



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 15 833 T2 2004.05.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 975 342 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 15 833.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP98/00811

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 912 303.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/035672

(86) PCT-Anmeldetag: 10.02.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 20.08.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.02.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 25.06.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.05.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/43

A61K 9/50, A61K 9/20

(30) Unionspriorität:

9703099 14.02.1997 GB

9703100 14.02.1997 GB

9703101 14.02.1997 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S., Marly-le-Roi,
FR; Smithkline Beecham S.A., Madrid, ES;
Smithkline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:

MENTION, Jacky Andre Gustave, F-53101
Mayenne Cedex, FR; SANROMA BORDALLO Jose
Luis,, E-45007 Toledo, ES; STORM, Kevin, Bristol,
US

(54) Bezeichnung: AMOXICILLIN UND CLAVULANAT ENTHALTENDE ARZNEIZUBEREITUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

FORMULIERUNGEN:

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Formulierungen, die Amoxycillin und Clavulanat (Co-Amoxiclav) umfassen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in der Therapie.

[0002] Das Produkt Co-Amoxiclav wird von SmithKline Beecham als Augmentin zur Behandlung bakterieller Infektionen vermarktet. Es umfasst eine Kombination des antibakteriellen β -Lactam-Mittels Amoxycillin (vorliegend als Trihydrat) und des β -Lactamase-Hemmers Clavulansäure (vorliegend als Kaliumsalz). Verschiedene Formulierungen, z. B. Tabletten, Kapseln, Pulver (zur Rekonstituierung zu wässrigen Sirupen) und Sachets, die freifließende Granalien enthalten, werden bereitgestellt, die unterschiedliche Verhältnisse von Amoxycillin und Clavulansäure enthalten. So sind Tabletten und Pulver (zur Rekonstituierung zu wässrigen Sirupen) erhältlich, die Amoxycillin und Clavulansäure in Verhältnissen von 2 : 1, 4 : 1 und 7 : 1 umfassen, während Sachets mit den gleichen Verhältnissen so wie mit 8 : 1 erhältlich sind (Augmentin, SmithKline Beecham, Frankreich, "poudre pour suspension buvable a 100 mg/ml nourisson", umfassend 100 mg Amoxycillin und 12,5 mg Clavulanat). Dies führt zu einer Komplexität im Herstellungsverfahren, da jedes Produkt mit einem unterschiedlichen Verhältnis separat durch Zusammenmischen der unterschiedlichen Mengen von Amoxycillin und Clavulanat in einer frühen Stufe des Prozesses hergestellt wird.

[0003] Zusätzlich wurde Clavulanat mit einem Verdünnungsmittel zur sichereren Lagerung und zum sicheren Transport vermischt, zweckmäßig in einem 1 : 1-Verhältnis. Dies war Kieselgel (z. B. das Produkt Syloid AL-1) für Nicht-Tabletten-Formulierungen und mikrokristalline Cellulose (z. B. das Produkt Avicel) für Tablettenformulierungen, was eine weitere Komplexität im Herstellungsprozess addiert.

[0004] Es bleibt daher der Bedarf bestehen, effizientere Herstellungsverfahren zu entwickeln, um die Komplexität zu reduzieren und die Wirtschaftlichkeit des Prozesses zu verbessern. Es wurde jetzt gefunden, dass dies durch die Verwendung eines gemeinsamen intermediären Granulats erreicht werden kann, das ein festes Verhältnis von Amoxycillin und Clavulanat umfasst, wobei die unterschiedlichen Verhältnisse in der Endformulierung dann durch Zugabe von Amoxycillin in passenden Mengen in einer späteren Stufe im Prozess erreicht werden. Formulierungen mit Granulaten, die Amoxycillin und Clavulanat umfassen, werden in GB-A-2 005 538 (Beecham Group), WO 95/28927 (SmithKline Beecham) und WO 95/25516 (SmithKline Beecham) beschrieben. Es gibt jedoch keinen Hinweis auf die Kombination von Granulaten aus Amoxycillin und Clavulanat mit Granulaten von Amoxycillin.

[0005] Wenn die absolute Menge von Arzneistoffsubstanz zunimmt, nimmt ebenfalls die Tablettengröße zu, was die Tablette weniger anziehend zum Schlucken macht. Tabletten umfassen ferner Hilfsstoffe, wie Tablettenstreuungsmittel, Verdünnungsmittel und Schmiermittel, die erforderlich sind, damit die Tabletten hergestellt werden und die pharmakokinetische Funktion der Tabletten nach Einnahme gesteigert werden können. Solche Hilfsstoffe tragen weiter zum Bruttogewicht einer Tablette bei. Außerdem trägt die herkömmliche Praxis der Formulierung von Tabletten, die Kaliumclavulanat umfassen, aus einer 1 : 1-Mischung aus Kaliumclavulanat und einem Verdünnungsmittel, die oben bezeichnet wurde, weiter zum Gewicht und zur Größe einer Tablette bei. Daher besitzen derzeit erhältliche (Film-)Tabletten, die 500/125 und 875/125 mg Amoxycillin plus Clavulanat (ausgedrückt als Masse der entsprechenden freien Säuren) umfassen, Massen von 1.050 zw. 1.482 mg, wovon die Arzneistoffsubstanzen für ca. 70 bzw. 81 Gew.% verantwortlich sind. In früheren Patentanmeldungen offenbare Prototypformulierungen schlagen 500/125 mg-Tabletten mit einem Gewicht von 872 mg (nicht umhüllt) (Beispiel 1, GB-A-2 005 538), 950 mg (nicht umhüllt), 1.050 mg (umhüllt) (Beispiele 14 und 15, WO 92/19227) und 875/125 mg-Tabletten mit einem Gewicht von 1.350 mg (nicht umhüllt) und 1.450 mg (umhüllt) (Beispiele 14 und 15, WO 92/19227) vor. Es besteht daher ein Bedarf, Tablettenformulierungen mit einer geringeren Größe für eine gegebene Menge von Arzneistoffsubstanz bereitzustellen.

[0006] Ein neues Co-Amoxiclav-Dosierungsschema von 1.000/125 mg zweimal täglich (bd) hat einen Bedarf an geeigneten Tablettenformulierungen erzeugt. Diese Einheitsdosis wurde bislang nicht als Tablettenformulierung bereitgestellt, da angenommen wurde, dass die bloße Zunahme der Größe der bestehenden 875/125 mg-Tablette eine Tablette ergeben würde, die inakzeptabel gross für den Patienten zum Schlucken wäre.

[0007] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt ein Granulat bereit, das Amoxicillintrihydrat und Kaliumclavulanat in einem Verhältnis von 1 : 1, 2 : 1 oder 4 : 1, worin dieses Verhältnis das Gewicht der Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure bezeichnet, und ein mit 5 bis 25 Gew.% von Kaliumclavulanat vorhandenes intragranales Verdünnungsmittel umfasst.

[0008] Geeignete intragranales Verdünnungsmittel sind Kieselgel (das ebenfalls als intragranales Trockenmittel wirken kann), z. B. das Produkt Syloid AL-1, oder mikrokristalline Cellulose (die ebenfalls als Presshilfe wirken kann), z. B. das Produkt Avicel. Bevorzugt ist das intragranales Verdünnungsmittel, falls vorhanden, Kieselgel aufgrund seiner überlegenen Trockenkraft. Zweckmäßig wird ein Verdünnungsmittel in einem Gewichtsverhältnis von ca. 1 : 1 in Bezug auf das Gewicht von Kaliumclavulanat eingeschlossen, wobei das Granulat aus einer 1 : 1-Mischung aus Kaliumclavulanat und Kieselgel oder mikrokristalliner Cellulose herge-

stellt wird. Es wurde jedoch auch gefunden, dass es möglich ist, die relativen Mengen von intragranularem Verdünnungsmittel, insbesondere Kieselgel, auf ein viel geringeres Mass zu reduzieren und sogar dessen Verwendung zu vermeiden. Entsprechend stellt die Erfindung in einem weiteren Aspekt ein Granulat bereit, das Amoxycillin und Clavulanat, wie hier zuvor definiert, und einen intragranularen Tablettensprengstoff umfasst, der mit 5 bis 15%, typischerweise ca. 10 Gew.% von Kaliumclavulanat vorhanden ist. Bevorzugt ist das Trockenmittel-Verdünnungsmittel in einem Anteil von ca. 0,5 bis 5 Gew.% des Amoxycillins plus Clavulanat vorhanden, besonders bevorzugt 1 bis 3%. Solche Granulate erlauben die Herstellung von fertigen Formulierungen, insbesondere Tabletten, mit einem reduzierten Gesamtgewicht und einer reduzierten Grösse.

[0009] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Formulierung bereit, die Amoxycillin und Clavulanat in einem Verhältnis von n : 1 umfasst, worin n eine Zahl von 1 bis 16 ist, welche umfasst:

einen ersten Satz von Granulaten, die Amoxycillin und Clavulanat in einem Verhältnis von 1 : 1, 2 : 1 oder 4 : 1 umfassen; und

einen zweiten Satz von Granulaten, die Amoxycillin und kein Clavulanat umfassen;

in einem Verhältnis zwischen den ersten und zweiten Sätzen von Granulaten, um ein Gesamtverhältnis zwischen Amoxycillin und Clavulanat von n : 1 zu ergeben.

[0010] Bevorzugt ist n 2, 4, 6, 7, 8 oder 14.

[0011] Bevorzugt umfasst der erste Satz von Granulaten Amoxycillin und Clavulanat in einem Verhältnis von 2 : 1.

[0012] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung einen Bereich pharmazeutischer Formulierungen bereit, die unterschiedliche Verhältnisse von Amoxycillin und Clavulanat von 2 : 1 bis 14 : 1 umfassen, z. B. ausgewählt aus 2 : 1, 4 : 1, 6 : 1, 7 : 1, 8 : 1 und 14 : 1, der aus einem ersten Satz von Granulaten mit einem festen Verhältnis von Amoxycillin und Clavulanat, z. B. 1 : 1 oder 2 : 1, bevorzugt 2 : 1, und einem zweiten Satz von Granulaten, die Amoxycillin umfassen, durch Kombinieren unterschiedlicher relativer Anteile der zwei Sätze von Granulaten hergestellt wird.

