



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 61 K 31/42
A 61 K 31/43

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

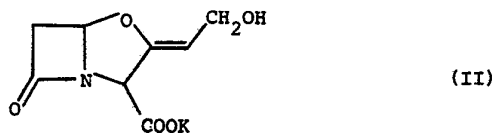
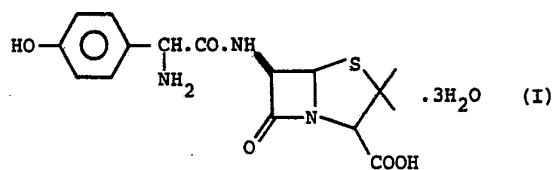
⑪

642 258

<p>⑳ Gesuchsnummer: 10562/78</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 11.10.1978</p> <p>㉓ Priorität(en): 11.10.1977 GB 42191/77</p> <p>㉔ Patent erteilt: 13.04.1984</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 13.04.1984</p>	<p>㉗ Inhaber: Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)</p> <p>㉘ Erfinder: Patrick John Crowley, Worthing/Sussex (GB)</p> <p>㉙ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>
--	--

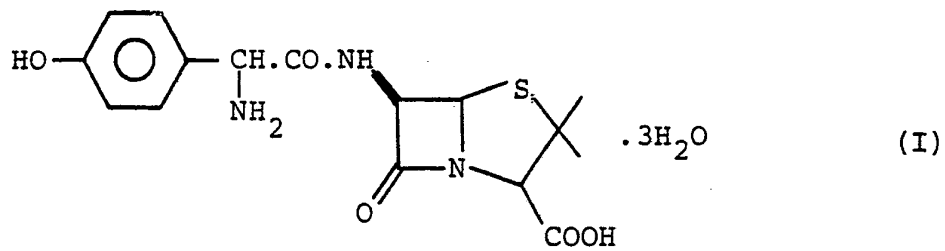
⑤④ **Trockene pharmazeutische Präparate.**

⑤⑦ Die pharmazeutischen Präparate in Form einer Einzeldosis für orale Verabreichung zur Behandlung von bakteriellen Infektionen zeigen verlängerte Lagerbeständigkeit. Die Präparate enthalten 20 - 1500 mg Amoxycillin-trihydrat der Formel I und 20 - 500 mg des Kaliumsalzes der Clavulansäure der Formel II, wobei das Gewichtsverhältnis von Amoxycillin-trihydrat zu Kaliumsalz der Clavulansäure 6 : 1 bis 1 : 1 beträgt. Das Präparat enthält vorzugsweise 80 - 600 mg Amoxycillin-trihydrat und 40 - 300 mg des Kaliumsalzes der Clavulansäure bei einem bevorzugten Gewichtsverhältnis von 2 : 1.

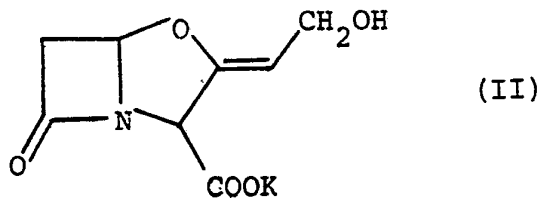


PATENTANSPRÜCHE

1. Trockene pharmazeutische Präparate für orale Verabreichung, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20–1500 mg Amoxycillin-trihydrat der Formel



und 20–500 mg des Kaliumsalzes der Clavulansäure der Formel



mit der Massangabe, dass das Gewichtsverhältnis von Amoxycillin-trihydrat zu Kaliumsalz der Clavulansäure 6 : 1 bis 1 : 1 beträgt, in einer Einzeldosis.

2. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Amoxycillin-trihydrat zu Kaliumsalz der Clavulansäure 3 : 1 bis 2 : 1 beträgt.

3. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 80–600 mg Amoxycillin-trihydrat und 40–300 mg des Kaliumsalzes der Clavulansäure, mit der Massangabe, dass das Gewichtsverhältnis von Amoxycillin-trihydrat zu Kaliumsalz der Clavulansäure 2 : 1 beträgt.

4. Pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 1–3 in Form von geformten Einzeldosen.

5. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 4 in Form von Tabletten.

6. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 4 in Form von Kapseln.

7. Pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 1–6, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 250 bis 300 mg Amoxycillin-trihydrat.

8. Pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 1–6, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 125 bis 150 mg Amoxycillin-trihydrat.

9. Pharmazeutische Präparate nach einem der Ansprüche 1–8 in Form einer trockenen Einzeldosis, wovon eine oder mehrere in einem mit einem Trocknungsmittel versehenen Behältnis verpackt ist bzw. sind.

10. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 9 in einem Behältnis, das mit einem Schraubverschluss verschliessbar ist.

11. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 9 oder 10 in einem Behältnis, das als Trocknungsmittel Silikagel enthält.

12. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 9 oder 10 in einem Behältnis, das als Trocknungsmittel kristallines Natrium-, Kalium- oder Calciumaluminosilikat enthält.

13. Pharmazeutische Präparate nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Zusatzstoffen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf trockene pharmazeutische Präparate für orale Verabreichung zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, in einer Einzeldosis.

Amoxycillin und seine Salze sind aus der GB-PS 1 241 844 als antibakteriell wirkende Verbindungen bekannt, die zur Behandlung von durch Gram-negative und Gram-positive Bakterien hervorgerufenen Infektionen wertvoll sind. Jedoch sind bestimmte Bakterien gegen Amoxycillin resistent geworden, da sie β -Lactamase erzeugen. Salze der Clavulansäure sind in der GB-PS 1 508 977 als β -Lactamase-Inhibitoren beschrieben, welche die antibakterielle Wirkung von Penicillinen und Cephalosporinen zu steigern vermögen.

Es ist jetzt gefunden worden, dass man Amoxycillin-trihydrat zusammen mit dem Kaliumsalz der Clavulansäure zu pharmazeutischen Präparaten formulieren kann, die eine längere Lebensdauer als die analogen Präparate besitzen, in denen das Kaliumsalz der Clavulansäure durch das Natriumsalz der Clavulansäure oder dergleichen ersetzt worden ist oder wenn man anstelle von Amoxycillin-trihydrat das Natriumsalz des Amoxycillins verwendet. Diese Erhöhung der Lagerstabilität ist besonders wirksam, wenn die in den Zubereitungen vorliegenden Substanzen trocken sind, d. h. praktisch wasserfrei, wie sie beispielsweise durch ein Vortrocknen erhalten werden können, um einen anderen Feuchtigkeitsgehalt als den im Amoxycillin-trihydrat vorliegenden Kristallwassergehalt zu entfernen.

Gegenstand der Erfindung sind demzufolge die im Patentanspruch 1 definierten, trockenen pharmazeutischen Präparate für orale Verabreichung.

Die vorstehend und im folgenden gemachten Angaben hinsichtlich der Gewichtsmengen oder der Gewichtsverhältnisse beziehen sich auf die Gewichte bzw. auf die Gewichtsmengen der ihnen zugrundeliegenden Antibiotika, nämlich Amoxycillin und Clavulansäure, die in den Präparaten theoretisch vorliegen.

Noch zweckmäßiger beträgt das Gewichtsverhältnis von Amoxycillin-trihydrat zu Kaliumsalz der Clavulansäure 5 : 1 bis 2 : 1, beispielsweise 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1 oder 2 : 1.

Bevorzugte Gewichtsverhältnisse von Amoxycillin-trihydrat zu Kaliumsalz der Clavulansäure variieren von 3 : 1 bis 2 : 1, wobei ein Verhältnis von 2 : 1 besonders bevorzugt ist.

Im allgemeinen enthalten die oralen Einzeldosen nach vorliegender Erfindung 125 bis 1250 mg Amoxycillin-trihydrat, beispielsweise etwa 225, 250, 290, 435, 500, 580, 870 oder 1000 mg Amoxycillin-trihydrat.

