

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



NUMERO DE PUBLICATION : 1000734A3

NUMERO DE DEPOT : 8800098

Classif. Internat. : C07D A61K

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 21 Mars 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 28 Janvier 1988 à 14h20
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : BEECHAM GROUP PLC
Beecham House Great West Road Brentford, MIDDLESEX TW8 9BD (ROYAUME-UNI)

représenté(e)(s) par : PLUCKER Guy, OFFICE KIRKPATRICK, Square de Meeûs, 4
- 1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : CLAVULANATE DE POTASSIUM.

Priorité(s) 29.01.87 US USA 008781 17.07.87 US USA 074944

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 21 Mars 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

Clavulanate de potassium.

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline du clavulanate de potassium présentant des propriétés améliorées.

L'acide clavulanique et ses sels sont décrits dans le brevet anglais 1.508.977 (dont le contenu est incorporé à titre de référence) comme étant des inhibiteurs des β -lactamases capables d'améliorer les effets antibactériens des β -lactames antibiotiques tels que les pénicillines et céphalosporines. Des compositions antibactériennes comprenant du clavulanate de potassium et de l'amoxicilline sont commercialisées sous l'appellation "Augmentin" (marque déposée de la société Beecham Group p.l.c.) et certaines compositions antibactériennes en doses unitaires sèches à usage oral contenant du clavulanate de potassium et de l'amoxicilline sont décrites dans le brevet anglais n° 2.005.538. Des compositions antibactériennes comprenant du clavulanate de potassium et de la ticarcilline sont commercialisées sous l'appellation "Timentin" (marque déposée de la société Beecham Group p.l.c.). Le clavulanate de potassium peut aussi être mis en composition avec d'autres pénicillines et céphalosporines pour augmenter leur efficacité antibactérienne et il peut être mis en composition isolément pour la co-administration distincte avec des pénicillines et céphalosporines.

Le clavulanate de potassium cristallin existe généralement à l'état de cristaux en bâtonnets ou en aiguilles, qui sont généralement de longs cristaux relativement grands, parfois agglomérés en plaquettes et parfois agrégés au hasard en faisceaux peu serrés. Cette forme du clavulanate de potassium peut donner lieu à des difficultés de manipulation du fait que ce produit n'est pas toujours de bonne mobilité, a une faible masse volumique et peut être difficile à tamiser. La Demanderesse a découvert à présent que le

clavulanate de potassium peut exister sous un autre habitus cristallin ayant de meilleures propriétés de manipulation.

La présente invention a donc pour objet le clavulanate de potassium cristallin se présentant sous la forme de rosettes cristallines comprenant chacune de nombreux cristaux en aiguilles rayonnant à partir d'un point de nucléation commun.

La forme en rosettes du clavulanate de potassium cristallin, telle qu'elle est définie ci-dessus, a des caractéristiques de mobilité améliorées en comparaison de celles du clavulanate de potassium ordinaire en forme d'aiguilles. Elle manifeste aussi des caractéristiques de tamisage améliorées, du fait que pour plus de 90% en poids et généralement pour plus de 95% en poids, la matière peut aisément passer à travers un tamis à mailles de 850 μm (numéro 20), tandis que sous la forme habituelle en aiguilles, la matière est généralement impropre pour environ 30% en poids à traverser un tamis à mailles de 850 μm . Par conséquent, la forme en rosettes de la matière offre des avantages considérables pour la manipulation et la mise en composition pharmaceutique.

Suivant un aspect, la présente invention a donc pour objet la forme en rosettes du clavulanate de potassium cristallin sous forme sensiblement pure, c'est-à-dire que cette matière en rosettes ne contient pas plus de 50% en poids, avantageusement pas plus de 25% en poids, de préférence pas plus de 20% en poids, avec davantage de préférence pas plus de 15% en poids, spécialement pas plus de 10% en poids, plus spécialement pas plus de 5% en poids, encore plus spécialement pas plus de 2% en poids et très spécialement pas plus de 1% en poids d'autres formes ou habitus cristallins du clavulanate de potassium, spécialement

de la forme habituelle en aiguilles (tous les pourcentages étant rapportés au poids total de la matière).

Suivant un autre aspect, la présente invention a pour objet la forme en rosettes du clavulanate de potassium cristallin sensiblement non mélangée avec une autre matière, spécialement une autre matière pharmaceutiquement active, notamment en particulier des matières ayant une activité antibactérienne, spécialement des pénicillines, par exemple la ticarcilline. Dans ce contexte, l'expression "sensiblement non mélangé" signifie mélangé avec pas plus de 100% en poids, avantageusement pas plus de 75% en poids, de préférence pas plus de 50% en poids et spécialement pas plus de 25% en poids de ces autres matières, les pourcentages étant rapportés au poids du clavulanate de potassium.

La forme en rosettes du clavulanate de potassium conforme à la présente invention peut avoir une masse volumique apparente de l'intervalle de 0,2 à 0,8 g/cm³ et avantageusement de 0,2 à 0,6 g/cm³, par exemple de 0,2 à 0,5 g/cm³, comme 0,3 à 0,5 g/cm³.

Sous la forme en rosettes conforme à la présente invention, la matière a en général pour au moins 80%, avantageusement pour au moins 90%, de préférence pour au moins 95% et avec davantage de préférence pour au moins 99% en volume une granulométrie excédant 1280 μm^2 , la matière ayant en général pour au moins 65%, avantageusement pour au moins 75%, de préférence pour au moins 80% et avec davantage de préférence pour au moins 90% en volume une granulométrie excédant 5120 μm^2 .

Au contraire de ceci, sous la forme en aiguilles, la matière a en général pour au moins 50% et normalement pour au moins 60% en volume une granulométrie inférieure à 1280 μm^2 , la matière ayant en

général pour au moins 75% et normalement pour au moins 85% en volume une granulométrie inférieure à $5120 \mu\text{m}^2$. La granulométrie de la matière peut être déterminée avantageusement par analyse d'image.

Dans la matière en forme de rosettes conforme à l'invention, les rosettes individuelles consistent, croit-on, en nombreux petits cristaux en aiguilles rayonnant à partir d'un point de nucléation commun: amas rayonnants de cristaux. Ceci apparaît confirmé par le fait que les diffractogrammes de rayons X ne révèlent pas de différence significative de structure cristalline entre la matière en rosettes et la matière ordinaire en forme d'aiguilles.

Les aiguilles individuelles des rosettes peuvent être extrêmement petites et fines et peuvent ne pas être distinguables au microscope, même au grossissement de 100 fois: les rosettes peuvent apparaître simplement comme de petites roses ou sphères avec pas ou peu de croissance cristalline en surface visible. Dans d'autres cas, une faible quantité de croissance cristalline aciculaire peut être visible au microscope à la circonférence des rosettes, et dans certains cas la rosette apparaît sous la forme d'un noyau dur portant un grand nombre de petites aiguilles rayonnantes visibles. Toutefois, dans tous les cas, la forme en rosettes de la matière est clairement discernable au microscope et se distingue nettement de la matière ordinaire en forme d'aiguilles qui, au grossissement de 100 fois, apparaît clairement comme telle, par exemple en longues aiguilles minces disposées au hasard.

