

(19)



REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt

(10) Nummer: **AT 407 701 B**

(12)

## PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1445/96  
(22) Anmeldetag: 12.08.1996  
(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.2000  
(45) Ausgabetag: 25.05.2001

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/20**  
A61K 31/43, 31/424, A61P 31/04

(56) Entgegenhaltungen:  
EP 0080862A1 GB 2005538A WO 9219227A2  
WO 9427557A2 WO 9528927A1 WO 9604908A1  
EP 0396335A1

(73) Patentinhaber:  
BIOCHEMIE GMBH  
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).  
(72) Erfinder:  
ZEISL ERICH DR.  
JENBACH, TIROL (AT).  
RANEBURGER JOHANNES MAG.  
WÖRGL, TIROL (AT).

(54) ZUR DIREKTTABLETTIERUNG GEEIGNETE MISCHUNG, DIE ALS WESENTLICHE KOMPONENTEN AMOXICILLIN-TRIHYDRAT UND DAS KALIUMSALZ DER CLAVULANSÄURE ENTHÄLT UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DIESER MISCHUNG

**AT 407 701 B**

(57) Die Erfindung schlägt eine zur Direkttablettierung geeignete Mischung, die als wesentliche Komponenten Amoxicillin-Trihydrat und das Kaliumsalz der Clavulansäure enthält, vor, die dadurch gekennzeichnet ist, daß Amoxicillin-Trihydrat in Form eines Agglomerates vorliegt und die Mischung eine mittlere Korngröße von 100 - 800 µm, vorzugsweise von 200 - 600 µm, bei folgender Korngrößenverteilung:

<100 µm:	1 - 50%	vorzugsweise:	10 - 50%
100 - 500 µm:	20 - 90%	vorzugsweise:	30 - 70%
500 - 1000 µm:	20 - 70%	vorzugsweise:	10 - 50%
>1000 µm:	max. 15	vorzugsweise:	max. 10
>2000 µm:	max. 0,1		

und eine Schüttdichte von 0,3 - 0,8, vorzugsweise von 0,4 - 0,6, besitzt, und einen Böschungswinkel von <40°, vorzugsweise <35° aufweist und ein Verfahren zur Herstellung dieser Mischung.

Die Kombination von Amoxicillin-Trihydrat als antibakteriell wirkende Verbindung ( $\beta$ -Lactamantibiotikum) und dem Kaliumsalz der Clavulansäure (CS-K) als  $\beta$ -Lactamaseinhibitor ist heute zur Behandlung von Infektionen, die durch grampositive und gramnegative Bakterien hervorgerufen werden und welche gegen Amoxicillin infolge  $\beta$ -Lactamasebildung resistent geworden sind, enorm wichtig und wertvoll. Die wichtigste und gebräuchlichste Arzneiform für die orale Applikation der Kombination Amoxicillin-Trihydrat/CS-K ist die Tablette bzw. Filmtablette. Die Herstellung solcher Tabletten bzw. Filmtabletten ist bis zum heutigen Tage aus drei Gründen besonders aufwendig und schwierig.

- 1) Das K-Salz der Clavulansäure ist äußerst feuchteempfindlich und wird in Anwesenheit von Wasser zersetzt.
- 2) Es ist ein Gemisch zweier Wirkstoffe in definiertem Verhältnis zueinander zu verarbeiten, wobei immer die große Gefahr einer Entmischung der beiden Komponenten während der Herstellung und infolge inhomogener Wirkstoffgehalte in den Tabletten bzw. Filmtabletten gegeben ist.
- 3) Der Gesamtanteil der beiden Wirkstoffe pro Tablette beträgt bis zu 80% und mehr, wodurch die Verpreßbarkeit zu Tabletten bzw. Filmtabletten praktisch ausschließlich von den physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe (Deformationsverhalten unter Druck) bestimmt wird.