Die oralen Einzeldosen vorliegender Erfindung enthalten im allgemeinen 40 bis 300 mg Kaliumsalz der Clavulansäure, beispielsweise etwa 50, 60, 75, 100, 120, 125, 150, 200, 240, 250 oder 300 mg Kaliumsalz der Clavulansäure.

Aus den vorstehenden Ausführungen ist ersichtlich, dass die in bestimmter Weise bevorzugten Präparate nach vorliegender Erfindung 80 bis 600 mg Amoxycillin-trihydrat und 40 bis 300 mg Kaliumsalz der Clavulansäure mit der Massgabe enthalten, dass das Gewichtsverhältnis von Amo-

xylicillin-trihydrat zum Kaliumsalz der Clavulansäure 2 : 1 beträgt.

Geeignete Mengen des Kaliumsalzes der Clavulansäure zur Verwendung in derartigen pharmazeutischen Präparaten sind annähernd 50, 60, 75, 100, 120, 125, 150, 200, 240, 250 oder 300 mg.

Die orale Einzeldosis nach vorliegender Erfindung kann in Form einer Tablette, Kapsel oder eines Sirups, Pulvers oder Granulats für eine Rekonstituierung vorliegen, welche letztere in einem Sachet od. dgl. untergebracht sind. Geformte Präparate, wie Tabletten oder Kapseln, sind besonders geeignet.

In bestimmter Weise bevorzugte pharmazeutische Präparate, insbesondere die geformten Präparate, enthalten 125 bis 150 mg Amoxycillin-trihydrat und 62,5 bis 75 mg Kaliumsalz der Clavulansäure. Andere bevorzugte pharmazeutische Präparate, insbesondere geformte Präparate nach vorliegender Erfindung, enthalten 250 bis 300 mg Amoxycillin-trihydrat und 125 bis 150 mg Kaliumsalz der Clavulansäure.

Derartige pharmazeutische Präparate können einen üblichen Füllstoff oder mehrere übliche Füllstoffe, wie mikrokristalline Cellulose, ferner Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, des weiteren Zerfallhilfsmittel, wie Natrium-Stärke-Glykolat, sowie andere bekannte Zusatzstoffe enthalten. Ausserdem können die pharmazeutischen Präparate Geschmacksstoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe ud. dgl. enthalten. Die Substanzen in derartigen pharmazeutischen Präparaten müssen trocken und sollen vorzugsweise vorgetrocknet sein.

Andere typische Zusatzstoffe, die als Trägermaterial Verwendung finden können, schliessen mikrofeine Cellulose (als Füllstoff), Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat (gewöhnlich leichtes Magnesiumcarbonat) (als Füllstoffe), Stärke (als Zerfallhilfsmittel) und Glycin (als Zerfallhilfsmittel) ein.

Tabletten können gegebenenfalls mit einem Film überzogen sein, beispielsweise mit einem Überzug, der das Eindringen von Feuchtigkeit verzögert. Geeignete Substanzen für solche Filmüberzüge sind Methacrylsäure/Methacrylat-Mischpolymerisate, ferner natürliche Harze, wie Schellack oder Kopalharze oder ihre in üblicher Weise modifizierten Abkömmlinge.

Die pharmazeutischen Präparate nach vorliegender Erfindung zeigen eine in besonderer Weise verbesserte Lagerzeit, wenn sie in einer solchen Weise verpackt sind, dass das Eindringen von Feuchtigkeit verhindert wird. Dies kann zweckmässigerweise dadurch erreicht werden, dass man die Präparate in eine Flasche mit Schraubverschluss oder in andere in gleicher Weise wirksam verschliessbare Behältnisse, wie in einen mit einem Schraubverschluss versehenen Metallkanister, verpackt.

Demzufolge bilden eine weitere bevorzugte Ausführungsform vorliegender Erfindung verpackte pharmazeutische Präparate mit einer erhöhten Lagerstabilität, wobei die Präparate in ein Behältnis eingebracht sind, das zur Verhinderung des Eindringens von Feuchtigkeit verschliessbar ist und das eine oder mehrere Einzeldosen der pharmazeutischen Präparate, wie sie vorstehend beschrieben sind, enthält.