[0013] So kann z. B. ein Bereich, der Formulierungen mit Verhältnissen von 4 : 1, 7 : 1 und 8 : 1 umfasst, durch Kombinieren von Granulaten, die Amoxycillin und Clavulanat im Verhältnis 2 : 1 umfassen, mit unterschiedlichen relativen Mengen von Granulaten hergestellt werden, die Amoxycillin umfassen, z. B. in den Verhältnissen 3 : 2, 3 : 5 bzw. 3 : 6.

[0014] Die hier verwendeten Begriffe "Amoxycillin" und "Clavulanat" schliessen, wenn nichts anderes angegeben ist, sowohl die freien Stammsäuren als auch Derivate wie Salze davon ein.

[0015] Gewichte und Verhältnisse werden in Bezug auf das Gewicht der Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure ausgedrückt, wobei diese Terminologie durchgehend in dieser Beschreibung verwendet wird, wenn nichts anderes angegeben ist.

[0016] Geeignete Derivate von Amoxycillin sind Amoxycillintrihydrat, wasserfreies Amoxycillin und Alkalimetallsalze von Amoxycillin wie Natriumamoxycillin. Bevorzugt wird die relative Gleichgewichtsfeuchtigkeit ("equilibrium relative humidity", ERH) des als Rohstoff für die Granulatherstellung verwendeten Amoxycillintrihydrats sorgfältig durch geeignetes Trocknen kontrolliert, so dass sie nicht andere Aspekte der Formulierung beeinträchtigt. Bevorzugt ist die ERH weniger als 50%, besonders bevorzugt weniger als 30%, am meisten bevorzugt 10 bis 20%.

[0017] Geeignete Derivate von Clavulansäure sind Alkalimetallsalze von Clavulansäure wie Kaliumclavulanat.

[0018] Bevorzugt umfassen die Formulierungen dieser Erfindung Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat, wobei diese Kombination die Zulassung erhalten hat und besonders vorteilhaft ist.

[0019] Geeignete Granulate zur Verwendung in Formulierungen der vorliegenden Erfindung wurden zuvor in WO 92/19277 (SmithKline Beecham) und GB-A-2 005 538 (Beecham Group) beschrieben. Geeignete Granulate können zusätzlich zu Amoxycillin und, falls vorhanden, Clavulanat Hilfsstoffe umfassen, die herkömmlich in solchen Granulaten verwendet werden, z. B. ein intragranulares Tablettensprengmittel, intragranulares Schmiermittel und intragranulare Verdünnungsmittel.

[0020] Geeignete intragranulare Tablettensprengmittel schliessen Stärken wie Maisstärke und Reisstärke, Crospovidon (vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidon; CLPVP), Natriumstärkeglykolat, Croscarmelosenatrium und Formaldehyd-Casein oder Kombinationen daraus ein. Bevorzugte intragranulare Tablettensprengmittel schliessen Natriumstärkeglykolat und CLPVP ein, insbesondere CLPVP, z. B. das unter den Markenbezeichnungen Polyplasdone XL und Polyplasdone XL-10 vermarktete Produkt. Bevorzugt ist das intragranulare Tablettensprengmittel mit 0,1 bis 10%, bevorzugt 1,0 bis 8,0%, besonders bevorzugt 1,25 bis 3,5 Gew.% des Granulats vorhanden.

[0021] Geeignete intragranulare Schmiermittel sind diejenigen, die herkömmlich auf diesem Gebiet sind, wie langketige Fettsäuren, wie Stearinsäure, oder Salze davon, insbesondere Metallsalze der Gruppe II, wie von Magnesium oder Calcium. Ein bevorzugtes Schmiermittel ist Magnesiumstearat. Bevorzugt wird ein Schmiermittel in einem geringen Anteil von z. B. 0 bis 1%, bevorzugt 0 bis 0,5%, besonders bevorzugt 0 bis 0,35%

verwendet. Falls das Granulat aus Bestandteilen gebildet wird, die unter Verwendung eines Walzkompaktierers kompaktiert wurden, ist es bevorzugt möglich, überhaupt kein Schmiermittel zu verwenden.

[0022] Typischerweise ist der Anteil von Amoxycillin und Kaliumclavulanat, falls vorhanden, in einem Granulat 90 bis 99,9 Gew.%, bevorzugt 92 bis 99 Gew.%, z. B. 95 bis 99 Gew.%, wie 96,5 bis 98,75% des Gewichts des Granulats. Wenn das Granulat ein Verdünnungsmittel enthält, kann dieses bis zu 30 Gew. % des Granulats umfassen, bevorzugt bis zu 25 Gew.%, besonders bevorzugt bis zu 10 Gew.%, bevorzugt bis zu 5 Gew.%. Wenn das Granulat ein Verdünnungsmittel enthält, wird das Granulat einen entsprechend niedrigeren Anteil Amoxycillin oder Amoxycillin plus Clavulanat enthalten, z. B. 70 bis 99,9 Gew.% des Granulats, bevorzugt ab 85 Gew.%, besonders bevorzugt ab 90 Gew.%, typischerweise 93 bis 97 Gew.%.

[0023] Bevorzugte Amoxycillingranulate umfassen 95 bis 99 Gew.%, bevorzugt 96 bis 98 Gew.%, besonders bevorzugt 96,5 bis 97,5 Gew.% Amoxycillintrihydrat und 1 bis 5 Gew.%, bevorzugt 2 bis 4 Gew.%, besonders bevorzugt 2,5 bis 3,5 Gew.% Stärkeglykolat oder CLPVP. Die am meisten bevorzugten Granulate bestehen im wesentlichen aus ca. 97 Gew.% Amoxycillintrihydrat und 3 Gew.% CLPVP.

[0024] Bevorzugte Amoxycillin- und Kaliumclavulanat-Granulate umfassen ein 2 : 1-Verhältnis von Amoxycillin zu Clavulanat; Kieselgel in einer Menge von 5 bis 15 Gew.% des Kaliumclavulanats, typischerweise ca. 10 Gew.%; und CLPVP in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.% des Amoxycillintrihydrats, bevorzugt 1 bis 4 Gew.%, typischerweise ca. 3%.

[0025] Bevorzugt sind die Teilchen von Amoxycillin und Clavulanat, falls vorhanden, in den Granulaten im Größenbereich von 1 bis 300 µm, speziell 10 bis 200 µm. Eine typische geeignete Größenverteilung der Amoxycillin/ Clavulansäure-Teilchen ist: > 200 µm, 5% oder weniger; 200 bis 100 µm, 5 bis 15%, 100 bis 50 µm, 7,5 bis 15%; < 50 µm, 70% oder mehr.

[0026] Erfindungsgemäße Granulate können in einer Vielzahl von Fertigformulierungen angeboten werden, die z. B. Tabletten, z. B. schluckbare Tabletten, dispergierbare Tabletten und kaubare, gegebenenfalls sprudelnde Tabletten; Kapseln; wässrige Sirupe und Sachets einschliessen. Diese können durch Kombinieren der Granulate mit zusätzlichen extragranularen Hilfsstoffen, die herkömmlich in solchen Formulierungen verwendet werden, und weiteres Verarbeiten zu Fertigformulierungen hergestellt werden.

[0027] Tabletten der vorliegenden Erfindung können ein extragranulares Tablettensprengmittel einschliessen, z. B. Maisstärke und Reisstärke, CLPVP, Natriumstärkeglykolat, Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline oder mikrofeine Cellulose, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (d. h. Cellulose, die partiell mit 2-Hydroxypropylgruppen substituiert ist, z. B. weniger als 25% substituiert, bevorzugt 7 bis 16% substituiert), vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, quellbare Ionenaustauscherharze, Formaldehyd-Casein oder Alginate. Ein bevorzugtes extragranulares Tablettensprengmittel ist niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, z. B. das Produkt L-HPC LH-11 (von Shinetsu). Dies besitzt ebenfalls nützliche Bindungseigenschaften, was die Herstellung von Tabletten mit guter Härte für einen relativ geringeren Anteil von Bestandteil erlaubt. Andere nützliche extragranulare Tablettensprengmittel schliessen CLPVP und Natriumstärkeglykolat ein.

[0028] Der Anteil von extragranularem Tablettensprengmittel zu Gesamttablettengewicht kann innerhalb breiter Grenzen variieren, z. B. von 0,1 bis 25 Gew.%. Zum Beispiel kann niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, CLPVP oder Natriumstärkeglykolat in einem Anteil von 0,1 bis 15,0 Gew.%, bevorzugt 1,0 bis 10,0 Gew.%, bevorzugt 3,0 bis 8,0 Gew.% des Gesamttablettengewichts verwendet werden. Falls Cellulose oder eine Kombination, die Cellulose enthält, verwendet wird, z. B. wie oben beschrieben, die ca. 80 bis 90 Gew.% Cellulose enthält, kann das extragranulare Tablettensprengmittel 1 bis 20 Gew.% umfassen. Dispergierbare Tabletten werden dazu neigen, einen relativ höheren Anteil von extragranularem Tablettensprengmittel zu umfassen, um den Auflösungsprozess zu unterstützen.

[0029] Erfindungsgemäße Tabletten können ebenfalls ein extragranulares Schmiermittel einschliessen, z. B. eine langkettige Fettsäure, wie Stearinsäure oder Salze davon, insbesondere Metallsalze der Gruppe II, wie ein Magnesium- oder Calciumsalz, bevorzugt Magnesiumstearat. Bevorzugt wird das extragranulare Schmiermittel mit 0,1 bis 2 Gew.%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5 Gew.%, typischerweise 0,3 bis 0,4 Gew.% der Tablette verwendet.

[0030] Formulierungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls ein extragranulares Trockenmittel wie Kieselgel einschliessen. Dies kann in einer Menge von bis zu 5 Gew.% der Formulierung, bevorzugt bis zu 2% einer Tablettenformulierung vorhanden sein. Sorgfältige Kontrolle der relativen Gleichgewichtsfeuchtigkeit des für die Granulate verwendeten Amoxycillintrihydrats erlaubt die Verwendung eines relativ geringeren Anteils eines extragranularen Trockenmittels.

