



österreichisches
patentamt

(10) **AT 413 983 B 2006-08-15**

(12)

Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 595/2001 (51) Int. Cl.⁷: **C07D 503/14**
(22) Anmeldetag: 2001-04-12 A61K 31/424
(42) Beginn der Patentdauer: 2005-11-15
(45) Ausgabetag: 2006-08-15

(56) Entgegenhaltungen:
WO 95/25516A1 (SMITHKLINE
BEECHAM PLC) 28. SEPTEMBER 1995;
WO 99/25343A1 (BIST-BROCADES B.V.)
27. MAI 1999;
WO 92/19227A2 (LABORATORIOS
BEECHAM SA) 12. NOVEMBER 1992;
WO 99/11261A1 (GIST-BROCADES)
11. MÄRZ 1999;
WO 98/35672A1 (SMITHKLINE
BEECHAM LABORATOIRES
PHARMACEUTIQUES ET AL.)
20. AUGUST 1998;
EP 80862A1 (BEECHAM GROUP PLC)
8. JUNI 1983

(73) Patentinhaber:
SANDOZ AG
CH-4056 BASEL (CH).
(72) Erfinder:
DÄMON OTTO ING.
JENBACH, TIROL (AT).
JENNEWEIN HERWIG DR.
ABSAM, TIROL (AT).
LENTNER THOMAS
KUNDL, TIROL (AT).
SCHWARZ FRANZ XAVER ING.
WÖRGL, TIROL (AT).
VEIGL ROBERT
HAAG, NIEDERÖSTERREICH (AT).

(54) **K-CLAVULANAT IN DER FORM EINES GRANULATES**

(57) Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen und pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein solches Granulat neben einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff und pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten enthalten.

AT 413 983 B 2006-08-15

Die vorliegende Erfindung betrifft organische Verbindungen, wie Clavulansäure.

Clavulansäure ist ein β -Lactamase-Hemmer, der selbst keine pharmazeutische Wirkung aufweist, der aber zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen, z.B. Antibiotika, in pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht wird, um einen rascheren Abbau des Wirkstoffes durch Bakterien am gewünschten Wirkungsort zu verhindern oder zu vermindern.

Ein bekannte Handelsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Clavulansäure und als Wirkstoff ein Antibiotikum enthält ist z.B. AUGMENTIN, siehe z.B. Merck Index 12th Edition, Item 2402, z.B. enthaltend Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes und Amoxicillin in der Form eines Trihydrates oder in der Form eines Salzes, z.B. eines Natriumsalzes (siehe z.B. Merck Index 12th Edition, Item 617).

Die Verarbeitung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, hierin auch als "K-Clavulanat" bezeichnet, in und zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, die K-Clavulanat neben einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin, enthalten ist schwierig, z.B. neigt Clavulansäure leicht zu Abbaureaktion und ausserdem können die Verarbeitungseigenschaften von K-Clavulanat unbefriedigend sein, z.B. ist die Schüttdichte von K-Clavulanat in einer Form, wie sie aus einem Herstellungsverfahren erhalten wird, im allgemeinen niedrig.

Es wurde nun gefunden, dass K-Clavulanat in der Form von Teilchen mit hoher Schüttdichte hergestellt werden kann, die gute Verarbeitungseigenschaften aufweisen, z.B. gut verpresst werden können.

In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen vorliegt.

"In granulierter Form" oder "In der Form granulierter Teilchen" wie hierin verwendet, bedeutet, dass K-Clavulanat in der Form von Teilchen, z.B. kristallin, vorliegt, die aus Teilchen, z.B. Kristallen, des K-Clavulanat bestehen, die durch van der Waals Kräfte und elektrostatische Ladungen zusammengehalten werden. Im Unterschied dazu wächst bei der Kristallagglomeration auf einer Fehlstelle eines Kristalles ein weiterer Kristall an; die Kristalle sind durch Kristallbindungen miteinander zu Agglomeraten verbunden. Granulierte Teilchen weisen im allgemeinen eine höhere Dichte auf als Agglomerate.

K-Clavulanat in granulierter Form gemäss vorliegender Erfindung kann Hilfsstoffe, z.B. Cellulosen, Stärken, Siliziumdioxid, Polyvinylpyrrolidon, Eudragit oder Tablettensprengmittel enthalten, und enthält vorzugsweise ausschliesslich K-Clavulanat.

