

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

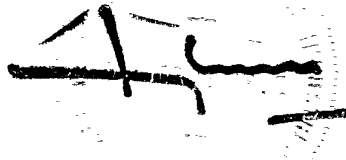
**N.º** 86 631

**REQUERENTE:** BEECHAM GROUP p.l.c. britânica, com sede em  
Great West Road Brentford Middlesex TW8 9BD,  
Reino Unido.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA NOVA FORMA  
CRISTALINA DE CLAVULANATO DE POTASSIO".

**INVENTORES:** Dennis Edward Clark, Shaukat Hussain Malik e  
Paul Gerard Butterly.

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.** Estados Unidos da América do Norte, em  
29 de Janeiro de 1987, sob o nº 008781 e em 17 de Julho de  
1987, sob o nº 074 944.



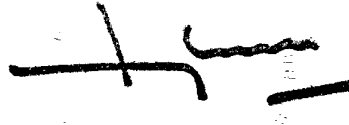
MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de clavulanato de potássio sob uma nova forma cristalina, nomeadamente na forma de rosetas, tendo propriedades de processamento melhoradas. A nova forma pode, por exemplo, ser obtida por cristalização ou recrista-

=====  
BEECHAM GROUP p.l.c.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA NOVA FORMA CRISTALINA DE CLAVULANATO DE POTASSIO"



lização usando precipitação inversa, preferivelmente a 8-15<sup>0</sup>C. Mais concretamente, um não solvente do clavulanato de potássio é adicionado a uma solução contendo iões clavulanato, na presença de iões potássio.

O clavulanato de potássio é um inibidor de  $\beta$ -lactamase sendo por isso utilizado em medicina para aumentar os efeitos antibacterianos de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.

O presente invento diz respeito a uma nova forma cristalina de clavulanato de potássio tendo propriedades melhoradas.

O ácido clavulânico e seus sais são descritos na Memória Descritiva da Patente Britânica No. 1.508.977 (os conteúdos da qual são aqui incorporados outrossim para referência), como inibidores de  $\beta$ -lactamase capazes de aumentarem os efeitos antibacterianos de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, tal como penicilinas e cefalosporinas. Composições antibacterianas compreendendo clavulanato de potássio e amoxicilina são comercialmente disponíveis sob o nome comercial "Augmentin" (Marca Comercial registada pelo Beecham Group p.l.c.), e certas composições antibacterianas de dose unitária oral seca de clavulanato de potássio e amoxicilina são descritos na Memória Descritiva da Patente Britânica No. 2.005.538.

As composições antibacterianas compreendendo clavulanato de potássio e ticarcilina são comercialmente disponíveis sob o nome comercial "Timentin" (Marca Comercial Registada pelo Beecham Group p.l.c.).

O clavulanato de potássio pode também ser formulado com outras penicilinas e cefalosporinas para aumentar a sua eficácia antibacteriana, e pode também ser formulado sózinho para co-administração separada com penicilinas e cefalosporinas.

O clavulanato de potássio cristalino existe geralmente na forma de cristais tipo bastonete ou tipo agulha, os quais são geralmente relativamente grandes, cristais longos, algumas vezes aglomerados na forma de cristais tipo lamela, e algumas vezes agregados aleatoriamente em feixes formados frouxamente. Esta forma de clavulanato de potássio pode dar origem a dificuldades de processamento

no facto do material não fluir sempre prontamente, ser de baixa massa volúmica, e poder ser difícil de passar por um crivo. Observámos agora que o clavulanato de potássio pode existir noutra forma cristalina tendo características de processamento melhoradas.

Por consequência, o presente invento fornece agora clavulanato de potássio cristalino estando na forma de rosetas cristalinas compreendendo cada uma pluralidade de cristais tipo agulha irradiando a partir de um ponto de nucleação comum.

O clavulanato de potássio cristalino na forma de rosetas, como atrás definido, tem características de fluxo melhoradas, quando comparado com o clavulanato de potássio padrão na forma de agulhas. Tem também características de passagem através dum crivo melhoradas, em que acima de 90% em peso do material, geralmente acima de 95% em peso do material, pode prontamente passar através de um crivo de malha igual a 850  $\mu\text{m}$  (número 20), ao passo que com a forma convencional do material em agulha cerca de 30% em peso do material não passa através de um crivo de malha igual a 850  $\mu\text{m}$ .

Consequentemente, o material em forma de rosetas tem vantagens consideráveis para processamento e formulação farmacêutica.

De acordo com um aspecto do presente invento, o clavulanato de potássio cristalino em forma de rosetas é fornecido na forma substancialmente pura, isto equivale a dizer que o referido material em rosetas contém não mais que 50% em peso, vantajosamente não mais do que 25% em peso, preferivelmente não mais do que 20% em peso, mais preferivelmente não mais que 15% em peso, especialmente não mais que 10% em peso, mais especialmente não mais

do que 5% em peso, ainda mais especialmente não mais do que 2% em peso, e muito especialmente não mais do que 1% em peso de outras formas ou aspectos cristalinos de clavulanato de potássio, especialmente a forma convencional era agulha (sendo todas as percentagens baseadas no peso total do material).

De acordo com outro aspecto do presente invento, o clavulanato de potássio cristalino em forma de rosetas é fornecido substancialmente livre de mistura com outro material, especialmente de outro material farmacologicamente activo, incluindo em particular materiais anti-bacteriamente activos, especialmente penicilinas, por exemplo ticarcilina. Neste contexto, a expressão "substancialmente livre de" significa mistura com não mais do que 100% em peso, vantajosamente não mais do que 75% em peso, preferivelmente não mais do que 50% em peso, especialmente não mais do que 25% em peso, dos referidos outros materiais, sendo todas as percentagens baseadas em peso de clavulanato de potássio.

O clavulanato de potássio em forma de rosetas de acordo com o presente invento pode ter uma massa volúmica dentro da gama de entre 0,2 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, vantajosamente de 0,2 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>, tal como de 0,2 a 0,5 g/cm<sup>3</sup>, por exemplo de 0,3 a 0,5 g/cm<sup>3</sup>.

Na forma de rosetas o material de acordo com o presente invento, geralmente pelo menos 80%, vantajosamente pelo menos 90%, preferivelmente pelo menos a 5%, e mais preferivelmente pelo menos 99%, em volume do material tem uma dimensão de partículas excedendo 1280 μm<sup>2</sup>, com geralmente pelo menos 65%, vantajosamente pelo menos 75%, preferivelmente pelo menos 80%, e mais preferivelmente pelo menos 90%, em volume do material tendo uma dimensão de partículas excedendo 5120 μm<sup>2</sup>.



Em contraste com isto, com o material em forma de agulhas, geralmente pelo menos 50%, e normalmente pelo menos 60%, em volume do material tem uma dimensão de partículas inferior a  $1280 \mu\text{m}^2$ , com geralmente pelo menos 75%, e normalmente pelo menos 85%, em volume do material tendo uma dimensão de partículas inferior a  $5120 \mu\text{m}^2$ .

A dimensão de partículas do material pode convenientemente ser determinada por análise de imagem.