[0031] Tabletten können ebenfalls andere herkömmliche Hilfsstoffe einschliessen, typischerweise in einer Menge von bis zu 10% des Tablettengesamtgewichts, z. B. Geschmacksstoffe, z. B. Geschmacksstoffe wie Menthol, Pfefferminze, Vanille oder Fruchtgeschmacksstoffe, wobei die Geschmacksstoffe typischerweise mit bis zu ca. 0,5 bis 5 Gew.% der gesamten Tablette vorhanden sind und Süßungsmittel, z. B. Aspartam, mit bis zu ca. 15 mg pro Einheitsdosis vorhanden sind. Hilfsstoffe können ebenfalls Farbstoffe, Konservierungsmittel, Suspendierhilfen und Füllstoffe einschliessen, wie Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Lactose, Sorbit, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Solche Hilfsstoffe werden bevorzugt mit

dem extragranularen Tablettensprengmittel und Schmiermittel (falls vorhanden) vermischt. Die in den Tabletten vorhandenen Stoffe sollten einen niedrigen Gehalt freier Feuchtigkeit aufweisen und bevorzugt vorgetrocknet sein.

[0032] Tabletten der vorliegenden Erfindung können ebenfalls eine Brausekombination des bekannten Typs enthalten, z. B. eine feste Säure und ein Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, das Kohlendioxid bei Kontakt mit Wasser entwickelt, um die Auflösung der Tablette zu unterstützen, z. B. Mononatriumcitrat (56,04% G/G) und Natriumbicarbonat (43,96% G/G). Bevorzugt wird die Kombination als Granalien bereitgestellt, die aus wasserfreiem gepulvertem Mononatriumcitrat und gepulvertem Natriumbicarbonat hergestellt werden und zusammen durch Walzkompaktierung gemäss dem in WO 97/02014 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques) beschriebenen Verfahren kompaktiert werden.

[0033] Die Tabletten können in herkömmlicher Weise filmüberzogen werden, z. B. für kosmetische, Geschmacks- oder Herstellungszwecke. Geeignete Überzüge schliessen Hydroxypropylcellulose, Acrylat- und/oder Methacrylat-Copolymere, wie die unter der Markenbezeichnung Eudragit erhältlichen Produkte, Harze etc. ein. Alternativ kann der Überzug ein enterischer Überzug sein, der z. B. im sauren Magensaft unlöslich ist, aber im alkalischen Verdauungssaft löslich ist. Ein solcher Überzug ermöglicht es der Tablette, durch den Magen in den Zwölffingerdarm zu gelangen, wo sie absorbiert wird. Geeignete enterische Überzüge schliessen Celluloseacetaphthalat ein.

[0034] Bevorzugt wird ein Filmüberzug durch wässrige Filmüberzugstechniken aufgetragen, wodurch die Notwendigkeit für organische Lösungsmittel vermieden wird. Geeignete Polymere zur Verwendung in solchen Techniken schliessen Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose (z. B. Ethylcellulose in einer Latexzusammensetzung, wie sie von FMC Corporation als "Aqua-Coat" (Marke) geliefert wird), Methylhydroxyethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon ("PVP", z. B. wie es unter der Bezeichnung Povidon (Marke) geliefert wird), Natriumcarboxymethylcellulose und Acrylatpolymere (z. B. die bekannten Methacrylsäureester, geliefert unter der Markenbezeichnung "Eudragit" (Marke) ein).

[0035] Ein bevorzugtes Polymer ist Hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), bevorzugt in Kombination mit einem Polyethylenglykol ("PEG"). PEGs mit niedrigem Molekulargewicht (200er bis 600er Reihe) sind bei Raumtemperatur flüssig und finden Verwendung als Weichmacher. PEGs mit hohen Molekulargewichten (900 bis 8.000) sind wachsartige Feststoffe bei Raumtemperatur und werden in Kombination mit PEGs mit niedrigem Molekulargewicht und mit anderen Polymeren wie HPMC verwendet, um Filmeigenschaften zu modifizieren und zum Tabletenglanz beizutragen.

[0036] Ein bevorzugtes Polymer, das durch wässrige Filmüberzugstechniken aufgetragen werden kann, ist eine oder mehrere Hydroxypropylmethylcellulosen in Kombination mit einem oder mehreren PEGs. HPMC-Polymeren haben die Vorteile der Löslichkeit in physiologischen Flüssigkeiten wie Wasser, der fehlenden Beeinträchtigung der Tablettenuflösung, der Löslichkeit oder Arzneistoffverfügbarkeit, der Bildung eines flexiblen Films, der Freiheit von entgegenstehendem Geschmack oder Geruch, der Stabilität gegenüber Wärme, Licht, Luft und Feuchtigkeit, der Kompatibilität mit Stabilisatoren, Farbstoffen, Trübungsmitteln und des Glanzes. Die Hydroxypropylmethylcellulose fungiert als Filmbildner, und das Polyethylenglykol fungiert als Weichmacher. Das Hydroxypropylmethylcellulose/Polyethylenglykol-Verhältnis im Filmüberzug ist bevorzugt zwischen 7,5 : 1 bis 5,5 : 1, z. B. ca. 6,5 : 1 ± 10%.

[0037] Bevorzugt wird die Hydroxypropylmethylcellulose in Form einer Mischung aus Hydroxypropylmethylcellulose mit 6 cps und 15 cps in einem Verhältnis von ca. 2 : 1 bis 4 : 1, z. B. ca. 3 : 1 ± 10% aufgetragen. Bevorzugt wird das Polyethylenglykol in Form einer Mischung aus Polyethylenglykol 4000 und 6000 in einem Verhältnis von ca. 1 : 2 bis 2 : 1, z. B. ca. 1 : 1 aufgetragen. Der Filmüberzug kann ebenfalls bevorzugt ein Trübungsmittel einschliessen, z. B. Titandioxid (weiss). Bevorzugt kann das Trübungsmittel in einem Verhältnis von ca. 1 : 1 ± 10% zur Hydroxypropylmethylcellulose im Filmüberzug vorhanden sein.

[0038] Die Stoffe des Filmüberzugs werden bevorzugt durch ein wässriges Filmüberzugsverfahren aufgetragen, da die Auftragung auf diese Weise einen Film einer Natur bildet, die ebenfalls zur verbesserten Einheitlichkeit der Bioverfügbarkeit beizutragen scheint. Eine geeignete Feststoffbeladung für den wässrigen Filmüberzug ist ca. 10 bis 30% G/V, typischerweise 10 bis 20%, z. B. 15% ± 2%.

[0039] Bevorzugt wird der Filmüberzug so aufgetragen, um eine Masse der getrockneten Filmmaterialien entsprechend zwischen 0,5 und 5%, bevorzugt 1 und 4%, besonders bevorzugt 1,5 und 3,5% des Gesamtgewichts der beschichteten Tablette abzuscheiden.

[0040] Bevorzugt ist der Anteil von Amoxycillin und Clavulanat in Tabletten der vorliegenden Erfindung 60 bis 98 Gew.% der Gesamttablette (berechnet als Gewicht der besonderen verwendeten Form, z. B. das Gewicht von Amoxycillintrihydrat oder Kaliumclavulanat).

[0041] Bevorzugt werden erfindungsgemäße Tabletten in zweckmässigen Einheitsdosierungsformen bereitgestellt, die z. B. nominell 125/62,5, 250/62,5, 250/125, 500/62,5, 500/125, 875/125 und 1.000/125 mg Amoxycillin/Clavulanat umfassen. Die Tabletten können in Wasser vor der Einnahme dispergiert werden oder können alternativ gekaut oder ganz geschluckt werden.

[0042] Der Fachmann wird leicht einsehen, dass die Granulate in Tabletten dieser Erfindung in einem ge-

quetschten Zustand sein können, was aus dem Kompaktieren der Tablette resultiert, und entsprechend keine diskreten Grenzen aufweisen mögen oder zu kleineren Granulaten unterteilt oder zerbrochen sein können. Die Erfindung soll Tabletten mit einer solchen Struktur, die zerdrückte Granulate enthält, einschliessen. Bevorzugt ist die Grösse der Granulate im Bereich von 100 µm bis 2 mm, bevorzugt ca. 1 mm ± 0,25 mm als maximale Abmessung.

[0043] Bevorzugt werden die Tabletten in einem Behälter verpackt, der den Eintritt von atmosphärischer Feuchtigkeit verhindert, z. B. Durchdrückpackungen oder dicht verschlossene Flaschen etc., wie es herkömmlich auf diesem Gebiet ist. Bevorzugt schliessen Flaschen ebenfalls ein Trockenmittel ein, um das Clavulanat zu konservieren.

[0044] Durch Reduzieren der relativen Menge von verwendeten Hilfsstoffen, insbesondere von intragranularem Verdünnungsmittel, sowie durch Minimieren der Mengen von verwendeten extragranularen Hilfsstoffen in einer Tablettenformulierung können Tabletten mit reduziertem Gewicht hergestellt werden. Dies wird durch sorgfältige Kontrolle des Feuchtigkeitsgehalts der verschiedenen Hilfsstoffe sowie von Amoxycillintrihydrat unterstützt, um sicherzustellen, dass eine grössere Trocknungskapazität nicht erforderlich ist. Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine Tablettenformulierung bereit, die einen ersten Satz von Granulaten, die Amoxycillin und Clavulanat umfassen, mit einem zweiten Satz von Granulaten, die Amoxycillin und kein Clavulanat umfassen, wie hier zuvor definiert umfasst, worin das kombinierte Gewicht aller Hilfsstoffe weniger als 20%, bevorzugt weniger als 18%, besonders bevorzugt weniger als 15%, typischerweise 10 bis 12% des nicht-überzogenen Kerngewichts der Tablette ist. Dies stellt Tabletten bereit, die für den Patienten leichter zu schlucken sind. Zusätzlich sind solche Tabletten mit reduziertem Gewicht günstiger zu produzieren, da weniger Rohstoffe verwendet werden, weniger Material durch die Herstellungsanlage transportiert werden muss und die Kapazität der Ausrüstung effektiv erhöht wird, da weniger Material pro Tablette verarbeitet wird.