K-Clavulanat, z.B. in kristalliner Form, bestehend aus Teilchen, z.B. Kristallen, des K-Clavulanat, die durch van der Waals Kräfte und elektrostatische Ladungen zusammengehalten werden, ist neu und kann, beispielsweise im Mikroskop, von einem Fachmann unzweideutig von bisher bekannten K-Clavulanat-Formen, z.B. nicht granuliertem K-Clavulanat, K-Clavulanat Agglomeraten, unterschieden werden. Obwohl eine Granulierung vorteilhafte Eigenschaften bei der Verarbeitung von K-Clavulanat in pharmazeutischen Zusammensetzungen mit sich bringen kann, z.B. aufgrund der höheren Dichte gegenüber nicht granuliertem K-Clavulanat, ist es bisher nicht gelungen, K-Clavulanat in granulierter Form herzustellen.

Es wurde nun gefunden, dass K-Clavulanat in granulierter Form, z.B. überraschenderweise durch Feuchtgranulierung von K-Clavulanat, z.B. analog einer bekannten Feuchtgranulierungsmethode, erhalten werden kann.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von

Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes einer Feuchtgranulierung unterworfen wird.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform wird

- K-Clavulanat mit einer Granulierflüssigkeit zum Erhalt einer Granuliermasse befeuchtet,
- gegebenenfalls die erhaltene Granuliermasse zum Erhalt einer Extrudermasse extrudiert,
- gegebenenfalls die erhaltene Extrudermasse durch ein Sieb durchgeführt, z.B. gepresst,
- 10 - die erhaltene Granuliermasse oder (gesiebte) Extrudermasse getrocknet
- gegebenenfalls das erhaltene Granulat zerkleinert.

Diese Schritte können gemäss, z.B. analog, konventionellen Methoden durchgeführt werden.

15 In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen zur Verfügung, das durch die folgenden Schritte gekennzeichnet ist:

- a) Befeuchten von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes mit einer Flüssigkeit zum
- 20 Erhalt einer Granuliermasse,
- b) gegebenenfalls Extrusion der im Schritt a) erhaltenen Granuliermasse unter Erhalt einer Extrudermasse,
- c) gegebenenfalls Durchführung der im Schritt b) erhaltenen Extrudermasse durch ein Sieb,
- d) Trocknung der Granuliermasse oder der, gegebenenfalls gesiebten, Extrudermasse;
- 25 e) gegebenenfalls Zerkleinerung der im Schritt d) erhaltenen Granuliermasse oder, gegebenenfalls gesiebten, Extrudermasse.

Bevorzugt wird K-Clavulanat mit einer Granulierflüssigkeit zum Erhalt einer Granuliermasse befeuchtet, die erhaltene Granuliermasse wird zum Erhalt einer Extrudermasse extrudiert, die

30 Extrudermasse wird durch ein Sieb durchgeführt, z.B. gepreßt, und die Granuliermasse oder (gesiebte) Extrudermasse wird getrocknet.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann K-Clavulanat in der Form granulierter Teilchen folgendermassen hergestellt werden:

35 Als Ausgangsmaterial kann K-Clavulanat in trockener Form oder in lösungsmittelfeuchter Form, z.B. in einer Form, wie K-Clavulanat aus einem seiner Herstellverfahren anfällt, bevorzugt in kristalliner Form, verwendet werden. Bevorzugt wird K-Clavulanat in lösungsmittelfeuchter Form eingesetzt, wie K-Clavulanat aus einem Isolierungsschritt, z.B. nach dem Abzentrifugieren des

40 Lösungsmittel, aus einem seiner Herstellungsverfahren erhalten wird. Besonders bevorzugt wird K-Clavulanat in einer lösungsmittelfeuchten Form, wobei das Lösungsmittel n-Butanol oder iso-Butanol mit oder ohne Wasser, bevorzugt n-Butanol mit Wasser, darstellt, eingesetzt. Ein Herstellungsverfahren schliesst geeignete, z.B. (analoge) konventionelle Verfahren zur Herstellung von K-Clavulanat ein. Die Herstellung und Isolierung von Clavulansäure in der Form von

45 K-Clavulanat, z.B. in kristalliner Form, aus n-Butanol und/oder iso-Butanol ist bekannt und z.B. in WO 97/18216 beschrieben.