Par conséquent, l'habitus cristallin particulier d'un échantillon donné quelconque de clavulanate de potassium peut être identifié simplement par examen microscopique, par exemple au grossissement de 100 fois.

Dans les rosettes, les cristaux en aiguilles

individuels peuvent rayonner à partir du point de nucléation commun dans un seul plan ou dans plusieurs plans. De même, ils peuvent rayonner dans certaines directions uniquement ou dans toutes les directions. Ainsi, les aiguilles individuelles peuvent rayonner à partir du point de nucléation central pour former, par exemple, un cercle complet ou partiel ou une sphère complète ou partielle. Deux ou plusieurs rosettes individuelles peuvent évidemment s'agglomérer ensemble.

Dans de nombreux cas, en particulier lorsque la surface de la rosette porte une croissance superficielle visible au microscope, les rosettes peuvent être fragmentées (par exemple par trituration avec de la paraffine liquide au moyen d'un pilon et d'un mortier d'agate) au moins partiellement en les fins cristaux en aiguilles individuels constitutifs. Dans de tels cas, il est apparent, tant par microscope que par détermination de la granulométrie, que les aiguilles constitutives sont beaucoup plus petites et plus fines que les aiguilles de la matière ordinaire en forme d'aiguilles. Par exemple, dans les cas où il est possible de fragmenter sensiblement les rosettes, la matière fragmentée a en général pour au moins 75% en volume une granulométrie inférieure à $1280 \mu\text{m}^2$, la matière ayant en général pour au moins 95% une granulométrie inférieure à $5120 \mu\text{m}^2$.

Dans certains cas, en particulier lorsque les rosettes apparaissent au microscope simplement comme étant de petites "roses" ou sphères sans croissance superficielle visible, les rosettes peuvent être trop dures et compactes pour être fragmentées de la manière décrite ci-dessus. Néanmoins, les diffractogrammes de rayons X montrent encore que la forme cristalline fondamentale est essentiellement aciculaire et il reste apparent de l'examen microscopique que l'ha-

bitus cristallin est fondamentalement différent de celui de la matière ordinaire en forme d'aiguilles.

Il a été découvert que la forme précise des rosettes - c'est-à-dire, par exemple, qu'il y ait ou non une croissance cristalline superficielle visible, que les rosettes soient dures ou tendres, qu'elles soient compactes ou plus ouvertes, qu'elles soient largement complètes ou bien partielles et qu'elles soient agglomérées - dépend, entre autres, du procédé précis appliqué pour leur préparation. Toutefois, dans tous les cas, il ressort clairement de l'examen microscopique et aussi de la détermination de la granulométrie, que la matière se trouve sous forme de rosettes.

La présente invention a aussi pour objet un procédé pour préparer le clavulanate de potassium cristallin en forme de rosettes, suivant lequel on fait cristalliser le clavulanate de potassium à partir d'une solution dans des conditions telles que la forme en rosettes précipite.

En particulier, le clavulanate de potassium cristallin en forme de rosettes peut être préparé par addition d'une solution d'ions clavulanate à un non-solvant pour le clavulanate de potassium, en présence d'ions potassium, avantageusement à une température n'excédant pas 15°C.

Les ions clavulanate peuvent être apportés avantageusement sous la forme de clavulanate de potassium, auquel cas celui-ci sera aussi la source des ions potassium. Dans ce cas, le procédé est une cristallisation ou une recristallisation.

La forme du clavulanate de potassium servant de matière première pour la cristallisation ou recristallisation n'est pas critique et cette matière peut être, par exemple, la matière cristalline en forme

d'aiguilles, la matière cristalline en forme de rosettes ou la matière amorphe. Il est avantageux qu'elle soit de haute pureté.

Les ions clavulanate peuvent en variante être apportés sous la forme d'un autre clavulanate salin, par exemple le clavulanate de t-butylamine. Dans ce cas, les ions potassium doivent être apportés par une autre source et peuvent être introduits dans la solution de clavulanate ou, avec avantage, dans le diluant de précipitation (c'est-à-dire le non-solvant pour le clavulanate de potassium). Les ions potassium peuvent, par exemple, être apportés avantageusement sous la forme d'éthylhexanoate de potassium.

Les ions potassium doivent évidemment être présents en une quantité au moins équivalente par rapport aux ions clavulanate. Ce critère est évidemment satisfait lorsque les ions potassium sont apportés par le clavulanate de potassium. Lors de l'utilisation d'un autre clavulanate salin avec une source distincte d'ions potassium, les ions potassium sont de préférence présents en excès, par exemple jusqu'à 1,5 équivalent, par rapport aux ions clavulanate.

Il a été découvert que pour obtenir fiablement la forme en rosettes, la précipitation doit être effectuée par précipitation dite "inverse" ou "à rebours", c'est-à-dire que la solution de clavulanate est ajoutée au diluant de précipitation, au contraire de la précipitation "normale" pour laquelle le diluant de précipitation est ajouté à la solution de la substance qui doit cristalliser.

Le solvant utilisé pour la dissolution des ions clavulanate peut être tout solvant convenable dans lequel le clavulanate salin particulier est soluble et qui est compatible avec le diluant de précipitation choisi. Des solvants appropriés sont spé-

cialement les alcools aqueux, de préférence un alcanol aqueux et plus avantageusement un (C₁₋₆)alcanol aqueux, par exemple le méthanol aqueux, l'éthanol aqueux ou l'isopropanol aqueux, de même que les mélanges de deux ou plusieurs d'entre eux, comme le méthanol/isopropanol aqueux. La concentration en eau de l'alcool aqueux est avantageusement de 5 à 25% en volume.

Le diluant utilisé pour la précipitation du clavulanate de potassium peut être tout non-solvant approprié pour le clavulanate de potassium qui est compatible avec le solvant de dissolution choisi. Avantageusement, le diluant de précipitation est l'isopropanol ou un mélange d'isopropanol et d'acétone (jusqu'à 10 : 90 en volume).

Des combinaisons appropriées de solvant et de diluant de précipitation peuvent être déterminées aisément par des expériences simples, si la chose est nécessaire.

Un procédé qui s'est révélé particulièrement approprié est de dissoudre le clavulanate de potassium dans le méthanol aqueux (utilement du méthanol à 75 à 95% et de préférence du méthanol à environ 80%), puis d'amorcer la précipitation par addition de la solution résultante à un mélange d'isopropanol et d'acétone (utilement environ 3 volumes d'isopropanol pour 1 volume d'acétone), suivant la technique de précipitation inverse. Suivant une forme de réalisation de ce procédé, la précipitation peut être exécutée à une température de l'intervalle de 0 à 10°C et suivant une autre forme de réalisation de ce procédé, la précipitation peut être exécutée à une température de l'intervalle de 10 à 15°C.