Die beiden letztgenannten Gründe machen es unbedingt notwendig, daß heute zur Tabletten- bzw. Filmtablettenherstellung dieser Kombination in jedem Fall zunächst eine Agglomeration (Granulierung) erfolgen muß, um einerseits ein tablettierbares (verpreßbares) Gemisch mit ausreichender Rieselfähigkeit und Komprimierbarkeit zu erzielen, andererseits eine Entmischung der Wirkstoffkomponenten und damit bezüglich Wirkstoffgehalt inhomogene Tabletten bzw. Filmtabletten zu verhindern.

Die Agglomeration (Granulierung) kann jedoch wegen der extremen Feuchteempfindlichkeit von CS-K nicht auf dem heutzutage zur Herstellung von  $\beta$ -Lactamantibiotika Tabletten bzw. Filmtabletten üblichen Wege, nämlich der Feuchtgranulierung mit wäßrig-alkoholischen Gemischen oder Bindemittellösungen oder mit reinem Wasser erfolgen.

Dies deshalb, weil das CS-K während dem Anfeuchten und nachfolgendem Granulieren der Amoxicillin/CS-K Pulvermischung sowie während der anschließenden Trocknung der Granulen durch das anwesende Wasser in nicht zulässigem Ausmaße zersetzt und abgebaut wird.

Zur Herstellung von Tabletten bzw. Filmtabletten enthaltend Amoxicillin-Trihydrat und CS-K mit ausreichender Gleichförmigkeit der Wirkstoffgehalte auf dem notwendigen, wasserfreien Weg, gibt es in der Praxis bis heute nur zwei alternative Möglichkeiten zur Feuchtgranulierung mit Wasser/Alkohol, die allerdings beide sehr aufwendig, ökonomisch und ökologisch äußerst ungünstig sind, nämlich:

- 1) Feuchtgranulierung mit wasserfreiem, organischen Lösemittel  
In diesem Fall werden die Wirkstoffe Amoxicillin und CS-K zuerst mit einem Bindemittel gemischt, dann mit einem wasserfreien, organischen Lösungsmittel befeuchtet, granuliert und anschließend getrocknet. Das Bindemittel kann auch im Lösungsmittel gelöst sein. Die Granulate werden auf die Endkorngröße gesiebt, anschließend mit Tablettierhilfsstoffen (Bindemittel, Sprengmittel etc.) vermischt und erst dann zu Tabletten verpreßt. Dieser Herstellprozeß ist jedoch, wie schon erwähnt, ökologisch und ökonomisch äußerst ungünstig, weil das Lösemittel recycelt werden muß; ex-geschützte Anlagen notwendig sind, Lösungsmittelverluste auftreten etc.
- 2) Trockengranulierung (Kompaktierung, Brikettierung)  
Hier werden die Wirkstoffe Amoxicillin + CS-K in der Regel mit einem Bindemittel gemischt, dann trocken agglomeriert. Die Agglomeration erfolgt durch Verpressen der Wirkstoff-Bindemittelmischung, entweder auf einem Walzenkompaktor zu sogenannten "Schülpen" oder auf einer Tablettenpresse mit großen Stempeln zu sogenannten "Briketts". Sowohl die erhaltenen Schülpen als auch die Briketts werden anschließend über eine Mühle oder ein Sieb zerkleinert oder gebrochen, um ein entsprechendes Granulat zu erhalten. Nach der Granulierung (Agglomeration/Zerkleinerung) ist praktisch immer eine Abtrennung der zu groben bzw. zu feinen Anteile und deren Recycling in den Prozeß notwendig, wobei die Grobkornanteile noch einmal zerkleinert und die Feinanteile noch einmal kompaktiert

oder brikettiert werden müssen.

Erst anschließend können die jeweils erhaltenen Granulate mit den zur Tablettierung erforderlichen Hilfsstoffen (Schmiermittel, Sprengmittel etc.) gemischt und zu Tabletten verpreßt werden. Teile der Schmier- bzw. Sprengmittel können bereits vor der Kompaktierung/Brikettierung mit eingearbeitet werden (Mischung mit Wirkstoff).

