktes ein entscheidender Vorteil ist.

Wie allgemein bekannt und in der Literatur beschrieben, weist Cefuroximaxetil bei der Einnahme kurz nach den Mahlzeiten eine deutlich bessere Bioverfügbarkeit von Cefuroxim als bei der Einnahme auf nüchternen Magen auf, was entsprechend den Angaben in der Literatur möglicherweise durch die abhängig von der Nahrungsaufnahme unterschiedlichen pH-Verhältnisse im Gastro-Intestinal-Trakt erklärbar ist. Demnach erfolgt die Gelatisierung von Cefuroximaxetil im nüchternen Magen (pH 1 - 2) stärker, was sich durch geringere Absorption von Cefuroxim äußert, als im gefüllten Magen (pH 3 - 4), was sich durch die bessere Absorption des Cefuroxims äußert. Ein ähnliches Phänomen ist für die dem Cefuroximaxetil in Struktur und Eigenschaft sehr ähnliche Verbindung, dem Cefpodoximproxetil, in der Literatur ausführlich beschrieben und bewiesen. Auch in diesem Fall ist die Gelbildungstendenz des Cefpodoximproxetils in saurem Medium (pH 1 - 2) deutlich stärker, verbunden mit einer deutlichen Verschlechterung der Löslichkeit, als in nicht so saurem Medium (pH 3 - 4). Da die Gelbildung des Wirkstoffes Cefuroximaxetil also

zusätzlich von Fall zu Fall, speziell unter physiologischen Bedingungen, sehr unterschiedlich sein kann - die Gelatisierung des Cefuroximaxetils ist abhängig von Medium, pH-Wert und Temperatur - besteht ein weiterer wesentlicher Vorteil der gegenständlichen Erfindung darin, daß eine Beeinträchtigung der Absorption des Wirkstoffes Cefuroximaxetil aus dem Gastro-Intestinal-Trakt, verursacht durch die Gelatisierung des Cefuroximaxetils, ausgeschlossen werden kann und dadurch eine konstante und von den oben angeführten Faktoren unabhängige Absorption des Cefuroximaxetils aus dem Gastro-Intestinal-Trakt erreicht werden kann.

Mit der vorliegenden Erfindung gelingt es außerdem, Körnchen, Granulate oder Pulver, die als Lösung oder Suspension verabreicht oder mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, herzustellen. Auch in diesem Fall wird aufgrund der fehlenden Gelbildungstendenz des Wirkstoffes Cefuroximaxetil die auch für derartige Arzneiformen bekannte und durch die Gelbildung des Wirkstoffes Cefuroximaxetil in Kontakt mit wäßrigen Medien (Verdauungssäfte) verursachte, geringe Absorption von Cefuroximaxetil aus dem Gastro-Intestinal-Trakt und die damit verbundene niedrige Bioverfügbarkeit bzw. Wirksamkeit von Cefuroxim vermieden.

Weiters ist bekannt, daß die bisher bekannten oralen Darreichungsformen von Cefuroximaxetil, nämlich Filmtabletten mit rasch aufbrechendem Filmüberzug und Granulate mit Lipidüberzug zur Geschmacksmaskierung, nicht die gleiche Bioverfügbarkeit von Cefuroxim aufweisen, somit nicht dosisäquivalent sind und daher auch nicht dosisäquivalent verabreicht werden können. Erstaunlicherweise zeigte sich, daß der stark bittere Geschmack des Cefuroximaxetils durch die gegenständliche Erfindung deutlich reduziert wurde, sodaß zur Herstellung von Körnchen, Granulaten oder Pulvern, die als Lösung oder Suspension verabreicht oder mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, die erfindungsgemäßen Granulate direkt weiterverarbeitet werden können und ein aufwendiges Coatierverfahren zur Geschmacksmaskierung, verbunden mit einer deutlichen Verschlechterung der Bioverfügbarkeit, nicht notwendig ist. Daraus ergibt sich ein weiterer wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung, nämlich Cefuroximaxetil enthaltende Darreichungsformen zur oralen Verabreichung, im speziellen Filmtabletten und Granulate, mit der gleichen Bioverfügbarkeit und somit dosisäquivalent verabreichbar zur Verfügung stellen zu können.

Ein Gegenstand der Erfindung ist somit ein Granulat, enthaltend den Wirkstoff Cefuroximaxetil, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen

Medien aufweist. Bei Verfahren zur Herstellung von Cefuroximaxetil enthaltenden Granulaten, handelt es sich um Verfahren, durch die es gelingt, den Wirkstoff Cefuroximaxetil in Kombination mit weiteren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen in eine solche aktivierte Form zu überführen, daß der Wirkstoff Cefuroximaxetil seine nachteilige Gelbildungstendenz in Kontakt mit wäßrigen Medien verliert und nicht mehr aufweist. Weiters sind Verfahren, durch die mit Hilfe dieser erfindungsgemäßen Granulate einerseits Cefuroximaxetil enthaltende Filmtabletten hergestellt werden können, sowie Verfahren, durch die mit Hilfe dieser erfindungsgemäßen Granulate andererseits Körnchen, Granulate oder Pulver, die als Lösung oder Suspension verabreicht oder gemeinsam mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, Gegenstand dieser Erfindung.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren werden Granulate durch Feuchtgranulierung hergestellt, wobei diese Granulate 10 - 95 % Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 30 - 80 % Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates, enthalten. Diese Granulierverfahren erfolgen unter Verwendung von organischen Lösungsmitteln z.B. Alkoholen, chlorierten Kohlenwasserstoffen, Ketonen bzw. Mischungen derselben, falls erwünscht auch Mischungen derselben mit Wasser, sofern sie mit Wasser mischbar sind, vorzugsweise aber unter Verwendung von Aceton, in einem herkömmlichen, dem Stand der Technik entsprechenden Gerät zur Feuchtgranulierung.