Un autre procédé met en jeu la recristallisation du clavulanate de potassium par dissolution dans de l'éthanol aqueux, suivie de la précipitation

inverse dans l'isopropanol/acétone (de préférence environ 3:1).

Il est possible aussi d'obtenir la forme en rosettes de la matière par dissolution du clavulanate de potassium dans l'isopropanol aqueux (de préférence l'isopropanol à environ 80-85%) suivie de la précipitation inverse dans l'isopropanol ou avec l'isopropanol/acétone (de préférence environ 3:1).

Un autre procédé particulièrement approprié pour obtenir la forme en rosettes désirée de la matière est de dissoudre du clavulanate de t-butylamine dans un solvant aqueux choisi parmi l'isopropanol, le méthanol et leurs mélanges (utilement jusqu'à 25% en volume d'eau dans chaque cas), puis d'ajouter la solution résultante à une solution d'ions potassium (utilement à l'état d'éthylhexanoate de potassium) dans un solvant choisi entre l'isopropanol et l'isopropanol/acétone (jusqu'à 90% en volume d'acétone), de façon à provoquer la précipitation du clavulanate de potassium sous la forme de rosettes cristallines.

Dans une forme de réalisation de ce procédé, du clavulanate de t-butylamine est dissous dans le méthanol aqueux ou dans le méthanol/isopropanol aqueux (5 à 25% en volume d'eau dans chaque cas), puis la solution résultante de clavulanate est ajoutée à une solution d'éthylhexanoate de potassium dans l'isopropanol ou dans l'isopropanol/acétone (jusqu'à 90% en volume d'acétone).

Dans une seconde forme de réalisation de ce procédé, une solution de clavulanate de t-butylamine dans l'isopropanol aqueux (2 à 10% et de préférence environ 5% en volume d'eau) est préparée et la solution de clavulanate résultante est ajoutée à une solution d'éthylhexanoate de potassium dans l'isopropanol.

Dans tous les cas, le pH de la solution de clavulanate est avantageusement d'environ 6,5 à 7,0, de préférence un peu inférieur à 7,0 et avantageusement de 6,5 à 6,9. Si nécessaire, le pH peut être ajusté convenablement par addition, par exemple, d'acide acétique.

Il peut être avantageux aussi de traiter la solution de clavulanate avec du charbon décolorant et de filtrer ensuite avant la précipitation.

La précipitation est exécutée avantageusement à une température n'excédant pas 15°C, avantageusement de 0 à 15°C et plus avantageusement de 5 à 15°C, mais de préférence de 8 à 15°C et spécialement de 10 à 15°C. Il a été découvert que l'utilisation d'une telle température est avantageuse pour donner de façon reproductible la forme en rosettes souhaitée du produit.

La matière en forme de rosettes conforme à la présente invention peut être séchée, manipulée et mise en composition d'une manière classique pour le clavulanate de potassium, mais avec les avantages particuliers envisagés ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique comprenant du clavulanate de potassium en forme de rosettes tel que défini ici en mélange ou en association avec un excipient ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique comprenant du clavulanate de potassium en forme de rosettes tel que défini ici en mélange ou en association avec un β -lactame ayant une activité antibactérienne, spécialement une pénicilline ou céphalosporine.

Une composition pharmaceutique conforme à la présente invention peut être conçue pour l'usage oral ou parentéral et peut être administrée pour le

traitement d'infections bactériennes chez les mammi-
fères, notamment l'être humain.

Une composition conforme à l'invention peut,
par exemple, être présentée sous forme de comprimés,
de gélules, de granules, de suppositoires, de suspen-
sions ou de poudres pour reconstitution (en vue de
la dissolution ultérieure pour former des solutions
pour l'injection ou la perfusion).

Les compositions pour l'injection ou la per-
fusion, par exemple les poudres pour reconstitution,
d'acide clavulanique et de ses sels sont particulière-
ment importantes parce qu'elles permettent d'établir
des taux tissulaires élevés du composé après adminis-
tration par injection ou perfusion. Ainsi, une compo-
sition préférée suivant un aspect de l'invention com-
prend du clavulanate de potassium en forme de rosettes
sous forme stérile, facultativement en mélange ou en
association avec un β -lactame ayant une activité anti-
bactérienne sous forme stérile. Ces compositions
peuvent, par exemple, être conservées dans des fioles
stériles jusqu'à leur utilisation. Conformément à la
pratique traditionnelle, ces poudres pour reconstitu-
tion peuvent être dissoutes dans un liquide stérile
apyrogène tel que l'eau pour injections, pharmacopée
britannique.

Les compositions conformes à l'invention,
qu'elles soient destinées à l'usage oral ou parentéral,
peuvent être présentées en formes dosées unitaires.
Par exemple une dose unitaire d'une poudre pour recon-
stitution peut être contenue dans une fiole stérile
en vue de sa dissolution ultérieure pour donner une
dose injectable unique.

Les pénicillines préférées à utiliser en
mélange ou en association avec le clavulanate de potas-
sium en forme de rosettes conforme à la présente inven-

tion sont notamment la ticarcilline et l'amoxicilline, outre les sels pharmaceutiquement acceptables et les esters hydrolysables in vivo de celles-ci.

D'autres détails relatifs à la présentation du clavulanate de potassium en compositions pharmaceutiques, de même que des détails relatifs aux doses et des détails relatifs à d'autres β -lactames ayant une activité antibactérienne pour l'utilisation conjointe avec le clavulanate de potassium sont donnés dans le brevet anglais 1.508.977 et ces détails sont applicables aussi à la forme en rosettes de la matière conforme à la présente invention.

Suivant d'autres aspects, la présente invention a pour objet :

l'utilisation du clavulanate de potassium en forme de rosettes pour le traitement d'infections bactériennes;

l'utilisation du clavulanate de potassium en forme de rosettes en mélange ou en association avec un β -lactame ayant une activité antibactérienne pour le traitement d'infections bactériennes;

l'utilisation du clavulanate de potassium en forme de rosettes pour la préparation d'un médicament se prêtant au traitement d'infections bactériennes, le médicament étant de préférence propre à l'administration par injection ou perfusion;

un procédé de traitement d'une infection bactérienne chez un être humain ou un animal, qui comprend la co-administration à celui-ci d'une quantité antibactérienne efficace de clavulanate de potassium en forme de rosettes et d'un β -lactame ayant une activité antibactérienne;

un procédé de traitement d'une infection bactérienne chez un être humain ou un animal, qui comprend l'administration à celui-ci d'une quantité anti-

bactérienne efficace d'un β -lactame ayant une activité antibactérienne et d'une quantité de clavulanate de potassium en forme de rosettes inhibitrice de la β -lactamase, et

le clavulanate de potassium en forme de rosettes avec la restriction qu'il ne se trouve pas en mélange uniquement avec de la ticarcilline sodique dans un rapport de 1:30 en poids, à calculer en acide clavulanique libre:acide libre de ticarcilline, sous forme d'une poudre stérile pour reconstitution dans une fiole.