[0045] Bevorzugte Tabletten mit reduziertem Gewicht umfassen:

Amoxycillingranulate, die im wesentlichen aus Amoxycillintrihydrat, das mit ca. 97 Gew.% vorhanden ist, und CLPVP, das mit ca. 3 Gew.% vorhanden ist, bestehen;

Amoxycillin- und Kaliumclavulanat-Granulate, die ein 2 : 1-Verhältnis von Amoxycillin zu Clavulanat, Kieselgel in einer Menge von ca. 10 Gew.% von Kaliumclavulanat und ca. 3 Gew.% CLPVP umfassen; und extragranulare Hilfsstoffe, die einschliessen:

Kieselgel (bevorzugt 0,5 bis 2,0%, besonders bevorzugt ca. 1,0 bis 1,2%); niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (bevorzugt 3 bis 8%, besonders bevorzugt 5 bis 6%); kolloidale Kieselerde (bevorzugt 0,1 bis 0,5%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,3%); und Magnesiumstearat (bevorzugt 0,2 bis 0,5%, besonders bevorzugt 0,3 bis 0,4%); oder

CLPVP (bevorzugt 3 bis 10%, besonders bevorzugt 5 bis 8%); und Magnesiumstearat (bevorzugt 0,2 bis 0,5%, besonders bevorzugt 0,3 bis 0,4%).

[0046] Bevorzugte Tabletten mit 500/62,5 mg werden Tablettenkerngewichte im Bereich von 700 bis 800 mg, besonders bevorzugt 720 bis 780 mg haben. Bevorzugte Tabletten mit 500/125 mg werden Tablettenkerngewichte im Bereich von 800 bis 950 mg, besonders bevorzugt 800 bis 900 mg, am meisten bevorzugt 800 bis 850 mg haben. Bevorzugte Tabletten mit 875/125 mg werden Tablettenkerngewichte im Bereich von 1.250 bis 1.375 mg, besonders bevorzugt 1.250 bis 1.325 mg haben. Bevorzugte Tabletten mit 1.000/125 mg werden Tablettenkerngewichte im Bereich von 1.400 bis 1.550 mg, besonders bevorzugt 1.425 bis 1.475 mg haben.

[0047] Speziell bevorzugte Tabletten mit 500/125 mg werden ein Gesamtgewicht (Kern plus Überzug) von weniger als 900 mg, am meisten bevorzugt weniger als 850 mg haben. Speziell bevorzugte Tabletten mit 500/62,5 mg werden ein Gesamtgewicht (Kern plus Überzug) von weniger als 850 mg haben, am meisten bevorzugt von weniger als 800 mg. Speziell bevorzugte Tabletten mit 875/125 mg werden ein Gesamtgewicht (Kern plus Überzug) von weniger als 1.400 mg, am meisten bevorzugt weniger als 1.350 mg haben. Speziell bevorzugte Tabletten mit 1.000/125 mg werden ein Gesamtgewicht (Kern plus Überzug) von weniger als 1.550 mg, bevorzugt weniger als 1.500 mg haben.

[0048] Der Fachmann wird leicht einsehen, dass die oben genannten Tabletten ebenfalls durch einen herkömmlicheren Ansatz unter Verwendung eines einzelnen Satzes von Granalien, die das Amoxycillin und Clavulanat im Endverhältnis von z. B. 4 : 1, 7 : 1 oder 8 : 1 umfassen, hergestellt werden kann, anstelle der zuvor beschriebenen zwei Sätze von Granalien, unter Verwendung von intra- und extragranularen Hilfsstoffen in den gleichen Anteilen. Die vorliegende Erfindung umfasst alle solche Tabletten.

[0049] Wie zuvor beschrieben wurde, kann eine 1.000/125 mg-Einheitsdosierung in einer Tablettenformulierung als einzelne Tablette, bevorzugt mit reduziertem Gewicht, bereitgestellt werden. Bevorzugte 1.000/125 mg-Tabletten mit reduziertem Gewicht umfassen Amoxycillin und Clavulanat in einer Menge von 83 bis 95%, bevorzugt 85 bis 93%, besonders bevorzugt 87 bis 91% des Tablettenkerngewichts und pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe in einer Menge von 5 bis 17%, bevorzugt 7 bis 15%, besonders bevorzugt 9 bis 13 Gew.% des Kerngewichts der Tablette (ausschliesslich etwaigem Überzug). Der Fachmann wird jedoch leicht einsehen, dass die Dosierung ebenfalls unter Verwendung von zwei 500/62,5 mg-Tabletten (Verhältnis Amox/Clav

= 8 : 1) bereitgestellt werden kann. Solche Tabletten werden immanent kleiner sein, da sie weniger Arzneistoffsubstanz enthalten, so dass solche Tabletten auch auf herkömmlicheren Formulierungen beruhen können, z. B. auf bestehenden 500/125 mg-Formulierungen, wenn kein solcher Bedarf zur Reduzierung des Gewichts und der Grösse der Tablette besteht. Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine Tablette bereit, die ca. 500 mg Amoxycillin und ca. 62,5 mg Kaliumclavulanat und pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe umfasst. Der Fachmann wird ferner einsehen, dass eine 1.000/125 mg-Dosierung ebenfalls durch die Kombination einer 500/125 mg-Amoxycillin/Clavulanat-Tablette und einer 500 mg-Amoxycillin-Tablette bereitgestellt werden kann, z. B. unter Verwendung solcher existierenden Tabletten oder unter Anpassen der einen oder anderen, um leichter zwischen den zweien zu unterscheiden, z. B. durch Form oder Farbe. Die Therapietreue der Patienten bei solchen Strategien mit zwei Tabletten kann durch Bereitstellen der Tabletten in einer Durchdrückpackungsdarreichung gesteigert werden, wobei jede Durchdrückpackung zwei Tabletten enthält. Die vorliegende Erfindung umfasst alle solche Ansätze.

[0050] Eine 1.000/125 mg-Einheitsdosierung kann ebenfalls als kaubare, gegebenenfalls sprudelnde Tablette bereitgestellt werden, wodurch das Problem, dass eine grosse Tablette ganz geschluckt werden muss, durch den Patienten ausgeräumt wird, der die Tablette kaut und zu kleineren Stückchen vor dem Schlucken zerbricht. Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine kaubare, gegebenenfalls sprudelnde Tablette bereit, die 1.000/125 mg Amoxycillin und Clavulanat umfasst.

[0051] Kaubare Tabletten können hergestellt werden durch Kombinieren von Granulaten, wie hier zuvor beschrieben, mit extragranularen Hilfsstoffen, die herkömmlich zur Bildung einer kaubaren Basis verwendet werden, z. B. Mannit, Sorbit, Dextrose, Fructose oder Lactose, allein oder in Kombination, bevorzugt in einer Menge von 10 bis 30%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Tablette, besonders bevorzugt von 15 bis 25%. Die Tabletten können ebenfalls herkömmliche Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Süßungsmittel wie Aspartam oder Natriumsaccharin und Geschmacks- und Farbstoffe enthalten. Ein Tablettensprengmittel kann ebenfalls als extragranularer Hilfsstoff eingefügt werden, um dem Patienten die Option zu geben, die Tablette in einer geringen Menge Wasser vor der Verabreichung zu dispergieren. Geeignete Tablettensprengmittel schliessen Produkte auf Cellulosebasis wie mikrofeine Cellulose, mikrokristalline Cellulose oder Hydroxypropylcellulose sowie Natriumstärkeglykolat und CLPVP ein. Das Tablettensprengmittel ist bevorzugt in einer Menge von 5 bis 30%, besonders bevorzugt von 5 bis 15% auf Basis des Gewichts der fertigen Tablette vorhanden.

[0052] Bevorzugt wird die kaubare Tablette ebenfalls mit einer Brausekombination versehen. Sprudelnde kaubare Tablettenformulierungen, die 250/125 oder 250/62,5 mg Amoxycillin/Clavulanat umfassen, wurden zuvor in EP-A1-0 396 335 (Beecham Group plc) beschrieben. Solche geeigneten Brausekombinationen sind allgemein auf diesem Gebiet bekannt und umfassen typischerweise eine feste Säure und ein Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, das bei Kontakt mit Wasser Kohlendioxid erzeugt, z. B. Zitronensäure, Mononatriumcitrat oder Natriumhydrogencitrat und Natrium(bi)carbonat. Andere pharmazeutisch akzeptable Säure/Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat-Mischungen können ebenfalls verwendet werden, z. B. Weinsäure, Adipinsäure, Fumarsäure oder Äpfelsäure und Natrium-, Kalium- oder Calcium(bi)carbonate oder Natriumglycincarbonat. Bevorzugt werden die zwei Komponenten in einer chemischen molekularen Äquivalenzbasis im Bereich von 4 : 3 bis 1 : 3 eingesetzt, besonders bevorzugt ca. 2 : 3 (saure basische Komponente).

[0053] Bevorzugte Kombinationen umfassen Zitronensäure/Natriumbicarbonat und Mononatriumcitrat/Natriumbicarbonat, insbesondere Mononatriumcitrat (56,04% G/G) und Natriumbicarbonat (43,96% G/G). Bevorzugt wird diese als Granalien bereitgestellt, die aus wasserfreiem gepulvertem Mononatriumcitrat und gepulvertem Natriumbicarbonat hergestellt und zusammen durch Walzkompaktierung kompaktiert werden, gemäss dem in WO 97/02014 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques) beschriebenen Verfahren. Geeignete Qualitäten von wasserfreiem gepulvertem Mononatriumcitrat umfassen Teilchen, die im wesentlichen (d. h. mehr als ca. 90%) im Bereich von 0 bis 500 µm, bevorzugt 355 µm, besonders bevorzugt 0 bis 250 µm sind. Geeignete Qualitäten sind erhältlich von Roche (wasserfreies Mononatriumcitratpulver, maximal 5% G/G mit Korngrösse > 0,250 mm), Boehringer Ingelheim (Mononatriumcitrat wasserfrei Art.-Nr. 661 511, minimal 90% G/G mit Korngrösse < 0,150 mm), Jungbunzlauer (maximal 5% G/G mit Korngrösse > 0,355 mm) und Haarmann & Reimer Corp. (maximal 1% mit Korngrösse grösser 0,500 mm). Geeignete Qualitäten von gepulvertem Natriumbicarbonat umfassen Teilchen, die im wesentlichen (d. h. mehr als ca. 90%) im Bereich von 0 bis 500 µm, bevorzugt 270 µm, besonders bevorzugt 0 bis 130 µm sind. Geeignete Qualitäten von gepulvertem Natriumbicarbonat sind erhältlich von Solvay, z. B. die Qualitäten 0 bis 13 (Teilchengrösse gemäss Siebverfahren: > 0,16 mm max. 15 g/kg) und extrafein (Teilchengrösse gemäss Siebverfahren: > 0,125 mm max. 20 g/kg).