Besonders vorteilhaft ist es, ein Trocknungsmittel mit in die Packung einzubringen.

Infolgedessen bilden eine weitere bevorzugte Ausführungsform vorliegender Erfindung verpackte pharmazeutische Präparate mit erhöhter Lagerstabilität, wobei die pharmazeutischen Präparate in einer oder mehreren Einzeldosierungen, wie sie vorstehend beschrieben sind, zusammen mit einem Trocknungsmittel in ein zur Verhinderung des Eindringens von Feuchtigkeit verschliessbares Behältnis eingebracht sind.

Geeignete Trocknungsmittel sind nicht-toxisch und umfassen Silikagel oder kristalline Natrium-, Kalium- oder Calcium-Aluminosilikate, die gewöhnlich als «Molekularsiebe» bezeichnet werden. Solche Trocknungsmittel können in Sachets oder in Kapseln innerhalb der Packung vorliegen oder können in einem Behältnis oder in einem besonderen Abteil eingeschlossen sein, z. B. in der Verschlusskapsel oder auf dem Boden des Behältnisses.

Besondere Ausführungsformen der Erfindung ermöglichen somit eine Verlängerung der Lagerbeständigkeit der vorstehend beschriebenen pharmazeutischen Präparate in einem Behältnis, wobei die Lagerung der Präparate in einer durch das Vorliegen eines Trocknungsmittels in dem Behältnis trockengehaltenen Atmosphäre erfolgt.

Geeignete Behältnisse und Trocknungsmittel sind vorstehend beschrieben.

Die Dosierungsform nach vorliegender Erfindung kann in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Vermischen und Verpressen zur Bildung von Tabletten, durch Vermischen und Einfüllen in Kapseln oder durch Vermischen und Einfüllen in Sachets od. dgl.

Vorzugsweise führt man die Formulierung der pharmazeutischen Präparate in einer trockenen Atmosphäre aus, d. h. in einer Atmosphäre von unter 30% relativer Feuchtigkeit und noch zweckmässiger in einer Atmosphäre unter 20% relativer Feuchtigkeit.

Die Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die pharmazeutischen Präparate in einer trockenen Atmosphäre formuliert werden.

Beispiel 1

Es werden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile	mg je Tablette			
Amoxycillin-trihydrat	290	290	580	580
Kaliumsalz der Clavulansäure	60	150	120	300
kolloidales Siliciumdioxid	3,0	3,8	6,0	7,6
Natrium-Stärke-Glykolat (getrocknet)	7,2	8,9	14,4	17,8
Magnesiumstearat	5,0	6,2	10,0	12,4
mikrokristalline Cellulose ad (getrocknet)	436,0	550,0	872,0	1100,0

Die Tabletten werden hergestellt, indem man die Bestandteile durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,5 mm gibt und dann miteinander vermischt. Das Gemisch wird in einer üblichen Tablettiermaschine verpresst. Die Tabletten werden in einem Ansatz von etwa 5000 Tabletten hergestellt, wobei die Herstellung der Tabletten in einer trock-

kenen Atmosphäre, d. h. mit einer relativen Feuchtigkeit unter 30%, erfolgt.

Beispiel 2

Es werden Tabletten der gleichen Zusammensetzung wie in Beispiel 1 nach dem folgenden Verfahren hergestellt:

Amoxicillin-trihydrat und das Kaliumsalz der Clavulansäure werden gesiebt, mit einem Anteil des Zerfallhilfsmittels und des Gleitmittels (etwa jeweils die Hälfte) vermischt und auf der Tablettiermaschine zu Tabletten gleicher Dichte verpresst. Die Pressstücke werden gemahlen, um Granulate gleichmässiger Grösse und Dichte zu erhalten. Dann werden die Granulate mit den übrigen Bestandteilen vermischt. Dieses Gemisch wird dann auf einer üblichen Tablettiermaschine zu Tabletten verpresst. Bei einem Ansatz werden etwa 5000 Tabletten gepresst.