Les exemples ci-après et les figures en annexe illustrent la présente invention.

Fig. 1 - 5, 8 et 10 sont des photomicrographies de différents échantillons de clavulanate de potassium en forme de rosettes, comme expliqué plus en détail dans les exemples;

Fig. 6, 9 et 11 sont des photomicrographies des échantillons des Fig. 5, 8 et 10 après fragmentation des rosettes, comme expliqué plus en détail dans les exemples 2, 7 et 8, et

Fig. 7 montre, pour les besoins de la comparaison, en photomicrographie un échantillon de la forme cristalline classique du clavulanate de potassium en grandes aiguilles individuelles qui sont dans certains cas assemblées au hasard en agrégats faiblement liés, comme expliqué plus en détail dans l'exemple de comparaison.

Dans les Fig. 1 à 4, le grossissement des photomicrographies est d'environ 100 fois.

Dans les Fig. 5 à 11, une division d'échelle correspond à 15 μ m.

Dans les exemples et exemples de comparaison, les granulométries des produits sont déterminées au moyen d'un analyseur d'image système III AMS (Analy-

tical Measuring Systems) au moyen d'une optique Zeiss avec Plan 6.3.

EXEMPLE 1

On ajoute 24 g de clavulanate de potassium à un mélange de méthanol (50 ml), d'acide acétique glacial (0,37 ml) et d'eau (11 ml) à 18-20°C et on agite pendant 10 minutes à 18-20°C. On vérifie le pH de la solution pour confirmer qu'il est de 6,5-6,9. On ajoute à la solution 2,4 g de charbon (Norit). On agite la solution pendant 20 minutes, puis on la filtre sur un auxiliaire de filtration dans une ampoule à robinet de 125 ml. On ajoute le filtrat à 600 ml d'isopropanol/acétone (3:1) à 10-15°C en 20 minutes. On lave l'entonnoir du filtre et l'ampoule à robinet avec 10% H₂O/MeOH (25 ml) et on ajoute la liqueur de lavage à la suspension. On agite la suspension pendant 1 heure à 10-15°C, puis pendant 1 heure à 0-5°C. On filtre le produit, on le lave avec deux fractions d'acétone (chacune de 50 ml) et on le sèche à l'étuve à vide (27-28 pouces, soit 68,6-71,1 cm Hg) dans un flux d'air à 25°C jusqu'au lendemain.

Les données ci-après résument les résultats obtenus en exécutant le procédé de recristallisation ci-dessus sur un certain nombre d'échantillons de clavulanate de potassium.

Poids	21,6 g (moyenne)
Titre	82-84% (à partir d'un titre initial de 80-84%; titre théorique 83,9%)
Production	89-92%
Teneur en humidité	0,5%
Forme cristalline	rosettes
Masse volumique apparente	0,29-0,46 g/cm ³

Les Fig. 1 à 4 en annexe sont des photomicro-

graphies (au grossissement de 100 fois) de quatre échantillons de clavulanate de potassium recristallisé par le procédé ci-dessus.

EXEMPLE 2

On recristallise un autre échantillon de clavulanate de potassium suivant le mode opératoire de l'exemple 1. Le produit est en forme de rosettes cristallines et a une masse volumique apparente de $0,53 \text{ g/cm}^3$. La Fig. 5 est une photomicrographie du produit.

On détermine par analyse d'image la granulométrie de deux échantillons du produit en rosettes résultant. Les résultats sont donnés au tableau 1.

On triture une fraction du produit en rosettes avec de la paraffine liquide au moyen d'un pilon et d'un mortier en agate pour fragmenter la structure cristalline des rosettes. La Fig. 6 est une photomicrographie de la matière fragmentée, sur laquelle on peut observer clairement que les rosettes comprennent des amas de fines aiguilles rayonnantes.

On détermine la granulométrie de la matière fragmentée et les résultats sont donnés au tableau 2.

TABLEAU 1
Granulométrie de la matière en rosettes (exemple 2)

Intervalle granulométrique (μm^2)	Volume % dans l'intervalle		Volume % dans l'intervalle et au-dessus	
	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 1	Echantillon 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

TABLEAU 2
Granulométrie de la matière en rosettes fragmentée
(exemple 2)

Intervalle granulométrique (μm^2)	Volume % dans l'intervalle	Volume % dans l'intervalle et au-dessus
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

EXEMPLE 3

On recristallise un autre échantillon de clavulanate de potassium suivant le mode opératoire de l'exemple 1. Le produit a la forme de rosettes cristallines et a une masse volumique apparente de $0,25 \text{ g/cm}^3$.

On détermine par analyse d'image la granulométrie de deux échantillons de la matière en rosettes résultante. Les résultats sont donnés au tableau 3.

On triture une fraction de la matière en rosettes avec de la paraffine liquide au moyen d'un pilon et d'un mortier en agate pour fragmenter la structure cristalline des rosettes. On détermine la granulométrie de la matière fragmentée et les résultats sont donnés au tableau 4.

TABLEAU 3
Granulométrie de la matière en rosettes (exemple 3)

Intervalle granulométrique (μm^2)	Volume % dans l'intervalle		Volume % dans l'intervalle et au-dessus	
	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 1	Echantillon 2
160- 320	0,66	0,74	99,96	99,99
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

TABLEAU 4
Granulométrie de la matière en rosettes fragmentée
(exemple 3)

Intervalle granulométrique (μm^2)	Volume % dans l'intervalle	Volume % dans l'intervalle et au-dessus
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

EXEMPLE 4

On ajoute 20 g de clavulanate de t-butylamine à un mélange d'isopropanol (50 ml), d'eau (6 ml), de méthanol (12 ml) et d'acide acétique (0,1 ml) à environ 20°C et on agite. On ajuste le pH de la solution juste au-dessous de 7 au moyen d'un supplément d'acide acétique si nécessaire. On ajoute 1 g de charbon à la solution qu'on agite alors pendant 30 minutes et qu'on filtre ensuite sur un auxiliaire de filtration, qu'on lave ensuite à l'isopropanol (50 ml). On ajoute le filtrat à un mélange filtré d'éthylhexanoate de potassium 2N dans l'isopropanol (47 ml), d'isopropanol (200 ml) et d'acétone (100 ml) qu'on maintient à 8-10°C, en 15-20 minutes. On lave l'entonnoir du filtre à l'isopropanol (30 ml) et on ajoute la liqueur de lavage à la suspension. On refroidit la suspension à 0-5°C et on l'agite pendant 1 heure. On filtre le produit, on le lave avec deux fractions d'acétone (chacune de 50 ml), on l'essore par dépression à travers une feuille de caoutchouc et on le sèche à l'étuve à vide (27-28 pouces, soit 68,6 - 71,1 cm Hg) dans un flux d'air sec à 20°C pendant 18 heures.

Les données ci-après résument les résultats obtenus en exécutant le procédé de cristallisation ci-dessus sur un certain nombre d'échantillons de clavulanate de t-butylamine.

Poids	14,7-15,0 g
Titre	82% (moyenne; titre théorique 83,9%)
Production	90-94%
Forme cristalline	rosettes

EXEMPLES 5-7

On traite trois autres échantillons de clavulanate de t-butylamine suivant le mode opératoire de l'exemple 4 pour obtenir du clavulanate de potassium

en forme de rosettes.

Les résultats d'analyse des produits sont résumés au tableau 5. On détermine la granulométrie des produits par analyse d'image et les résultats sont donnés au tableau 6.

Fig. 8 est une photomicrographie du produit de l'exemple 7 et Fig. 9 est une photomicrographie d'une fraction du produit de l'exemple 7 qui a été fragmenté par trituration avec de la paraffine liquide au moyen d'un pilon et d'un mortier en agate.

TABLEAU 5
Analyse de la matière en rosettes (exemples 5-7)

	Exemple 5	Exemple 6	Exemple 7
Titre %	81,84	81,61	81,75
pH	7,4	7,2	7,4
Masse vol. apparente, g/cm ³	0,75	0,77	0,53
Acétone %	0,24	0,32	0,24
Méthanol %	0,11	0,12	0,10
Isopropanol %	0,25	0,32	0,25
Eau %	0,30	0,28	0,25
Acide 2-éthyl-hexanoïque %	0,58	0,59	0,43
Clavam-2-carboxylate %	<0,01	<0,01	<0,01
t-Butylamine %	<0,05	<0,05	<0,05
Forme physique	Rosettes dures et compactes avec faible croissance cristalline superficielle. Difficiles à fragmenter. S'écoulent librement	Rosettes très dures et compactes sans croissance cristalline superficielle visible. Très difficiles à fragmenter. S'écoulent librement	Rosettes tendres avec croissance cristalline superficielle visible. Facilement fragmentées. S'écoulent librement

EXEMPLE 8

On dissout 1,54 kg de clavulanate de t-butylamine (l'équivalent de 1,00 kg d'acide libre d'une pureté de 65%) dans un mélange de 5 litres d'isopropanol et de 0,7 litre d'eau. Après dissolution complète, on filtre la solution et on la refroidit ensuite à 8-10°C. On ajoute 7,8 litres d'isopropanol à 3,52 litres d'éthylhexanoate de potassium 2N dans l'isopropanol (environ 1,4 équivalent molaire), tous refroidis à 8-10°C. On ajoute ensuite la solution refroidie de clavulanate de t-butylamine à la solution refroidie d'éthylhexanoate de potassium et on agite la dispersion résultante pendant 2 heures tandis qu'on la refroidit à 0-5°C, puis on la filtre. On lave les solides à l'isopropanol et ensuite à l'acétone, après quoi on les sèche.

Le produit se présente sous la forme de rosettes tendres présentant une croissance cristalline rayonnant à partir d'un noyau relativement dur. La Fig. 10 est une photomicrographie du produit.

Les rosettes sont faciles à fragmenter par trituration dans de la paraffine liquide à l'aide d'un mortier et d'un pilon en agate pour donner une masse de petits cristaux, que représente la Fig. 11.

Le produit s'écoule librement et a une masse volumique apparente de 0,35 g/cm³.

On détermine la granulométrie du produit par analyse d'image et les résultats sont donnés au tableau 7.

TABEAU 7
Granulométrie de la matière en rosettes (exemple 8)

Intervalle granulométrique (μm^2)	Volume % dans l'intervalle	Volume % dans l'intervalle et au-dessus
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

EXEMPLES DE COMPARAISON A ET B

On soumet à la détermination de la granulométrie par analyse d'image deux échantillons de la forme cristalline habituelle du clavulanate de potassium en grandes aiguilles individuelles (qui peuvent, dans certains cas, être assemblées au hasard en agrégats faiblement liés). Les résultats sont donnés au tableau 8.

La Fig. 7 est une photomicrographie de l'échantillon de l'exemple de comparaison A.

TABLEAU 8
Granulométrie de la matière en forme d'aiguilles (comparaison)

Intervalle granulométrique (μm^2)	Volume % dans l'intervalle		Volume % dans l'intervalle et au-dessus	
	Exemple A	Exemple B	Exemple A	Exemple 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

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Clavulanate de potassium cristallin, caractérisé en ce qu'il se trouve sous la forme de rosettes cristallines comprenant chacune de nombreux cristaux en aiguilles rayonnant à partir d'un point de nucléation commun, à l'exclusion de ce clavulanate de potassium cristallin lorsqu'il est en mélange uniquement avec de la ticarcilline sodique dans un rapport de 1:30, à calculer en acide clavulanique libre:acide libre de ticarcilline, sous la forme d'une poudre stérile pour reconstitution dans une fiole.

2 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il a une masse volumique apparente dans l'intervalle de 0,2 à 0,8 g/cm³.

3 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il a une masse volumique apparente dans l'intervalle de 0,2 à 0,6 g/cm³.

4 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il a une masse volumique apparente dans l'intervalle de 0,2 à 0,5 g/cm³.

5 - Clavulanate de potassium suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 80% en volume une granulométrie excédant 1280 μm^2 .

6 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 90% en volume une granulométrie excédant 1280 μm^2 .

7 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 6, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 95% en volume une granulométrie excédant 1280 μm^2 .

8 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 7, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 99% en volume une granulométrie excédant $1280 \mu\text{m}^2$.

9 - Clavulanate de potassium cristallin suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 65% en volume une granulométrie excédant $5120 \mu\text{m}^2$.

10 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 9, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 75% en volume une granulométrie excédant $5120 \mu\text{m}^2$.

11 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 10, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 80% en volume une granulométrie excédant $5120 \mu\text{m}^2$.

12 - Clavulanate de potassium cristallin suivant la revendication 11, caractérisé en ce que la matière a pour au moins 90% en volume une granulométrie excédant $5120 \mu\text{m}^2$.

13 - Procédé de préparation de clavulanate de potassium cristallin sous la forme de rosettes cristallines, caractérisé en ce qu'on fait cristalliser le clavulanate de potassium à partir d'une solution dans des conditions telles que la forme en rosettes précipite.

14 - Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on ajoute une solution d'ions clavulanate à un non-solvant pour le clavulanate de potassium, en présence d'ions potassium.

15 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 13 et 14, caractérisé en ce qu'on ajoute une solution de clavulanate de potassium à un non-solvant pour le clavulanate de potassium.

16 - Procédé suivant la revendication 14,

caractérisé en ce qu'on ajoute une solution de clavulanate de t-butylamine à un non-solvant pour le clavulanate de potassium, en présence d'ions potassium.

17 - Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que les ions potassium sont apportés par l'éthylhexanoate de potassium.

18 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisé en ce que le solvant pour les ions clavulanate est un alcool aqueux.

19 - Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que l'alcool aqueux est choisi dans la classe formée par le méthanol aqueux, l'éthanol aqueux, l'isopropanol aqueux et leurs mélanges.

20 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 13 à 19, caractérisé en ce que le non-solvant pour le clavulanate de potassium est l'isopropanol.

21 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 13 à 19, caractérisé en ce que le non-solvant pour le clavulanate de potassium est un mélange d'isopropanol et d'acétone.

22 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 16 et 17, caractérisé en ce qu'on dissout du clavulanate de t-butylamine dans un solvant aqueux choisi parmi l'isopropanol, le méthanol et leurs mélanges et on ajoute la solution résultante à une solution d'ions potassium dans un solvant choisi parmi l'isopropanol et l'isopropanol/acétone.

23 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 13 à 22, caractérisé en ce que la précipitation est exécutée à une température n'excédant pas 15°C.

24 - Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que la précipitation est exécutée à une température dans l'intervalle de 5 à 15°C.

25 - Procédé suivant la revendication 24, caractérisé en ce que la précipitation est exécutée à une température dans l'intervalle de 10 à 15°C.

26 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 25, caractérisé en ce que la solution de clavulanate a un pH dans l'intervalle de 6,5 à 7.

27 - Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on dissout du clavulanate de potassium dans du méthanol aqueux et on mélange la solution résultante avec un mélange d'isopropanol et d'acétone de façon à faire précipiter le clavulanate de potassium.

28 - Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la précipitation est exécutée à une température dans l'intervalle de 10 à 15°C.

29 - Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la précipitation est exécutée à une température dans l'intervalle de 0 à 10°C.

30 - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend du clavulanate de potassium sous forme de rosettes cristallines en mélange ou en association avec un excipient ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

31 - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend du clavulanate de potassium cristallin sous la forme de rosettes cristallines en mélange ou en association avec un β -lactame ayant une activité antibactérienne, à l'exclusion d'une telle composition pharmaceutique consistant en clavulanate de potassium cristallin sous la forme de rosettes cristallines en mélange uniquement avec de la ticarcilline sodique dans un rapport de 1:30, à calculer en acide clavulanique libre:acide libre de ticarcilline, sous la forme d'une poudre stérile pour reconstitution dans une fiole.

32 - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend du clavulanate de potassium cristallin sous la forme de rosettes cristallines, sous forme stérile, à l'exclusion d'une telle composition pharmaceutique consistant en clavulanate de potassium cristallin sous la forme de rosettes cristallines en mélange uniquement avec de la ticarcilline sodique dans un rapport de 1:30, à calculer en acide clavulanique libre:acide libre de ticarcilline, sous la forme d'une poudre stérile pour reconstitution dans une fiole.

33 - Composition pharmaceutique suivant la revendication 32, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un β -lactame à activité antibiotique sous forme stérile.

34 - Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 31 à 33, caractérisée en ce que le composé à activité antibactérienne est choisi dans la classe formée par l'amoxicilline, la ticarcilline, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs esters hydrolysables in vivo.

35 - Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 30 à 34, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme choisie dans la classe formée par les comprimés, les gélules, les granules, les suppositoires, les suspensions et les poudres pour reconstitution.

36 - Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 30 à 34, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme choisie dans la classe formée par les compositions pour injection, les compositions pour perfusion et les poudres pour reconstitution.

37 - Utilisation du clavulanate de potassium cristallin sous la forme de rosettes cristallines pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'in-

fections bactériennes.

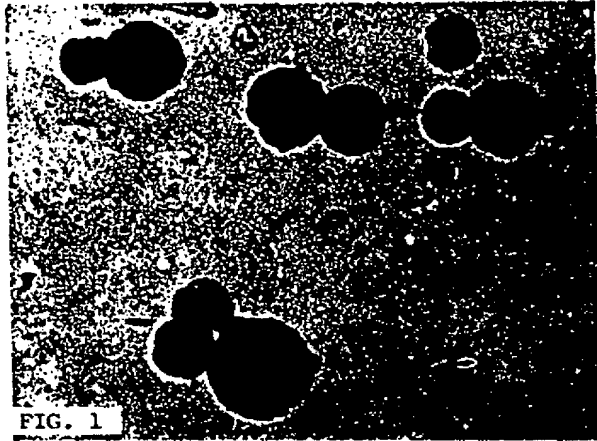


FIG. 1

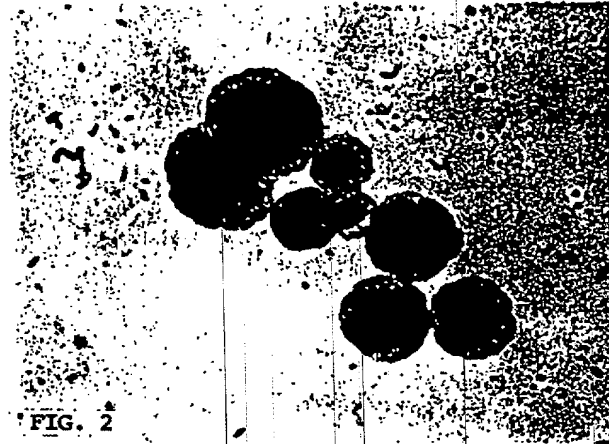


FIG. 2

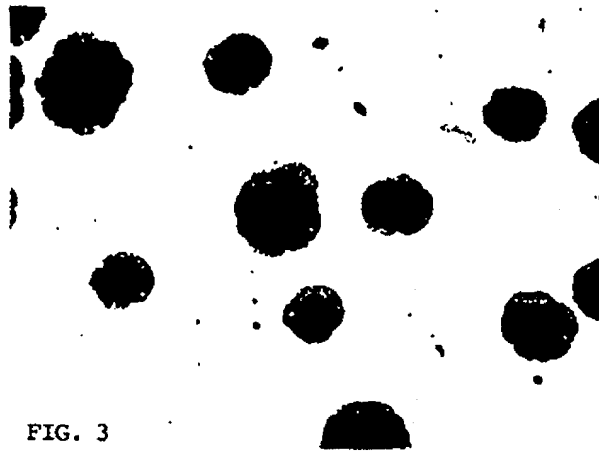


FIG. 3

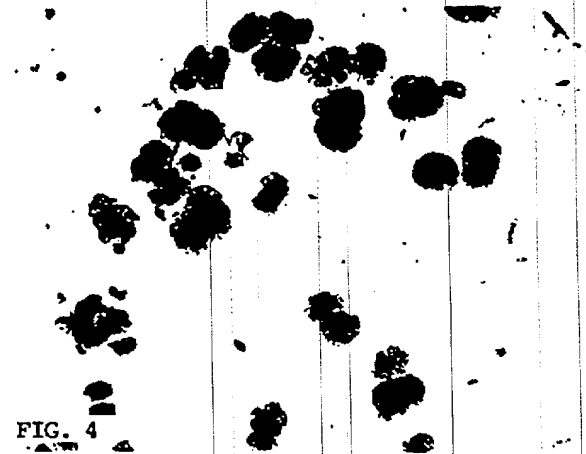
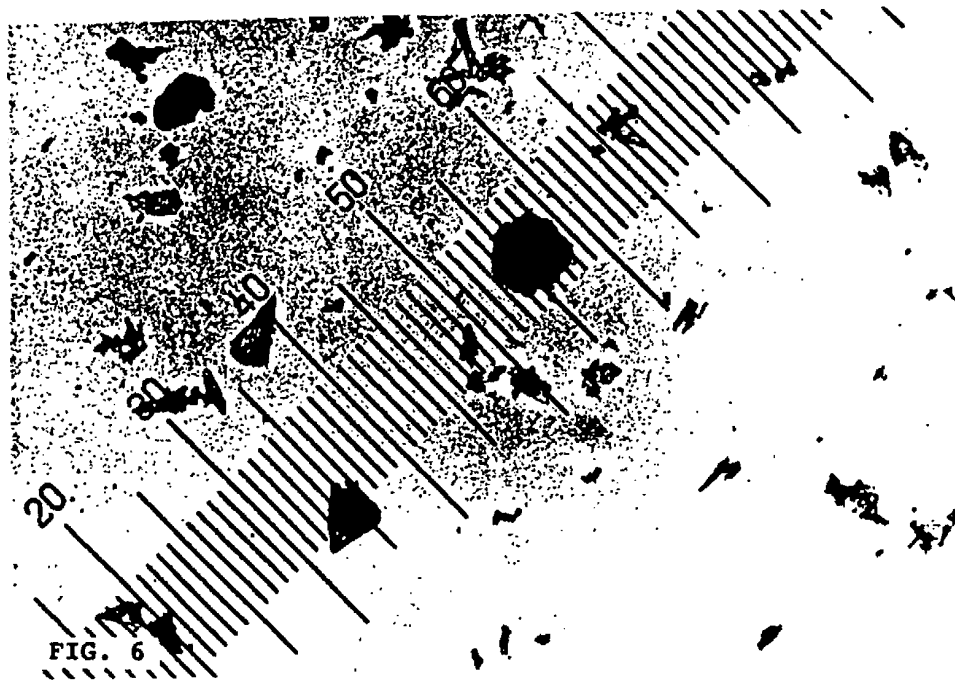
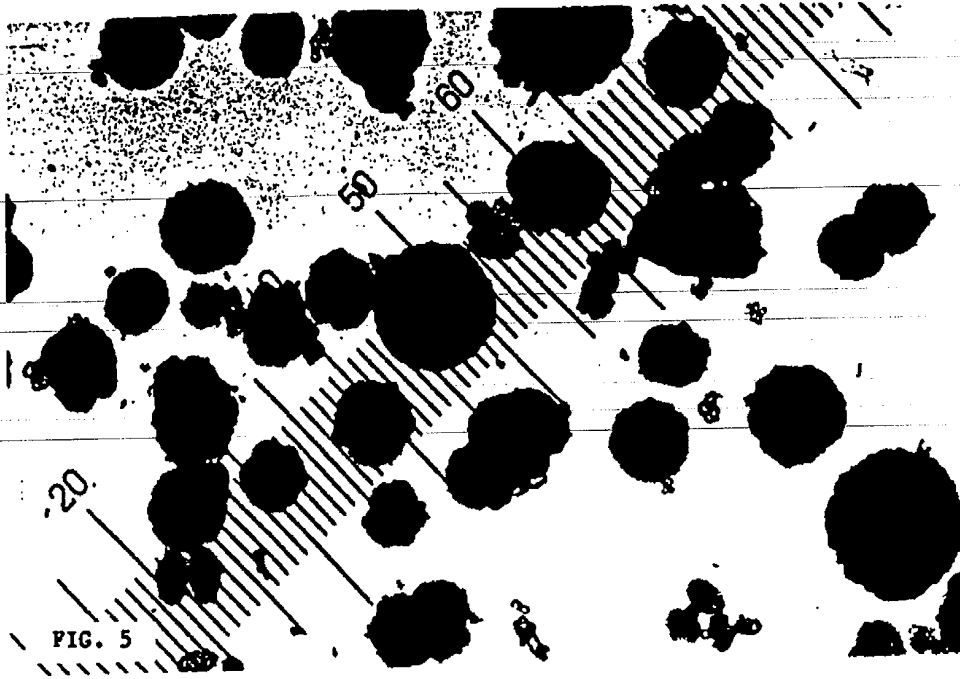


FIG. 4





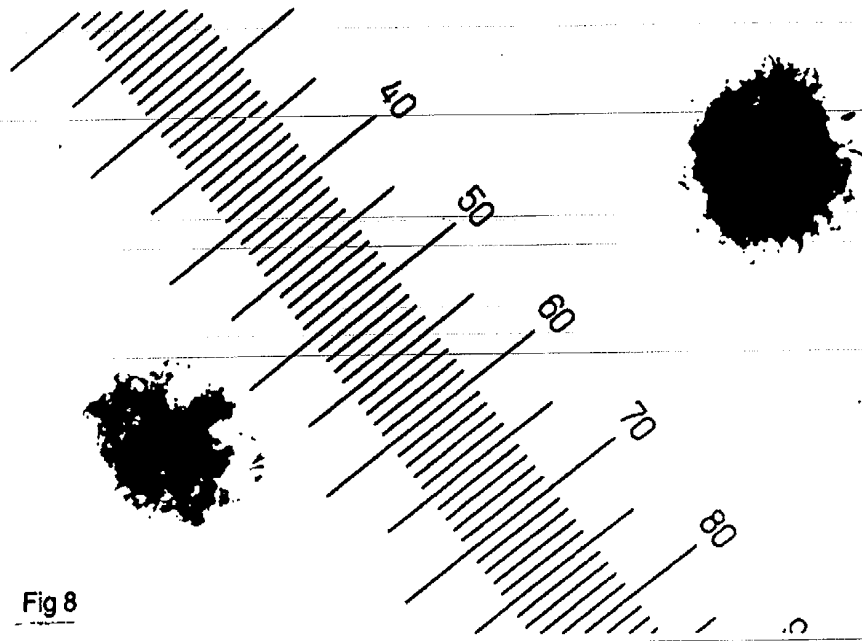


Fig 8

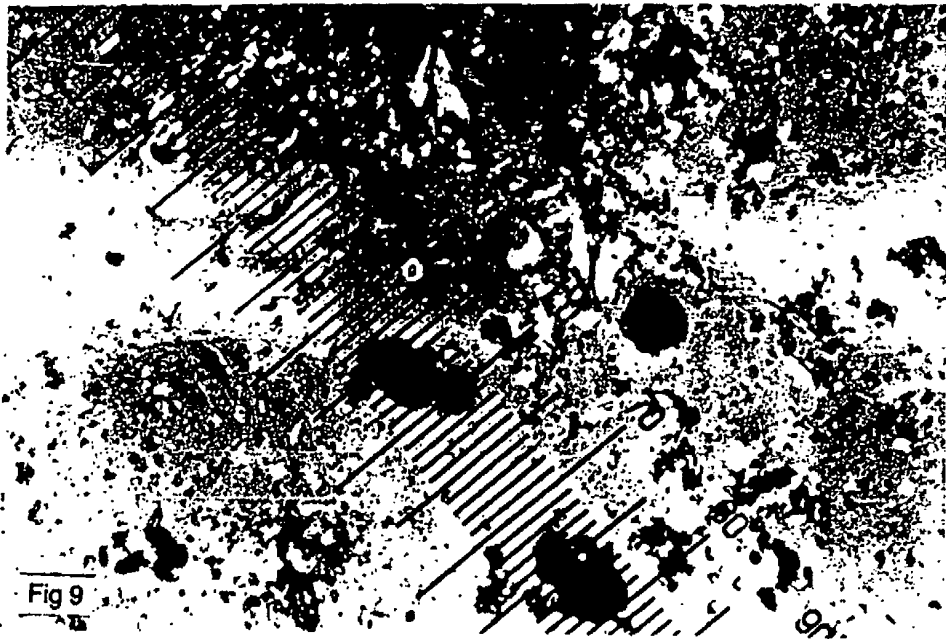


Fig 9

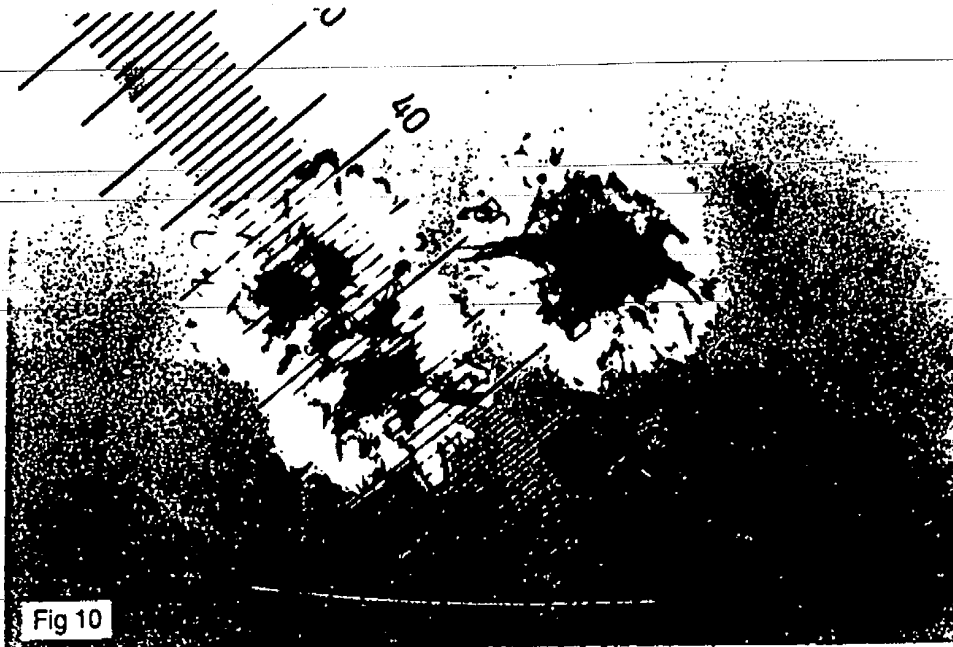


Fig 10

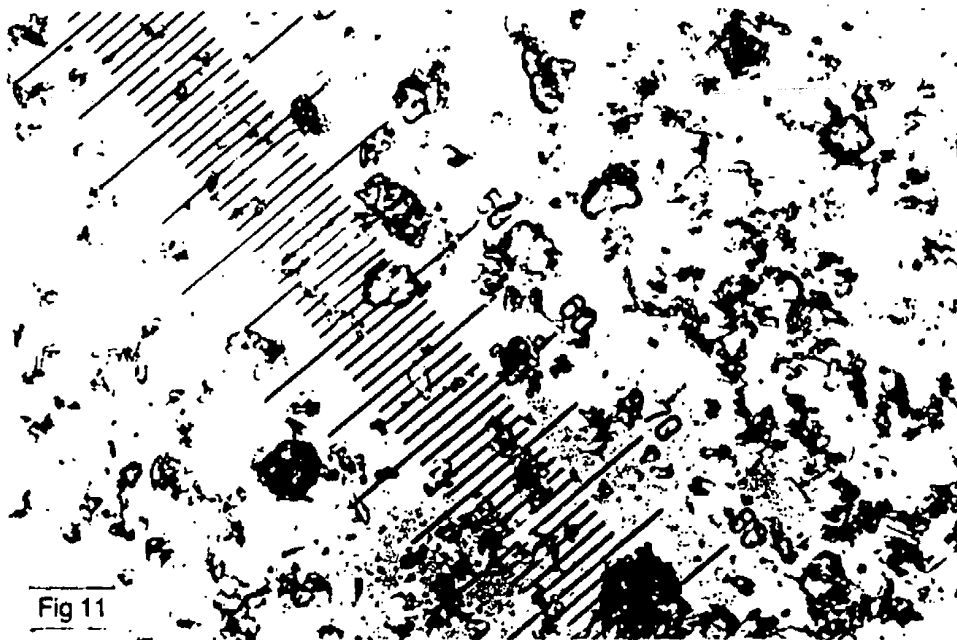


Fig 11



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8800098
BO 754

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
X	EP-A-0 026 044 (BEECHAM GROUP LTD) * Page 14, exemple 3; page 15, exemple 4; revendications *	1, 14, 16 -24, 37	C 07 D 498/04 A 61 K 31/42 A 61 K 9/16
Y	---	30-36	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 11, 17 mars 1986, page 19, résumé no. 81561z, Columbus, Ohio, US; R. SUTHERLAND et al.: "Antibacterial activity of ticarcillin in the presence of clavulanate potassium", & AM. J. MED. 1985, 79(5B), 13-24		
Y	EP-A-0 080 862 (BEECHAM GROUP PLC) * En entier *	30-36	
A	FR-A-2 586 561 (RHONE-POULENC SANTE) * En entier *	2-12	
A	GB-A-2 003 863 (BEECHAM GROUP LTD) * Revendication 9 *	13, 27-29	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) C 07 D A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28-09-1988		BENZ K. F.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.82 (P0445)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8800098
BO 754

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 07/10/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0026044	01-04-81	JP-A- 56034685	06-04-81
		AU-A- 6163280	09-04-81
		AT-T- 3716	15-06-83
		CA-A- 1157862	29-11-83
		AU-B- 535198	08-03-84
		US-A- 4454069	12-06-84
		US-A- 4647659	03-03-87
EP-A- 0080862	08-06-83	JP-A- 58109419	29-06-83
		AU-A- 9103782	09-06-83
FR-A- 2586561	06-03-87	EP-A- 0219377	22-04-87
		JP-A- 62123160	04-06-87
GB-A- 2003863	21-03-79	BE-A- 869986	26-02-79
		NL-A- 7808942	05-03-79
		FR-A, B 2401926	30-03-79
		DE-A- 2837871	15-03-79
		JP-A- 54048787	17-04-79
		US-A- 4255332	10-03-81

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82