[0054] Bevorzugt ist das Paar in einer Menge von 5 bis 30% des Tablettenendgewichts, besonders bevorzugt von 5 bis 15%, typischerweise ca. 10% vorhanden.

[0055] Die hier zuvor beschriebenen Granulate können ebenfalls zur Herstellung anderer pharmazeutischer Formulierungen zusätzlich zu Tabletten verwendet werden. Zum Beispiel können sie als ein Sachet-Produkt geliefert werden, das eine freifließende granulierte Formulierung in einer geeigneten Einheitsdosis zur Rekonstituierung in Wasser zur Bildung einer Sirupformulierung unmittelbar vor der Verwendung enthält, z. B. zur Verabreichung an kleine Kinder. Eine solche freifließende granulierte Formulierung kann weitere Hilfsstoffe

wie Süßungsmittel, Verdicker, Konservierungsmittel wie Natriumbenzoat und Puffer wie Natriumcitrat umfassen.

[0056] Bevorzugte Sachets umfassen:

Amoxycillingranulate, die im wesentlichen aus Amoxycillintrihydrat in einer Menge von ca. 97 Gew.% und CL-PVP in einer Menge von ca. 3 Gew.% bestehen;

Amoxycillin- und Kaliumclavulanat-Granulate, die ein 2 : 1-Verhältnis von Amoxycillin zu Clavulanat; Kieselgel in einer Menge von ca. 10 Gew.% von Kaliumclavulanat und CLPVP in einer Menge von ca. 3 Gew.% von Amoxycillintrihydrat umfassen; und

extragranulare Hilfsstoffe, einschliesslich Kieselgel (bevorzugt 5 bis 20%, besonders bevorzugt ca. 10 bis 15%), und Geschmacksstoff (ca. 2 bis 10%, besonders bevorzugt 3 bis 8%).

[0057] Solche Sachets können bevorzugt als "zuckerfreie" Formulierungen bereitgestellt werden, die als künstliches Süßungsmittel Aspartam anstelle von Zucker umfassen. Bevorzugt umfassen solche Formulierungen 1 bis 10%, besonders bevorzugt ca. 1 bis 5% Aspartam.

[0058] Solche Sachet-Formulierungen haben ein reduziertes Gewicht im Vergleich mit bestehenden Sachet-Formulierungen, die entsprechende Massen von Amoxycillin und Clavulanat umfassen, und können daher in kleineren Sachets bereitgestellt werden, wodurch Verpackungskosten eingespart werden.

[0059] Weitere geeignete Formulierungen schliessen verkapelte Formulierungen ein, die gegebenenfalls ein extragranulares Schmiernittel enthalten können, welches, falls vorhanden, bevorzugt in einer Menge von weniger als 0,5 Gew.% der Granulate vorhanden ist, wobei es innerhalb einer pharmazeutischen Kapsel enthalten ist. Die pharmazeutische Kapsel kann eine völlig herkömmliche Kapsel sein, die zur Auflösung im Magen unter Freisetzung ihres Inhalts fähig ist, z. B. hergestellt aus Gelatine.

[0060] Die oben beschriebenen Sachet- und verkapelten Formulierungen enthalten bevorzugt Einheitsdosen von Amoxycillin, z. B. Sachets, die nominell 125/31,25, 250/31,25, 250/62,5, 500/125, 500/62,5, 875/125 oder 1.000/125 mg Amoxycillin/Clavulanat umfassen.

[0061] Andere geeignete Formulierungen schliessen Formulierungen zur pädiatrischen Verwendung ein, die zu wässrigen Suspensionen vor der Verwendung rekonstituiert werden. Solche Formulierungen können weitere extragranulare Hilfsstoffe umfassen, wie z. B. ein Trockenmittel, z. B. Kieselgel oder getrocknetes Maltodextrin, Verdicker wie Xanthangummi, Carboxymethylcellulosenatrium, Kieselgel und Hydroxypropylmethylcellulose, Konservierungsmittel wie Natriumbenzoat, Süßungsmittel wie Aspartam, Acesulfamatkalium und Natriumsaccharin, Schmiernittel wie Magnesiumstearat, Fliessregulierungsmittel wie kolloidales Siliciumdioxid und Geschmacksstoffe wie Fruchtgeschmacksstoff(e). Es wird festgestellt, dass solche Formulierungen weniger pulvormig sind und daher nicht das Innere der sie enthaltenden Flasche beschichten, wodurch ihre ästhetischen Attribute gesteigert werden. Weiterhin besitzen bevorzugte Formulierungen ein geringeres Volumen, so dass sie in einem kleineren Behälter bereitgestellt werden können. Formulierungen werden bereitgestellt, die eine angemessene Menge Amoxycillin und Clavulanat zur Rekonstituierung in wässriger Lösung umfassen, z. B. 100/12,5 mg/ml in 30 ml, 100/12,5 mg/ml in 60 ml, 125/31,25 mg/5 ml in 60 bis 80 ml und 250/62,5 mg/5 ml in 60 bis 80 ml.

[0062] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der hier zuvor definierten Formulierungen der vorliegenden Erfindung bereit, wobei das Verfahren das Zusammenmischen eines ersten Satzes von Granulaten, die Amoxycillin und Clavulanat umfassen, mit einem zweiten Satz von Granulaten, die Amoxycillin und kein Clavulanat umfassen, in einem angemessenen Verhältnis und anschliessend die weitere Verarbeitung zum Erhalt der fertigen gewünschten Formulierung umfasst, z. B. Verpressen zu Tabletten, Einfüllen in Sachets, Flaschen oder Kapseln.

[0063] Es wird leicht eingesehen werden, dass eine Reihe unterschiedlicher Formulierungen mit unterschiedlichen Verhältnissen von Amoxycillin zu Clavulanat leicht hergestellt werden kann, indem als gemeinsame Zwischenstufe Granulate verwendet werden, die ein gegebenes Verhältnis von Amoxycillin und Clavulanat umfassen, z. B. 2 : 1, und dann unterschiedliche relative Mengen von Granulaten hinzugegeben werden, die Amoxycillin allein umfassen, um die unterschiedlichen fertigen Verhältnisse bereitzustellen.

[0064] Man wird ferner einsehen, dass die Verwendung von Granulaten, die Kieselgel umfassen, und von Kieselgel als extragranularer Hilfsstoff anstelle von mikrofeiner Cellulose die Entwicklung einer Reihe diverser Formulierungstypen mit weniger unterschiedlichen Typen von Hilfsstoffen erlaubt, wodurch die Komplexität des Herstellungsverfahrens weiter reduziert wird.

[0065] Bevorzugt werden das Amoxycillin und Clavulanat, falls vorhanden, (Arzneistoffsubstanz) gemahlen und gesiebt, um den gewünschten Teilchengrößenbereich zu erreichen. Bevorzugt wird das intragranulare Tablottensprengmittel ebenfalls gemahlen und zu einer geeigneten Teilchengrösse gesiebt, z. B. im Fall von CL-PVP ca. 30 µm, aber die Teilchengrösse scheint nicht kritisch zu sein. Hergestellte Arzneistoffe und intragranulare Hilfsstoffe werden dann zusammen im trockenen Zustand vermischt und unter Druck kompaktiert. Dies kann durch herkömmliche Trockenkompaktierungsmittel, z. B. Press-, Walz-, Schlagextrusion etc. erfolgen, und ein geeigneter Druck für den Kompaktierungsprozess ist 30 bis 200 kN, z. B. 70 bis 100, bevorzugt 80 bis 90 kN für Amoxycillingranulate und 50 bis 80, bevorzugt 60 bis 70 kN für Amoxycillin/Clavulanat-Granulate. Die

oben beschriebenen Granulatformulierungen sind besonders geeignet zur Bildung durch Walzkompaktierung. Die Verwendung der Walzkompaktierung zur Herstellung von Granalien, die Amoxycillin und Kaliumclavulanat umfassen, wird in WO 92/19227 und WO 95/28927 (beide SmithKline Beecham) beschrieben.

[0066] Kaliumclavulanat ist bekannt als hochempfindlich gegenüber Feuchtigkeit, so dass es bevorzugt ist, dass die Herstellung der Formulierungen der Erfindung unter Bedingungen geringer Feuchtigkeit durchgeführt wird, z. B. weniger als 30% RF, besonders bevorzugt weniger als 20% RF, idealerweise 7 bis 10% RF.

[0067] Zur weiteren Verarbeitung zu Tabletten kann es notwendig sein, die Granulate zu mahlen und zu sieben, um so eine geeignete Größenfraktion des Granulats zu erreichen. Verpressen zu Tabletten kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden, z. B. auf einer herkömmlichen Tablettiermaschine. Als ein optionaler weiterer Schritt können die Tabletten wie oben beschrieben überzogen werden.

[0068] Formulierungen dieser Erfindung können zur Behandlung von bakteriellen Infektionen allgemein bereitgestellt werden, z. B. von einem oder mehreren aus unter anderem Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, Infektionen des Urogenitaltrakts und Infektionen von Haut und Weichteilen.

[0069] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt die Verwendung eines ersten Satzes von Granulaten, die Amoxycillin und Clavulanat umfassen, mit einem zweiten Satz von Granulaten, die Amoxycillin und kein Clavulanat umfassen, in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung bakterieller Infektionen bereit.

[0070] Die Erfindung wird jetzt nur als Beispiel beschrieben. Darin sind die Gewichte und Prozentangaben die tatsächlichen Gewichte und Prozentanteile von Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat anstelle der entsprechenden Äquivalente freier Säure.

[0071] In den folgenden Beispielen ist es bevorzugt, Amoxycillintrihydrat zu verwenden, in dem die relative Gleichgewichtsfeuchtigkeit im Bereich von 10 bis 20% ist, wodurch die relative Menge von Trockenmittel auf ein minimales Niveau reduziert werden kann.