Der Wirkstoff Cefuroximaxetil wird in dem organischen Lösungsmittel gemeinsam mit Polymeren, z.B. mit den nicht vernetzten, löslichen (Kollidone etc.) bzw. mit den vernetzten, unlöslichen Polyvinylpyrrolidonen (Povidone, Crospovidone, etc.) jeglicher Polymerisationsgrade oder Polyethylenglykolen bzw. Cellulosederivaten jeglicher Polymerisationsgrade bzw. Copolymeren, z.B. Copolymerisaten aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacteat (Copolyvidon bzw. Kollidon VA64), bzw. mit Mischungen solcher Polymeren und Copolymeren, vorzugsweise aber gemeinsam mit Kollidon VA64, wobei der Anteil dieser Polymeren 0,5 - 65 % bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 5 - 40 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt, und wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, gelöst oder gemeinsam mit in den entsprechenden Lösungsmitteln unlöslichen Adsorbentien, z.B. allen Kieselsäuretypen, vorzugsweise aber mit kolloidalem Siliciumdioxid (z.B. Aerosil 200), bzw. mit Mischungen verschiedener Siliciumdioxide, wobei der Anteil dieser Komponenten 0,5 - 70 % bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 5 - 40 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt, und wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber

vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, in den entsprechenden Lösungsmitteln gelöst oder gemeinsam mit einer Mischung aus den oben beschriebenen Polymeren und/oder Copolymeren und den beschriebenen nicht löslichen Adsorbentien wiederum wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, in den entsprechenden Lösungsmitteln gelöst und mit weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen, z.B. Zuckern und Zuckerderivaten, Zuckeralkoholen und deren Derivaten, Kieselsäuren, Stärken, Stärkeerzeugnissen und deren Derivaten, sowie mit Mischungen derselben, vorzugsweise aber mit Mannit bzw. kolloidalem Siliziumdioxid, durch Feuchtgranulierung in das erfindungsgemäße Granulat überführt.

Weiters können erfindungsgemäß entsprechende Granulate, die 5 - 70 % Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 30 - 50 % Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates enthalten, durch folgende Verfahren hergestellt werden. Der Wirkstoff Cefuroximaxetil wird gemeinsam mit Polymeren, z.B. mit den nicht venetzten, löslichen (Kollidone etc.) bzw. mit den vernetzten, unlöslichen Polyvinylpyrrolidonen (Povidone, Crospovidone, etc.) jeglicher Polymerisationsgrade oder Polyethylenglykolen bzw. Cellulosederivaten jeglicher Polymerisationsgrade bzw. Copolymeren, z.B. Copolymerisaten aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacteat (Copolyvidon bzw. Kollidon VA64), bzw. mit Mischungen solcher Polymeren und Copolymeren, vorzugsweise aber gemeinsam mit Kollidon K25, wobei der Anteil dieser Polymeren 0,5 - 75 % bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 10 - 65 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt, und wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, in einem organischen Lösungsmittel z.B. in einem Keton, einem Alkohol oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff bzw. Mischungen derselben, falls erwünscht auch Mischungen derselben mit Wasser, sofern sie mit Wasser mischbar sind, vorzugsweise aber unter Verwendung von Ethanol oder Methylenchlorid, gelöst. Die so erhaltene Lösung kann wahlweise direkt oder nach Zugabe weiterer Hilfsstoffe, z.B. Zuckern und Zuckerderivaten, Zuckeralkoholen und deren Derivaten, Stärken, Stärkeerzeugnissen und deren Derivaten, Cellulosen und deren Derivaten oder Kieselsäuren, sowie Mischungen derselben, vorzugsweise aber kolloidalem Siliciumdioxid, eingedampft, getrocknet und durch Aufbrechen des gebildeten Rückstandes in die Granulate überführt werden.

Weiters können aus den vorher beschriebenen Cefuroximaxetil-Polymer-Lösungen bzw. Cefuroximaxetil-Adsorbens-Mischungen direkt oder in Kombination mit weiteren

pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen unter Verwendung anderer Technologien und Techniken, besonders aber durch Sprühtrockung, geeignete Granulate hergestellt werden. Dazu wird der Wirkstoff Cefuroximaxetil in dem entsprechenden Lösungsmittel, z.B. in einem Alkohol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff oder einem Keton bzw. Mischungen derselben, falls erwünscht auch Mischungen derselben mit Wasser, sofern sie mit Wasser mischbar sind, vorzugsweise aber unter Verwendung von Aceton, gemeinsam mit Polymeren, z.B. mit den nicht venetzten, löslichen (Kollidone etc.) bzw. mit den vernetzten, unlöslichen Polyvinylpyrrolidonen (Povidone, Crospovidone, etc.) jeglicher Polymerisationsgrade oder Polyethylenglykolen bzw. Cellulosederivaten jeglicher Polymerisationsgrade bzw. Copolymeren, z.B. Copolymerisaten aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacteat (Copolyvidon bzw. Kollidon VA64), bzw. mit Mischungen solcher Polymeren und Copolymeren, vorzugsweise aber gemeinsam mit Kollidon VA64, wobei der Anteil dieser Polymeren 0,5 - 65 % bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 5 - 40 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt, und wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, gelöst oder gemeinsam mit in den entsprechenden Lösungsmitteln unlöslichen Adsorbentien, z.B. allen Kieselsäuretypen, vorzugsweise aber mit kolloidalem Siliciumdioxid (z.B. Aerosil 200), bzw. mit Mischungen verschiedener Siliciumdioxide, wobei der Anteil dieser Komponenten 0,5 - 70 % bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 5 - 40 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt, und wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, in den entsprechenden Lösungsmitteln gelöst oder gemeinsam mit einer Mischung aus den oben beschriebenen Polymeren und/oder Copolymeren und den beschriebenen nicht löslichen Adsorbentien wiederum wahlweise gemeinsam mit ionischen bzw. nicht ionischen Netzmitteln, falls verwendet aber vorzugsweise mit Natriumlaurylsulfat, in den entsprechenden Lösungsmitteln gelöst und, falls erwünscht unter Verwendung weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffe, mit Hilfe eines Sprühtrockners in geeignete Granulate, wobei diese Granulate 10 - 95 % Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates, vorzugsweise aber 50 - 90 % Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates enthalten, überführt.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Granulat, enthaltend den Wirkstoff Cefuroximaxetil, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen Medien aufweist, weiterhin enthaltend ein Polymer, vorzugsweise ein Granulat enthaltend 5 bis 70% Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates und ein Polymer, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen Medien

aufweist, erhalten durch Entfernen des Lösungsmittels aus einer Lösung, die Cefuroximaxetil und ein Polymer enthält, worin vorzugsweise der Anteil des Polymeren 0.5 bis 65 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt, wobei vorzugsweise als Polymer ein nicht vernetztes, lösliches oder ein vernetztes unlösliches Polyvinylpyrrolidon, oder ein Polyethylenglykol, Cellulosederivat oder ein Copolymeres, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, vorliegt, vorzugsweise Kollidone, Povidone oder Crospovidone, vorzugsweise ein Copolymerisat aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat, z.B. weiterhin enthaltend ein ionisches oder nicht-ionisches Netzmittel, zur Verfügung.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Granulat, enthaltend den Wirkstoff Cefuroximaxetil, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz in Kontakt mit wäßrigen Medien aufweist, weiterhin enthaltend ein unlösliches Adsorbens, vorzugsweise ein Granulat in dem der Anteil des unlöslichen Adsorbens 0.5 bis 70 % des Granulates beträgt, vorzugsweise in dem als unlösliches Adsorbens eine Kieselsäure vorliegt, vorzugsweise kolloidales Siliciumdioxid, beispielsweise ein Granulat enthaltend 5 bis 70% Cefuroximeaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates und ein unlösliches Adsorbens, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen Medien aufweist, erhalten durch Entfernen des Lösungsmittels aus einer Lösung von Cefuroximaxetil, die ein unlösliches Adsorbens enthält, z.B. weiterhin enthaltend ein ionisches oder nicht-ionisches Netzmittel, zur Verfügung.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Cefuroximaxetil enthaltenden Granulaten, enthaltend 5 bis 70% Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates, worin der Wirkstoff Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wässrigen Medien aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel einer Lösung von Cefuroximaxetil und einem Polymer in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, oder einer Lösung von Cefuroximaxetil enthaltend ein unlösliches Adsorbens in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser; abgedampft und der Rückstand getrocknet und durch Aufbrechen in ein Granulat übergeführt wird, zur Verfügung.

Die beschriebenen erfindungsgemäßen Granulate werden unter Verwendung von üblichen, dem Stand der Technik entsprechenden Methoden und unter Verwendung anderer, zur Tablettierung üblicherweise eingesetzter und bekannter pharmazeutischer Hilfsstoffe zu

Tablettenkernen verpreßt. Solche zur Herstellung von Tablettenkernen übliche und dem Stand der Technik entsprechende Hilfsstoffe beinhalten z.B. Zerfallsbeschleuniger wie Stärken und Stärkederivate, vernetzte Polyvinylpyrrolidone und vernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen, Natrium- und Calciumcarboxymethylcellulosen, Natrium-Stärkeglykolate, Cellulosederivate, entfettete Sojabohnenextrakte, usw., wobei die vernetzte Na-carboxymethylcellulose (AcDiSol) und vernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crospovidone) besonders bevorzugt werden. Als weitere zur Tablettierung üblicherweise verwendete Hilfsstoffe können beispielsweise Bindemittel, Füllstoffe, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, Detergentien, Aroma-, Süßstoffe usw. verwendet werden.

Die Tablettenkerne können vorteilhaft dadurch hergestellt werden, indem die erfindungsgemäßen Cefuroximaxetil enthaltenden Granulate und die zur Tablettierung notwendigen weiteren Hilfsstoffe zusammengemischt werden, und die resultierende Mischung unter Verwendung von herkömmlichen Stanz- bzw. Tablettiermaschinen zu den Tablettenkernen verpreßt wird.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Tablettenkerne, enthaltend ein Granulat gemäß vorliegender Erfindung und zur Tablettierung üblicherweise eingesetzte und bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe, z.B. enthaltend Zerfallsbeschleuniger als pharmazeutischen Hilfsstoff, vorzugsweise Na-carboxymethylcellulose oder vernetztes Polyvinylpyrrolidon, z.B. weiterhin enthaltend als pharmazeutischen Hilfsstoff Bindemittel, Füllstoffe, Gleit-, Schmier-, Fließregulierungsmittel, Detergentien, Aroma-, oder Süßtoffe, zur Verfügung.

Die so erhaltenen Tablettenkerne können der gegenständlichen Erfindung entsprechend unter Verwendung eines dem Stand der Technik entsprechenden Verfahrens mit einem Filmüberzug überzogen werden.

Die Zusammensetzung eines derartigen Filmüberzuges entspricht dem derzeitigen Wissensstand und ist bevorzugt eine wäßrige Lösung eines oder mehrerer wasserlöslicher, filmbildender Mittel, jedoch können Lösungen von filmbildenden Substanzen in anderen, nicht wäßrigen Lösungsmitteln, falls erforderlich bzw. gewünscht, ebenfalls verwendet werden. Die für solche Filmüberzüge verwendeten pharmazeutischen Hilfsstoffe sind als Komponenten zur Herstellung von Filmüberzug bildenden Lösungen bzw. Suspensionen hinlänglich bekannt und sind beispielsweise filmbildende Polymere, Weichmacher, Farbstoffe / Farbstoffpigmente, Formentrennmittel, Aromen usw.

Die Befilmung der erfindungsgemäßen Cefuroximaxetil enthaltenden Tablettenkerne kann in den herkömmlichen Maschinen und Geräten zur Tablettenbefilmung erfolgen.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Tablettenkerne gemäß vorliegender Erfindung, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie mit einem Filmüberzug überzogen sind, zur Verfügung.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung von Tablettenkernen, die gegebenenfalls mit einem Filmüberzug überzogen sind, enthaltend ein Granulat gemäß vorliegender Erfindung und zur Tablettierung üblicherweise eingesetzte pharmazeutische Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß ein Granulat gemäß vorliegender Erfindung mit den zur Tablettierung notwendigen weiteren Hilfsstoffen zusammengemischt wird, und die resultierende Mischung unter Verwendung von herkömmlichen Stanz- bzw. Tablettiermaschinen zu den Tablettenkernen verpreßt wird; und, gegebenenfalls, daß verpreßte Tablettenkerne mit einem Filmüberzug überzogen werden, zur Verfügung.

Weiters werden die beschriebenen erfindungsgemäßen Cefuroximaxetil enthaltenden Granulate, in denen das Cefuroximaxetil entsprechend der gegenständlichen Erfindung in einer in Kontakt mit wäßrigen Medien nicht gelbildenden Form vorliegt, unter Verwendung weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffen zu oral verabreichbaren Körnchen, Granulaten oder Pulvern, die als Lösung oder Suspension verabreichbar oder zusammen mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, weiter verarbeitet. Das Verfahren zur Herstellung derartiger Darreichungsformen entspricht dem Stand der Technik und erfolgt durch Zusammenmischen der erfindungsgemäßen Granulate mit den anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen in dazu geeigneten Mischern. Die so erhaltenen Mischungen können einerseits direkt als Darreichungsformen verwendet werden oder unter Verwendung der üblichen Granuliertechniken zu Granulaten und den entsprechenden Darreichungsformen weiter verarbeitet werden, wobei ein Herstellen solcher Formen auch durch Granulieren von Teilmischungen, gefolgt durch anschließendes Zumischen der restlichen Komponenten, möglich ist.

Diese oral verabreichbaren Produkte können in Form einer fertigen wäßrigen oder nicht wäßrigen Suspension oder als Trockenprodukt zur Herstellung einer Suspension mit Wasser oder einem anderen geeigneten Suspensionsmedium vor der Verabreichung, bzw.

als Trockenprodukt in Sachets zur Herstellung von Trinklösungen oder als Arzneiform zur direkten Verabreichung, verbunden mit der Einnahme von Wasser oder einer anderen geeigneten Flüssigkeit, vorliegen und enthalten die zur Herstellung solcher Darreichungsformen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe z.B. Zucker, Zuckerderivate, Zuckeralkohole und deren Derivate, für die gegenständliche Erfindung aber vorzugsweise Fructose und Glucose bzw. eine Mischung derselben, und zwar in einer solchen Menge, daß eine hochkonzentrierte bis übersättigte Lösung dieser Hilfsstoffe vorliegt. Weiters können Stärken, Stärkeerzeugnisse und deren Derivate, sowie mikrokristalline und kristalline Cellulosen und die für derartige Darreichungsformen üblichen Verdickungs-, Konservierungs-, Binde-, Netz- und Fließregulierungsmittel, Farbstoffe, Aroma- und Zuckeraustauschstoffe sowie künstliche Süßstoffe enthalten sein.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver, die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind oder zusammen mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Granulat gemäß vorliegender Erfindung und weitere pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten und wäßrige oder nicht wäßrige Suspensionen, enthaltend oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver gemäß vorliegender Erfindung und die zur Herstellung solcher Darreichungsformen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe, zur Verfügung.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung von oral verabreichbare Körnchen, Granulaten oder Pulvern, die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind oder zusammen mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, und die ein Granulat gemäß vorliegender Erfindung und weitere pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß ein Granulat gemäß vorliegender Erfindung mit anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen in dazu geeigneten Mischern vermischt wird; und, gegebenenfalls, unter Verwendung der üblichen Granuliertechniken zu Granulaten und entsprechenden Darreichungsformen weiter verarbeitet wird, wobei vorzugsweise eine übliche Granuliertechnik das Granulieren von Teilmischungen, gefolgt durch anschließendes Zumischen der restlichen Komponenten umfaßt, zur Verfügung.

Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung und können selbstverständlich nicht als Einschränkung der Erfindung betrachtet werden.
Die gegenständliche Erfindung umfaßt Filmtabletten, die 50 bis 500 mg Cefuroxim, bevorzugt jedoch 500 mg, 250 mg und 125 mg Cefuroxim enthalten, sowie Granulat-

zubereitungen, deren Einzeldosis 50 bis 500 mg Cefuroxim, bevorzugt jedoch 125 mg, 250 mg und 500 mg Cefuroxim enthält.

**Beispiel 1:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 250 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon VA 64 | 122,5 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 3 | |
| 4 | Mannit | 150 | |
| 5 | Aceton | q.s. | |

Cefuroximaxetil (1), Kollidon VA64 (2) und Natriumlaurylsulfat (3) werden in Aceton, das sich beim Trocknen des Granulates wieder verflüchtigt, gelöst und unter Verwendung eines Wirbelschichtgranulators mit dem im Granulator vorgelegten Mannit (4) granuliert. Nach dem Trocknen im Wirbelschichttrockner wird das trockene Granulat über ein 500 µm - Sieb egalisiert.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 579,6 |
| 6 | Ac-Di-Sol | 37,5 |
| 7 | Crospovidone | 37,5 |
| 8 | Talk | 12,5 |
| 9 | Aerosil 200 | 21 |
| 10 | Natriumlaurylsulfat | 7 |
| 11 | Magnesiumstearat | 5 |
| 12 | Hydroxypropylmethylcellulose | 11,7 |
| 13 | Polyethylenglykol 6000 | 1,8 |
| 14 | Titandioxid | 3,6 |
| 15 | Talk | 0,9 |
| 16 | Wasser | 108 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 6 - 11 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 12 - 15 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Film-

suspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den so erhaltenen Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 2:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 125 | Cefuroxim |
| 2 | Aerosil 200 | 60 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 1,5 | |
| 4 | Mannit | 76 | |
| 5 | Aceton | q.s. | |