Pensa-se que no material em forma de rosetas de acordo com o invento as rosetas individuais consistem numa pluralidade de pequenos cristais em agulha irradiando de um ponto de nucleação comum: cachos irradiantes de cristais. Isto parece nascer do facto de que difractogramas de raios X não mostram significativa diferença na estrutura do cristal entre o material em rosetas e o material padrão em forma de agulhas.

As agulhas individuais nas rosetas podem ser extremamente pequenas e finas e podem não ser microscopicamente distinguíveis mesmo sob uma ampliação de 100 vezes: as rosetas podem aparecer simplesmente como pequenas "rosas" ou esferas com pouco ou nenhum crescimento na superfície visível do cristal. Noutros casos uma pequena parte do crescimento do cristal tipo agulha será microscopicamente visível na circunferência das rosetas, e nalguns casos a roseta pode aparecer como um núcleo duro com um grande número de pequenas agulhas irradiantes visíveis. Em todos os casos, no entanto, o material em forma de roseta é claramente microscopicamente discernível e é claramente distinguível do material padrão em forma de agulhas, o qual, sob uma ampliação de 100 vezes, aparece claramente como tal, por exemplo, como agulhas longas finas aleatoriamente arranjadas.

Assim, o aspecto cristalino particular de qualquer amostra dada de clavulanato de potássio pode prontamente ser verificado simplesmente por exame microscópico sob, digamos, ampliação de 100 vezes.

Nas rosetas, os cristais em agulhas individuais podem irradiar de um ponto de nucleação comum num único plano ou numa multiplicidade de planos. Também, eles podem irradiar somente em certas direcções ou em todas as direcções. Assim, as agulhas individuais podem irradiar de um ponto de nucleação central para formar, por exemplo, um circulo completo ou parcial ou uma esfera completa ou parcial.

Duas ou mais rosetas individuais podem, claro está, aglomerar-se em conjunto.

Em muitos casos, particularmente quando a superficie das rosetas crescimento da superficie microscópicamente visível, as rosetas podem partir-se (por exemplo por trituração com parafina líquida num almofariz) pelo menos parcialmente no constituinte individual de cristais em agulhas finas. Em tais casos, é evidente microscópicamente e por determinação da dimensão das partículas que as agulhas constituintes são muito mais pequenas e mais finas que as agulhas do material padrão em forma de agulhas. Por exemplo, nos casos onde é possível partir substancialmente as rosetas, geralmente pelo menos 75% em volume do material partido terá uma dimensão de partículas inferior a  $1280 \mu\text{m}^2$ , geralmente com pelo menos 95% do material tendo uma dimensão de partículas inferior a  $5120 \mu\text{m}^2$ .

Nalguns casos, particularmente quando as rosetas aparecem microscópicamente simplesmente como pequenas "rosas", ou esferas com nenhum crescimento visível de superficie, as rosetas podem ser muito duras e compactas

para serem partidas na maneira atrás descrita. No entanto, os difractogramas de raios X ainda mostram que a forma básica dos cristais é essencialmente tipo agulha, e é ainda evidente a partir da inspecção microscópica que o aspecto do cristal é fundamentalmente diferente do material padrão em forma de agulhas.

Observou-se que a forma precisa das rosetas- isto é, por exemplo, se há ou não superfície visível de crescimento do cristal, se as rosetas são duras ou moles, se elas são compactas ou mais abertas, se elas são rosetas total ou parcialmente cheias, e se elas são aglomeradas - depende, inter alia, do método preciso usado para a sua preparação. Em todos os casos, no entanto, é claramente aparente a partir da inspecção microscópica, e também da determinação do tamanho das partículas, que o material está na forma de rosetas.

O presente invento também fornece um processo para a preparação de clavulanato de potássio cristalino em forma de rosetas, o qual compreende a cristalização do clavulanato de potássio a partir da solução sob condições tais que precipitou a forma de roseta.

Em particular, o clavulanato de potássio cristalino em forma de rosetas pode ser preparado por adição de uma solução de iões clavulanato a um não solvente de clavulanato de potássio, na presença de iões de potássio, vantajosamente a uma temperatura não excedendo 15°C.

Os iões clavulanato podem apropriadamente ser fornecidos na forma de clavulanato de potássio, em cujo caso serão também a fonte dos iões potássio.

Neste caso, o processo será uma cristalização ou recristalização.

A forma de clavulanato de potássio usado como material de partida para a cristalização ou recristalização, não é fundamental e pode por exemplo ser a forma de material cristalino em forma de agulhas, material cristalino em forma de rosetas, ou material amorfo. Deverá vantajosamente ser de elevada pureza.

Os iões clavulanato podem alternativa-mente ser fornecidos na forma de outro sal clavulanato, por exemplo clavulanato de terc-butilamina. Neste caso, os iões potássio serão fornecidos a partir de outra fonte e podem ser fornecidos na solução clavulanato ou, vantajosamente, no diluente de precipitação (isto é, o não solvente para clavulanato de potássio). Os iões potássio podem, por exemplo, ser convenientemente fornecidos na forma de etil-hexanoato de potássio.

Os iões potássio devem, claro está, estar presentes numa quantidade pelo menos equivalente no que diz respeito aos iões clavulanato. Este critério será, claro está, satisfeito quando os iões potássio são fornecidos por clavulanato de potássio. Quando se usa outro sal clavulanato com uma fonte separada de iões potássio, os iões potássio estão de preferencia presentes em excesso, por exemplo até 1,5 equivalentes, no que diz respeito aos iões clavulanato.

Observou-se que para a obtenção segura da forma em rosetas a precipitação deverá ser efectuada pela chamada precipitação "inversa" ou "reversa", isto é a solução de clavulanato é adicionada ao diluente de precipitação, em contraste com o processo de precipitação "normal" no qual o diluente de precipitação é adicionado à solução do material a ser cristalizado.

O solvente usado para dissolução dos sais clavulanato pode ser qualquer solvente conveniente no qual o sal clavulanato particular seja solúvel e que seja compatível com o diluente de precipitação escolhido. Solventes apropriados são especialmente alcoois aquosos, de preferencia um alcool aquoso, mais preferivelmente um alcool ( $C_1-C_6$ ) aquoso, por exemplo metanol aquoso, etanol aquoso, ou isopropanol aquoso, bem como misturas de dois ou mais deles, por exemplo metanol aquoso/isopropanol. O conteúdo aquoso do alcool aquoso é apropriadamente de 5 a 25% em volume.

O diluente usado para precipitação do clavulanato de potássio pode ser qualquer não solvente conveniente para clavulanato de potássio o qual é compatível com o solvente de dissolução escolhido. Vantajosamente, o diluente de precipitação é isopropanol ou uma mistura de isopropanol e acetona (até 10:90 em volume).

Combinações apropriadas de solvente e diluente de precipitação podem prontamente ser investigadas por simples experiências por tentativas se necessário.

Um método que foi observado particularmente apropriado é dissolver clavulanato de potássio em metanol aquoso (apropriadamente 75% a 95% de metanol, preferivelmente cerca de 80% de metanol) e a seguir iniciar a precipitação por adição da solução resultante a uma mistura de isopropanol e acetona (apropriadamente cerca de 3 volumes de isopropanol para 1 volume de acetona), de acordo com o processo de precipitação reversa. De acordo com uma forma de execução deste método, a precipitação pode ser efectuada a uma temperatura dentro da gama de cerca de 0 a 10°C, e de acordo com outra forma de execução deste método, a precipitação pode ser efectuada a uma temperatura dentro da gama de 10 a 15°C.

Um método alternativo envolve a recristalização do clavulanato de potássio por dissolução em etanol aquoso, seguido de precipitação reversa em isopropanol/acetona (preferivelmente cerca de 3:1).

Outro método particularmente apropriado para obtenção do material desejado em forma de rosetas é dissolver clavulanato de terc-butilamina num solvente aquoso seleccionado entre isopropanol, metanol e suas misturas (apropriadamente até 25% em volume de água em cada caso), seguido por adição da solução resultante a uma solução de iões potássio (apropriadamente como etil-hexanoato de potássio) num solvente seleccionado entre isopropanol e isopropanol/acetona (até 90% em volume de acetona) de modo a causar precipitação de clavulanato de potássio na forma de rosetas cristalinas.

Noutra forma de execução deste método o clavulanato de terc-butilamina é dissolvido em metanol aquoso ou em metanol aquoso/isopropanol (a partir de 5 a 25% em volume de água em cada caso), seguido por adição da solução resultante de clavulanato a uma solução de etil-hexanoato de potássio em isopropanol ou em isopropanol/acetona (até 90% em volume de acetona).

Numa segunda forma de execução deste método, é preparada uma solução de clavulanato de terc-butilamina em isopropanol aquoso (de 2 a 10%, preferivelmente cerca de 5%, em volume de água), e a solução de clavulanato resultante é adicionada a uma solução de etil-hexanoato de potássio em isopropanol.

Em todos os casos o pH da solução clavulanato é vantajosamente cerca de 6,5 a 7,0, preferivelmente levemente inferior a 7,0, apropriadamente de 6,5 a 6,9. Onde necessário, o pH pode apropriadamente ser ajustado por adição de, por exemplo, ácido acético.



Pode também ser vantajoso tratar a solução de clavulanato com carvão descorante, com filtração subsequente, antes da precipitação.

A precipitação é vantajosamente efectuada a uma temperatura que não exceda 15°C, vantajosamente de 0°C a 15°C, mais vantajosamente de 5°C a 15°C, preferivelmente de 8°C a 15°C, e especialmente de 10°C a 15°C. Observou-se que o uso de tal temperatura é vantajoso por originar consistentemente o produto na desejada forma de rosetas.

O material em forma de rosetas de acordo com o presente invento pode ser seco, processado e formulado numa maneira convencional para clavulanato de potássio, mas com as vantagens particulares atrás descritas.

Assim, o presente invento também fornece uma composição farmacêutica compreendendo clavulanato de potássio na forma de rosetas como aqui definido em mistura ou conjugação com um suporte ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

O presente invento também fornece uma composição farmacêutica compreendendo clavulanato de potássio na forma de rosetas como aqui definido em mistura ou conjugação com um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo, especialmente uma penicilina ou cefalosporina.

Uma composição farmacêutica de acordo com o presente invento pode ser adaptada para uso oral ou parentérico, e pode ser usada para o tratamento de infecções bacterianas em mamíferos, incluindo seres humanos.

Uma composição de acordo com o invento pode, por exemplo, estar na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, supositórios, suspensões, ou pós reconstituíveis (para dissolução subsequente para formar soluções para injeção ou infusão).

Composições injectáveis ou infusíveis, por exemplo pós reconstituíveis, de ácido clavulânico e seus sais são particularmente importantes uma vez que podem originar níveis elevados do composto nos tecidos após administração por injeção ou infusão. Assim, um aspecto da composição preferida do presente invento compreende clavulanato de potássio na forma de rosetas na forma estéril, opcionalmente em mistura ou conjugação com um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo na forma estéril. Tais composições podem, por exemplo ser armazenadas em frascos estéreis até serem usadas. DE acordo com a prática convencional, tais pós reconstituíveis podem ser dissolvidos num líquido estéril sem pirogénio, tal como água para injeção B.P.

As composições de acordo com o invento - ou para uso oral ou parentérico - podem estar na forma de dosagem unitária. Por exemplo, uma dose unitária de pó reconstituível pode estar contida dentro do frasco estéril para dissolução subsequente para obtermos uma dose única injectável.

Penicilinas preferidas para uso em mistura ou conjugação com clavulanato de potássio na forma de rosetas, de acordo com o presente invento incluem ticarcilina e amoxicilina e seus sais farmacologicamente aceitáveis e seus ésteres hidrolisáveis in vivo.

Detalhes adicionais de formulação de clavulanato de potássio em composições farmacêuticas, bem como detalhes de dosagens, e detalhes de outros compostos

$\beta$ -lactâmicos antibacterianamente activos para co-utilização com clavulanato de potássio são apresentados na Memória Descritiva da Patente Britânica No. 1.508.977, e tais detalhes são também aplicáveis ao material em forma de rosetas de acordo com o presente invento.

De acordo com aspectos adicionais, o presente invento fornece:

o uso de clavulanato de potássio na forma de rosetas para o tratamento de infecções bacterianas;

o uso de clavulanato de potássio na forma de rosetas em mistura ou conjunção com um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo para o tratamento de infecções bacterianas;

o uso de clavulanato de potássio na preparação de um medicamento para o tratamento de infecções bacterianas sendo o medicamento preferivelmente apropriado para administração por injeção ou infusão;

um método para o tratamento de uma infecção bacteriana num paciente humano ou animal, o qual compreende a co-administração ao referido paciente de uma quantidade antibacterianamente eficaz de clavulanato de potássio na forma de rosetas e um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo;

um método para o tratamento de uma infecção bacteriana num paciente humano ou animal, o qual compreende a administração ao referido paciente de uma quantidade antibacterianamente eficaz de um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo e uma quantidade inibidora de  $\beta$ -lactamase de clavulanato de potássio na forma de rosetas; e

clavulanato de potássio na forma de rosetas com a condição de não ser misturado unicamente com ticarcilina de sódio na relação 1:30 em peso, calculado como forma do ácido livre do ácido clavulânico: forma do ácido livre da ticarcilina, na forma de um pó estéril reconstituível num frasco.

Os exemplos seguintes e as figuras acompanhantes ilustram o presente invento.

As figuras 1-5, 8 e 10 mostram microfotografias de várias amostras de clavulanato de potássio na forma de rosetas, como a seguir se explica nos exemplos;

As figuras 6,9 e 11 mostram microfotografias das amostras das figuras 5,8 e 10 após as rosetas terem sido partidas, como a seguir se explica nos Exemplos 2,7 e 8; e

A figura 7 mostra, para fins de comparação, uma microfotografia de uma amostra da forma cristalina convencional de clavulanato de potássio em agulhas individuais grandes, as quais são nalguns casos aleatoriamente formadas em agregados frouxamente ligados, como adicionalmente explicado no Exemplo de Comparação.

Nas figuras 1 a 4, a ampliação das microfotografias é de aproximadamente 100 vezes.

Nas Figuras 5 a 11, 1 divisão da escala indica 15  $\mu$ m.

Nos exemplos e exemplos de comparação as granulometrias dos produtos foram determinados usando um Analisador de Imagem AMS (Analytical Measuring System) Sistema III, usando uma lente Zeiss com plano 6,3.