BEISPIEL 1 – Amoxycillingranulat

[0072] Amoxycillintrihydrat wurde gemahlen und gesiebt unter Verwendung einer Siebmaschenweite von 0,04 oder 0,027 inch (1,0–0,7 mm) und wurde für 15 Minuten in einem Mischer mit getrocknetem vernetztem Polyvinylpyrrolidinon (CLPVP) mit einem Molekulargewicht von ca. 1 Mio. und einer Dichte von 1,22 mg/cm³ (Polyplasdon XL – Marke) vermischt, wobei die Mischung 3,4 Gew.% CLPVP enthielt. Die Mischung wurde unter Verwendung eines Walzkompaktierers mit einem kontrollierten Druck von 50 kN verdichtet. Die kompaktierten Flocken wurden in einer Mühle granuliert oder durch ein mit einem 1 mm-Gitter ausgerüsteten Sieb granuliert, um eine geeignete Größenfraktion zu erhalten.

BEISPIEL 2 – Amoxycillingranulat

Amoxycillintrihydrat	97,087%
CLPVP (Polyplasdon XL)	2,913

[0073] Gemahlenes Amoxycillintrihydrat und Crospovidon (Feuchtigkeit < 2%, gesiebt auf einem 1 mm-Sieb) wurden separat ausgewogen und dann in einen Mischer (Amox zuerst) zum Zusammenmischen eingeführt, wobei beide Vorgänge in einem kontrollierten Arbeitsbereich durchgeführt wurden ($T = 20 \pm 1^\circ\text{C}$, RF < 30%). Die resultierende Mischung wurde in doppelte Polyethylentüten in markierten Behältern eingefüllt und für die anschliessende Walzkompaktierung gelagert.

[0074] Ein Bepex-Walzkompaktierer wurde mit Mischung versorgt, wobei ein konstanter Grad im Zufuhrtrichter aufrecht erhalten wurde, mit einer auf 15 kN eingestellten Kraftmesszelle und dem auf eine Walzstärke von 80 bis 90 kN eingestellten Kompaktierer. Die resultierenden Flocken wurden auf einem Schwinggranulierer, der mit einem Gitter mit 1 mm Maschenweite ausgerüstet war, kalibriert. Nicht-kompaktiertes Material, das durch ein 1 mm-Sieb gelangte, wurde wiederverwertet. Die Granalien wurden gewogen und in doppelten Polyethylentüten und Fässern gesammelt. Die Walzkompaktierung und Kalibrierung wurden in einem kontrollierten Arbeitsbereich ($T = 20 \pm 1^\circ\text{C}$, RF < 30%) durchgeführt.

BEISPIEL 3 – Amoxycillingranulat

[0075] Granulate wurden unter Verwendung eines zu Beispiel 1 identischen Verfahrens hergestellt, umfassend 97,12 Gew.% Amoxycillintrihydrat zusammen mit 2,88 Gew.% Natriumstärkeglykolat (als "Primogel") als intragranales Tablettensprengmittel.

BEISPIEL 4 – Amoxycillin/Clavulanat-Granulat

[0076] Granulate, die Amoxycillin und Clavulanat in einem Verhältnis von 2 : 1 umfassten, wurden unter Verwendung eines zu Beispiel 1 identischen Verfahrens hergestellt, umfassend:

Amoxycillintrihydrat	46,3%
Kaliumclavulanat	24,3
Kieselgel (Syloid AL-1)	24,3
CLPVP (Polyplasdon XL) (getrocknet)	1,38

[0077] Kaliumclavulanat und Kieselgel werden als 1 : 1-Mischung verwendet (bezogen auf das tatsächliche Gewicht von Kaliumclavulanat).

BEISPIEL 5 – Amoxycillin/Clavulanat-Granulat

[0078] Granulate, die Amoxycillin und Clavulanat in einem Verhältnis von 2 : 1 und einen geringeren Anteil Kieselgel als in Beispiel 4 umfassten, wurden unter Verwendung eines zu Beispiel 1 identischen Verfahrens hergestellt, umfassend:

Amoxycillintrihydrat	63,3%
Kaliumclavulanat	31,7
Kieselgel (Syloid AL-1)	3,1
CLPVP (Polyplasdon XL) (getrocknet)	1,9

[0079] Gemahlenes Amoxycillin, Crospovidon (Feuchtigkeit < 2%) und Kieselgel (gesiebt auf 1 mm) und schliesslich eine 1 : 1-Mischung aus Amoxycillintrihydrat/Kaliumclavulanat (gesiebt auf 1 mm) wurden nacheinander in einen Mischer eingeführt und zusammen in einem kontrollierten Arbeitsbereich ($T = 20 \pm 1^\circ\text{C}$, $RF < 30\%$) vermischt. Die Mischung wurde dann in doppelte Polyethylentüten mit Trockenmittel in markierten Behältern zur Lagerung vor der Walzkompaktierung abgefüllt.

[0080] Ein Bepex-Walzkompaktierer wurde mit Mischung versorgt, wobei ein konstanter Grad im Zuführtrichter aufrecht erhalten wurde, mit der Kraftmesszelle eingestellt auf 15 kN; und der Kompaktierer bei einer Walzstärke von 60 bis 70 kN. Die resultierenden Flocken wurden an einem Schwinggranulator, der mit einem Gitter mit 1 mm Maschenweite ausgerüstet war, kalibriert. Nicht-kompaktiertes Material, das durch ein 1 mm-Sieb gelangte, wurde wiederverwertet. Die Granalien wurden gewogen und in doppelten Polyethylentüten und Fässern gesammelt. Die Walzkompaktierung und Kalibrierung wurden in einem kontrollierten Arbeitsbereich ($T = 20 \pm 1^\circ\text{C}$, $RF < 30\%$) durchgeführt.

BEISPIEL 6 – Tabletten mit reduziertem Gewicht

[0081] Eine Tablette mit reduziertem Gewicht, die 500 mg/62,5 mg, 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg oder 1 g/125 mg Amoxycillin/Clavulanat umfasste, wurde hergestellt durch Kombinieren von Granulaten, die Amoxycillin und Kaliumclavulanat (Beispiel 5) in einem 2 : 1-Verhältnis umfassten, mit Granulaten, die Amoxycillin umfassten (Beispiel 2), unter Erhalt eines Gesamtverhältnisses von 8 : 1, 4 : 1, 7 : 1 bzw. 8 : 1 mit extragranularen Hilfsstoffen, insbesondere niedrigsubstituierter Hydroxypropylcellulose als extragranulares Tablettensprengmittel, so dass die Gesamtzusammensetzung wie folgt war:

	500/125 mg	875/125 mg	1 g/125 mg
Kern	mg	mg	mg
Amoxycillintrihydrat (100 % der Theorie; entsprechend 500, 875 mg oder 1 g Amox. 100 %)	573,87	1.004,272	1.147,74
Kaliumclavulanat (100 % der Theorie; entsprechend 125 mg Clavulansäure 100 %)	148,93	148,930	148,930
Kieselgel ¹ (intragranular)	14,89	14,890	14,890
CLPVP (intragranular)	17,21	30,130	34,430
Kieselgel ¹ (extragranular)	8,3	14,000	16,000
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ²	50,00	70,000	80,000
Kolloidale Kieselerde ³	1,70	2,700	3,000
Magnesiumstearat	3,00	4,600	5,300
Gesamtgewicht (Kern)	817,9	1.289,520	1.450,29
Überzug			
Hydroxypropylmethylcellulose 5 cP	6,93	10,925	12,288
Hydroxypropylmethylcellulose 15 cP	2,31	3,642	4,096
Polyethylen glykol 4000	1,369	2,158	2,427
Polyethylen glykol 6000	1,369	2,158	2,427
Titandioxid	9,022	14,225	15,997
Gesamtgewicht Überzug	21	33,108	37,235
GESAMTGEWICHT DER FILMTABLETTE	838,9	1.322,628	1.487,525

	500/62,5 mg	500/62,5 mg	500/62,5 mg
Kern	mg	mg	mg
Amoxycillintrihydrat (100 % der Theorie; entsprechend 500, 875 mg oder 1 g Amox. 100 %)	573,87	573,87	573,87
Kaliumclavulanat (100 % der Theorie; entsprechend 125 mg Clavulansäure 100 %)	74,46	74,46	74,46
Kieselgel ¹ (intragranular)	7,45	7,45	7,45
CLPVP (intragranular)	17,21	17,21	17,21
Kieselgel ¹ (extragranular)	7,4	15,3	17,2
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ²	44,5	61,3	78,4
Kolloidale Kieselerde ³	1,50	1,50	1,50
Magnesiumstearat	2,7	2,8	2,8
Gesamtgewicht (Kern)	729,09	753,89	772,99
Überzug (wie oben)	19	19	19
GESAMTGEWICHT DER FILMTABLETTE	748,09	772,89	792,99

¹: Syloid AL-1²: L-HPC LH-11 oder äquivalent³: Aerosil 200 oder äquivalent

[0082] Die Herstellung von Tabletten wurde in einem kontrollierten Arbeitsbereich ($T = 20 \pm 1^\circ\text{C}$, $RF < 30\%$) durchgeführt. Eine Kompressionsmischung wurde hergestellt durch Einführen von Amoxycillingeranulaten; Amoxycillin/ Clavulanat-2/1-Granulaten; Kieselgel, L-HPC LH-11 und kolloidalem Siliciumdioxid, gesiebt auf

0,5 mm, in einen Mischer. Diese Materialien wurden zusammen vermischt. Magnesiumstearat (gesiebt auf 0,5 mm) wurde dann hinzugegeben, gefolgt von weiterem Mischen. Diese Mischung wurde dann unter Verwendung von konkaven ovalen Stempeln verpresst, um Tabletten des gewünschten Gewichts zu ergeben. Nicht-überzogene Tabletten wurde alle 5 bis 15 Minuten während des Verpressungsdurchlaufs getestet und auf Härte, Dicke, mittleres Gewicht, Einheitlichkeit der Masse und Zerbröckelbarkeit geprüft.

[0083] Die nicht-überzogenen Tablettenkerne wurden dann mit einer Überzugssuspension (15% G/G in Wasser) auf einer geeigneten Überzugsmaschine filmüberzogen, wobei die Kerne rotiert und die Filmüberzugssuspension aufgesprüh wurde, bis die theoretische Menge des Filmüberzugs aufgetragen war (WO 95/28927, SmithKline Beecham).