Cefuroximaxetil (1), Aerosil 200 (2) und Natriumlaurylsulfat (3) werden in Aceton, das sich beim Trocknen des Granulates wieder verflüchtigt, gelöst bzw. dispergiert und unter Verwendung eines Wirbelschichtgranulators mit dem im Granulator vorgelegten Mannit (4) granuliert. Nach dem Trocknen im Wirbelschichttrockner wird das trockene Granulat über ein 210 µm - Sieb egalisiert.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 289,5 |
| 6 | Ac-Di-Sol | 20 |
| 7 | Crospovidone | 20 |
| 8 | Talk | 6 |
| 9 | Aerosil 200 | 11 |
| 10 | Natriumlaurylsulfat | 4 |
| 11 | Magnesiumstearat | 2,5 |
| 12 | Hydroxypropylmethylcellulose | 8,45 |
| 13 | Polyethylenglykol 6000 | 1,3 |
| 14 | Titandioxid | 2,6 |
| 15 | Talk | 0,65 |
| 16 | Wasser | 78 |

Die Herstellung der Filmtabletten erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den resultierenden Tabletten entspricht den

Forderungen der USP 23.

**Beispiel 3:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 500 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon VA 64 | 70 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 6 | |
| 4 | Mannit | 86 | |
| 5 | Aceton | q.s. | |

Die Herstellung des Wirkstoffgranulates erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben.

| | Filmtabletten | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 770,1 |
| 6 | Crospovidone | 125 |
| 7 | Ca - CMC | 25 |
| 8 | Talk | 10 |
| 9 | Aerosil 200 | 16 |
| 10 | Mikrokristalline Cellulose | 30 |
| 11 | Natriumlaurylsulfat | 9 |
| 12 | Magnesiumstearat | 8 |
| | | |
| 13 | Hydroxypropylmethylcellulose | 14,3 |
| 14 | Kollidon VA 64 | 2,0 |
| 15 | Polyethylenglykol 6000 | 2,2 |
| 16 | Titandioxid | 4,4 |
| 17 | Talk | 1,1 |
| 18 | Wasser | 132 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 6 - 12 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 13 - 17 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser

Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den resultierenden Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 4:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 500 | Cefuroxim |
| 2 | Aerosil 200 | 66 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 6 | |
| 4 | Mannit | 90 | |
| 5 | Aceton | q.s. | |

Die Herstellung des Wirkstoffgranulates erfolgt wie unter Beispiel 2 beschrieben.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 770,1 |
| 6 | Ac-Di-Sol | 140 |
| 7 | Talk | 8 |
| 8 | Aerosil 200 | 11 |
| 9 | Mikrokristalline Cellulose | 48 |
| 10 | Natriumlaurylsulfat | 8 |
| 11 | Magnesiumstearat | 8 |
| | | |
| 12 | Hydroxypropylmethylcellulose | 14,3 |
| 13 | Kollidon VA 64 | 2,2 |
| 14 | Polyethylenglykol 6000 | 2,2 |
| 15 | Titandioxid | 4,4 |
| 16 | Talk | 1,1 |
| 17 | Wasser | 132 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 6 - 11 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 12 - 16 in dem gereinigten Wasser, das sich während der

Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den resultierenden Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 5:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 250 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon VA 64 | 121,5 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 3 | |
| 4 | Mannit | 100 | |
| 5 | Talk | 1,5 | |
| 6 | Aceton | q.s. | |

Cefuroximaxetil (1), Kollidon VA64 (2) und Natriumlaurylsulfat (3) werden in Aceton, das sich beim Trocknen des Granulates wieder verflüchtigt, gelöst und unter Verwendung eines Wirbelschichtgranulators mit dem im Granulator vorgelegten Gemisch aus Mannit (4) und Talk (5) granuliert. Nach dem Trocknen im Wirbelschichttrockner wird das trockene Granulat über eine Mühle aufgemahlen.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 529,0 |
| 7 | Mikrokristalline Cellulose | 60,0 |
| 8 | Ac-Di-Sol | 30,0 |
| 9 | Crospovidone | 30,0 |
| 10 | Talk | 10,0 |
| 11 | Aerosil 200 | 15 |
| 12 | Natriumlaurylsulfat | 5 |
| 13 | Magnesiumstearat | 4,5 |
| 14 | Hydroxypropylmethylcellulose | 11,7 |
| 15 | Polyethylenglykol 6000 | 1,8 |
| 16 | Titandioxid | 3,6 |
| 17 | Talk | 0,9 |
| 18 | Wasser | 108 |

Das Wirkstoffgranulat wird gemeinsamem mit Mikrokristalliner Cellulose (7) vorgepreßt, anschließend über ein Sieb aufgebrochenen und mit den restlichen Komponenten 8 - 13 durch Freifallmischen in die Tablettiermischung überführt. Diese Tablettiermischung wird dann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 14 - 17 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den so erhaltenen Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 6:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 250 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon VA 64 | 76 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 2,5 | |
| 4 | Aceton | q.s. | |