In WO 97/182216 wird u.a beschrieben dass Clavulansäure in n-Butanol und/oder iso-Butanol als Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, in K-Clavulanat übergeführt

50 werden kann. Als Ausgangsmaterial kann Clavulansäure als solche oder in der Form eines Salzes, z.B. eines Lithiumsalzes oder eines Aminsalszes, vorzugsweise in der Form eines Aminsalszes, verwendet werden. Aminsalze schliessen Salze von Clavulansäure, wie in WO 97/182216 geoffenbart, mit ein, z.B. Salze mit tert. Butylamin, tert. Octylamin (2-Amino-2,4,4-trimethylpentan), N,N'-Diisopropyl-ethylendiamin, N,N,N',N'-Tetramethyl-diaminoethan

55 und 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, bevorzugt tert. Octylamine oder tert. Butylamin.

Clavulansäure in der Form eines Salzes mit einem Amin kann z.B. gemäss einer der in WO 97/182216 und der darin zitierten Literatur geoffenbarten Methoden hergestellt werden, z.B. folgendermassen:

- 5 - Fermentation eines geeigneten Mikroorganismus, z.B. eines Mikroorganismus, der befähigt ist Clavulansäure während der Fermentation herzustellen, wobei eine unreine wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, erhalten wird;
 - Gegebenenfalls Vorreinigung einer unreinen wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält durch
 - 10 - Entfernen zumindestens eines Teiles der Feststoffe aus der Fermentationsbrühe, und/oder
 - Extraktion einer unreinen oder vorgereinigten wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, mit einem organischen Lösungsmittel, das in Kontakt mit Wasser zwei Phasen ausbilden kann, wobei die Clavulansäure in dem organischen Lösungsmittel unter den Extraktionsbedingungen praktisch nicht oder nur wenig löslich ist;
15 wobei eine vorgereinigte, wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält erhalten wird;
 - gegebenenfalls Konzentration einer vorgereinigten, wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält,
- 20 - Ansäuern einer unreinen oder vorgereinigten, gegebenenfalls konzentrierten, wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, z.B. nach beendeter Fermentation oder Ansäuern einer, während der Fermentation teilweise geernteten, unreinen oder vorgereinigten, wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, oder
 - Ansäuern einer wässrigen Lösung von Clavulansäure,
25 wobei eine gegebenenfalls konzentrierte, unreine oder vorgereinigte, angesäuerte wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, oder eine angesäuerte, wässrige Lösung/Suspension von Clavulansäure erhalten wird;
 - Extraktion einer unreinen oder vorgereinigten angesäuerten wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, oder einer angesäuerten, wässrigen Lösung/Suspension von Clavulansäure, mit einem organischen Lösungsmittel, in dem Clavulansäure unter den Extraktionsbedingungen löslich ist, und das in Kontakt mit Wasser zwei Phasen ausbilden kann, wobei eine Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösungsmittel erhalten wird;
30
 - Zugabe einesamins, bevorzugt tert. Butylamin, tert. Octylamin, N,N'-Diisopropylethyldiamin, N,N,N',N'-Tetramethyl-diaminoethan oder 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, besonders bevorzugt tert. Octylamine oder tert. Butylamin, zu einer Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösungsmittel wobei Clavulansäure in der Form eines Salzes mit einem Amin erhalten wird, z.B. in der Form eines Solvates, z.B. eines Acetonsolvates, z.B. und isoliert wird.
35

- 40 Eine Überführung von Clavulansäure in der Form eines Aminsalzes in K-Clavulanat kann z.B. bevorzugt folgendermassen erfolgen:

Clavulansäure in der Form eines Aminsalzes wird in n-Butanol und/oder Isobutanol gelöst. Bevorzugt wird entweder n-Butanol oder iso-Butanol in einer zur Lösung der Clavulansäure ausreichenden Menge verwendet. Wasser, z.B. 0.5 bis 10%, z.B. 1.0 bis 6% kann in der Lösung vorliegen. Die erhaltene Lösung, die gegebenenfalls mit Aktivkohle behandelt wurde wird mit einer Kaliumionenquelle in Kontakt gebracht, wobei die Kaliumionen befähigt sind, mit Clavulansäure K-Clavulanat zu bilden. Solche Kationenquellen sind z.B. in WO 97/18216 beschrieben, beispielsweise in darin zitierter Literatur, und schliessen z.B. Kaliumsalze einer (C₂₋₈)Carbonsäure, z.B. 2-Ethyl-hexancarbonsäure, Kaliumacetat, mit ein. Wenn ein Kaliumacetat verwendet wird, kann zusätzlich Essigsäure bei der Umsetzung des Aminsalzes zum Kaliumsalz zugesetzt werden.
50

Der Kontakt der Kaliumionenquelle mit der Lösung eines Aminsalzes der Clavulansäure kann gemäss einer der in WO 97/18216, beispielsweise in darin zitierter Literatur, geoffenbarten
55