Dieser Herstellungsprozeß der Trockengranulierung ist in jedem Fall sehr zeit- und kostenintensiv. Wirkstoffverluste praktisch unvermeidbar und daher gesamthaft ökonomisch ungünstig. Das Herstellverfahren erfordert viele Apparaturen, einen sehr hohen Aufwand an Validierung und bringt aufgrund der Vielzahl von Herstellschritten viele Fehlerquellen mit sich.

Trotzdem wird dieses Verfahren wegen fehlender alternativer Herstellmöglichkeiten zur Herstellung von Amoxicillin + CS-K Tabletten (Filmtabletten) eingesetzt (siehe z.B. WO 95/28927 A1).

Ein ideales, alternatives Verfahren zur Herstellung von Tabletten, enthaltend Amoxicillin + CS-K, als Alternative zur Feucht- und Trockengranulierung wäre die Direkttablettierung, das bedeutet Amoxicillin + CS-K einfach mit Hilfsstoffen vermischen und anschließend zu Tabletten zu verpressen.

Hiezu wäre kein Feuchtezusatz (Wasser oder Lösungsmittel) wie bei der Feuchtgranulierung erforderlich und überdies wesentlich weniger Herstellschritte als bei der Granulierung sowohl auf feuchtem als auch auf trockenem Wege (7-8 Herstellschritte weniger) notwendig.

Es entstünden qualitativ entsprechende Tabletten ohne CS-K Zersetzung (Abwesenheit von Wasser) mit einem ökologisch und ökonomisch äußerst günstigem Verfahren.

Dieses Verfahren ist jedoch bis zum heutigen Tag für die Herstellung von Tabletten, enthaltend Amoxicillin-Trihydrat + CS-K, nicht anwendbar, weil die Direkttablettierung nur unter folgenden Voraussetzungen möglich ist.

Entweder ist der Wirkstoff per se ausreichend fließfähig und komprimierbar, oder es darf der Wirkstoffanteil pro Tablette nicht mehr als 25% betragen (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 4, page 85-106, 1991).

Dann können nämlich die zur Direkttablettierung fehlenden Eigenschaften durch Zusatz hoher Mengen spezieller Hilfsstoffe (Tabletose<sup>®</sup>, Ludipress<sup>®</sup> etc.), nämlich gute Rieselfähigkeit und Komprimierbarkeit, erzielt werden. Wichtig dabei ist weiter zur Erzielung einer ausreichenden Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehaltes in den Tabletten, daß der Hilfsstoffträger eine ausreichende Kapazität zur Aufnahme des Wirkstoffpulvers besitzt, um eine entmischungsstabile Mischung zu erzielen.

Bei der Kombination Amoxicillin-Trihydrat + CS-K, wo der Wirkstoffanteil pro Tablette gesamthaft bis zu 80% und mehr beträgt und beide Wirkstoffe per se nicht direkttablettierbar sind, ist eine Direkttablettierung auf bis heute bekanntem Wege daher nicht möglich.

Beide Wirkstoffe fallen bei der chemischen Herstellung als feine, kohäsive, nicht fließfähige und nicht komprimierbare Pulver an.

Es war daher das Ziel dieser Erfindung, eine hilfsstofffreie, ausreichend rieselfähige, komprimierbare und entmischungsstabile Mischung, beinhaltend Amoxicillin-Trihydrat + CS-K zur Verfügung zu stellen, die nach Zumischen geringer Mengen herkömmlicher Tablettierhilfsstoffe (Schmiermittel, Sprengmittel etc.) auf wasserfreiem Wege, direkt zu Tabletten verpreßt werden kann.

Völlig überraschend wurde nun gefunden, daß eine zur Direkttablettierung geeignete entmischungsstabile Mischung aus Amoxicillin-Trihydrat + CS-K erhalten wird, wenn Amoxicillin-Trihydrat in Form eines Agglomerates vorliegt und die Mischung eine mittlere Korngröße von 100 - 800 µm, vorzugsweise von 200 - 600 µm, bei folgender Korngrößenverteilung:

<100 µm:	1 - 50%	vorzugsweise:	10 - 50%
100 - 500 µm:	20 - 90%	vorzugsweise:	30 - 70%
500 - 1000 µm:	20 - 70%	vorzugsweise:	10 - 50%
>1000 µm:	max. 15	vorzugsweise:	max. 10
>2000 µm:	max. 0,1		

und eine Schüttdichte von 0,3 - 0,8, vorzugsweise von 0,4 - 0,6 besitzt, und einen Böschungswinkel von <40°, vorzugsweise <35° aufweist.