Cefuroximaxetil (1), Kollidon VA64 (2) und Natriumlaurylsulfat (3) werden in Aceton gelöst. Das so entstandene Gemisch wird mit einem Sprühtrocknungsgerät unter Verwendung von Luft als Trocknungsgas bei einer Zulufttemperatur von 100°C und einer Ablufttemperatur von 65°C in das Granulat überführt.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 380,5 |
| 5 | Ac-Di-Sol | 20 |
| 6 | Crospovidone | 20 |
| 7 | Mikrokristalline Cellulose | 30 |
| 8 | Aerosil 200 | 15 |
| 9 | Talk | 10 |
| 10 | Natriumlaurylsulfat | 7 |
| 11 | Magnesiumstearat | 4,5 |

| | | |
|---|---|---|
| 12 | Hydroxypropylmethylcellulose | 11,7 |
| 13 | Polyethylenglykol 6000 | 1,8 |
| 14 | Titandioxid | 3,6 |
| 15 | Talk | 0,9 |
| 16 | Wasser | 108 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 5 - 11 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 12 - 15 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den so erhaltenen Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 7:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 250 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon VA 64 | 121,5 | |
| 3 | Natriumlaurylsulfat | 3 | |
| 4 | Aerosil 200 | 250 | |
| 5 | Aceton | q.s. | |

In einem herkömmlichen Zwangsmischer wird Aerosil 200 (4) mit einer Lösung von Cefuroximaxetil (1), Kollidon VA64 (2) und Natriumlaurylsulfat (3) in Aceton portionenweise befeuchtet und unter Mischen granuliert. Das feuchte Granulat wird getrocknet, über ein 500 µm - Sieb egalisiert und anschließend über eine Mühle aufgemahlen.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 677,5 |
| 6 | Ac-Di-Sol | 40 |
| 7 | Crospovidone | 40 |
| 8 | Mikrokristalline Cellulose | 60 |
| 9 | Aerosil 200 | 15 |

| | | |
|---|---|---|
| 10 | Talk | 10 |
| 11 | Natriumlaurylsulfat | 7 |
| 12 | Magnesiumstearat | 5 |
| | | |
| 13 | Hydroxypropylmethylcellulose | 11,7 |
| 14 | Polyethylenglykol 6000 | 1,8 |
| 15 | Titandioxid | 3,6 |
| 16 | Talk | 0,9 |
| 17 | Wasser | 108 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 6 - 12 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 13 - 16 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den so erhaltenen Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 8:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 250 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon 25 | 100 | |
| 3 | Aerosil 200 | 100 | |
| 4 | Ethanol | q.s. | |

Cefuroximaxetil (1), Kollidon 25 (2) und Aerosil 200 (3) werden in Ethanol gelöst bzw. dispergiert, die entstandene Mischung wird dann über einen Rotationsverdampfer eingedampft. Nach dem Trocknen wird der Rückstand durch Aufbrechen über ein Sieb bzw. durch Mahlen in das Granulat überführt.

| | Filmtablette | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 504,1 |
| 5 | Crospovidone | 65 |

| | | |
|---|---|---|
| 6 | Mikrokristalline Cellulose | 24 |
| 7 | Talk | 8 |
| 8 | Aerosil 200 | 9,5 |
| 9 | Natriumlaurylsulfat | 8,5 |
| 10 | Magnesiumstearat | 5 |
| | | |
| 11 | Hydroxypropylmethylcellulose | 11,05 |
| 12 | Polyethylenglykol 6000 | 1,7 |
| 13 | Titandioxid | 3,4 |
| 14 | Talk | 0,85 |
| 15 | Wasser | 102 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 5 - 10 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unterVerwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 11 - 14 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den so erhaltenen Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 9:**

| | Wirkstoffgranulat | mg / Tablette | |
|---|---|---|---|
| 1 | Cefuroximaxetil entspr. | 125 | Cefuroxim |
| 2 | Kollidon 25 | 150 | |
| 3 | Methylenchlorid | q.s. | |

Cefuroximaxetil (1) und Kollidon 25 (2) werden in Methylenchlorid gelöst, die entstandene Mischung wird dann über einen Rotationsverdampfer eingedampft. Nach dem Trocknen wird der Rückstand durch Aufbrechen über ein Sieb bzw. durch Mahlen in das Granulat überführt.

| | Filmtabletten | mg / Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat | 302 |
| 4 | Ac-Di-Sol | 25 |
| 5 | Crospovidone | 13 |
| 6 | Talk | 6 |
| 7 | Aerosil 200 | 10 |
| 8 | Natriumlaurylsulfat | 3,5 |
| 9 | Magnesiumstearat | 2,5 |
| | | |
| 10 | Hydroxypropylmethylcellulose | 8,45 |
| 11 | Kollidon VA 64 | 1,3 |
| 12 | Polyethylenglykol 6000 | 1,3 |
| 13 | Titandioxid | 2,6 |
| 14 | Talk | 0,65 |
| 15 | Wasser | 78 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 4 - 9 in einem Freifallmischer vereinigt und vermischt, die daraus resultierende Mischung wird sodann unter Verwendung von herkömmlichen Preßvorrichtungen zu den Tablettenkernen verpreßt. Die so erhaltenen Tablettenkerne werden dann mit der Filmsuspension, hergestellt durch Lösen bzw. Dispergieren der Komponenten 10 - 14 in dem gereinigten Wasser, das sich während der Filmung wieder verflüchtigt, überzogen. Die Filmung der Tablettenkerne mit dieser Filmsuspension erfolgt unter Verwendung herkömmlicher Filmvorrichtungen bis zum Erreichen der erforderlichen Auftragsmenge. Die Wirkstoffreisetzung (Dissolution) aus den resultierenden Tabletten entspricht den Forderungen der USP 23.

**Beispiel 10:**

| | Granulat für Suspension | mg / Dosis | |
|---|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat aus Beispiel 1 | 289,8 | entspr. 125mg Cefuroxim/Dosis |
| 1 | Glucose | 700 | |
| 2 | Fructose | 1200 | |
| 3 | Aspartam | 15 | |
| 4 | Erdbeeraroma | 40 | |
| 5 | Karamelaroma | 40 | |
| 6 | Saccharose | 2000 | |

| | | |
|---|---|---|
| 7 | Guarkernmehl | 15 |
| 8 | Starch 1500 | 400 |

Das Wirkstoffgranulat wird mit den Komponenten 1 - 8 vereinigt und unter Verwendung von herkömmlichen Mischern, wie z.B. Freifallmischern, zu einer homogenen Mischung gemischt. Die resultierende Mischung wird dann in einer entsprechenden Menge in Flaschen abgefüllt, in denen eine Suspension zur oralen Verabreichung hergestellt werden kann, indem das Pulver mit soviel Wasser versetzt wird, daß 5 ml der entstandenen Suspension 125 mg Cefuroxim enthalten, bzw. in Briefchen abgefüllt, sodaß der Inhalt eines Briefchens 125 mg Cefuroxim enthält.

**Beispiel 11:**

| | Granulat für Suspension | mg / Dosis | |
|---|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat aus Beispiel 2 | 579,6 | entspr. 250mg Cefuroxim/Dosis |
| 1 | Glucose | 1500 | |
| 2 | Fructose | 1500 | |
| 3 | Aspartam | 15 | |
| 4 | Erdbeeraroma1 | 40 | |
| 5 | Karamelaroma | 40 | |
| 6 | Saccharose | 1000 | |
| 7 | Guarkernmehrl | 15 | |
| 8 | Starch 1500 | 40 | |

Die Herstellung erfolgt wie unter Beispiel 10 beschrieben.

Die resultierende Mischung wird dann in einer entsprechenden Menge in Flaschen abgefüllt, in denen eine Suspension zur oralen Verabreichung hergestellt werden kann, indem das Pulver mit soviel Wasser versetzt wird, daß 5 ml der entstandenen Suspension 250 mg Cefuroxim enthalten, bzw. in Briefchen abgefüllt, sodaß der Inhalt eines Briefchens 250 mg Cefuroxim enthält.

**Beispiel 12:**

| | Granulat für Suspension | mg / Dosis | |
|---|---|---|---|
| | Wirkstoffgranulat aus Beispiel 9 | 1208,1 | entspr. 500mg Cefuroxim/Dosis |
| 1 | Glucose | 500 | |
| 2 | Fructose | 3500 | |
| 3 | Aspartam | 10 | |
| 4 | Erdbeeraroma | 40 | |
| 5 | Karamelaroma | 50 | |
| 6 | Saccharose | 2200 | |

Die Herstellung erfolgt wie unter Beispiel 10 beschrieben.

Die resultierende Mischung wird dann in einer entsprechenden Menge in Flaschen abgefüllt, in denen eine Suspension zur oralen Verabreichung hergestellt werden kann, indem das Pulver mit soviel Wasser versetzt wird, daß 5 ml der entstandenen Suspension 500 mg Cefuroxim enthalten, bzw. in Briefchen abgefüllt, sodaß der Inhalt eines Briefchens 500 mg Cefuroxim enthält.

**Patentansprüche:**

1. Granulat enthaltend Cefuroximaxetil, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen Medien aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat Cefuroximaxetil und ein Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, oder Cefuroximaxetil und ein unlösliches Adsorbens enthält.

2. Granulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Polymeren 0.5 bis 65 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt.

3. Granulat nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es 5 bis 70% Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates und ein Polymer enthält.

4. Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des unlöslichen Adsorbens 0.5 bis 70 % des Granulates beträgt.

5. Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das unlösliche Adsorbens Kieselsäure ist.

6. Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das unlösliche Adsorbens kolloidales Siliciumdioxid ist.

7. Granulat enthaltend 5 bis 70% Cefuroximeaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates und ein Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, oder ein unlösliches Adsorbens, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wäßrigen Medien aufweist, erhalten durch Entfernen des Lösungsmittels aus einer Lösung von Cefuroximaxetil, die Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, oder ein unlösliches Adsorbens enthält.

8. Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, weiterhin enthaltend ein ionisches oder nicht-ionisches Netzmittel.

9. Tablettenkerne, enthaltend ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und zur Tablettierung üblicherweise eingesetzte und bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe.

10. Tablettenkerne nach Anspruch 9, enthaltend Zerfallsbeschleuniger als pharmazeutischen Hilfsstoff.

11. Tablettenkerne nach einem der Ansprüche 9 oder 10, enthaltend Na-carboxymethylcellulose oder vernetztes Polyvinylpyrrolidon als Zerfallsbeschleuniger.

12. Tablettenkerne nach einem der Ansprüche 9 bis 11, enthaltend als pharmazeutischen Hilfsstoff Bindemittel, Füllstoffe, Gleit-, Schmier-, Fließregulierungsmittel, Detergentien, Aroma- oder Süßstoffe.

13. Tablettenkerne nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einem Filmüberzug überzogen sind.

14. Verfahren zur Herstellung von Tablettenkernen, die gegebenenfalls mit einem Filmüberzug überzogen sind, enthaltend ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und zur Tablettierung üblicherweise eingesetzte pharmazeutische Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit den zur Tablettierung notwendigen weiteren Hilfsstoffen zusammengemischt wird, und die resultierende Mischung unter Verwendung von herkömmlichen Stanz- bzw. Tablettiermaschinen zu den Tablettenkernen verpreßt wird; und, gegebenenfalls, daß verpreßte Tablettenkerne mit einem Filmüberzug überzogen werden.

15. Oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver, ~~die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind oder zusammen mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen~~ werden können, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und weitere pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten.

16. Wäßrige oder nicht wäßrige Suspensionen, enthaltend oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver nach Anspruch 15 und die zur Herstellung solcher Darreichungsformen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe.

17. Verfahren zur Herstellung von oral verabreichbare Körnchen, Granulaten oder Pulvern, die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind oder zusammen mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, und die ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und und weitere pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten, dadurch

gekennzeichnet, daß ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen in dazu geeigneten Mischern vermischt wird; und, gegebenenfalls, unter Verwendung der üblichen Granuliertechniken zu Granulaten und entsprechenden Darreichungsformen weiter verarbeitet wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß eine übliche Granuliertechnik das Granulieren von Teilmischungen, gefolgt durch anschließendes Zumischen der restlichen Komponenten umfaßt.