[0084] Die Filmtabletten wurden dann in geeigneten versiegelten Behältern gelagert.

[0085] Für die 500/125 mg-Tablette hat die Tablette ein Gesamtgewicht von ca. 817,9 mg, einschliesslich 63 mg extragranulare Hilfsstoffe plus Überzug von ca. 21 mg. Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat bilden ca. 89,6% des Kerngewichts der Tablette. Dies kann der gegenwärtigen 500/125 mg-Tablette gegenübergestellt werden, die ein Kerngewicht von 1.050 mg hat, wovon Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat ca. 69,3% und mikrokristalline Cellulose ca. 27% darstellen. Die Mengen können halbiert werden, um eine 250/62,5 mg-Tablette zu ergeben.

[0086] In der 875/125 mg-Tablette bilden Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat ca. 89,43% des Kerngewichts der Tablette. Dies kann der derzeitigen 875/125 mg-Tablette gegenübergestellt werden, die ein Kerngewicht von 1.450 mg hat, wovon Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat ca. 80% und mikrokristalline Cellulose ca. 15,6% bilden (WO 95/28927, SmithKline Beecham).

[0087] In den 1 g/125 mg-Tabletten bilden Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat ca. 89,41% des Kerngewichts der Tablette. Die Mengen können halbiert werden, um eine 500/62,5 mg-Tablette zu ergeben.

BEISPIEL 7 – Tabletten mit reduziertem Gewicht

[0088] Eine Tablette mit reduziertem Gewicht, die 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg oder 1 g/125 mg Amoxycillin/Clavulanat umfasst, wurde hergestellt durch Kombinieren von Granulaten, die Amoxycillin und Kaliumclavulanat (Beispiel 5) in einem 2 : 1-Verhältnis umfassten, mit Granulaten, die amoxycillin umfassten (Beispiel 1), um ein Gesamtverhältnis von 4 : 1, 7 : 1 bzw. 8 : 1 mit extragranularen Hilfsstoffen zu ergeben, insbesondere CLPVP als extragranulares Tablettensprengmittel, so dass die Gesamtzusammensetzung wie folgt war:

	500/125 mg	875/125 mg	1 g/125 mg
Kern	mg	mg	mg
Amoxycillintrihydrat (auf Basis von 86,4 % Gehalt für Amox; entsprechend 500, 875 mg oder 1 g Amox. 100 %)	578,7	1.012,7	1.157,4
Kaliumclavulanat (auf Basis von 82,5 % Gehalt für KCA; entsprechend 125 mg Clavulansäure 100 %)	151,5	151,5	151,5
Kieselgel ¹ (intragranular)	15,2	15,2	15,2
CLPVP (intragranular)	17,4	30,4	34,7
CLPVP (extragranular)	60	90	100
Magnesiumstearat	3,00	4,50	5,0
Gesamtgewicht (Kern)	825,8	1.304,3	1.463,8

¹: Syloid AL-1

[0089] Ein geeigneter Überzug auf Lösungsmittelbasis für die Kerne der obigen Tabletten ist wie folgt:

Dimethicon 200	0,04 mg
Ethylcellulose	3,21
Hydroxypropylmethylcellulose 15 cPs	12,8
Titandioxidsuspension	11,34
Diethylphthalat	3,78
Gesamtgewicht des Überzugs	31,17

DE 698 15 833 T2 2004.05.19

BEISPIEL 8 – 500 mg/125 mg- und 1 g/125 mg-Sachets

[0090] Granulate werden unter Verwendung von Verfahren hergestellt, die identisch mit den Beispielen 1 und 5 sind. Die Granulate werden dann im geeigneten Verhältnis mit typischen Sachet-Hilfsstoffen vermischt, um eine Sachet-Formulierung herzustellen, die umfasst:

	500/125 mg	1 g/125 mg
Amoxycillintrihydrat (100 % der Theorie; entsprechend 500 mg oder 1 g Amoxycillin 100 %)	573,87	1.147,4
Kaliumclavulanat (100 % der Theorie; entsprechend 125 mg Clavulansäure 100 %)	148,93	148,93
CLPVP (intragranular)	17,21	34,42
Kieselgel ¹ (intragranular)	14,89	14,89
Kieselgel ¹ (extragranular)	65,00	130,00
Aspartam	15,00	30,00
Pfirsich-Limone-Erdbeer-Geschmack	30,00	60,00
Gesamtgewicht	864,90	1.565,98

¹: Syloid AL-1

[0091] Sachets, die 500/62,5 mg und 250/31,25 mg umfassen, können unter Verwendung anteiliger Mengen auf Basis der 1 g/125 mg-Formulierung hergestellt werden.

BEISPIEL 9 – 250/62,5 mg-, 500/125 mg- und 875/125 mg-Sachets

[0092] Granulate werden unter Verwendung von Verfahren hergestellt, die identisch zu den Beispielen 1 und 5 sind. Die Granulate werden dann im geeigneten Verhältnis mit typischen Sachet-Hilfsstoffen vermischt, um eine Sachet-Formulierung herzustellen, die umfasst:

	250/62,5 mg	500/125 mg	875/125 mg
Amoxycillintrihydrat (auf Basis von 86,4 % Gehalt für Amox.; entsprechend 250, 500 und 875 mg Amoxycillin 100 %)	289,35	573,87	1.147,4
Kaliumclavulanat (auf Basis von 82,5 % Gehalt für K-clav.; entsprechend 62,5 und 125 mg Clavulansäure 100 %)	75,75	148,93	148,93
CLPVP (intragranular)	8,7	17,4	30,4
Kieselgel ¹ (intragranular)	7,6	15,2	15,2
Kieselgel ¹ (extragranular)	167,5	335	335
Aspartam	6	12,00	12,00
Pfirsich-Limone-Erdbeere-Geschmack	107	214	214
Mikrokristalline Cellulose	213,1	426,2	229,2

¹: Syloid AL-1

BEISPIEL 10 – 100 mg/12,5 mg/ml-Suspension – 30 ml

[0093] Granulate werden unter Verwendung von Verfahren hergestellt, die identisch mit den Beispielen 1 und 5 sind. Die Granulate werden dann in einem passenden Verhältnis mit typischen Suspensionshilfsstoffen vermischt, um eine Sachet-Formulierung herzustellen, die umfasst:

Amoxycillintrihydrat (100 % der Theorie; entsprechend 3.000 mg Amoxycillin 100 %)	3.443,22 mg
Kaliumclavulanat (100 % der Theorie; entsprechend 375 mg Clavulansäure 100 %)	446,79
CLPVP (intragrangular)	103,29
Kieselgel ¹ (intragrangular)	44,68
Kieselgel ¹ (extragrangular)	500,00
Xanthangummi	25,20
Carboxymethylcellulose-Natriumsalz	250,00
Natriumbenzoat	51,00
Hydrophobe kolloidale Kieselerde	15,00
Aspartam	96,00
Magnesiumstearat	10,00
Erdbeergeschmack	150,00
Gesamtgewicht	5.135,50 mg

¹: Syloid AL-1

[0094] Die Formulierung wird auf 30 ml wässrige Lösung unmittelbar vor der ersten Verwendung aufgefüllt. Die gleiche Formulierung kann ebenfalls zu 60 ml wässriger Lösung aufgefüllt werden.

BEISPIEL 11 – Kaubare Sprudeltablette (1 g/125 mg)

Amoxycillintrihydrat (entsprechend Amoxycillin 1.000,0)	1.147,74 mg
Kaliumclavulanat (entsprechend Clavulansäure 125,0)	148,93
CLPVP	34,43
Kieselgel ¹ (intragrangular)	14,89
Kieselgel ¹ (extragrangular)	120,00
Mononatriumcitrat	156,91
Natriumbicarbonat	123,09
Mikrokristalline Cellulose ²	280,00
Geschmack	90,00
Aspartam	40,00
Magnesiumstearat	30,00
Mannit DC	614,01
Gesamtgewicht	2.800

¹: Crospovidon

²: Syloid AL-1

³: Avicel PH112

BEISPIEL 12 – Herkömmliche 500/125 mg-Tablette

Kern	
Amoxycillintrihydrat (entsprechend Amoxycillin 500,0)	578,87
Kaliumclavulanat (entsprechend Clavulansäure 125,0)	148,93
Wasserfreie kolloidale Kieselerde	10,50
Natriumstärkeglykolat ¹	21,00
Magnesiumstearat	7,27
Mikrokristalline Cellulose in genügender Menge auf	1.050
Überzug	
Methylhydroxypropylcellulose	11,88
Polyethenglykol 4000	1,76
Polyethenglykol 6000	1,76
Titandioxid	11,60
Dimethicon	0,14
Überzug	27,14
Gesamt	1.077 mg

¹: Primojel/Explotab

BEISPIEL 13 – 500/125 mg-Tablette

Kern	
Amoxycillintrihydrat (entsprechend Amoxycillin 500,0, auf Basis von 86 % Gehalt)	581,4
Kaliumclavulanat (entsprechend Clavulansäure 62,5, auf Basis von 82 % Gehalt))	76,2
Kolloidales Siliciumdioxid	8,2
Natriumstärkeglykolat	16,4
Mikrokristalline Cellulose	129,1
Magnesiumstearat	5,7
Gewicht	817,0
Überzug	
wie in Beispiel 6	24,5
Gesamt	841,5 mg

[0095] Amoxycillin, Clavulanatquelle (entweder als 1 : 1-Mischung aus Clav : Amox oder 1 : 1-Mischung aus Clav und mikrokristalliner Cellulose), das meiste der mikrokristallinen Cellulose und ein Teil des Magnesiumstearats wurden zusammengemischt. Diese Mischung wurde dann walzkomprimiert und zur Bildung von Granalien gemahlen. Diese Granalien wurden mit dem Natriumstärkeglykolat, kolloidalem Siliciumdioxid, der verbleibenden mikrokristallinen Cellulose (ca. 38,55 der Gesamtmenge) und dem Magnesiumstearat vermischt und die Mischung dann zu Tablettenkernen verpresst. In einem letzten Schritt wurden die Kerne mit einer wässrigen Suspension des Überzugs umhüllt.