Dieses Agglomerat wird mit CS-K vermischt, wobei nicht direkttablettierbares (nicht fließfähig, nicht komprimierbar) CS-K in hohen Mengen zugesetzt werden kann.

Das Gewichtsverhältnis von Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert/CS-K in der direkttablettierbaren Mischung liegt im Bereich von 12:1 bis 1:1, bevorzugt 7:1 bis 1:1, 4:1 bis 1:1 oder 2:1 bis 1:1.

- 5 Das erfindungsgemäß eingesetzte Amoxicillin-Trihydrat Agglomerat wird dadurch erhalten, daß Amoxicillin-Trihydrat mit einer mittleren volumenbezogenen Korngröße von 10 - 30 µm bei folgender Korngrößenverteilung:

4 bis 80 µm	80%
>125 µm	1 bis 5%

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

- 15 Als Flüssigkeit kann Wasser und/oder Alkohol oder organische Lösungsmittel, wie Aceton u. dgl. eingesetzt werden.

Die Teigtemperatur wird während des Knetvorganges im Bereich von 25 bis 60°C gehalten.

- 20 Wie in der Literatur beschrieben (P.H. Stahl, Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Technologie, UTB Steinkopff) ist für eine störungsfreie Tablettierung in der Regel eine Wasseraktivität der Mischung von 0,2 - 0,6 (optimal 0,4) am besten geeignet (ausreichende Kohäsion der Partikel in der Tablette durch Wasserstoffbrücken, Wasserfilm etc.)

- Für die erfindungsgemäße Mischung Amoxicillin + CS-K zeigt sich völlig überraschenderweise, daß die Verpreßbarkeit auch bei wesentlich niedrigerer Wasseraktivität, nämlich <0,2 noch hervorragend ist, was wegen der Feuchteempfindlichkeit von CS-K von großem Vorteil ist. Die Wasseraktivität der hier beschriebenen Amoxicillin/CS-K Mischung beträgt daher <0,1, bevorzugt <0,05 bei 25°C.

Die erfindungsgemäß direkttablettierbare, hilfstofffreie Mischung von Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert + CS-K wird, wie schon angedeutet, erfindungsgemäß dadurch erhalten, daß die beiden Komponenten in einem Zwangs- oder Freifallmischer gemischt werden.

- 30 Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert funktioniert dabei als Trägerstoff für CS-K, wobei die mittlere Korngröße von CS-K im für pharmazeutischen Pulver üblichen Bereich zwischen 5 und 100 µm liegen kann und wie dieses üblicherweise bei der Herstellung anfällt.

In allen Fällen entstehen homogene, entmischungsstabile und trotzdem zur Direkttablettierung ausreichend fließfähige und komprimierbare Mischungen.

- 35 Die erfindungsgemäße Mischung von Amoxicillin-Trihydrat und CS-K zeichnet sich dadurch aus, daß sie nach Zumischen von geringen Mengen herkömmlicher Tablettierungshilfsstoffe wie Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat), wie Formentrennmittel (z.B. Talk), wie Binde-, Füllmittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose [Avicel]), wie modifizierte Stärke [Starch 1500 J], wie Sprengmittel (quervernetzte Carboxymethylcellulose [Ac-Di-Sol], quervernetzte Carboxymethylstärke [Primojel] oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon [PVPP]) etc. direkt zu Tabletten mit hoher Wirkstoffgehalt- und Tablettengewichtseinheitlichkeit, ausreichender mechanischer Stabilität und rascher Wirkstofffreisetzung verpreßt werden kann. Die Hilfsstoffe können wegen der Feuchteempfindlichkeit von CS-K vorgetrocknet sein. Da während des gesamten Herstellungsprozesses zu den Tabletten keine Feuchte eingebracht werden muß, bleibt CS-K unzersetzt, was
- 40 zudem eine hohe Stabilität von CS-K in den fertigen Tabletten und damit eine lange Laufzeit (Haltbarkeit) des Präparates sicherstellt.

Die Eigenschaften der erfindungsgemäßen, hilfstofffreien Mischung von Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert + CS-K zur Direkttablettierung wird in folgenden Beispielen beschrieben:

- 50 **BEISPIEL 1:** Die Zusammensetzung Amoxicillin-Trihydrat, wie beschrieben, und CS-K (gesamte Mischung = 4 kg) ist folgende:

	W / W %
Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert	77 ± 10
als freie Säure wasserfrei	

Clavulansäure K Salz  $33 \pm 10$   
als freie Säure

Die beiden Komponenten werden in einem Freifallmischer (Rhoenrad, 10 Liter Müllerfaß) 10 Minuten lang unter trockener Atmosphäre bei 20 UPM gemischt; die mittlere Korngröße der Mischung beträgt  $320 \mu\text{m}$ .

Die Korngrößenverteilung:	$<100 \mu\text{m}$	34 %
	100 - 500 $\mu\text{m}$	50 %
	500 - 1000 $\mu\text{m}$	13 %
	$>1000 \mu\text{m}$	3 %
	$>2000 \mu\text{m}$	0 %

Die Schüttdichte: 0,43 g/ml

Die Mischung ist freifließend, der Böschungswinkel (Bestimmungsmethode nach Pfrengle) beträgt  $34 \pm 2^\circ$ ; die Wasseraktivität ist  $<0,1$  bei  $25^\circ\text{C}$ .

**BEISPIEL 2:** Die Zusammensetzung Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert, wie beschrieben, und CS-K (gesamte Mischung = 5 kg) ist folgende:

W / W %

Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert  $80 \pm 10$   
als freie Säure wasserfrei

Clavulansäure K Salz  $20 \pm 10$   
als freie Säure

Die beiden Komponenten werden in einem Zwangsmischer (Stephan UHC 15 Liter) 3 Minuten lang unter trockener Atmosphäre bei 90 UPM gemischt; die mittlere Korngröße der Mischung beträgt  $340 \mu\text{m}$ .

Die Korngrößenverteilung:	$<100 \mu\text{m}$	26 %
	100 - 500 $\mu\text{m}$	51 %
	500 - 1000 $\mu\text{m}$	14 %
	$>1000 \mu\text{m}$	9 %
	$>2000 \mu\text{m}$	0 %

Die Schüttdichte: 0,54 g/ml

Die Mischung ist freifließend, der Böschungswinkel (Bestimmungsmethode nach Pfrengle) beträgt  $32 \pm 2^\circ$ ; die Wasseraktivität ist  $<0,1$  bei  $25^\circ\text{C}$ .

**BEISPIEL 3:** Die Zusammensetzung Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert, wie beschrieben, und CS-K (gesamte Mischung = 5 kg) ist folgende:

W / W %

Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert  $87,5 \pm 10$   
als freie Säure wasserfrei

Clavulansäure K Salz  $12,5 \pm 10$   
als freie Säure

Die beiden Komponenten werden in einem Freifallmischer (Rhoenrad, 10 Liter Müllerfaß) 10 Minuten lang unter trockener Atmosphäre bei 20 UPM gemischt; die mittlere Korngröße der Mischung beträgt  $450 \mu\text{m}$ .

Die Korngrößenverteilung:	$<100 \mu\text{m}$	14 %
	100 - 500 $\mu\text{m}$	46 %
	500 - 1000 $\mu\text{m}$	38 %
	$>1000 \mu\text{m}$	12 %
	$>2000 \mu\text{m}$	0 %

Die Schüttdichte: 0,61 g/ml

Die Mischung ist freifließend, der Böschungswinkel (Bestimmungsmethode nach Pfrengle) beträgt  $31 \pm 2^\circ$ ; die Wasseraktivität ist  $<0,1$  bei  $25^\circ\text{C}$ .

Die Eignung der erfindungsgemäßen, hilfsstofffreien Mischung von Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert und CS-K zur Direkttablettierung wird in folgenden Beispielen beschrieben:

**BEISPIEL 4:** Die Tablettenrezeptur ist wie folgt:

	W / W %	
5 Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert	77 ± 10	4,0 kg ± 10 %
als freie Säure wasserfrei		
Clavulansäure K Salz	33 ± 10	
als freie Säure		
(Mischung wie in Beispiel 1 beschrieben)		
Polyvinylpyrrolidon K25 (KOLLIDON 25 <sup>R</sup> )		0,15 kg
10 Talk		0,19 kg
Magnesiumstearat		0,12 kg
Crosscarmellose Natrium (AcDiSol <sup>R</sup> )		0,20 kg
Cellulose-Mikrokristallin (AVICEL, pH 102)		0,50 kg

- Alle Hilfsstoffe werden durch ein 1,0 mm Sieb gesiebt und anschließend unter trockener Atmosphäre in einem Freifallmischer (Rhoenrad, 10 Liter Müllerfaß) 10 Minuten lang bei 20 UPM mit - gemäß Beispiel 1 - gemischtem Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert und CS-K gemischt. Diese Mischung wird auf einer Rundläuferpresse Pharma I mit einer Geschwindigkeit von 50.000 Tabletten/h verpreßt. Das mittlere Tablettengewicht beträgt 635 mg, die relative Standardabweichung des Gewichts 0,4%. Die Härte der Tabletten (Pharma-Bruchfestigkeitstester P 58200) liegt zwischen 110 und 142 N; die Friabilität (400 UPM, Roche Friabilator) beträgt 0,7%. Die Tabletten zerfallen in Wasser bei 37°C innerhalb von 8,5 Minuten und nach 30 Minuten sind 100% der beiden Wirkstoffe gelöst (Paddelmodell, Wasser 37°C, 75 ppm). Die Bestimmung des Gehaltes an Amoxicillin und Clavulansäure pro Tablette, die an 20 Tabletten durchgeführt wurde, ergibt Werte, die zwischen 97 und 103% des Sollwertes beim Amoxicillin, zwischen 96 - 102% des Sollwertes bei CS-K schwanken, was eine hohe Gehaltseinheitlichkeit der beiden Wirkstoffe pro Tablette zeigt.

**BEISPIEL 5:** Die Tablettenrezeptur ist wie folgt:

	W / W %	
30 Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert	87,5 ± 10	7,0 kg ± 10 %
als freie Säure wasserfrei		
Clavulansäure K Salz	12,5 ± 10	
als freie Säure		
(Mischung wie in Beispiel 3 beschrieben)		
35 Polyvinylpyrrolidon K25 (KOLLIDON 25 <sup>R</sup> )		0,53 kg
Siliciumdioxid hochdispers (AEROSIL 200 <sup>R</sup> )		0,18 kg
Magnesiumstearat		0,20 kg
Crosscarmellose Natrium (AcDiSol <sup>R</sup> )		0,40 kg
Cellulose-Mikrokristallin (AVICEL pH 101)		1,20 kg

- Alle Hilfsstoffe werden unter trockener Atmosphäre durch ein 1,0 mm Sieb gesiebt und anschließend in einem Freifallmischer (Rhoenrad, 15 Liter Müllerfaß) 10 Minuten lang bei 20 UPM, wiederum unter trockener Atmosphäre, mit der Mischung Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert / CS-K - gemäß Beispiel 3 - gemischt.

- Diese Mischung wird auf einer Rundläufer-Tablettenpresse KILIAN Eifel RUH 3 mit einer Geschwindigkeit von 80.000 Tabletten/h verpreßt. Das mittlere Tablettengewicht beträgt 1065 mg, die relative Standardabweichung des Gewichtes 0,76%. Die Härte der Tabletten (Pharma-Bruchfestigkeitstester P 58200) liegt zwischen 149 und 178 N, die Friabilität (400 UPM Rocher Friabilator) beträgt 1,1%. Die Tabletten zerfallen in Wasser bei 37°C innerhalb von 9,05 Minuten und nach 30 Minuten sind von jedem Wirkstoff mehr als 90% gelöst (Paddelmodell, Wasser 37°C, 75 ppm). Die Tabletten können auch mit Standardfilmsuspensionen, -dispersionen (wäßrige oder organische Lösemittel) in Standardcoatieranlagen (Trommel, Wirbelschicht) befilmt werden.

- Die Gleichförmigkeit des Gehaltes beider Wirkstoffe in den Tabletten ist ausgezeichnet, die Bestimmung des Gehaltes von Amoxicillin und CS-K, die an 20 Tabletten durchgeführt wurden, ergibt Werte die zwischen 96 und 102% Amoxicillin bezogen auf den Sollwert und 95 - 103% CS-K bezogen auf den Sollwert liegen.

## PATENTANSPRÜCHE:

1. Zur Direkttablettierung geeignete Mischung, die als wesentliche Komponenten Amoxicillin-Trihydrat und das Kaliumsalz der Clavulansäure enthält, dadurch gekennzeichnet, daß Amoxicillin-Trihydrat in Form eines Agglomerates vorliegt und die Mischung eine mittlere Korngröße von 100 - 800  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 200 - 600  $\mu\text{m}$ , bei folgender Korngrößenverteilung:
- |                            |          |               |          |
|----------------------------|----------|---------------|----------|
| <100 $\mu\text{m}$ :       | 1 - 50%  | vorzugsweise: | 10 - 50% |
| 100 - 500 $\mu\text{m}$ :  | 20 - 90% | vorzugsweise: | 30 - 70% |
| 500 - 1000 $\mu\text{m}$ : | 20 - 70% | vorzugsweise: | 10 - 50% |
| >1000 $\mu\text{m}$ :      | max. 15  | vorzugsweise: | max. 10  |
| >2000 $\mu\text{m}$ :      | max. 0,1 |               |          |
- und eine Schüttdichte von 0,3 - 0,8, vorzugsweise von 0,4 - 0,6, besitzt, und einen Böschungswinkel von  $<40^\circ$ , vorzugsweise  $<35^\circ$  aufweist.
2. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von Amoxicillin-Trihydrat agglomeriert/Kaliumsalz der Clavulansäure (CS-K) im Bereich von 12:1 bis 1:1, bevorzugt 7:1 bis 1:1, 4:1 bis 1:1 oder 2:1 bis 1:1 liegt.
3. Mischung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese eine Wasseraktivität von  $<0,1$ , vorzugsweise  $<0,05$  besitzt.
4. Verfahren zur Herstellung einer zur Direkttablettierung geeigneten Mischung, die als wesentliche Komponenten Amoxicillin-Trihydrat und das Kaliumsalz der Clavulansäure enthält, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst ein Amoxicillin-Trihydrat Agglomerat hergestellt wird, indem Amoxicillin-Trihydrat mit einer mittleren volumenbezogenen Korngröße von 10 - 30  $\mu\text{m}$  bei folgender Korngrößenverteilung:
- |                        |          |
|------------------------|----------|
| 4 bis 80 $\mu\text{m}$ | 80%      |
| >125 $\mu\text{m}$     | 1 bis 5% |
- und einer Schüttdichte von 0,15 bis 0,45 g/ml mit einer Flüssigkeit, in der der Wirkstoff unlöslich oder anlösbar ist, zu einem Teig verarbeitet wird, der in einem Doppelschneckenextruder mit einem spezifischen mechanischen Energieeintrag von 0,01 bis 0,1 kWh/kg geknetet und extrudiert wird, wobei die Teigtemperatur während des Knetvorganges in einem Bereich von 10 bis  $80^\circ\text{C}$  gehalten wird und das Agglomerat schließlich getrocknet wird und daß das erhaltene Agglomerat mit dem Kaliumsalz der Clavulansäure, das eine mittlere Korngröße im für pharmazeutischen Pulver üblichen Bereich zwischen 5 und 100  $\mu\text{m}$  aufweist, in einem Zwangs- oder Freifallmischer gemischt wird.

## KEINE ZEICHNUNG