Die Herstellung der Tabletten wird in einer trockenen Atmosphäre mit einer relativen Feuchtigkeit unter 30% durchgeführt.

Beispiel 3

15 Tabletten mit einer Konzentration von 290 mg Amoxicillin-trihydrat und 150 mg Kaliumsalz der Clavulansäure – im folgenden als «290/150 mg-Tabletten» bezeichnet, nach

Beispiel 1 werden in eine dunkelfarbige Flasche verpackt. Die Flasche wird mit einer Schraubkapsel aus Metall verschlossen, um das Eindringen von Feuchtigkeit auszuschliessen. Vor dem Verschliessen der Flasche wird ein feuchtigkeitsdurchlässiges Sachtet mit 1,0 g eines Molekularsiebes (Natrium-Aluminosilikat vom Typ 4A) eingebracht.

In gleicher Weise wird eine Flasche mit 290/60 mg-Tabletten gefüllt. Nach einer bestimmten Lagerungsdauer werden die Wirksamkeiten der Bestandteile bestimmt. Man erhält folgende Ergebnisse.

Konzentration der Wirkstoffe Amoxicillin-trihydrat zum Kaliumsalz der Clavulansäure in mg	Lagerungsdauer (Monate)	Lagerungstemperatur (°C)	Stabilität der Anfangswirksamkeit	
			Amoxicillin-trihydrat	Kaliumsalz der Clavulansäure
290/60	zu Beginn		100	100
		2	97	100
	4	20	99	100
		30	100	98
		37	96	101
		37	96	100
290/150	zu Beginn		100	100
		2	99	105
	37	99	104	

Ähnliche verschlossene Flaschen können hergestellt werden, in denen das Molekularsieb durch Silikagel ersetzt ist.

Nach einer weiteren Lagerungsdauer werden die folgenden Wirksamkeiten beobachtet.

Konzentration der Wirkstoffe Amoxicillin-trihydrat zum Kaliumsalz der Clavulansäure in mg	Lagerungsdauer (Monate)	Lagerungstemperatur (°C)	Stabilität der Anfangswirksamkeit	
			Amoxicillin-trihydrat	Kaliumsalz der Clavulansäure
290/60	8	20	99	95
		30	98	90
	12	20	98	95
290/150	4	30	96	102
		37	97	100
	8	20	105	99
		30	101	99
		37	98	95
	12	20	103	101
		30	97	104
		37	95	99

Beispiel 4

Eine Einzeldosis in Form eines Sachtets mit einem Gehalt an einem trockenen, mit Wasser vor einer Verabreichung rekonstituierbaren Pulver wird mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

	mg je Dosis
Amoxicillin-trihydrat	145
Kaliumsalz der Clavulansäure	75
Puffersubstanz	10,0
Geschmackskorrigentien	55,0
wasserentziehendes Mittel	500,0
Gleitmittel	20,0
Zucker	ad 3300,0

Beispiel 5

Es werden Tabletten der folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

Bestandteile	mg je Tablette
Amoxicillin-trihydrat	Äquivalent zu 125 mg reinen wasserfreien Amoxicillins
Kaliumsalz der Clavulansäure	Äquivalent zu 62,5 mg reiner Clavulansäure
vernetztes Polyvinylpyrrolidon (Zerfallhilfsmittel)	50,0

Bestandteile	mg je Tablette
Glycyrrhizinsäure-monoammoniumsalz (Geschmacksverstärkungsmittel)	15,0
Geschmacksstoffe	32,5
Magnesiumstearat (Gleitmittel)	20,0
mikrokristalline Cellulose	ad 750,0

Zu Ansätzen von jeweils 2000 Tabletten werden die Bestandteile durch ein Sieb mit der lichten Maschenweite von 0,5 mm gegeben, miteinander vermischt und auf einer Tablettiermaschine verpresst.

15 der vorgenannten Tabletten werden in eine dunkle Glasflasche abgepackt. Die Flasche wird mit einem Metallschraubverschluss verschlossen, um das Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern. Vor dem Aufsetzen der Verschlusskappe wird ein Sachtet mit 1,0 g eines Molekularsiebes eingebracht.

Nach der Lagerung werden die Wirksamkeiten der Bestandteile bestimmt. Man erhält die folgenden Ergebnisse.

Lagerungsdauer (Monate)	Lagerungstemperatur (°C)	Stabilität (% der Anfangswirksamkeit)	
		Amoxycillin-trihydrat	Kaliumsalz der Clavulansäure
zu Beginn		100	100
2	37	102	100
4	30	98	100
	37	94	101
8	20	102	96
	30	99	96
	37	92	91

Beispiel 6

Es werden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt.

Bestandteile	mg/Tablette
Amoxycillin-trihydrat	Äquivalent zu 250 mg reinem wasserfreien Amoxycillin
Kaliumsalz der Clavulansäure	Äquivalent zu 125 mg reiner Clavulansäure
mikrofeine Cellulose	100
Natrium-Stärke-Glykolat	15
Magnesiumstearat	8
mikrokristalline Cellulose	ad 765

Die Tabletten werden wie folgt hergestellt: Die Aktivbestandteile werden durch ein Sieb einer lichten Maschenweite von 1,0 mm gegeben und mit der mikrofeinen Cellulose, einem Teil der mikrokristallinen Cellulose und einem Teil des Magnesiumstearats vermischt. Das Gemisch wird auf einer üblichen Tablettiermaschine zu einer gleichförmigen Dichte verpresst. Die Pressstücke werden zur Erzeugung von Granulaten gleichmässiger Grösse und Dichte gemahlen. Dann werden die restlichen Bestandteile eingearbeitet. Die Mischung wird vermischt und auf üblichen Tablettiermaschinen zu Tabletten verpresst.

Lagerungsdauer (Monate)	Lagerungstemperatur (°C)	Stabilität (% der Anfangswirksamkeit)	
		Amoxycillin-trihydrat	Kaliumsalz der Clavulansäure
5		100	100
zu Beginn		100	100
2	37	97	101
4	30	100	99
	37	98	99
10	20	101	98
	30	97	99
	37	96	100

Beispiel 7

Es werden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile	mg/Tablette
20 Amoxycillin-trihydrat	Äquivalent zu 250 mg reinem wasserfreien Amoxycillin
Kaliumsalz der Clavulansäure	Äquivalent zu 125 mg reiner Clavulansäure
25 mikrokristalline Cellulose vernetztes	250
Polyvinylpyrrolidon	45
Magnesiumstearat	11,8
30 Glycin	ad 975

Die vorgenannten Tabletten werden wie folgt hergestellt: Auf einer üblichen Zerkleinerungsmaschine werden Amoxycillin-trihydrat und Glycin zu einem feinen Pulver vermahlen. Das Kaliumsalz der Clavulansäure wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,5 mm gegeben. Dann werden alle drei Bestandteile mit einem Teil des Magnesiumstearats vermischt und auf einer üblichen Tablettiermaschine zu gleichmässiger Dichte verpresst. Die Pressstücke werden zur Erzeugung von Granulaten gleichmässiger Grösse und Dichte gemahlen. Die Granulate werden mit den restlichen Bestandteilen vermischt. Das Gemisch wird vermischt und auf einer üblichen Tablettiermaschine verpresst.

15 der nach vorgenanntem Verfahren hergestellten Tabletten werden in eine dunkle Glasflasche eingebracht. Die Flasche wird mit einer Schraubkapsel verschlossen. Die Lagerungseigenschaften der Zusammensetzung sind wie folgt.

Lagerungsdauer (Monate)	Lagerungstemperatur (°C)	Stabilität (% der Anfangswirksamkeit)	
		Amoxycillin-trihydrat	Kaliumsalz der Clavulansäure
50		100	100
zu Beginn		100	100
55	2	100	98
	4	99	97
	37	95	95

Beispiel 8

Es werden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile	mg je Tablette
65 Amoxycillin-trihydrat	Äquivalent zu 250 mg reinem wasserfreien Amoxycillin

Bestandteile	mg je Tablette
Kaliumsalz der Clavulansäure	Äquivalent zu 125 mg reiner Clavulansäure
Calciumcarbonat	175
schweres Magnesiumcarbonat vernetztes	110
Polyvinylpyrrolidon	75
Magnesiumstearat	19,5
mikrokristalline Cellulose	ad 1000

Die Tabletten werden wie folgt hergestellt: Amoxicillin-trihydrat, das Kaliumsalz der Clavulansäure und Calciumcarbonat werden durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,5 mm gegeben und dann mit der mikrokristallinen Cellulose und einem Teil des Magnesiumstearats vermischt. Das Gemisch wird auf einer Tablettiermaschine zu einer gleichmässigen Dichte verpresst. Die Pressstücke werden zur Erzeugung von Granulaten geeigneter Grösse und Dichte gemahlen. Das schwere Magnesiumcarbonat gibt man durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,5 mm und vermischt es dann mit den gemahlten Pressstücken, dem vernetzten Polyvinylpyrrolidon und dem restlichen Magnesiumstearat. Das Gemisch wird auf einer üblichen Tablettiermaschine zu Tabletten verpresst.

25 Tabletten werden in einen Metallkanister gefüllt. Dann wird ein Sacht mit 1 g Molekularsieb eingebracht und der Kanister mit dem Inhalt gelagert. Die Ergebnisse dieses Tests sind nachstehend angegeben.

Lagerungs- dauer (Monate)	Lagerungs- temperatur (°C)	Stabilität (% der Anfangswirk- samkeit)	
		Amoxicillin- trihydrat	Kaliumsalz der Clavulansäure
zu Beginn		100	100
2	37	98	97
4	30	100	96
	37	97	94

Beispiel 9

Die Tabletten nach den Beispielen 7 und 8 werden auch mit einem Filmüberzug wie folgt versehen: Die Bestandteile des ersten Überzugs werden zu einem organischen Lösungsmittel (ein Gemisch von Dichlormethan und Methanol) gegeben und in einem Hochgeschwindigkeits-Homogenisator vermischt, um die Substanzen zu dispergieren bzw. zu lösen. Die so erhaltene feine Suspension wird aus einer Zerstäuber-

düse auf ein Drehbett mit 2000 bis 3000 Tabletten gesprüht, durch welches warme Luft zum Entfernen des Lösungsmittels geleitet wird. Die Sprühgeschwindigkeit wird derart eingestellt, dass ein gleichmässiger Auftrag des Überzuges erreicht wird und dass die Tabletten nicht aneinander haften. Dann wird der Schlussüberzug in der gleichen Weise aufgebracht. Einzelheiten von geeigneten Überzugsmitteln sind nachstehend angegeben.

Erster Überzug		mg je Tablette (angenäherte Wertung)
Bestandteile		
Hydroxylpropylmethyl-cellulose (Filmbildner)		9,0
Äthylcellulose		2,25
Phthalsäure-diäthylester (Weichmacher)		2,70
Titandioxid (Pigment)		4,0
		17,95

Schussüberzug (Typ A)		mg je Tablette (angenäherte Werte)
Bestandteile		
Methacrylsäure/Methylacrylat-Mischpolymerisat		11,7
Phthalsäure-diäthylester		2,3

Schlussüberzug (Typ B)		mg je Tablette (angenäherter Wert)
Bestandteil		
modifizierter Schellack		7,0

Beispiel 10

Zweiteilige Gelatine kapseln werden mit den in Beispiel 6 angegebenen Bestandteilen gefüllt. Das Gemisch, das unmittelbar vor dem endgültigen Verpressen in die Tablettenform nach Beispiel 6 erhalten worden ist, wird von Hand oder auf einer Füllmaschine in die beiden Kapseln eingefüllt.