19. Verfahren zur Herstellung von Cefuroximaxetil enthaltenden Granulaten, worin der Wirkstoff Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wässrigen Medien aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel einer Lösung von Cefuroximaxetil und einem Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, oder einer Lösung von Cefuroximaxetil enthaltend ein unlösliches Adsorbens in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser; abgedampft und der Rückstand getrocknet und durch Aufbrechen in ein Granulat übergeführt wird.

**Patentansprüche:**

1. Granulat enthaltend Cefuroximaxetil, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wässrigen Medien aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat Cefuroximaxetil und ein Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, enthält.

2. Granulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Polymeren 0.5 bis 65 % bezogen auf das Gewicht des Granulates beträgt.

3. Granulat nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es 5 bis 70% Cefuroximaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates und ein Polymer enthält.

4. Granulat enthaltend 5 bis 70% Cefuroximeaxetil bezogen auf das Gewicht des Granulates und ein Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, worin Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wässrigen Medien aufweist, erhalten durch Entfernen des Lösungsmittels aus einer Lösung von Cefuroximaxetil, die Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, enthält.

5. Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, weiterhin enthaltend ein ionisches oder nicht-ionisches Netzmittel.

6. Tablettenkerne erhältlich aus einem Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und zur Tablettierung üblicherweise eingesetzten und bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen.

7. Tablettenkerne nach Anspruch 6, enthaltend Zerfallsbeschleuniger als pharmazeutischen Hilfsstoff.

8. Tablettenkerne nach einem der Ansprüche 6 oder 7, enthaltend Na-carboxymethylcellulose oder vernetztes Polyvinylpyrrolidon als Zerfallsbeschleuniger.

9. Tablettenkerne nach einem der Ansprüche 6 bis 8, enthaltend als pharmazeutischen Hilfsstoff Bindemittel, Füllstoffe, Gleit-, Schmier-, Fliessregulierungsmittel,

NACHGEREICHT

Detergentien, Aroma- oder Süssstoffe.

10. Tablettenkerne nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einem Filmüberzug überzogen sind.

11. Verfahren zur Herstellung von Tablettenkernen, die gegebenenfalls mit einem Filmüberzug überzogen sind, erhältlich aus einem Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und zur Tablettierung üblicherweise eingesetzte pharmazeutische Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit den zur Tablettierung notwendigen weiteren Hilfsstoffen zusammengemischt wird, und die resultierende Mischung unter Verwendung von herkömmlichen Stanz- bzw. Tablettiermaschinen zu den Tablettenkernen verpresst wird; und, gegebenenfalls, dass verpresste Tablettenkerne mit einem Filmüberzug überzogen werden.

12. Oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver, die als Lösung oder Suspension verabreichbar sind oder zusammen mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen werden können, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und weitere pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten.

13. Wässrige oder nicht wässrige Suspensionen, enthaltend oral verabreichbare Körnchen, Granulate oder Pulver nach Anspruch 12 und die zur Herstellung solcher Darreichungsformen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe.

14. Verfahren zur Herstellung von oral verabreichbare Körnchen, Granulaten oder Pulvern, die ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und und weitere pharmazeutischen Hilfsstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass ein Granulat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen in dazu geeigneten Mischern vermischt wird; und, unter Verwendung von, gegebenenfalls üblichen, Granuliertechniken zu Granulaten und entsprechenden Darreichungsformen weiter verarbeitet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine übliche Granuliertechnik das Granulieren von Teilmischungen, gefolgt durch anschliessendes Zumischen der restlichen Komponenten umfasst.

16. Verfahren zur Herstellung von Cefuroximaxetil enthaltenden Granulaten, worin der

NACHGEREICHT

Wirkstoff Cefuroximaxetil keine Gelbildungstendenz im Kontakt mit wässrigen Medien aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel einer Lösung von Cefuroximaxetil und einem Polymer, das durch Copolymerisation aus 1-Vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat erhalten wurde, in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, abgedampft und der Rückstand getrocknet und durch Aufbrechen in ein Granulat übergeführt wird.

S A N D O Z GmbH

NACHGEREICHT

Recherchenbericht zu **A 281/2004**
Technische Abteilung 4A

österreichisches patentamt

| |
|---|
| Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC[7]:<br>A61K31/545, 9/16 |
| Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):<br>A61K |
| Konsultierte Online-Datenbank:<br>WPI, EPODOC |
| Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **23. Februar 2004** eingereichten Ansprüchen **1-3,7-19** erstellt. |

| Kategorie[*] | Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich | Betreffend Anspruch |
|---|---|---|
| X | EP 545209 A1 (BASG AKTIENGESELLSCHAFT)<br>9. Juni 1993 (09.06.1993)<br>*gesamtes Dokument* | 1-3,7-19 |
| | -- | |
| X | DE 3810343 A1 (BASF AG) 5. Oktober 1989 (05.10.1989)<br>*Spalte 1, Zeilen 53-58; Spalte 3, Zeile 56-Spalte 4, Zeile 3; Ansprüche 1,4* | 1-3,7-19 |
| | -- | |
| X | WO 1998/018610 A1 (VAN LENGERICH) 7. Mai 1998 (07.05.1998)<br>*Ansprüche 1,5,17-20,24* | 1-3,7-19 |
| | -- | |
| X | WO 1997/031041 A1 (ISP INVESTMENTS INC.)<br>28. August 1997 (28.08.1997)<br>*Seite 15, 2. Absatz; Ansprüche 1-5* | 1-3,7-19 |
| | ---- | |

| Datum der Beendigung der Recherche: | ☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt | Prüfer(in): |
|---|---|---|
| 5. August 2005 | | Dr. KRENN |

[*] **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- **X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- **Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand 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 **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.
- **A** Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- **P** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung **veröffentlicht** wurde.
- **E** Dokument, aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- **&** Veröffentlichung, die Mitglied derselben **Patentfamilie** ist.