### Exemplo 1

Juntamos 24 g de clavulanato de potássio a uma mistura de metanol (50 ml), ácido acético glacial (0,37 ml) e água (11 ml) a 18-20°C. O pH da solução é verificado para confirmar se está entre 6,5 e 6,9. Juntamos 2,4 g de carvão vegetal (Norit) à solução.

A solução é agitada durante 20 minutos, e a seguir filtrada sobre adjuvante de filtração num funil de adição de 125 ml. O filtrado foi adicionado a 600 ml de isopropanol/acetona (3:1) a 10-15°C durante 20 minutos. O funil de filtração e o funil de adição foram lavados com 10% de H<sub>2</sub>O/MeOH (25 ml) e a lavagem adicionada à suspensão. A suspensão é agitada durante 1 hora a 10-15°C e a seguir durante uma hora a 0-5°C. O produto é filtrado, lavado com duas porções de acetona (50 ml cada), e seco num forno de vácuo (27-28 polegadas de Hg) com uma purga de ar seco a 25°C durante a noite.

Os dados seguintes sumarizam os resultados obtidos ao efectuar o processo de recristalização anterior sobre um número de amostras de clavulanato de potássio:

Peso:	21,6 g (média)
Ensaio:	82-84% (a partir do ensaio de entrada de 80-84%; ensaio teórico 83,9%)
Rendimento:	89-92%
Teor de Humidade:	0,5%
Forma de cristais:	Rosetas
Massa Volúmica:	0,29-0,46 g/cm <sup>3</sup> .

As figuras acompanhantes 1 a 4 mostram microfotografias (ampliação de 100 vezes) de quatro amostras de clavulanato de potássio recristalizado pelo processo anterior.

### Exemplo 2

Uma amostra adicional de clavulanato de potássio foi recristalizada usando o processo do Exemplo 1. O produto estava da forma de cristal roseta e tinha uma massa volúmica de  $0,53 \text{ g/cm}^3$ .

A Fig. 5 apresenta uma microfotografia do produto.

A dimensão de partículas das duas amostras do material em rosetas resultante foi determinada por análise de imagem.

Uma porção do material em rosetas foi triturado com parafina líquida num almofariz de ágata a fim de partir a estrutura cristalina das rosetas. A Fig. 6 apresenta uma microfotografia do material partido, a partir da qual pode claramente ser visto que as rosetas compreendem cachos irradiantes de agulhas finas.

A dimensão de partículas do material partido foi determinada, e os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela I: Dimensão de partículas do material em rosetas (Exemplo 2)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama		% do volume dentro da gama e superior	
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 1	Amostra 2
160 - 320	0,44	0,48	99,95	99,96
320 - 640	0,85	0,75	99,51	99,48
640 - 1280	1,06	1,07	98,66	98,73
1280 - 2560	1,37	2,64	97,60	97,66
2560 - 5120	8,38	12,00	96,23	95,02
5120 - 10240	36,45	36,01	87,85	83,02
10240 - 20480	45,23	41,13	51,40	47,01
20480 - 40960	6,17	5,88	6,17	5,88
>40960	0,00	0,00	0,00	0,00

11 -18-

Tabela 2: Dimensão de partículas do material em rosetas partido(Exemplo 2)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama	% do volume dentro da gama e superior
10 - 20	5,25	99,96
20 - 40	10,73	94,71
40 - 80	17,21	83,98
80 - 160	19,62	66,77
160 - 320	19,08	47,15
320 - 640	9,44	28,07
640 - 1280	11,44	18,63
1280 - 2560	7,19	7,19
> 2560	0,00	0,00

11

Exemplo 3

Uma amostra adicional de clavulanato de potássio foi recristalizada usando o processo do Exemplo 1. O produto estava na forma cristalino de rosetas e tinha uma massa volúmica de  $0,25 \text{ g/cm}^3$ .

A dimensão de partículas das duas amostras do material em rosetas resultante foi determinada por análise de imagem. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Uma porção do material em rosetas foi triturado com parafina líquida num almofariz a fim de partir a estrutura cristalina das rosetas. A dimensão de partículas do material partido foi determinada e os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 3: Dimensão de partículas do material em rosetas (Exemplo 3)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama		% do volume dentro da gama e superior	
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 1	Amostra 2
	160 - 320	0,66	0,74	99,96
320 - 640	1,54	1,70	99,30	99,25
640 - 1280	2,88	3,50	97,76	97,55
1280 - 2560	5,63	6,25	94,88	94,02
2560 - 5120	9,18	9,63	89,25	87,77
5120 - 10240	19,54	18,09	80,07	78,14
10240 - 20480	27,07	25,40	60,53	60,05
20480 - 40960	29,87	28,74	33,46	34,65
40960 - 81920	3,59	5,91	3,59	5,91
>81920	0,00	0,00	0,00	0,00

Handwritten signature or mark.

Tabela 4: Dimensão de partículas do material em rosetas partido(Exemplo 3)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama	% do volume dentro da gama e superior
10 - 20	0,80	99,96
20 - 40	1,64	99,16
40 - 80	4,12	97,52
80 - 160	8,10	93,40
160 - 320	16,00	85,30
320 - 640	23,00	69,30
640 - 1280	26,02	46,30
1280 - 2560	16,28	20,28
2560 - 5120	4,00	4,00
> 5120	0,00	0,00

Exemplo 4

Juntamos 20 g de clavulanato de t-butilamina a uma mistura de isopropanol (50 ml), água (6 ml), metanol (12 ml), e ácido acético (0,1 ml), a cerca de 20°C e agitamos. O pH da solução é ajustado para pouco abaixo de 7, com ácido acético adicional conforme necessário. Juntamos 1 g de carvão vegetal à solução, a qual é a seguir agitada durante 30 minutos, e a seguir filtramos sobre um adjuvante de filtração, seguido por lavagem com isopropanol (50 ml). O filtrado é adicionado à mistura filtrada de etil-hexanoato de potássio 2N em isopropanol (47 ml), isopropanol (200 ml), e acetona (100 ml), mantida a 8-10°C durante 15-20 minutos. O funil de filtração é lavado com isopropanol (30 ml) e a lavagem é adicionada à suspensão. A suspensão é arrefecida a 0-5°C e agitada durante 1 hora. O produto é filtrado, lavado com duas porções de acetona (50 ml cada), aspirado até ficar seco através de uma folha de borracha, e seco num forno de vácuo (27-28 polegadas de Hg) com uma purga de ar seco a 20°C durante 18 horas.

Os dados seguintes sumarizam os resultados obtidos ao efectuar o processo de recristalização anterior a partir de um número de amostras de clavulanato de t-butilamina:

Peso:	14,7-15,0 g
Ensaio:	82% (média; ensaio teórico 83,9%)
Rendimento:	90-94%
Forma dos cristais:	Rosetas

### Exemplos 5-7

Três amostras adicionais de clavulanato de t-butilamina forma tratadas de acordo com o processo do Exemplo 4 para obtermos clavulanato de potássio na forma de rosetas.

Os resultados das análises dos produtos são sumarizados na Tabela 5. A dimensão de partículas dos produtos foi determinada por análise de imagem e os resultados são apresentados na Tabela 6.

A figura 8 mostra uma microfotografia do processo do Exemplo 7 e a Fig. 9 mostra uma microfotografia de uma porção do material do Exemplo 7, o qual foi partido por trituração com parafina líquida num almofariz de ágata.

Tabela 5: Análise do material em rosetas (Exemplos 5-7)

	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7
Ensaio %	81,84	81,61	81,75
pH	7,4	7,2	7,4
Massa volúmica g/cm <sup>3</sup>	0,75	0,77	0,53
Acetona %	0,24	0,32	0,24
Metanol %	0,11	0,12	0,10
Isopropanol %	0,25	0,32	0,25
Água %	0,30	0,28	0,25
Acido 2-etil-hexa- noico %	0,58	0,59	0,43
Clavam-2-carboxi- lato %	<0,01	<0,01	<0,01
t-butilamina %	<0,05	<0,05	<0,05
Forma física	Rosetas duras compactas com crescimento ligeiro da superfície do cristal. Difícil de fracturar. Fluiu livremente.	Rosetas muito duras compactas com nenhum crescimento visível da superfície do cristal. Muito difícil de fracturar. Fluiu livremente.	Rosetas moles com crescimento visível da superfície do cristal. Fácilmente fracturado. Fluiu livremente.

Tabela 6: Dimensão de partículas do material em rosetas (Exemplos 5-7)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama							% do volume dentro da gama e superior			
	Exemplo 5		Exemplo 6		Exemplo 7		Exemplo 5		Exemplo 6		Exemplo 7
160 - 320	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	99,96	99,95	99,95	99,95	99,95
320 - 640	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	99,95	99,95	99,95	99,95	99,95
640 - 1280	0,03	0,04	0,04	0,01	0,01	0,01	99,94	99,94	99,94	99,94	99,94
1280 - 2560	0,11	0,13	0,13	0,01	0,01	0,01	99,91	99,90	99,90	99,90	99,93
2560 - 5120	1,35	0,84	0,84	0,01	0,01	0,01	99,80	99,77	99,77	99,77	99,92
5120 - 10240	6,56	5,51	5,51	0,09	0,09	0,09	98,45	98,93	98,93	98,93	99,91
10240 - 20480	25,27	22,41	22,41	1,69	1,69	1,69	91,89	93,42	93,42	93,42	99,82
20480 - 40960	37,98	43,91	43,91	17,40	17,40	17,40	66,62	71,01	71,01	71,01	98,13
40960 - 81920	28,64	24,53	24,53	54,54	54,54	54,54	28,64	27,10	27,10	27,10	80,73
81920 - 163840	0,00	2,57	2,57	26,19	26,19	26,19	0,00	2,57	2,57	2,57	26,19
>163840	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

### Exemplo 8

Dissolvemos 1,54 kg de clavulanato de t-butilamina (equivalente a 1,00 kg de ácido livre com 65% de pureza) numa mistura de 5 litros de isopropanol e 0,7 litros de água. Após dissolução completa, a solução é filtrada e a seguir arrefecida a  $8-10^{\circ}\text{C}$ . Juntamos 7,8 litros de isopropanol a 3,52 litros de etil-hexanoato de potássio 2N em isopropanol (cerca de 1,4 equivalentes molares, a totalidade do qual é arrefecido a  $8-10^{\circ}\text{C}$ ). A solução de clavulanato de terc-butilamina arrefecida é a seguir adicionada à solução arrefecida de etil-hexanoato de potássio, e a pasta resultante é agitada durante 2 horas enquanto se arrefece a  $0-5^{\circ}\text{C}$ , e a seguir filtramos. O filtrado é lavado com isopropanol e a seguir com acetona, após o que é seco.

O produto estava na forma de rosetas moles, mostrando crescimento de cristais irradiantes a partir de um núcleo relativamente duro. A Fig. 10 apresenta uma microfotografia do produto.

As rosetas foram facilmente fracturadas, por trituração com parafina líquida num almofariz de ágata, para obtermos uma massa de pequenos cristais, como se mostra na Fig. 11.

O produto fluía livremente, e tinha uma densidade global de  $0,35 \text{ g/cm}^3$ .

A dimensão de partículas do produto foi determinada por análise de imagem e os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Dimensão de partículas do material em rosetas (Exemplo 8)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama	% do volume dentro da gama e superior
160 - 320	0,00	99,95
320 - 640	0,00	99,95
640 - 1280	0,01	99,95
1280 - 2560	0,04	99,94
2560 - 5120	1,90	99,90
5120 - 10240	24,88	98,00
10240 - 20480	58,84	73,12
20480 - 40960	13,69	14,28
40960 - 81920	0,59	0,59
> 81920	0,00	0,00

11

Exemplos de Comparação A e B

Duas amostras da forma cristalina convencional de clavulanato de potássio em grandes agulhas individuais (as quais podem, nalguns casos, ser aleatoriamente formadas em agregados frouxamente ligados) foram submetidas a determinação da dimensão de partículas por análise de imagem. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

A Fig. 7 mostra uma microfotografia da amostra de comparação do Exemplo A.

Tabela 8: Dimensão de partículas do material em forma de agulhas(Comparação)

Gama de dimensões de partículas ( $\mu\text{m}^2$ )	% do volume dentro da gama		% do volume dentro da gama e superior	
	Exemplo A	Exemplo B	Exemplo A	Exemplo B
10 - 20	0,83	1,94	99,97	99,93
20 - 40	2,64	3,41	99,14	97,99
40 - 80	5,73	4,91	96,50	94,58
80 - 160	9,65	8,02	90,77	89,67
160 - 320	14,51	13,40	81,12	81,65
320 - 640	15,98	16,01	66,61	68,25
640 -1280	18,08	18,90	50,63	52,24
1280 -2560	21,48	19,89	32,55	33,34
2560 -5120	2,89	3,51	11,07	13,45
5120 -10240	8,18	9,94	8,18	9,94
>10240	0,00	0,00	0,00	0,00

11

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de clavulanato de potássio cristalino na forma de rosetas cristalinas, caracterizado por se provocar a precipitação do clavulanato de potássio a partir da solução sob condições tais que precipite a forma de roseta.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a adição de uma solução de iões clavulanato a um não solvente do clavulanato de potássio, na presença de iões potássio.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se adicionar uma solução de clavulanato de potássio a um não solvente do clavulanato de potássio.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se adicionar uma solução de clavulanato de terc-butilamina a um não solvente do clavulanato de potássio, na presença de iões de potássio.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por os iões de potássio serem fornecidos por etil-hexanoato de potássio.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por o solvente dos iões clavulanato ser um álcool aquoso.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o álcool aquoso ser metanol aquoso, etanol aquoso, isopropanol aquoso, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais deles.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, caracterizado por o não solvente do clavulanato de potássio ser isopropanol ou uma sua mistura com acetona.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado por compreender a dissolução de clavulanato de t-butilamina num solvente aquoso seleccionado entre isopropanol, metanol, e suas misturas e a adição da solução resultante a uma solução de iões de potássio num solvente seleccionado de entre isopropanol e isopropanol/acetona.

10ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por a precipitação ser efectuada a uma temperatura não excedendo 15°C.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por a precipitação ser efectuada a uma temperatura dentro da gama de 5 a 15°C.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por a precipitação ser efectuada a uma temperatura dentro da gama de 10 a 15°C.

13ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo facto da solução de clavulanato ter um pH dentro da gama de 6,5 a 7,0.

14ª. - Processo para a recristalização de clavulanato de potássio caracterizado por compreender a dissolução de clavulanato de potássio em metanol aquoso, e a mistura da solução resultante com uma mistura de isopropanol e acetona de modo a provocar a precipitação

do clavulanato de potássio.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a precipitação ser efectuada a uma temperatura dentro da gama de 10 a 15<sup>0</sup>C.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a precipitação ser efectuada a uma temperatura dentro da gama de 0 a 10<sup>0</sup>C.

17ª. - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica, caracterizado por se produzir o clavulanato de potássio cristalino na forma de rosetas cristalinas, em mistura ou conjugação com um suporte ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

18ª. - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica, caracterizado por se produzir o clavulanato de potássio cristalino na forma de rosetas cristalinas, em mistura ou conjugação com um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo.

19ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o clavulanato de potássio cristalino ser adicionalmente produzido em mistura ou conjugação com um composto  $\beta$ -lactâmico, antibacterianamente activo.

20ª. - Processo de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado por o composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo ser amoxicilina ou ticarcilina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu ester hidrolizável in vivo.

21ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, caracterizado por a composição farmacéutica estar na forma de pastilhas, cápsulas, grânulos, supositórios, suspensões, ou pós reconstituíveis.

22ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, caracterizado por a composição farmacéutica estar na forma de uma composição injectável ou infusível.

23ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por a composição farmacéutica estar na forma de um pó reconstituível.

24ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23, caracterizado pelo facto do clavulanato de potássio cristalino ter uma massa volúmica dentro da gama de 0,2 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>.

25ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por a referida massa volúmica estar dentro da gama de 0,2 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>.

26ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por a referida massa volúmica estar dentro da gama de 0,2 a 0,5 g/cm<sup>3</sup>.

27ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 26, caracterizado por pelo menos 80% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas excedendo 1280 µm<sup>2</sup>.

28ª. - Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por pelo menos 90% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de

partículas que excede  $1280 \mu\text{m}^2$ .

29ª. - Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por pelo menos 95% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas que excede  $1280 \mu\text{m}^2$ .

30ª. - Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por pelo menos 99% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas que excede  $1280 \mu\text{m}^2$ .

31ª. - Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por pelo menos 65% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas que excede  $5120 \mu\text{m}^2$ .

32ª. - Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por pelo menos 75% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas que excede  $5120 \mu\text{m}^2$ .

33ª. - Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por pelo menos 80% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas que excede  $5120 \mu\text{m}^2$ .

34ª. - Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por pelo menos 90% em volume do clavulanato de potássio cristalino ter uma dimensão de partículas que excede  $5120 \mu\text{m}^2$ .

35ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 34 caracterizado por se preparar um medicamento útil para o tratamento de infecções bacterianas.

36ª. - Processo de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o clavulanato de potássio cristalino se apresentar na forma estéril.

37ª. - Método para o tratamento de uma infecção bacteriana num paciente humano ou animal, caracterizado por compreender a co-administração ao referido paciente de uma quantidade antibacterianamente eficaz de clavulanato de potássio cristalino na forma de rosetas cristalinas e um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo.

38ª. - Método para o tratamento de uma infecção bacteriana num paciente humano ou animal, caracterizado por compreender a administração ao referido paciente de uma quantidade antibacterianamente eficaz de um composto  $\beta$ -lactâmico antibacterianamente activo e uma quantidade inibidora de  $\beta$ -lactamase de clavulanato de potássio cristalino na forma de rosetas.

39ª. - Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por se co-administrar ao referido paciente de 250 a 6000 mg por dia do clavulanato de potássio e do composto  $\beta$ -lactâmico.

40ª. - Método de acordo com a reivindicação 37 ou 39, caracterizado por a proporção, em peso, de clavulanato de potássio: composto  $\beta$ -lactâmico ser de 1:3 a 1:30.

41ª. - Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado por se co-administrar ao referido

paciente de 250 a 6000 mg por dia do composto  $\beta$ -lactâmico e de 25 a 500 mg por dia do clavulanato de potássio.

Lisboa, 27 de Janeiro de 1988



J. FERREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA

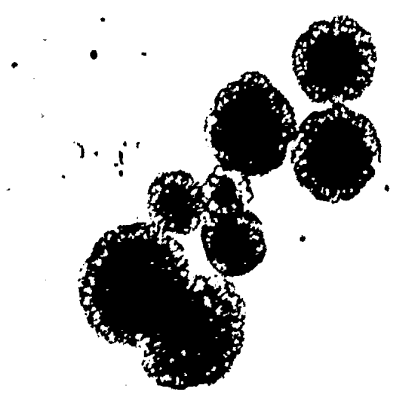


FIG. 2

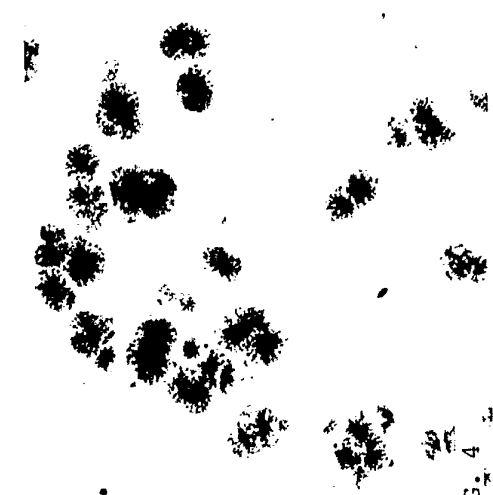


FIG. 4



FIG. 1

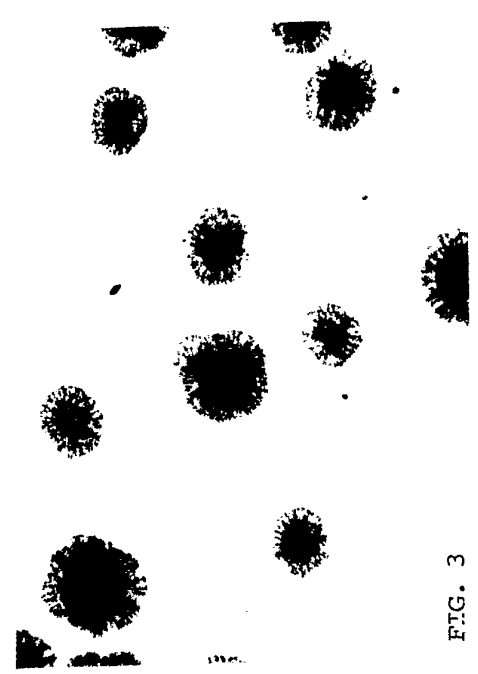


FIG. 3



FOLHA 2  
(5 FOLHAS)

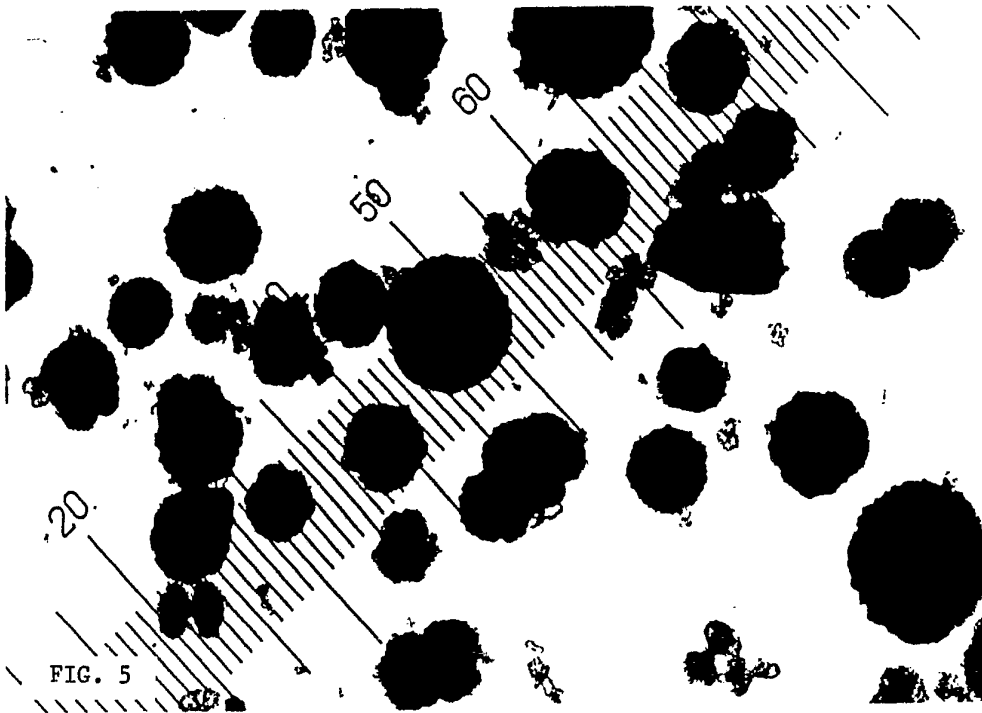


FIG. 5

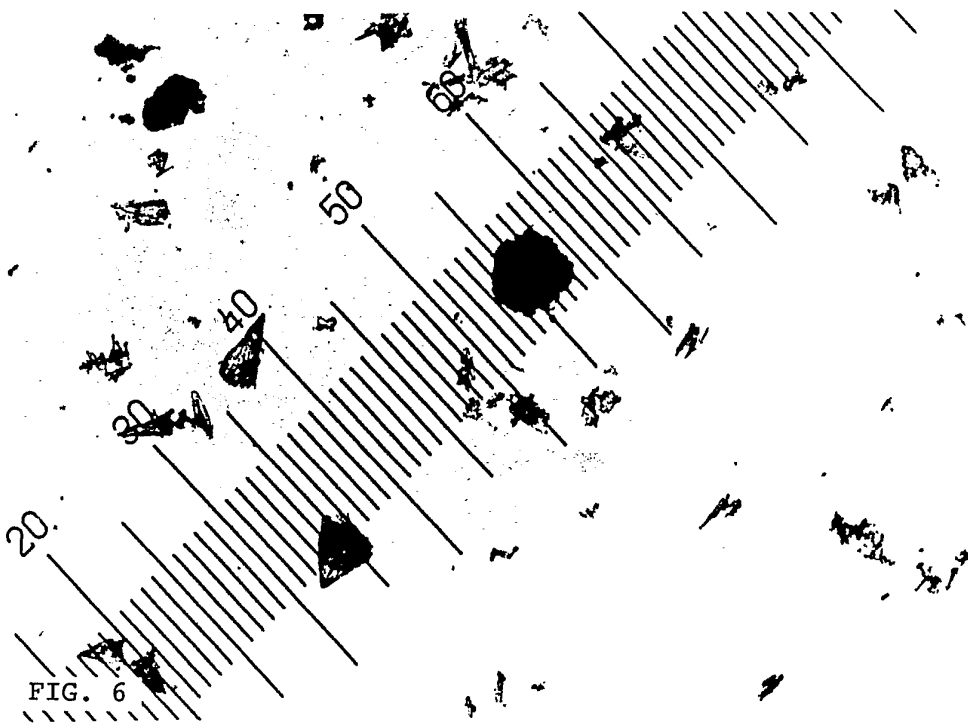


FIG. 6

Handwritten marks resembling the number '11'.

FOLHA 3  
(5 FOLHAS)

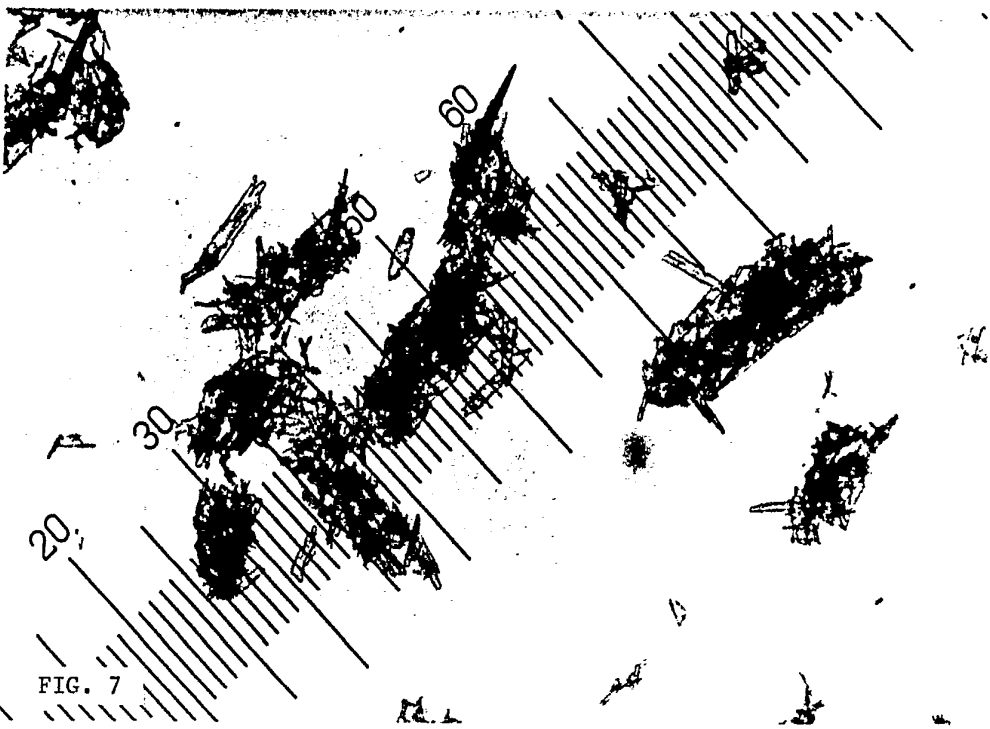


FIG. 7

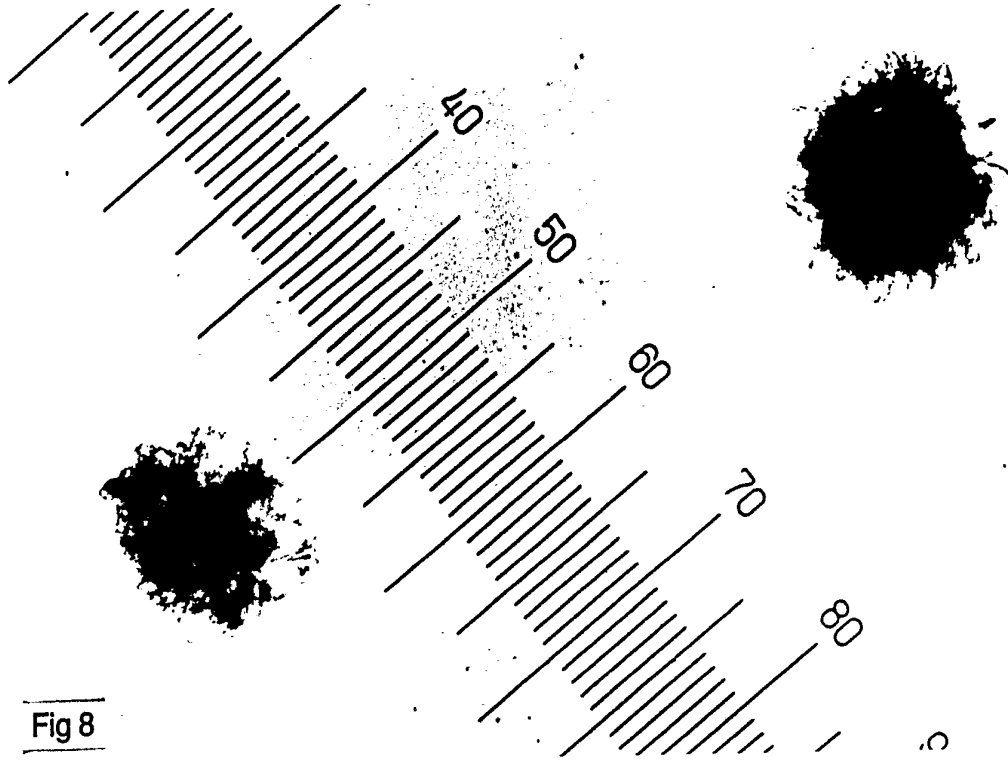


Fig 8

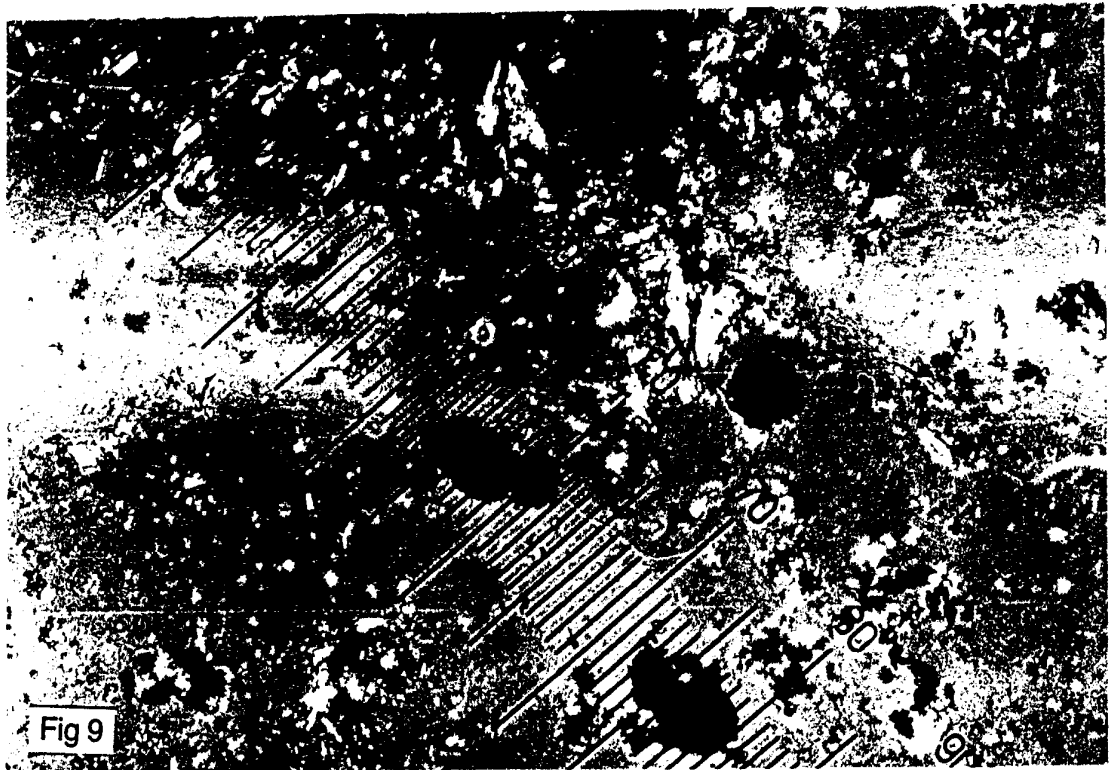


Fig 9

Handwritten signature or mark.



Fig 10

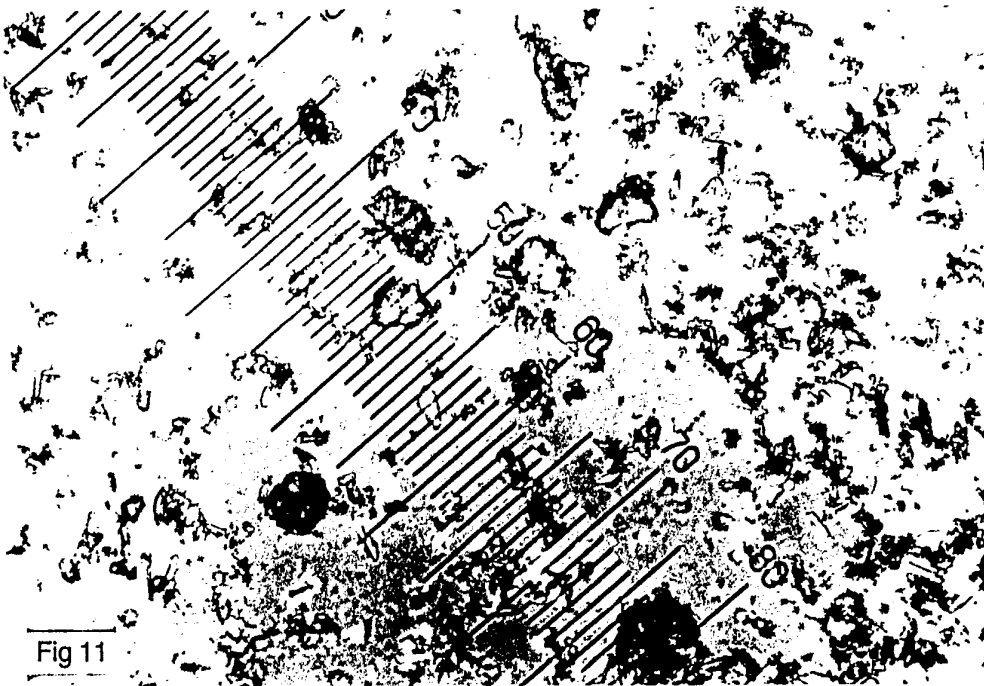


Fig 11