Methoden erfolgen und erfolgt z.B. folgendermassen:

5 Eine Lösung der Kaliumionenquelle in einem Lösungsmittel, bevorzugt in n-Butanol und/oder iso-Butanol, beispielsweise enthaltend Wasser, wird der Lösung des Aminsalzes der Clavulansäure, z.B. portionsweise, zugesetzt. Per Mol Clavulansäure(salz) wird zumindest ein Äquivalent der Kaliumionenquelle verwendet, bevorzugt 1.0 bis (ca.) 3.0, z.B. (ca.) 1.1 bis 2.0 Äquivalente. K-Clavulanat kann aus der Reaktionsmischung ausfallen. Z.B. um die Fällung zu vervollständigen, kann ein weiteres Lösungsmittel, in dem K-Clavulanat schlecht löslich ist (Antilösungsmittel) der Mischung zugesetzt werden, und/oder die erhaltene Mischung kann gekühlt
10 werden, z.B. auf Temperaturen von unter 0°C bis (ca.) 10°C, wie (ca.) 0°C bis (ca.) 5°C. K-Clavulanat wird isoliert, z.B. durch Filtration, Zentrifugieren und in fester, lösungsmittelfeuchter Form, z.B. kristallin, erhalten.

15 Falls K-Clavulanat in trockener Form oder in lösungsmittelfeuchter Form, in der die vorhandene Flüssigkeit für eine Feuchtgranulierung nicht in ausreichender Menge vorhanden ist, verwendet wird, wird K-Clavulanat mit einer Flüssigkeit, z.B. eine Granulierflüssigkeit, wie etwa eine Granulierflüssigkeit gemäss, z.B. analog, konventionellen Methoden, zum Erhalt einer Granuliermasse, in Kontakt gebracht, z.B. vermischt. Als Granulierflüssigkeit wird bevorzugt Wasser oder ein
20 organisches Lösungsmittel, z.B. in Mischung mit Wasser eingesetzt. Besonders bevorzugt wird ein organisches Lösungsmittel in Mischung mit Wasser oder Wasser eingesetzt. Als organisches Lösungsmittel wird bevorzugt ein Alkohol verwendet. Bevorzugte Alkohole schliessen, z.B. Ethanol, n-Butanol, iso-Butanol ein. Besonders bevorzugt ist eine Mischung aus n-Butanol oder iso-Butanol enthaltend 0.5 bis 10%, z.B. 1.0 bis 6% Wasser. Falls K-Clavulanat in einer lösungsmittelfeuchten Form vorliegt, in der die Menge des Lösungsmittel zur Feuchtgranulierung
25 geeignet ist, z.B. nach Filtration oder Abzentrifugieren aus dem K-Clavulanat Herstellungsverfahren, muss keine weitere Flüssigkeit zugesetzt werden. Das vorhandene Restlösungsmittel kann in diesem Fall die Granulierflüssigkeit vollständig oder teilweise ersetzen.

30 Durch Vermischung von K-Clavulanat mit der geeigneten Menge Granulierflüssigkeit wird eine Granuliermasse erhalten, die zur Feuchtgranulierung geeignet ist. Die Menge an Granulierflüssigkeit ist nicht kritisch. Zur Feuchtgranulierung wird eine Mindestmenge an Granulierflüssigkeit benötigt, die leicht ermittelt werden kann. Eine, über die Mindestmenge hinausgehende Menge der Granulierflüssigkeit kann verwendet werden, muss aber nicht von Vorteil sein. Bevorzugt enthält eine Granuliermasse K-Clavulanat und 5 bis 25% w/w der Granulierflüssigkeit, bevorzugt
35 6 bis 20% w/w.

40 Die erhaltene Granuliermasse wird getrocknet und granuliertes K-Clavulanat wird erhalten, oder die Granuliermasse wird extrudiert. Vorzugsweise wird die Granuliermasse mit Hilfe eines Extruders, z.B. gemäss, z.B. analog, konventionellen Methoden bei geeigneten Extrusionstemperaturen extrudiert. Besonders geeignete Extrusionstemperaturen schliessen Temperaturen von Raumtemperatur und darunter ein, z.B. 0°C bis 10°C.

45 Dabei wird eine Extrudermasse erhalten, die getrocknet wird, wobei granuliertes K-Clavulanat erhalten wird, oder die Extrudermasse wird durch ein Sieb durchgeführt.

50 Vorzugsweise wird die bei der Extrusion erhaltene Extrudermasse nach dem Ausgang aus dem Extruder durch ein Sieb durchgeführt, z.B. gepresst. Das Sieb soll eine Maschenweite aufweisen, die nicht so fein ist, dass die Extrudermasse zurückstaut, da durch den entstehenden Druck das Sieb zerstört werden kann. Andererseits wurde gefunden, dass mit einer Erhöhung der Maschenweite des Siebes K-Clavulanat in granulierter Form erhalten werden kann, in dem die Verdichtung gering sein kann. Eine bevorzugte Maschenweite des Siebes beträgt 1.0 bis 4.0 mm, z.B. 2.0 bis 3.0 mm.

55 Dabei wird eine gesiebte Extrudermasse erhalten, die getrocknet wird, wobei granuliertes K-Clavulanat erhalten wird, oder eine (gesiebte) Extrudermasse kann nach dem Austritt aus

dem Sieb zerkleinert werden. Eine Zerkleinerung kann gemäss, z.B. analog, konventionellen Methoden, z.B. mit Hilfe von schnellaufender Messer, erfolgen.

Die Granuliermasse oder die Extrusionsmasse, die gegebenenfalls gesiebt und/oder zerkleinert ist, wird einem Trocknungsvorgang ausgesetzt. Die Art der Trocknung kann einen Einfluss auf die Reinheit des granulierten K-Clavulanats, das bei der Trocknung erhalten wird haben, z.B. kann sich Clavulansäure bei hohen Temperaturen zersetzen und Nebenprodukte bilden. Geeignete Trocknungsbedingungen sind bekannt oder durch Vorversuche aufzufinden. Bevorzugt erfolgt eine rasche Vortrocknung der Granuliermasse oder (gesiebten) Extrudermasse und eine schonende Nachtrocknung. Eine Vortrocknung kann durch Zuführung eines Gases, z.B. Luft, mit Temperaturen von Raumtemperatur und darüber erfolgen, z.B. bei Temperaturen von 25°C bis 50°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C. Die Vortrocknung erfolgt vorzugsweise so lange, bis das Trocknungsgut Temperaturen aufweist, die bei oder unter Raumtemperatur liegen, z.B. 25°C und darunter, z.B. 10°C bis 25°C, bevorzugt 15°C bis 25°C. Zur Trocknung können Methoden gemäss, z.B. analog, konventionellen Methoden verwendet werden, z.B. Bandtrocknung, Wirbelschichttrocknung, Vakuumtrocknung, Trockenluft. Bevorzugt erfolgt die Vortrocknung durch Bandtrocknung oder Wirbelschichttrocknung, besonders bevorzugt Wirbelschichttrocknung und die Nachtrocknung mit Hilfe von Trockenluft.

K-Clavulanat in granulierter Form wird erhalten und kann gegebenenfalls zu einer granulierten Form mit gewünschter Partikelgrösse aufgebrochen werden, z.B. gemäss, z.B. analog, konventionellen Methoden, z.B. mit Hilfe eines Siebes, Mühle, Kompaktierung. Erhaltenes K-Clavulanat-Granulat kann zu einer granulierten Form mit gewünschter Korngrössenverteilung aufgebrochen werden. Eine gewünschte Korngrössenverteilung hängt von der gewünschten Weiterverarbeitung ab.

K-Clavulanat in granulierter Form kann, z.B. nach dem Aufbrechen, aussergewöhnlich gute Verarbeitungseigenschaften aufweisen, z.B.

- hohe Schüttdichten, z.B. 0.5 bis 0.8 g/ml, wie etwa 0.6 bis 0.7 g/ml,
- hohe Abriebfestigkeit.

Hohe Schüttdichten bedeuten normalerweise vorteilhafte hohe Rieselfreudigkeit, hohe Abriebfestigkeit hohe Stabilität, beides Eigenschaften, die in Verarbeitungsvorgängen bevorzugt werden können. Schüttdichte und Abriebfestigkeit wird dabei nach den Methoden gemessen, die in Pharmacopeias angegeben sind.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist dass die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierten Teilchen einer Schüttdichte von 0.5 bis 0.8 g/ml vorliegt.

Bei der oben beschriebenen Feuchtgranulierung wird K-Clavulanat erhalten, das aussergewöhnliche Verarbeitungseigenschaften aufweist, die die Verarbeitung von K-Clavulanat in und zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, die K-Clavulanat enthalten, erleichtern. Z.B. liegt granuliertes K-Clavulanat in hoher Dichte vor und kann gut verpresst werden. Dadurch können beispielsweise relativ kleine Tabletten mit relativ hohem K-Clavulanat Anteil erhalten werden. Es wurde weiter gefunden, dass granuliertes K-Clavulanat in hervorragender Reinheit erhalten werden kann, z.B. in praktisch derselben Reinheit, in der K-Clavulanat in einem Verfahren gemäss vorliegender Erfindung eingesetzt wird, obwohl bekannt ist, dass K-Clavulanat bei der Verarbeitung leicht zu Abbaureaktionen neigt.

K-Clavulanat gemäss vorliegender Erfindung kann zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, z.B. fester pharmazeutischer Zusammensetzungen, verwendet werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die K-Clavulanat gemäss vorliegender Erfindung enthalten,

enthalten weiters einen aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin, und können weiters pharmazeutisch unbedenkliche Exzipientien enthalten. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend pharmazeutisch unbedenkliche Exzipientien können nach einer geeigneten Methode hergestellt werden, z.B. gemäss, z.B. analog, einer konventionellen Methode, aber unter Verwendung von
5 granuliertem K-Clavulanat gemäss vorliegender Erfindung.

Pharmazeutisch unbedenkliche Exzipientien umfassen einen oder mehrere Hilfsstoffe, z.B. Hilfsstoffe wie sie aus der Formulierungstechnik zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekannt sind. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach geeigneten Methoden hergestellt werden, z.B. gemäss, z.B. analog konventionellen Methoden, aber
10 unter Verwendung von, gegebenenfalls granuliertem, hydrophobisiertem K-Clavulanat gemäss vorliegender Erfindung.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen zur Herstellung einer, z.B. festen, pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verfügung, die neben Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes einen aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin, z.B. in der Form eines Trihydrates, enthält; und in einem anderen Aspekt Pharmazeutische Zusammensetzungen, z.B. feste, enthaltend Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen und
15 mindestens eine pharmazeutisch aktive Verbindung, z.B. Amoxicillin, z.B. in der Form eines Trihydrates, neben pharmazeutisch annehmbaren Exzipientien.

Bevorzugt sind solche pharmazeutischen Zusammensetzungen feste pharmazeutische Zusammensetzungen, z.B. (dispergierbare) Tabletten, Granulate, Sirupgranulate, z.B. feste pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Herstellung von Sirupen, z.B. Sirupsuspensionen, Sirupdispersionen, dienen.
25

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass
30

a) Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes aus n-Butanol und/oder iso-Butanol als Lösungsmittel isoliert wird;

- z.B. wobei Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes dadurch erhalten wird, dass ein Salz der Clavulansäure mit einem Amin zur Herstellung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes eingesetzt wird,
35
- z.B. wobei Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes dadurch erhalten wird, dass ein Salz der Clavulansäure mit einem Amin mit einer geeigneten Kationenquelle, z.B. einem Kaliumsalz einer (C₂₋₈)Carbonsäure, wie 2-Ethyl-hexancarbonsäure, oder Kaliumacetat, in n-Butanol und/oder iso-Butanol, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser als Lösungsmittel in Kontakt gebracht und die erhaltene Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes isoliert wird,
40
- z.B. wobei ein Salz der Clavulansäure mit einem Amin dadurch erhalten wird, dass eine Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösungsmittel mit einem Amin, bevorzugt tert. Butylamin, tert. Octylamin, N,N'-Diisopropyl-ethylendiamin, N,N,N',N'-Tetramethyldiaminoethan oder 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, besonders bevorzugt tert. Octylamine oder tert. Butylamin; umgesetzt und Clavulansäure in der Form eines Salzes mit einem Amin erhalten wird, z.B. und isoliert wird,
45
- z.B. wobei eine Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösungsmittel dadurch erhalten wird, dass eine unreine oder vorgereinigte, angesäuerte, wässrige Fermentationsbrühe der Clavulansäure oder eine angesäuerte, wässrige Lösung von Clavulansäure mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert wird,
50
- z.B. wobei eine unreine oder vorgereinigte, angesäuerte, wässrige Fermentationsbrühe der Clavulansäure oder eine angesäuerte, wässrige Lösung von Clavulansäure dadurch erhalten wird, dass eine unreine oder vorgereinigte, wässrige Fermentationsbrühe, die
55

Clavulansäure enthält, entweder nach beendeter Fermentation angesäuert wird, und/oder dass eine, während der Fermentation teilweise geerntete, unreine oder vorgereinigte, wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, angesäuert wird, oder dass eine wässrige Lösung von Clavulansäure angesäuert wird;

- 5 - z.B. wobei eine unreine oder vorgereinigte wässrige Fermentationslösung der Clavulansäure oder eine wässrige Lösung von Clavulansäure vor dem Ansäuern konzentriert wird,
- z.B. wobei eine vorgereinigte, wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, dadurch erhalten wird, dass Feststoffe aus einer wässrigen Fermentationsbrühe oder aus einer, während der Fermentation teilweise geernteten, wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, zumindestens teilweise entfernt werden,
- 10 - z.B. wobei eine vorgereinigte, wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, dadurch erhalten wird, dass eine unreine oder vorgereinigte wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält vor dem Ansäuern mit einem organischen Lösungsmittel, das in Kontakt mit Wasser zwei Phasen ausbilden kann, worin Clavulansäure unter den Extraktionsbedingungen nicht oder nur wenig löslich ist, extrahiert wird,
- 15 - z.B. wobei eine unreine wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, durch Fermentation eines geeigneten Mikroorganismus, z.B. eines Mikroorganismus, der befähigt ist Clavulansäure während der Fermentation herzustellen, erhalten wird, und
- b) die in a) erhaltene Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes einer Feuchtgranulierung unterworfen wird.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturangaben in °Celsius.

Die folgenden Abkürzungen werden verwendet:

K-Clavulanat: Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes

In den TABELLEN bedeuten

- 30 - Bsp: Beispielnummer
- T_M: Manteltemperatur des Mischers in °Celsius
- LM: Granulierflüssigkeit, die zur Granulierung in der Granuliermasse verwendet wird
- %LM: Menge der Granulierflüssigkeit in %w/w der gesamten Granuliermasse. Die Prozentangaben in Klammer in der Spalte %SOLV bedeuten den Wasseranteil in %v/v in der Granulierflüssigkeit
- 35 - TRA: Art der Trocknung, die verwendet wird
- ABB: K-Clavulant-Gehaltsverlust, der nach Granulierung und Trocknung im Vergleich mit dem eingesetzten K-Clavulanat in % gemessen wurde (HPLC)
- KOL: Verfärbung des K-Clavulant nach Granulierung und Trocknung im Vergleich mit dem eingesetzten K-Clavulanat. NEIN in der Spalte KOL bedeutet keine, JA bedeutet eine Verfärbung
- 40 - T_Z: Zulufttemperatur im Wirbelschichttrockner in °Celsius
- T_G: Temperatur des Trockengutes im Wirbelschichttrockner in °Celsius
- SD: Schüttdichte in g/ml
- 45 - N.M.: Mit der verwendeten Messmethode (HPLC) nicht messbar

Beispiele zur Herstellung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in granulierter Form

Verfahren 1

K-Clavulanat wird in einem Mischer mit gekühltem Mantel mit der Granulierflüssigkeit gemischt. Dabei wird K-Clavulanat in Form einer Granuliermasse erhalten und getrocknet.

Trocknung A)a): Behälter mit Siebboden durch Durchleiten von Trockenluft.

Trocknung A)b): Vortrocknung in einem Wirbelschichttrockner bei 30° oder 40° Zulufttemperatur. Nach Erreichen einer Temperatur des Trockengutes von unter 25°C Nachtrocknung im Behälter mit Siebboden durch Durchleiten von Trockenluft.

- 5 Dabei wird K-Clavulanat in granulierter Form erhalten. Das erhaltene Granulat wird mit einem Sieb einer Maschenweite von 1 mm aufgebrochen.

Versuchsergebnisse sind in TABELLE 1 dargestellt.

10 TABELLE 1

<i>Bsp</i>	T_M	<i>LM</i>	% <i>LM</i>	<i>TRA</i>	<i>ABB</i>	<i>KOL</i>
1	4	H ₂ O	7	A)a)	2.4	JA
15 2	4	EtOH (50%)	11	A)b)	1.3	NEIN
3	3	n-Butanol (4%)	20	A)b)	1.3	NEIN
4	3	n-Butanol (4%)	20	A)b)	0.6	NEIN

- 20 Das gemäss der Beispiele 1 bis 4 erhaltene Granulat besitzt gegenüber dem als Ausgangsmaterial verwendeten K-Clavulanat eine höhere Schüttdichte.

Verfahren 2

- 25 K-Clavulanat wird in einem Mischer mit gekühltem Mantel (3°) mit n-Butanol enthaltend 4% Wasser gemischt. Dabei wird K-Clavulanat in Form einer Granuliermasse erhalten. Die Granuliermasse wird durch einen Extruder (Schneckenextruder) extrudiert.

- 30 Die erhaltene Extrudermasse wird getrocknet. Es erfolgt eine Vortrocknung in einem Wirbelschichttrockner bei 30° oder 40° Zulufttemperatur T_Z bis zur Erreichung einer Temperatur T_G des Trockengutes und eine Nachtrocknung im Behälter mit Siebboden durch Durchleiten von Trockenluft.

- 35 Dabei wird K-Clavulanat in granulierter Form erhalten das im Vergleich mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten K-Clavulanat nicht verfärbt ist. Das erhaltene Granulat wird mit einem Sieb einer Maschenweite von 1.0 mm aufgebrochen.

Versuchsergebnisse sind in TABELLE 2 dargestellt.

40 TABELLE 2

<i>Bsp</i>	% <i>LM</i>	T_Z	T_G	<i>ABB</i>	<i>SD</i>
5	16	30	21	N.D.	0.57
45 6	17	40°	26	N.D.	0.44
7	19	30°	22°	0.8	0.64

- 50 Das gemäss der Beispiele 5 bis 7 erhaltene Granulat besitzt gegenüber dem als Ausgangsmaterial verwendeten K-Clavulanat eine höhere Schüttdichte.

Verfahren 3

- 55 K-Clavulanat wird in einem Mischer mit gekühltem Mantel (2°) mit n-Butanol enthaltend 4% Wasser gemischt. Dabei wird K-Clavulanat in Form einer Granuliermasse erhalten. Die Granu-

liermasse wird durch einen Extruder (Schneckenextruder) extrudiert. Die erhaltene Extrudermasse wird durch ein Sieb einer Maschenweite von 2 mm oder 2.5 mm gepresst und die erhaltene, gesiebte Extrudermasse wird getrocknet. Es erfolgt eine Vortrocknung in einem Wirbelschichttrockner bei 30° bis zur Erreichung einer Temperatur von 22° des Trockengutes und eine Nach Trocknung im Behälter mit Siebboden durch Durchleiten von Trockenluft.

Dabei wird K-Clavulanat in granulierter Form erhalten das im Vergleich mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten K-Clavulanat nicht verfärbt ist.

Das erhaltene Granulat wird mit einem Sieb einer Maschenweite von a. 0.8 mm, oder b. 1.0 mm oder c. 1.5 mm; aufgebrochen. K-Clavulanat in granulierter Form mit einer Schüttdichte im Falle von

a. von 0.63 g/ml, b. von 0.64 g/ml, und c. von 0.67 g/ml

wird erhalten. Das erhaltene Granulat besitzt gegenüber dem als Ausgangsmaterial verwendeten K-Clavulanat eine höhere Schüttdichte und einen um 0.1% verringerten Gehalt an K-Clavulanat.

Patentansprüche:

1. K-Clavulanat, *dadurch gekennzeichnet*, dass das K-Clavulanat in der Form granulierter Teilchen vorliegt, welche ausschließlich K-Clavulanat enthalten.
2. K-Clavulanat nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass es in der Form granulierter Teilchen einer Schüttdichte von 0,5 bis 0,8 g/ml vorliegt.
3. Verfahren zur Herstellung von K-Clavulanat in der Form granulierter Teilchen, *dadurch gekennzeichnet*, dass das ausschließlich aus K-Clavulanat bestehende Ausgangsmaterial einer Feuchtgranulierung unterworfen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, das *durch* die folgenden Schritte *gekennzeichnet* ist:
 - a) Befeuchten des K-Clavulant-hältigen Ausgangsmaterial hoher Reinheit mit einer Flüssigkeit zum Erhalt einer Granuliermasse,
 - b) Extrusion der im Schritt a) erhaltenen Granuliermasse unter Erhalt einer Extrudermasse,
 - c) gegebenenfalls Durchführung der im Schritt b) erhaltenen Extrudermasse durch ein Sieb,
 - d) Trocknung der Extrudermasse,
 - e) Zerkleinerung der im Schritt d) erhaltenen Extrudermasse.
5. Verwendung von K-Clavulanat in der Form granulierter Teilchen welche ausschließlich K-Clavulanat enthalten, zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, die weiterhin einen aktiven pharmazeutischen Wirkstoff enthalten.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Clavulanat in der Form granulierter Teilchen, welche ausschließlich K-Clavulanat enthalten, und mindestens eine pharmazeutisch aktive Verbindung neben pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten.
7. Verwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 3 oder 4 zur Erhöhung der Schüttdichte eines Schüttgutes, das ausschliesslich aus K-Clavulanatteilchen besteht.

Keine Zeichnung