[0096] Die Gewichte und relativen Anteile der Komponenten der vorhergehenden Beispiele 1 bis 13 können um die aufgeführten Zahlen herum variieren, aber vorzugsweise innerhalb $\pm 10\%$, besonders bevorzugt innerhalb $\pm 5\%$, bevorzugt innerhalb $\pm 2,5\%$. Überschüsse der aktiven Bestandteile können verwendet werden, falls erforderlich und gerechtfertigt.

[0097] Man wird einsehen, dass die vorhergehenden Formulierungen ebenfalls unter Verwendung eines einzelnen Satzes von Granalien, die Amoxycillin und Clavulanat im Endverhältnis von 4 : 1, 7 : 1 oder 8 : 1 umfassen, anstelle der zwei beschriebenen Sätze hergestellt werden können, wobei intra- und extragranulare Hilfsstoffe in den gleichen Anteilen verwendet werden. Die vorliegende Erfindung umfasst alle solche Formulierungen.

Patentansprüche

1. Granulat, das Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat in einem Verhältnis von 1 : 1, 2 : 1 oder 4 : 1, worin dieses Verhältnis das Gewicht der Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure bezeichnet, und ein intragranaulare Verdünnungsmittel in einer Menge von 5 bis 25 Gew.% von Kaliumclavulanat umfasst.
2. Granulat gemäss Anspruch 1, worin das intragranaulare Verdünnungsmittel in einer Menge von 5 bis 15 Gew.% von Kaliumclavulanat vorhanden ist.
3. Granulat gemäss Anspruch 1 oder 2, worin das intragranaulare Verdünnungsmittel Kieselgel ist.
4. Granulat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, das ferner ein intragranaulare Tablettensprengmittel in einer Menge von 1,25 bis 3,5 Gew.% des Granulats umfasst.
5. Granulat gemäss Anspruch 4, worin das intragranaulare Tablettensprengmittel Natriumstärkeglykolat oder vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidinon ist.
6. Granulat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, das ferner ein intragranaulare Schmiermittel in einer Menge von 0 bis 0,35 Gew.% des Granulats umfasst.
7. Granulat gemäss Anspruch 6, worin das intragranaulare Schmiermittel Magnesiumstearat ist.
8. Granulat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die relative Gleichgewichtsfeuchtigkeit des Amoxycillintrihydrrats 10 bis 20% ist.
9. Pharmazeutische Formulierung, die Granulate wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert und Granulate umfasst, die Amoxycillintrihydrat (und kein Clavulanat) umfassen, so dass das Gesamtverhältnis von Amoxycillintrihydrat zu Kaliumclavulanat in einem Verhältnis von n : 1 ist, worin n eine Zahl von 2 bis 16 ist und das Verhältnis das Gewicht der Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure bezeichnet.
10. Formulierung gemäss Anspruch 9, worin das Gesamtverhältnis von Amoxycillintrihydrat zu Kaliumclavulanat aus 2 : 1, 4 : 1, 6 : 1, 7 : 1, 8 : 1 oder 14 : 1 ausgewählt ist und das Verhältnis das Gewicht der Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure bezeichnet.
11. Formulierung gemäss Anspruch 9 oder 10, die ferner ein extragranaulare Trockenmittel in einer Menge von bis zu 5 Gew.% der Formulierung umfasst.
12. Formulierung gemäss Anspruch 11, worin das extragranaulare Trockenmittel Kieselgel ist.
13. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 9 bis 12, die Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat in einem Verhältnis von n : 1 umfasst, worin n eine Zahl von 2 bis 16 ist und das Verhältnis das Gewicht von Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure bezeichnet, und die Granulate, die im wesentlichen aus Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat bestehen, vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidinon (als intragranaulare Tablettensprengmittel) in einer Menge von ca. 3 Gew.% von Amoxycillintrihydrat und Kieselgel (als intragranaulare Verdünnungsmittel/Trockenmittel) in einer Menge von ca. 10 Gew.% von Kaliumclavulanat umfasst.
14. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 9 bis 13, vorgesehen zur pädiatrischen Verwendung, die vor der Verwendung zu einer wässrigen Suspension rekonstituiert wird.
15. Pädiatrische Formulierung gemäss Anspruch 14, die ferner extragranaulare Hilfsstoffe umfasst, ausgewählt aus Trockenmittel, Verdickungsmitteln, Konservierungsmitteln, Süßungsmitteln, Schmiermitteln, Fliessregulierungsmitteln und Geschmacksstoffen.
16. Pädiatrische Formulierung gemäss Anspruch 15, worin das Verdickungsmittel aus Xanthangummi, Carboxymethylcellulosenatrium, Kieselgel oder Hydroxypropylmethylcellulose ausgewählt ist.
17. Pädiatrische Formulierung gemäss Anspruch 15 oder 16, worin der Geschmacksstoff ein Fruchtgeschmack ist.
18. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 9 bis 13, die als Sachet-Produkt bereitgestellt wird und

freifließende Granulate in einer geeigneten Einheitsdosis enthält, zur Rekonstituierung in Wasser zur Bildung einer Sirupformulierung unmittelbar vor der Verwendung.

19. Sachet-Produkt gemäß Anspruch 18, das ferner Hilfsstoffe umfasst, ausgewählt aus Süßungsmitteln, Verdickungsmitteln, Konservierungsmitteln und Puffern.

20. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, die als Tablette bereitgestellt wird, die ferner ein extragranulares Tablettensprengmittel umfasst.

21. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 20, worin das extragranulare Tablettensprengmittel niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose ist.

22. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 20 oder 21, die ferner ein extragranulares Schmiermittel umfasst.

23. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 22, worin das extragranulare Schmiermittel Magnesiumstearat ist.

24. Tablettenformulierung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 23, die Amoxycillingranulate, die im wesentlichen aus Amoxycillintrihydrat in einer Menge von ca. 97 Gew.% und vernetztem N-Vinyl-2-pyrrolidinon in einer Menge von ca. 3 Gew.% bestehen; Amoxycillin- und Kaliumclavulanat-Granulate, die ein 2 : 1-Verhältnis von Amoxycillintrihydrat zu Kaliumclavulanat, worin das Verhältnis das Gewicht von Stammverbindung Amoxycillin oder Clavulansäure bezeichnet; Kieselgel in einer Menge von ca. 10 Gew.% von Kaliumclavulanat und ca. 3 Gew.% vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidinon umfassen; und extragranulare Hilfsstoffe umfasst, einschließlich: Kieselgel (1,0 bis 1,2 Gew.% der Tablette); niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (5 bis 6 Gew.% der Tablette); kolloidale Kieselerde (0,1 bis 0,3 Gew.% der Tablette); und Magnesiumstearat (0,3 bis 0,4 Gew.% der Tablette); oder vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidinon (5 bis 8 Gew.% der Tablette); und Magnesiumstearat (0,3 bis 0,4 Gew.% der Tablette).

25. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, die als kaubare Tablette bereitgestellt wird, die ferner einen extragranularen Hilfsstoff in einer Menge von 10 bis 30% auf Basis des Gewichts der fertigen Tablette umfasst, verwendet zur Bildung einer kaubaren Basis.

26. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 25, worin der extragranulare Hilfsstoff aus Mannit, Sorbit, Dextrose, Fructose oder Lactose, allein oder in Kombination, ausgewählt ist.

27. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 25 oder 26, die ferner ein Tablettensprengmittel in einer Menge von 5 bis 30% auf Basis des Gewichts der fertigen Tablette umfasst.

28. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 27, worin das Tablettensprengmittel aus mikrofeiner Cellulose, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumstärkeglykolat oder vernetztem N-Vinyl-2-pyrrolidinon ausgewählt ist.

29. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 25 oder 26, die ferner eine Brausekombination in einer Menge von 5 bis 30% auf Basis des Gewichts der fertigen Tablette umfasst.

30. Tablettenformulierung gemäß Anspruch 29, worin die Brausekombination eine feste Säure, ausgewählt aus Zitronensäure, Mononatriumcitrat, Natriumhydrogencitrat, Weinsäure, Adipinsäure, Fumarsäure oder Äpfelsäure, und ein Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, ausgewählt aus Natrium(bi)carbonat, Kalium(bi)carbonat, Calcium(bi)carbonat oder Natriumglycincarbonat, umfasst.

31. Tablettenformulierung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 30, die Amoxycillintrihydrat, Kaliumclavulanat und pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe umfasst, worin das Amoxycillintrihydrat in einer Menge entsprechend 500 mg Amoxycillin (freie Säure) und das Kaliumclavulanat in einer Menge entsprechend 62,5 mg Clavulansäure vorhanden ist.

32. Sachet-Formulierung zur Suspension gemäß Anspruch 18, worin die Gewichte und relativen Anteile der Komponenten sind:

DE 698 15 833 T2 2004.05.19

Amoxycillintrihydrat (100% der Theorie; entsprechend 3.000 mg Amoxycillin 100%)	3.443,22 mg
Kaliumclavulanat (100% der Theorie; entsprechend 375 mg Clavulansäure 100%)	446,79 mg
vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidinon (CLPVP) (intragranular)	103,29 mg
Kieselgel (intragrangular) (Syloid AL)	44,68 mg
Kieselgel (extragrangular) (Syloid AL)	500,00 mg
Xanthangummi	25,20 mg
Carboxymethylcellulose-Natriumsalz	250,00 mg
Natriumbenzoat	51,00 mg
Hydrophobe kolloidale Kieselerde	15,00 mg
Aspartam	96,00 mg
Magnesiumstearat	10,00 mg
Erdbeergeschmack	150,00 mg

worin die Gewichte und relativen Anteile der Komponenten um die aufgeführten Zahlen herum variiert werden können, aber innerhalb $\pm 10\%$ sind.

33. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäss einem der Ansprüche 9 bis 32, welches das Zusammenmischen eines ersten Satzes von Granulaten gemäss Ansprüchen 1 bis 8, die Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat umfassen, mit einem zweiten Satz von Granulaten, die Amoxycillintrihydrat und kein Clavulanat umfassen, in einem geeigneten Verhältnis mit anderen Hilfsstoffen und dann, falls notwendig und gewünscht, das weitere Verarbeiten der Mischung zum Erhalt der fertigen gewünschten Formulierung umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen