



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 239 T2** 2004.08.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 783 889 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 239.1**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 200 652.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **02.05.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.07.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **29.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.08.2004**

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

**A61K 31/545, A61K 9/16, A61P 31/04**

(30) Unionspriorität:

**9109862      08.05.1991      GB**

(73) Patentinhaber:

**Laboratorios Beecham S.A., Tres Cantos, ES**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN · EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Martin, Luis Carvajal c/o CIP CN925.1, Brentford,  
GB; Romero, c/o CIP CN925.1, Juan Dedios,  
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Granulate mit intragranularem Sprengmittel**

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 eingelegt, 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**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen zur oralen Verabreichung bei der Behandlung bakterieller Infektionen und Verfahren zur Herstellung solcher Formulierungen.

[0002] Es ist bekannt, Formulierungen zur oralen Verabreichung in Form von wasserdispergierbaren Granula oder Tabletten zur Verfügung zu stellen, die geschluckt werden oder vor dem Schlucken in Wasser aufgelöst werden.

[0003] In einem bekannten Tabletten-Herstellungsverfahren wird ein Granulat-Zwischenprodukt hergestellt, das ein intragranuläres Desintegrationsmittel und ein wirksames Material, wie beispielsweise ein Antibiotikum, umfaßt. Dieses Granulat wird dann mit einem inteagranulären Desintegrationsmittel (und gegebenenfalls weiteren Additiven, einschließlich eines Schmiermittels) gemischt und in Tabletten gepresst. Ein solches Verfahren, Tabletten und Granulat, ist beispielsweise in EP-0281200A, CA 1199871 und JP 3240023A beschrieben.

[0004] Es ist wünschenswert, dass sich solche festen Formulierungen durch das Eintauchen in Wasser schnell dispergieren, beispielsweise durch schnelle Auflösung der Tabletten.

[0005] Jetzt sind neue Formulierungen entdeckt worden, die dabei helfen, einige der obengenannten wünschenswerten Eigenschaften zu erreichen.

[0006] Die Erfindung stellt daher eine Tablettenformulierung mit einer Struktur zur Verfügung, die mindestens 70 Gew.-% der Tablette aus zusammengepressten Granulaten umfaßt; die Granulate umfassen Amoxycillin und ein Salz der Clavulansäure in einem Gewichtsverhältnis entsprechend Amoxycillin : Clavulansäure im Bereich von 12 : 1 bis 1 : 1 sowie ein intragranuläres Desintegrationsmittel, das vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidon (CLPVP) ist, wobei das Amoxycillin und das Salz der Clavulansäure von 92 bis 99 Gew.-% des Granulats umfassen; die Granulate, die in Tablettenform gemeinsam mit einem extragranulären Desintegrationsmittel kompaktiert sind und von 0 bis 0,5 Gew.-% der Gesamttablette an extragranulärem Schmiermittel.

[0007] In den erfindungsgemäßen Tabletten können die Granulate in einem zerstoßenen Zustand sein, was aus der Kompaktierung der Tablette hervorgeht und dementsprechend klare Grenzen haben oder sie können in kleinere Granulate unterteilt sein oder zerbrochen sein. Es wird beabsichtigt, dass die Erfindung Tabletten einzuschließt, die eine Struktur haben, die zerstoßene Granulate enthält. Bevorzugt liegt die Größe der Granulate im Bereich von 100 µm bis 2 mm, geeigneterweise um 1 mm ± 0,25 mm bei maximalen Ausmaßen.

[0008] Ein bevorzugtes Antibiotikum ist ein Amoxycillin, das beispielsweise als Hydrat wie auch als Trihydrat vorhanden ist. Amoxycillin kann alleine verwendet werden, oder es kann gegebenenfalls in Kombination mit anderen β-Lactam-Antibiotika und/oder β-Lactamase-Inhibitoren wie beispielsweise Clavulansäure oder Salzen (insbesondere dem Kaliumsalz) davon verwendet werden, beispielsweise in einem Gewichtsverhältnis entsprechend Amoxycillin : Clavulansäure in einem Bereich von 12 : 1 bis 1 : 1, wie beispielsweise um 4 : 1 oder 2 : 1. Bevorzugt beträgt der Anteil des Antibiotikums im Fall von Amoxycillintrihydrat als Gewicht des Trihydrats errechnet, in der Tablette 60 bis 98 Gew.-% der gesamten Tablette. Bevorzugt liegen die Partikel des Antibiotikums in den Granulaten in einem Größenbereich von 1 µm bis 300 µm, besonders 10 µm bis 200 µm. Eine typische geeignete Größenverteilung der Antibiotikapartikel 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.

[0009] Ein bevorzugtes intragranuläres Desintegrationsmittel ist CLPVP, beispielsweise das unter dem Handelsnamen Polyplasdone XL und Polyplasdone XL-10 vertriebene.

[0010] Wenn das Granulat Clavulansäure oder ein Salz davon enthält, kann das Granulat auch einen Verdünner wie beispielsweise Kieselgel (z. B. Sylopid-Handelsmarke) enthalten. Ein geeignetes intragranuläres Desintegrationsmittel zur Verwendung mit Antibiotika ist CLPVP. Normalerweise kann der Anteil des intragranulären Desintegrationsmittels in dem Granulat von 0,1 bis 10 Gew.-% des Granulats betragen, geeigneterweise 1,0 bis 8,0 Gew.-% wie beispielsweise 1,25 bis 2,5 Gew.-%. Typischerweise kann das Verhältnis des Antibiotikums oder Antibiotikums + β-Lactamase-Inhibitors in dem Granulat 99,9 Gew.-% bis 90 Gew.-%, geeigneterweise 99 bis 92 Gew.-%, z. B. 99 bis 95 Gew.-%, wie beispielsweise 98,75 bis 96,5 Gew.-% des Gewichts des Granulats betragen.

[0011] Der enge Kontakt zwischen dem Antibiotikum und dem intragranulären Desintegrationsmittels in dem Granulat scheint bei der verbesserten Auflösung und Dispergierung des Granulats beim Kontakt mit Wasser zu helfen, um Antibiotikapartikel in einer Größenordnung, die oben angegeben wurde, freizusetzen, und um fein dispergierte Suspensionen zur Verfügung zu stellen. Probleme bei der Herstellung von Granulaten, die Clavulansäure oder ihre Salze enthalten, hängen mit ihrer Hygroskopizität zusammen, wobei das Granulat der Erfindung die Herstellung erleichtert.

[0012] In der Tablettenformulierung kann das Granulat geeigneterweise 70% oder mehr, z. B. 80% oder mehr, 90% oder mehr oder 95% oder mehr des Gesamttablettengewichts ausmachen, so dass ein großer Anteil des Medikaments vorhanden ist.

[0013] Das extragranuläre Desintegrationsmittel kann ein konventionelles Desintegrationsmittel, wie beispielsweise Stärke sein, beispielsweise Maisstärke und Reisstärke, CLPVP, Natriumstärkeglycollat, Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline oder mikrofeine Cellulose, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (d. h.

Cellulose, die teilweise mit 2-Hydroxypropylgruppen substituiert ist, z. B. weniger als 25% substituiert, bevorzugt 7 bis 16% substituiert), vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, aufquellbare Ionenaustauschharze, Formaldehydcasein oder Alginat. Bevorzugte extragranuläre Desintegrationsmittel sind CLPVP, Natriumstärkeglycollat, mikrofeine Cellulose und Croscarmellose-Natrium und Kombinationen daraus. Ein Beispiel einer extragranulären Desintegrationsmittel-Kombination ist eine Kombination aus mikrokristalliner oder mikrofeiner Cellulose mit Natriumstärkeglycollat, Croscarmellose-Natrium oder CLPVP, enthaltend 80 bis 90 Gew.-% Cellulose.

[0014] Der Anteil des extragranulären Disintegrationsmittels zum Gesamt-Tablettengewicht kann in breiten Bereichen variieren, z. B. 0,1 bis 25 Gew.-%. Wenn beispielsweise CLPVP oder Natriumstärkeglycollat als extragranuläres Desintegrationsmittel verwendet wird, kann es geeignet als solches in einem Anteil von 0,1 bis 5,0 Gew.-%, geeigneterweise 0,1 bis 3,0 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 1,5 Gew.-% des Gesamt-Tablettengewichts verwendet werden. Falls Cellulose oder eine Kombination, die Cellulose enthält, verwendet wird, wie z. B. oben beschrieben, die ungefähr 80 bis 90 Gew.-% an Cellulose enthält, kann das extragranuläre Desintegrationsmittel 1 bis 25 Gew.-%, typischerweise um 1 bis 20 Gew.-% der gesamten Tablette umfassen.

[0015] Geeignete Gleitmittel sind solche, die in der Art konventioneller Weise verwendet werden, wie beispielsweise langkettige Fettsäuren, wie beispielsweise Stearinsäure oder Salze davon, insbesondere Metallsalze der Gruppe II, beispielsweise Magnesium oder Calcium.

[0016] Ein bevorzugtes Schmiermittel ist Magnesiumstearat. Es wird bevorzugt einen so niedrig wie möglichen Gleitmittelanteil zu verwenden, z. B. 0,35 Gew.-% oder bevorzugt weniger, d. h. 0,275% oder weniger, z. B. 0,25% oder weniger, bevorzugt unter Verwendung von überhaupt keinem Schmiermittel.

[0017] Ein Vorteil der vorliegenden Tablettenformulierung liegt darin, dass das Granulat und die Tablette nicht irgendein Schmiermittel enthalten müssen. Das kann zu einer verbesserten Benetzbarkeit und dadurch verbesserten Auflösung der Tablette führen. Desweiteren kann ein reduzierter Schmiermittelanteil zu niedrigerem Tablettengewicht für eine jeweilige Dosis des Antibiotikums führen, und im Fall von dispergierbaren Formulierungen kann das "schmierige" Erscheinungsbild das mit höheren Schmiermittelanteilen verbunden ist, vermieden werden.

[0018] Die Tablette kann auch konventionelle Arzneiträger enthalten, typischerweise in bis zu ungefähr 10 Gew.-% der Gesamttablette vorhanden. Diese kann Geschmacksstoffe einschließen, z. B. Geschmacksstoffe wie beispielsweise Menthol, Pfefferminz, Vanille oder Fruchtgeschmacksstoffe, wobei die Fruchtgeschmacksstoffe typischerweise bis zu ungefähr 0,5 bis 5 Gew.-% der gesamten Tablette vorhanden sind, und Süßungsmittel, z. B. Aspartam, welches bis zu ungefähr 15 mg je Einheitsdosis vorhanden ist. Arzneimittelträger können auch Farbstoffe, Konservierungsmittel, Suspendierhilfen und Füllmittel wie beispielsweise Silikondioxid, mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Lactose, Sorbitol, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat einschließen. Solche Trägerstoffe werden bevorzugt mit dem extragranulären Desintegrationsmittel und dem Schmiermittel (falls vorhanden) gemischt. Die Materialien, die in den Tabletten vorhanden sind, sollten niedrige freie Feuchtigkeitsgehalte haben und bevorzugt vorgetrocknet sein. In einigen Fällen, insbesondere wenn das Medikament ein Antibiotikum ist, und Clavulansäure oder ihre Salze einschließt, kann es notwendig sein, ein Trockenmittel, ein Verdünnungsmittel wie beispielsweise Kieselgel als Exzipienten, in einer Menge von ungefähr 1 bis 5 Gew.-% des Antibiotikums einzuschließen, gemischt mit dem Antibiotikum und dem intragranulären Desintegrationsmittel in den Granulaten. Die Partikelgröße der Exzipienten scheint nicht bedeutsam zu sein, aber ist wünschenswert so, dass Agglomerate aufgeschlossen werden.

[0019] Die Tablette kann auch ein schäumendes Paar bekannter Art enthalten, z. B. eine feste Säure und ein Alkalimetallcarbonat oder Bicarbonat, das Kohlendioxid im Kontakt mit Wasser erzeugt, um die Auflösung der Tablette zu unterstützen.

[0020] Die Tabletten können mit einem Film in einer konventionellen Art beschichtet sein, z. B. für kosmetische Zwecke, die Schmachthaftigkeit oder Produktionszwecke. Geeignete Beschichtungen schließen Hydroxypropylcellulose, Acrylat- und/oder Methacrylatcopolymere, Harze etc. ein. Alternativ kann die Beschichtung eine enterische Beschichtung sein, z. B. eine die in saurem Magensaft unlöslich ist aber in alkalischem Saft des Verdauungstrakts. Solch eine Beschichtung ermöglicht dem Antibiotikum, durch den Magen hindurchzugelangen, in den Dickdarm, in dem es absorbiert wird. Geeignete enterische Beschichtungen schließen Celluloseacetatphthalat ein.

[0021] Bevorzugte Kombinationen aus Bestandteilen für die Tabletten dieses erfindungsgemäßen Aspekts umfassen daher:

## Granulat:

Bestandteil	Gew.-%	Beispiel
Medikament	70-99	Amoxycillin ± Kaliumclavulanat
Desintegrationsmittel	0,1-4	CLVP, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglycollat
Verdünnungsmittel	0-30	Kieselgel

## Tablette:

Bestandteil	Gew.-%	Beispiel
Granulat	70+	siehe oben
Desintegrationsmittel	0,1-25	CLPVP, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglycollat
Schmiermittel	0-0,36	Magnesiumstearat
Exzipienten	bis 100	Aspartam, Geschmacksstoff, Farbstoff, Silikondioxid

[0022] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Tablette zur Verfügung, in dem Granulate, die eine zusammengepresste Mischung von mindestens einem Medikament wie beispielsweise einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor zusammen mit einem intragranulären Desintegrationsmittels gemischt werden, mit einem extragranulären Desintegrationsmittel und gegebenenfalls mit einem extragranulären Schmiermittel und gegebenenfalls mit weiteren Exzipienten, umfaßt, vorausgesetzt, dass falls ein Schmiermittel vorhanden ist, es weniger als 0,5 gew.-% des Gemischs ausmacht, und das Gemisch in Tabletten gepresst wird.

[0023] Geeignete und bevorzugte Antibiotika, intra- und extragranuläre Desintegrationsmittel, Schmiermittel, Exzipienten, Granulate und Partikelgrößen, und relative Anteile davon, sind wie oben diskutiert.

[0024] Das notwendige Granulat für das Verfahren dieses Aspekts der Erfindung kann in einem weiteren Verfahren durch Mischen des Medikaments in einer gepulverten Form mit dem intragranulären Desintegrationsmittel in einem trockenen Zustand werden, und durch Kompaktieren des Gemischs unter Druck hergestellt werden. Solange dieser weitere Prozess ein intragranuläres Desintegrationsmittel CLPVP verwendet, wird davon ausgegangen, dass es neu ist und das ist ein weiterer Aspekt dieser Erfindung.

[0025] In diesem weiteren Verfahren ist es wünschenswert, das Antibiotikum zu mahlen und zu sieben, um den gewünschten Partikelgrößenbereich zu erreichen. Es ist auch wünschenswert, das intragranuläre Desintegrationsmittel in eine geeignete Partikelgröße zu mahlen und zu sieben, z. B. im Fall von CLPVP ungefähr 30  $\mu$ , aber die Partikelgröße scheint nicht bedeutsam zu sein.

[0026] Die Kompaktierung des Gemischs in Granulate kann durch konventionelle trockene Kompaktierungsmittel erfolgen, z. B. durch Pressen, Walken, Stoßextrudierung (slugging extrusion) etc., und ein geeigneter Druck zur Kompaktierung für den Kompaktierungsprozeß ist 30 bis 200 KN, z. B. 35 bis 65 KN, bevorzugt 40 bis 50 KN. Die oben beschriebenen Granulatformulierungen sind besonders für die Bildung durch Walzenkompaktierung geeignet. Es kann notwendig sein, das kompaktierte Gemisch nach der Kompaktierung zu mahlen und nach der Kompaktierung zu sieben, um eine geeignete Größenfraktion des Granulats zu erreichen. Das Pressen in Tabletten kann auf konventionelle Weise durchgeführt werden, z. B. mit einer konventionellen Tablettiermaschine. Als optionalen weiteren Schritt können die Tabletten wie oben beschrieben, beschichtet werden.

[0027] Wenn die oben beschriebenen Granulate als ein Medikament ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum wie beispielsweise Amoxycillin zusammen in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor wie beispielsweise Clavulansäure oder ihre Salze (insbesondere Kaliumclavulanat) enthalten, geht man davon aus, dass diese Granulate neu sind und einen weiteren Aspekt dieser Erfindung ausmachen. Geeignete und bevorzugte Eigenschaften dieser Granulate sind wie oben beschrieben.

[0028] Die oben beschriebenen Formulierungen enthalten bevorzugt Einheitsdosen eines Antibiotikums, z. B. 375, 500, 750 oder 1.000 mg Amoxycillin je Tablette oder Kapsel. Die Tabletten können vor der Einnahme in Wasser dispergiert werden oder alternativ dazu gekaut werden oder gesamt geschluckt werden.

[0029] Die Erfindung bietet weiter eine pharmazeutische Formulierung wie oben beschrieben, zur Verwen-

ung als wirksame therapeutische Substanz.

[0030] Die Erfindung stellt des weiteren eine pharmazeutische Zusammensetzung wie oben beschrieben zur Verfügung, in der das Medikament ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor ist zur Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen.

[0031] Die Erfindung stellt weiter ein Verfahren zur Verwendung einer pharmazeutischen Formulierung wie oben beschrieben zur Verfügung, in dem das Medikament ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor zur Herstellung eines Medikaments ist zur Verwendung in der Behandlung bakterieller Infektionen.

[0032] Die Erfindung stellt weiter die Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung zur Behandlung bakterieller Infektionen in Säugern zur Verfügung, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge einer oben beschriebenen pharmazeutischen Formulierung an ein Säugetier umfaßt, wobei das Medikament ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor ist.

[0033] Die Erfindung wird nun alleine mittels Beispielen beschrieben.

#### Referenzbeispiel 1: Granulat

[0034] Amoxycillintrihydrat wurde gemahlen und unter Verwendung eines 0,04 oder 0,027 inch (1,0 bis 0,7 mm) Apertursiebs gesiebt, und für 15 Minuten in einem Mischer mit getrocknetem vernetztem Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von ungefähr einer Million und einer Dichte von 1,22 mg/cm<sup>3</sup> (Polyplasdone XL, Handelsmarke) gemischt, wobei das Gemisch 3,4% an CLPVP in Gewicht enthält.

[0035] Das Gemisch wurde unter Verwendung einer Walzen-Kompaktiermaschine bei einem kontrollierten Druck von 50 KN verfestigt. Die kompaktierten Flocken wurden in einer Mühle granuliert oder durch ein Sieb granuliert, das mit einem 1 mm Maschensieb ausgerüstet ist, um eine geeignete Größenfraktion zu erhalten.

#### Beispiel 1: Tablettenformulierung

Amox : Klav <sup>1</sup>	4 : 1	4 : 1	2 : 1	7 : 1	
<b>Bestandteil</b>	<b>Gewicht (mg)</b>				<b>w+%</b>
Granulat 2	751,9	376,0	452,1	1201,3	70,90
trockener Geschmacksstoff 3	6,0	3,0	3,0	8,0	0,48-0,63
Poliplasdon XL) getrocknet)	100,0	50,0	66,5	110,0	8,1-10,7
Aspartam	15,0	7,5	7,5	15,0	1,1-1,6
Farbstoff	4-5	2-2,5	2-2,5	4-5	0,3-0,55
Mag. Stearat	2,5	1,25	1,25	3,4	0,19-0,26
Silikondioxid)					
Syloid AL-1) bis	950	475	628	1350	bis 100

<sup>(1)</sup>Amox : Klav ausgedrückt als Gewicht : Gewicht des Amoxycillins : Clavulanat freier Säure.

<sup>(2)</sup>Granulat = Amox : Klav + 3% CLPVP.

<sup>(3)</sup>Pfefferminz oder Mandarine.

[0036] Das Granulat wurde unter Verwendung des Verfahrens von Referenzbeispiel 1 hergestellt.

[0037] Das Granulat wurde unter Verwendung des Verfahrens in Referenzbeispiel 1 hergestellt. Die anderen Arzneiträger außer Aspartam wurden gesiebt und gemischt, dann gemischt mit dem Granulat. Das Aspartam wurde dann hinzugegeben, und das Gemisch wurde dann in Tabletten in einer konventionellen Tablettiermaschine komprimiert. Diese Tablette enthielt 625 mg Amoxycillin : Clavulanatmischung. Tabletten verschiedener Stärken konnten entsprechend formuliert werden, z. B. enthaltend 1.000, 375 und 312,5 mg Amoxycillin : Clavulanat-Kombination.

## Beispiel 2: Tablettenformulierung

Bestandteil	Gewicht (mg)				w+%
Granulat (Amox,Kclav)) 4:1 bis 7:1+3% PVP	751,9	376,0	188,0	1201,3	71-83
Magnesiumstearat Ph.Eur	2,6	1,3	0,65	3,9	0,25-0,27
Silikondioxid USP/NF (Syloid AL-1)	44,0	22,0	11,0	44,0	3-4,25
mikrokristalline Cellulose Avicel pH 112 getrocknet ... bis	850,0	425,0	212,5	1275,0	1,8-5
organische Filmbeschichtung	ja	ja	ja	ja	bis 100
tatsächliches Gewicht	1050,0	--	--	1450,0	

<sup>(1)</sup>Amox : Klav ausgedrückt als freie Säure.

[0038] Die Tablette wurde auf eine Weise, die der in Beispiel 1 identisch ist, hergestellt.

[0039] Die Gewichte und relativen Anteile der Bestandteile der Beispiele 1 und 2 können über die aufgelisteten Werte variiert werden, aber sind geeigneterweise innerhalb  $\pm 10\%$  der oben aufgeführten, wünschenswerterweise innerhalb von  $\pm 5\%$ , insbesondere  $\pm 2,5\%$ .

### Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Granulat, umfassend Amoxycillin und ein Salz der Clavulansäure in einem Gewichtsverhältnis, entsprechend Amoxycillin : Clavulansäure im Bereich von 12 : 1 bis 1 : 1, und ein intragranuläres Desintegrationsmittel, das vernetztes N-Vinyl-2-pyrrolidon (CLPVP) ist, wobei das Amoxycillin und das Salz der Clavulansäure 92 bis 99 Gew.-% des Granulats umfassen.

2. Pharmazeutisches Granulat wie in Anspruch 1 beansprucht, in dem Amoxycillin und das Salz der Clavulansäure 95 bis 99 Gew.-% des Granulats umfassen.

3. Pharmazeutisches Granulat wie in den Ansprüchen 1 oder 2 beansprucht, in dem Amoxycillin als Amoxycillintrihydrat vorhanden ist.

4. Pharmazeutisches Granulat wie in jedem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, in dem das Salz der Clavulansäure Kaliumclavulanat ist.

5. Pharmazeutisches Granulat wie in den Ansprüchen 3 oder 4 beansprucht, in dem Amoxycillintrihydrat und Kaliumclavulanat in einem Gewichtsverhältnis, entsprechend Amoxycillin : Clavulansäure von 2 : 1 oder 4 : 1, vorliegen.

6. Pharmazeutisches Granulat wie in jedem der Ansprüche 1 bis 5 beansprucht, in dem das intragranuläre Desintegrationsmittel im Bereich von 1,0 bis 8,0 Gew.-% der Granulate vorhanden ist.

7. Pharmazeutisches Granulat wie in jedem der Ansprüche 1 bis 6 beansprucht, in dem das intragranuläre Desintegrationsmittel im Bereich von 1,25 bis 3,5 Gew.-% vorhanden ist.

8. Pharmazeutisches Granulat wie in jedem der Ansprüche 1 bis 7 beansprucht, in dem das Granulat zusätzlich Kieselgel umfasst, das in Form von 1 bis 5 Gew.-% Amoxycillin und einem Salz der Clavulansäure vorhanden ist.

9. Pharmazeutisches Granulat wie in jedem der Ansprüche 1 bis 8 beansprucht, in dem das Granulat kein Schmiermittel umfasst.

10. Tablettenformulierung, umfassend mindestens 70 Gew.-% der Tablette an kompaktierten Granulaten wie in jedem der Ansprüche 1 bis 9 definiert, zusammen mit einem extragranulären Desintegrationsmittel und 0 bis 0,5 Gew.-% der Gesamttablette eines extragranulären Schmiermittels.

11. Tablettenformulierung wie in Anspruch 10 beansprucht, in der die Granulate mindestens 80% des ge-

samten Tablettengewichts umfassen.

12. Tablettenformulierung wie in Anspruch 10 beansprucht, in der die Granulate mindestens 90% des Gesamttablettengewichts umfassen.

13. Tablettenformulierung wie in Anspruch 10 beansprucht, in der die Granulate mindestens 95% des Gesamttablettengewichts umfassen.

14. Tablettenformulierung wie in jedem der Ansprüche 10 bis 13 beansprucht, in der der Anteil des extragranulären Schmiermittels in der Tablette zwischen 0 und 0,35 Gew.-% des Gesamttablettengewichts ausmacht.

15. Tablettenformulierung wie in jedem der Ansprüche 10 bis 14 beansprucht, in der der Anteil des extragranulären Desintegrationsmittels in der Tablette zwischen 0,1 und 25 Gew.-% des Gesamttablettengewichts ausmacht.

16. Verfahren zur Herstellung eines Granulats wie in jedem der Ansprüche 1 bis 9 beansprucht, das die Schritte des Kompaktierens der Inhaltsstoffe unter Verwendung von trockenen Kompaktierungsvorrichtungen umfasst, um Granulate zu bilden.

17. Verfahren wie in Anspruch 16 beansprucht, in dem die trockene Kompaktierungsvorrichtung ein Walzenkompaktierer ist.

18. Verfahren zur Herstellung einer Tablette wie in jedem der Ansprüche 10 bis 15 beansprucht, welches die Schritte des Mischens der Granulate umfasst, die wie in Anspruch 16 oder 17 definiert hergestellt wurden, mit extragranulären Arzneimittelträgern und dann Kompaktieren, um eine Tablette zu bilden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen