



(19)

österreichisches
patentamt

(10)

AT 413 015 B 2005-10-17

(12)

Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 597/2001 (51) Int. Cl.⁷: A61K 31/43
(22) Anmeldetag: 2001-04-12 A61K 31/424, 47/44
(42) Beginn der Patentdauer: 2005-03-15
(45) Ausgabetag: 2005-10-17

| | |
|--|--|
| (56) Entgegenhaltungen: WO 1994/027557A2 EP 0578231A1 EP 0000526A1 DE 3017829A1 | (73) Patentinhaber: SANDOZ AG CH- 4056 BASEL (CH). (72) Erfinder: DÄMON OTTO ING. JENBACH, TIROL (AT). JENNEWIN HERWIG DR. ABSAM, TIROL (AT). LENTNER THOMAS KUNDL, TIROL (AT). SCHWARZ FRANZ XAVER ING. WÖRGL, TIROL (AT). VEIGL ROBERT HAAG, NIEDERÖSTERREICH (AT). |
|--|--|

- (54) TABLETTE ENTHALTEND DAS K-SALZ DER 3-(2-HYDROXYETHYLIDEN)-7-OXO-4-OXA-1-AZABICYCLO(3.2.0)HEPTAN-2 CARBONSÄURE IN HYDROPHOBISIERTER FORM
- (57) Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, in der die Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes mit einem Paraffin- oder Silikon-öl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiert sind und einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin.

Die vorliegende Erfindung betrifft Tabletten, enthaltend das K-Salz der 3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2 Carbonsäure.

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 raschen Abbau des Wirkstoffes durch Bakterien am gewünschten Wirkungsort zu verhindern oder zu vermindern.

Eine 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, welche Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes und Amoxicillin in der Form eines Trihydrates oder in der Form eines Salzes, z.B. eines Natriumsalze enthält (siehe z.B. Merck Index 12th Edition, Item 617).

Pharmazeutische Anwendungsformen, die die Wirksubstanz und Clavulansäure am Wirkungsort rasch freisetzen sollen, schliessen z.B. Lösetabletten, auch dispergierbare Tabletten genannt, und hierin in der Folge mit dem allgemein üblichen englischen Ausdruck, nämlich "Dispersible Tablet(s)" bezeichnet, sowie z.B. Sirupgranulat und daraus hergestellte Sirupe, ein. Vor der Einnahme durch den Patienten werden die dispergierbaren Tabletten oder Sirupgranulat im Allgemeinen in einer wässrigen Flüssigkeit dispergiert/suspendiert. Clavulansäure ist aber eine Substanz, die in Kontakt mit Wasser schnell abgebaut wird, sodass sich bei Anwendungsformen, wie z.B. dispergierbaren Tabletten und Sirupgranulaten bzw. daraus hergestellten Sirupsuspensionen/Sirupdispersionen, das Problem einer zu frühen Anlösung des K-Clavulanats mit dem damit verbundenen, raschen Clavulansäureabbau stellt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes (im folgenden "K-Clavulanat" genannt) in eine Form gebracht werden kann, in der das K-Clavulanat in Suspensionen/Dispersionen, wie es bei der Einnahme durch den Patienten vorliegen kann, vor schneller Anlösung durch wässrige Flüssigkeiten geschützt ist, sodass in solchen Suspensionen/Dispersionen praktisch kein Clavulansäureabbau stattfindet.

In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes neben einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin, enthält, zur Verfügung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form hydrophobisierter Teilchen vorliegt.

Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff ist bevorzugt ein Antibiotikum, z.B. Amoxicillin. Amoxicillin kann in freier Form, z.B. in der Form eines Solvates, z.B. eines Trihydrates, oder in der Form eines Salzes, z.B. eines Natriumsalzes vorliegen und liegt vorzugsweise in der Form eines Trihydrates vor.

Hydrophobisierte Teilchen von K-Clavulanat werden hierin auch als "hydrophobisiertes K-Clavulanat" bezeichnet. "Hydrophobisieren", wie hierin verwendet, bedeutet, dass die Teilchen des K-Clavulanats vor schneller Anlösung durch wässrige Flüssigkeiten bei pH Werten, die von jenen an ihrem Wirkungsort verschieden sind, geschützt sind, wodurch der Abbau der Clavulansäure, bevor sie ihren gewünschten Wirkungsort erreicht hat, verhindert oder verhindert werden kann. Gemäss vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass Teilchen von K-Clavulanat nicht oder praktisch nicht in wässrigen Flüssigkeiten angelöst werden, die zur Einnahme durch den Patienten zubereitet wurden, wenn die K-Clavulanat Teilchen mit einem Öl und mit einem hydrophoben Feststoff behandelt werden.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes neben einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin, enthält, zur Verfügung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die

Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form von Teilchen vorliegt, die ein Öl und einen hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, enthalten, oder die mit einem Öl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, überzogen sind.

5 Ein Öl schliesst pharmazeutisch annehmbare Öle, z.B. Paraffin- und Silikonöle ein. Bevorzugt sind Silikonöle, die als Antischaummittel bekannt sind, z.B. Siloxane, wie Dimethylpolysiloxan. Das Öl kann als solches oder in Mischung mit weiteren Hilfsstoffen vorliegen. Geeignete Hilfsstoffe umfassen z.B. Fliessmittel, z.B. wie sie in der pharmazeutischen Formulierungstechnik Verwendung finden, beispielsweise Siliziumdioxide, z.B. hochdisperses SiO₂, wie Aerosile®.

10 Hydrophobe Feststoffe schliessen z.B. Magnesiumstearat mit ein.

Das Mengenverhältnis K-Clavulanat:Öl:hydrophober Feststoff ist nicht kritisch. Eine Mindestmenge Öl und hydrophober Feststoff, die die Anlösung verhindert, kann in Vorversuchen einfach bestimmt werden. Vorzugsweise werden per Gramm K-Clavulanat 0.05 bis 0.3 g Öl und 0.05 bis 0.3 g hydrophober Feststoff eingesetzt.

20 Die Herstellung von hydrophobisiertem K-Clavulanat kann durch Mischen von K-Clavulanat mit einem Öl und einem hydrophobem Feststoff erfolgen. K-Clavulanat kann dabei in einer Teilchenform verwendet werden, in der K-Clavulanat durch ein Herstellungsverfahren anfällt. Bevorzugt wird K-Clavulanat in granulierter Form verwendet. K-Clavulanat in granulierter Form wird später in der vorliegenden Anmeldung beschrieben.

25 Die Mischung kann in üblichen Mischern, z.B. Zwangsmischern erfolgen. Bevorzugt wird erst K-Clavulanat mit dem Öl vermischt und die entstandene Mischung mit dem hydrophoben Wirkstoff vermengt. Es wird eine homogene Mischung erhalten.

30 Dabei wird hydrophobisiertes K-Clavulanat erhalten, welches entweder in Form von Teilchen enthaltend K-Clavulanat, z.B. granuliertes K-Clavulanat, ein Öl und einen hydrophoben Feststoff, oder in Form von K-Clavulanat-Teilchen, z.B. granulierte K-Clavulanat-Teilchen, welche mit einer (homogenen) Mischung eines Öls und eines hydrophoben Feststoffes überzogen sind, vorliegt. Die Mischung erfolgt vorzugsweise in einer Art und Weise, bei der die eingesetzten K-Clavulanat Teilchen möglichst nicht zusammenkleben; passende Mischungsbedingungen können, z.B. in Vorversuchen, leicht ermittelt werden.

35 Die hydrophobisierten Teilchen, die bei der Mischung erhalten werden, können als solche in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden.

40 Es hat sich gezeigt, dass die Clavulansäure in der Form des hydrophobisierten K-Clavulanats in wässrigen Flüssigkeiten, z.B. Wasser oder wässrige Anwendungszubereitungen, z.B. Wasser, Suspensionen, Dispersionen, Sirupe, Speichel, praktisch nicht abgebaut werden.

45 K-Clavulanat, das als Ausgangsmaterial zur Herstellung von hydrophobisiertem K-Clavulanat dient, liegt vorzugsweise in der Form eines Kaliumsalzes in granulierter Form vor.

50 "In granulierter Form" oder "In 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 Kristallagglomierung 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.

55 K-Clavulanat in granulierter Form kann Hilfsstoffe, z.B. Cellulosen, Stärken, Siliziumdioxid, Polyvinylpyrrolidon, Eudragit oder Sprengmittel enthalten, und enthält vorzugsweise aus-

schliesslich K-Clavulanat.

5 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.
10

15 In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes neben einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, z.B. Amoxicillin, enthält, zur Verfügung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in der Form granulierter Teilchen vorliegt, die hydrophobisiert sind, z.B. granulierte Teilchen die ein Öl und einen hydrophoben Feststoff enthalten, z.B. sind die granulierten Teilchen mit einem Öl und einem hydrophoben Feststoff überzogen.

20 K-Clavulanat in granulierter Form kann überraschenderweise durch Feuchtgranulierung von K-Clavulanat, gemäss, einer bekannten Feuchtgranulierungsmethode erhalten werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird

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

25 Diese Schritte können gemäss, der konventionellen Methoden durchgeführt werden.

30 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird K-Clavulanat in granulierter Form folgendermassen hergestellt:

Als Ausgangsmaterial wird 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. Bevorzugt wird K-Clavulanat in lösungsmittelfeuchter Form eingesetzt, wie K-Clavulanat aus einem Isolierungsschritt, z.B. nach dem Abzentrifugieren des 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. Das Herstellungsverfahren schliesst geeignete, konventionelle Verfahren zur Herstellung von K-Clavulanat ein. Die Herstellung und Isolierung von Clavulansäure in Form von K-Clavulanat, z.B. in kristalliner Form, aus n-Butanol und/oder iso-Butanol ist bekannt und z.B. in WO 97/18216 beschrieben. Der Inhalt der WO 97/182216 und der Inhalt der darin zitierten Literatur wird in die vorliegende Anmeldung inkorporiert und als Teil der vorliegenden Anmeldung betrachtet.

50 In der 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 werden kann. Als Ausgangsmaterial dient Clavulansäure als solche oder in der Form eines Salzes, z.B. eines Lithiumsalzes oder eines Aminsalzes, vorzugsweise in der Form eines Aminsalzes. Aminsalze schliessen Salze von Clavulansäure, wie sie in der 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 und 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, bevorzugt tert.Octylamine oder tert.Butylamin.

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

- 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
 - Entfernen zum mindestens 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 ausbildet, wobei die Clavulansäure in dem organischen Lösungsmittel unter den Extraktionsbedingungen praktisch nicht oder nur wenig löslich ist; wobei eine vorgereinigte, wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält erhalten wird;
 - gegebenenfalls Konzentration einer vorgereinigten, wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält,
 - Ansäuern der 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, wobei eine gegebenenfalls konzentrierte, unreine oder vorgereinigte, angesäuerte wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, oder eine angesäuerte, wässrige Lösung/Suspension von Clavulansäure erhalten wird;
 - Extraktion der unreinen oder vorgereinigten angesäuerten wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, oder der 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 ausbildet, wobei eine Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösungsmittel erhalten wird;
 - Zugabe eines Amins, bevorzugt tert. Butylamin, tert. Octylamin, N,N'-Diisopropyl-ethylen-diamin, N,N,N',N'-Tetramethyl-diaminoethan oder 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, besonders bevorzugt tert.Octylamine oder tert.Butylamin, zu der Lösung der 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, und isoliert wird.

Eine Überführung von Clavulansäure in der Form eines Aminsalzes in K-Clavulanat kann 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 der WO 97/18216 und in der darin zitierten Literatur, beschrieben und schliessen z.B. Kaliumsalze einer (C_{2-8})Carbonsäure, z.B 2-Ethyl-hexancarbonsäure, Kaliumacetat, mit ein. Wenn Kaliumacetat verwendet wird, kann zusätzlich Essigsäure bei der Umsetzung des Aminsalzes zum Kaliumsalz zugesetzt werden.

Der Kontakt der Kaliumionenquelle mit der Lösung eines Aminsalzes der Clavulansäure kann gemäss einer in der WO 97/18216, und in der darin zitierten Literatur, geoffenbarten Methoden erfolgen und erfolgt z.B. folgendermassen:

Eine Lösung der Kaliumionenquelle in einem Lösungsmittel, bevorzugt n-Butanol und/oder iso-Butanol, welches Wasser enthalten kann, 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. 1.1 bis 2.0 Äquivalente.

- 5 K-Clavulanat kann aus der Reaktionsmischung ausfallen. Um die Fällung zu vervollständigen, kann ein weiteres Lösungsmittel, in dem K-Clavulanat schlecht löslich ist (Anti-lösungsmittel), der Mischung zugesetzt werden, und/oder die erhaltene Mischung kann gekühlt werden, z.B. auf Temperaturen von unter 0°C bis (ca.) 10°C, vorzugsweise 0°C bis 5°C. K-Clavulanat wird 10 isoliert, z.B. durch Filtration, Zentrifugieren und in fester, lösungsmittelfeuchter Form, z.B. kris- stallin, erhalten.

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 15 wird, wird K-Clavulanat mit einer Flüssigkeit, z.B. einer Granulierflüssigkeit, gemäss, der kon- ventionellen Methoden, zum Erhalt einer Granuliermasse, in Kontakt gebracht, z.B. vermischt. Als Granulierflüssigkeit wird bevorzugt Wasser oder ein organisches Lösungsmittel, vorzugs- 20 weise 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- 25 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 ausreicht, z.B. nach Filtra- tion oder Abzentrifugieren aus dem K-Clavulanat Herstellungsverfahren, muss keine weitere Flüssigkeit zugesetzt werden. Das vorhandene Restlösungsmittel kann in diesem Fall die Gra- 30 nulierflüssigkeit vollständig oder teilweise ersetzen.

Durch Vermischung von K-Clavulanat mit der geeigneten Menge Granulierflüssigkeit wird eine 35 Granuliermasse erhalten, die zur Feuchtgranulierung geeignet ist. Die Menge an Granulierflüs- sigkeit ist nicht kritisch. Zur Feuchtgranulierung wird eine Mindestmenge an Granulierflüssigkeit benötigt, die leicht ermittelt werden kann. Eine, über die Mindestmenge hinausgehende Menge 40 der Granulierflüssigkeit kann verwendet werden, muss aber nicht von Vorteil sein. Bevorzugt enthält eine Granuliermasse K-Clavulanat und 5 bis 25% G/G der Granulierflüssigkeit, bevor- 45 zugt 6 bis 20% G/G.

- 35 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, der konventionellen Methoden bei geeigneten Extrusionstemperaturen 40 Extruder, z.B. gemäss, der konventionellen Methoden bei geeigneten Extrusionstemperaturen Raumtemperatur und Temperaturen darunter, z.B. 0°C bis 10°C, sind besonders extrudiert. Dabei wird eine Extrudermasse erhalten, die getrocknet wird, wobei granuliertes K-Clavulanat erhalten wird, oder die Extrudermasse wird durch ein Sieb 45 geführt. Vorzugsweise wird die bei der Extrusion erhaltene Extrudermasse nach dem Ausgang aus dem Extruder durch ein Sieb geführt, 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 ist. Eine bevorzugte Maschenweite des Siebes beträgt 1.0 bis 4.0 mm, z.B. 2.0 bis 3.0 mm.

- 50 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, der konventionellen Methoden, z.B. mit Hilfe schnellaufender Messer, erfolgen.

- 55 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, der konventionellen Methoden verwendet werden, z.B. Bandtrocknung, Wirbelschichttrocknung, Vakuumtrocknung, Trockenluft. Bevorzugt erfolgt die Vortrocknung durch Bandtrocknung oder Wirbelschichttrocknung, besonders bevorzugt durch Wirbelschichttrocknung und 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, der konventionellen Methoden, z.B. mit Hilfe eines Siebes oder einer Mühle. 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; Eigenschaften, die in Verarbeitungsvorgängen bevorzugt werden können. Schüttdichte und Abriebfestigkeit wird dabei nach den Methoden gemessen, die in den Arzneibüchern angegeben sind.
- Es wurde weiter gefunden, dass die guten Verarbeitungseigenschaften von K-Clavulanat in granulierter Form durch die Hydrophobisierung wie hierin beschrieben, z.B. wenn die Hydrophobisierung unter Bedingungen durchgeführt wird, bei denen die hydrophobisierten K-Clavulanat Teilchen nicht zusammenkleben, erhalten bleiben können, z.B. können die granulierten, hydrophobisierten K-Clavulanat Teilchen hohe Abriebfestigkeit und hohe Schüttdichte aufweisen.
- 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. So liegt das granulierte K-Clavulanat in hoher Dichte vor und kann somit gut verpresst werden. Dadurch können beispielsweise relativ kleine Tabletten mit relativ hohem K-Clavulanat Anteil erhalten werden. Es wurde weiter gefunden, dass das granulierte 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.
- Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch unbedenkliche Exzipientien enthalten. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend pharmazeutisch unbedenkliche Exzipientien können nach einer geeigneten Methode hergestellt werden, z.B. gemäss, einer konventionellen Methode, aber unter Verwendung von gegebenenfalls granuliertem, hydrophobisiertem K-Clavulanat.
- Eine bevorzugte Herstellmethode ist z.B. wie folgt:
- Gegebenenfalls granuliertes, hydrophobisiertes K-Clavulanat wird mit Amoxicillin und, gegebe-

nenfalls, mit pharmazeutisch unbedenklichen Exzipientien vermischt. Die erhaltene Mischung kann als solche, z.B. in der Form von Sirupgranulaten verwendet werden, oder die erhaltene Mischung wird weiterverarbeitet, z.B. verpresst, wobei dispergierbare Tabletten erhalten werden können.

- 5 Amoxicillin schliesst Amoxicillin in jeder Form ein, in der Amoxicillin appliziert werden kann, bevorzugt wird Amoxicillin in der Form eines Trihydrates. Bevorzugt wird Amoxicillin in der Form hilfsstofffreier Agglomerate verwendet, wie z.B. in der WO 97/33564 beschrieben. Der Inhalt der WO 97/33564 wird in die vorliegende Anmeldung inkorporiert und als Teil der vorliegenden 10 Anmeldung betrachtet.

In der WO 97/33564 sind hilfsstofffreie Agglomerate von i.a. Amoxicillin in der Form eines Trihydrates beschrieben, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine mittlere volumenbezogene Korngrösse von 200 - 1000 µm, vorzugsweise von 400 - 600 µm, bei folgender Korngrösse- 15 sen-verteilung besitzen:

| | | | |
|----------------|-------------|--------------|-------------|
| < 100 µm: | 1 - 30 %, | vorzugsweise | 5 - 20 %, |
| 100 - 500 µm: | 10 - 80 %, | vorzugsweise | 20 - 60 %, |
| 500 - 1000 µm: | 10 - 80 %, | vorzugsweise | 25 - 60 %, |
| > 1000 µm: | max. 30 %, | vorzugsweise | max. 15 %, |
| > 2000 µm: | max. 0,5 %, | vorzugsweise | max. 0,1 %, |

20 und eine Schüttdichte von 0,4 bis 0,8 g/ml, vorzugsweise von 0,5 bis 0,7 g/ml aufweisen. Solche Agglomerate können dadurch erhalten werden, dass das Amoxicillin in der Form eines Trihydrates mit einer mittleren volumenbezogenen Korngrösse von 10 - 30 µm bei folgender Korngrössenverteilung:

| | |
|-------------|-----------|
| 4 bis 80 µm | 80 % |
| > 125 µm | 1 bis 5 % |

30 und einer Schüttdichte von 0,15 bis 0,45 g/ml mit einer Flüssigkeit, in der das Amoxicillin in der Form eines Trihydrates unlöslich oder anlösbar ist, zu einem Teig verarbeitet wird, der in einem Doppelschneckenextruder mit einem spezifischen mechanischen Energieeintrag von 0,01 bis 0,1 kWh/kg geknetet und extrudiert wird, wobei die Teigtemperatur während des Knetvorganges 35 in einem Bereich von 10 bis 80°C gehalten wird und das Agglomerat schliesslich getrocknet wird. Als Flüssigkeit kann Wasser und/oder Alkohol oder organische Lösungsmittel, wie Aceton u. dgl. eingesetzt werden. Vorzugsweise werden dem Wirkstoffpulver folgende Flüssigkeitsmengen, ausgedrückt in Gew.-%, bezogen auf den Teig zugesetzt: 3 bis 20%, vorzugsweise 5 bis 10% für den Fall, dass der Wirkstoff durch die Flüssigkeit angelöst wird; und 5 bis 35%, 40 bis 10% für den Fall, dass der Wirkstoff in der Flüssigkeit unlöslich ist. Der vorzugsweise 10 bis 20% für den Fall, dass der Wirkstoff in der Flüssigkeit unlöslich ist. Der Wirkstoff kann entweder bereits feucht oder trocken in den Extruder eingebracht werden, wobei bei letzterer Variante die Flüssigkeit mit dem Wirkstoff gleichzeitig in den Extruder eingebracht wird. Der bevorzugte spezifische mechanische Energieeintrag beträgt 0,02 - 0,06 kWh/kg. Der optimale Verdichtungsgrad der Wirkstoffagglomerate ist einerseits jener, wo die mechanische Stabilität gerade so groß ist, dass nach dem Trocknen die Agglomerate praktisch nicht mehr zu Pulver zerfallen, was die Rieselfähigkeit negativ beeinflusst. Andererseits dürfen die Agglomerate nicht so dicht sein, dass während des späteren Tablettievorganges keine ausreichend plastische Deformation der Agglomerate mehr stattfinden kann und somit keine ausreichend mechanisch stabilen Tabletten mehr entstehen können. Überraschenderweise entspricht dieser 50 optimale Verdichtungsgrad gerade der beobachteten maximalen Drehmomentsaufnahme an der Extruderschnecke, die mit zunehmender Flüssigkeitsmenge bei der Extrusion durchlaufen wird. Damit ist der optimale Verdichtungsgrad des Pulvers leicht steuerbar. In der WO 97/33564, Beispiel 3 ist beschrieben, dass acetonfeuchtes Amoxicillin-Trihydrat (10 - 15 % Aceton bezogen auf feuchte Masse) in einem Doppelschneckenextruder (Verfahrenslänge 3 D) mit 150 kg/h bei einer maximalen Drehmomentsaufnahme der Extruderschnecken von 55

25 - 35 % agglomeriert wird. Die Schnecken sind mit Förderelementen, rechts- und linksgängigen Knetblöcken konfiguriert. Es werden nach der Trocknung der extrudierten Feuchtmasse in der Wirbelschicht Agglomerate folgender Eigenschaften erhalten (Ausbeute: 99,9 %):

| | | |
|-----------------------|----------------|------|
| Korngrößenverteilung: | < 100 µm: | 13 % |
| | 100 - 500 µm: | 71 % |
| | 500 - 1000 µm: | 12 % |
| | > 1000 µm: | 4 % |

Schüttdichte: 0,56 g/ml, Stampfdichte: 0,67 g/ml.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, z.B. eine dispergierbare Tablette oder ein Sirupgranulat, die Amoxicillin in der Form eines Trihydrates in der Form hilfsstoffreier Agglomerate und Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, z.B. in granulierter Form, in der Teilchen der Clavulansäure in Form eines Kaliumsalzes mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiert sind, und zusätzlich pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe, enthält.

Pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe 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, der konventionellen Methoden, aber auch unter Verwendung von, gegebenenfalls granuliertem, mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiertem K-Clavulanat und unter Verwendung von Amoxicillin Trihydrat in der Form hilfsstoffreier Agglomerate.

Besonders bevorzugt werden solche pharmazeutischen Zusammensetzungen durch Vermischen von, gegebenenfalls granuliertem, mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiertem K-Clavulanat mit Amoxicillin Trihydrat in der Form hilfsstoffreier Agglomerate und mit Hilfsstoffen, und gegebenenfalls Verpressen der erhaltenen Mischung, z.B. zum Erhalt dispergierbarer Tabletten, hergestellt. Vermischen kann nach geeigneten Methoden erfolgen und erfolgt bevorzugt in einem Freifallmischer.

Eine besonders bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzung ist eine dispergierbare Tablette.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von dispergierbaren Tabletten, enthaltend Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, z.B. in granulierter Form, in der Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes hydrophobisiert sind und Amoxicillin, zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet, dass Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, gegebenenfalls in granulierter Form, in der Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes hydrophobisiert sind, mit Amoxicillin, und pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen, vermischt wird, und die erhaltene Mischung zum Erhalt dispergierbarer Tabletten verpresst wird.

Bevorzugt enthält die dispergierbare Tablette Amoxicillin und Clavulansäure in einem Gewichtsverhältnis von 7:1. Bevorzugt ist eine dispergierbare Tablette eine sogenannte "1 Gramm Tablette", die als aktiven Wirkstoff Amoxicillin in der Form eines Trihydrates in einer Menge enthält, die einer Menge von 875 mg Amoxicillin entspricht; z.B. in der Form hilfsstoffreier Agglomerate, und die, gegebenenfalls granuliertes, mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiertes K-Clavulanat in einer Menge enthält, die 125 mg Clavulansäure entspricht, neben pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine dispergierbare Tablette zur Verfügung, die Amoxicillin und Clavulansäure in einem Gewichtsverhältnis von 7:1 enthält, z.B.

Amoxicillin in der Form eines Trihydrates in einer Menge, die einer Menge von 875 mg Amoxicillin entspricht und Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, in einer Menge, die einer Menge von 125 mg Clavulansäure entspricht, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Amoxicillin Trihydrat, z.B. in der Form hilfsstofffreier Agglomerate, und Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, gegebenenfalls in granulierter Form, in der die Teilchen der Clavulansäure

5 in der Form eines Kaliumsalzes mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiert sind neben pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen, wie z.B. einen oder mehrere Farbstoffe, Süssstoffe, Gleit- und Schmiermittel, Füllstoffe, Aromen, Sprengmittel, enthält.

10 In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, gegebenenfalls in granulierter Form, in der die Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes hydrophobisiert sind und Amoxicillin zur Verfügung, das dadurch gekenn-

15 zeichnet ist, dass

- a) Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes aus n-Butanol und/oder iso-Butanol als Lösungsmittel isoliert wird;
 - wobei die 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, oder
 - wobei die 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 (C_{2-8})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, oder
 - 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'-Tetramethyl-diaminoethan 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 und isoliert wird, oder
 - 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, oder
 - 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 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; oder
 - wobei eine unreine oder vorgereinigte wässrige Fermentationslösung der Clavulansäure oder eine wässrige Lösung von Clavulansäure vor dem Ansäuern konzentriert wird, oder
 - 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, oder
 - 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 ausbildet, worin Clavulansäure unter den Extraktionsbedingungen nicht oder nur wenig löslich ist, extrahiert wird, oder

- 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

5 b) die in a) erhaltene Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, gegebenenfalls nach Feuchtgranulierung, mit einem Öl und einem hydrophoben Feststoff vermischt und mit Amoxicillin und gegebenenfalls Hilfsstoffen vermischt zu pharmazeutischen Zusammensetzungen verarbeitet wird.

10 In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes, gegebenenfalls in granulierter Form, in der die Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, z.B. Magnesiumstearat, hydrophobisiert sind, zur Herstellung dispergierbarer Tabletten, die neben Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes Amoxicillin enthalten, zur Verfügung.

15 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

- 20 - EX: Beispielnummer
 - T_M : Manteltemperatur des Mischers in °Celsius
 - SOLV: Granulierflüssigkeit, die zur Granulierung in der Granuliermasse verwendet wird
 - %SOLV: Menge der Granulierflüssigkeit in % G/G der gesamten Granuliermasse. Die Prozentangaben in Klammer in der Spalte %SOLV bedeuten den Wasseranteil in % V/V in der Granulierflüssigkeit
 - DRY: Art der Trocknung, die verwendet wird
 - DEGR: K-Clavulant-Gehaltsverlust, der nach Granulierung und Trocknung im Vergleich mit dem eingesetzten K-Clavulanat in % gemessen wurde (HPLC)
 - COL: Verfärbung des K-Clavulant nach Granulierung und Trocknung im Vergleich mit dem eingesetzten K-Clavulanat. NO in der Spalte COL bedeutet keine, YES bedeutet eine Verfärbung
 - T_Z : Zulufttemperatur im Wirbelschichttrockner in °Celsius
 - T_G : Temperatur des Trockengutes im Wirbelschichttrockner in °Celsius
 - SD: Schüttdichte in g/ml
 35 N.D.: Mit der verwendeten Messmethode (HPLC) nicht messbar

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

40 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.

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

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

Die Versuchsergebnisse sind in TABELLE 1 dargestellt.

TABELLE 1

| | EX | T _M | SOLV | %SOLV | DRY | DEGR | COL |
|----|----|----------------|------------------|-------|------|------|-----|
| 5 | 1 | 4 | H ₂ O | 7 | A)a) | 2.4 | YES |
| | 2 | 4 | EtOH (50%) | 11 | A)b) | 1.3 | NO |
| 10 | 3 | 3 | n-Butanol (4%) | 20 | A)b) | 1.3 | NO |
| | 4 | 3 | n-Butanol (4%) | 20 | A)b) | 0.6 | NO |

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

- 15 **Verfahren 2**
 K-Clavulanat wird in einem Mischer mit gekühltem Mantel (3°C) mit n-Butanol enthaltend 4% Wasser gemischt. Dabei wird K-Clavulanat in Form einer Granuliermasse erhalten. Die Granuliermasse wird durch einen Extruder (Schneckenextruder) extrudiert.
- 20 Die erhaltene Extrudermasse wird getrocknet. Es erfolgt eine Vortrocknung in einem Wirbelschichttrockner bei 30°C oder 40°C Zulufttemperatur T_Z bis zur Erreichung einer Temperatur T_G des Trockengutes. Danach erfolgt eine Nachtrocknung in einem Behälter mit Siebboden durch Durchleiten von Trockenluft.
- 25 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.

Die Versuchsergebnisse sind in TABELLE 2 dargestellt.

TABELLE 2

| | EX | %SOLV | T _Z | T _G | DEGR | SD |
|----|----|-------|----------------|----------------|------|------|
| 35 | 5 | 16 | 30 | 21 | N.D. | 0.57 |
| | 6 | 17 | 40° | 26 | N.D. | 0.44 |
| | 7 | 19 | 30° | 22° | 0.8 | 0.64 |

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

- 45 **Verfahren 3**
 K-Clavulanat wird in einem Mischer mit gekühltem Mantel (2°C) mit n-Butanol enthaltend 4% Wasser gemischt. Dabei wird K-Clavulanat in Form einer Granuliermasse erhalten. Die Granuliermasse 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 Nachtrocknung in einem Behälter mit Siebboden durch Durchleiten von Trockenluft.
- 50 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 55 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.

5 Beispiel zur Herstellung von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in granulierter Form, in der Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes hydrophobisiert sind 148.6 g Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in granulierter Form wird mit 17.9 g Dimethylpolysiloxan vorgelegt und in einem Zwangsmischer gemischt. Der erhaltenen Mischung 10 werden 17.9 g Magnesiumstearat zugegeben und die erhaltene Mischung wird in einem Zwangsmischer gemischt. Es werden Teilchen von Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes in granulierter Form, in der Teilchen der Clavulansäure in der Form eines Kaliumsalzes hydrophobisiert sind, erhalten, die, abhängig von den Granulierungsbedingungen, eine Schütt- 15 dichte von 0.5 bis 0.8 g/ml aufweisen. Die hydrophobisierten Clavulansäureteilchen werden in wässrigen Flüssigkeiten suspendiert. Teilchen aus dieser Suspension werden auf den Abbau von Clavulansäure geprüft. Dabei wurde praktisch kein Abbau der Clavulansäure festgestellt.

Beispiel zur Herstellung einer dispergierbaren Tablette

Die Mengenangaben beziehen sich auf die Mengen pro Tablette. 148.6 g Clavulansäure in der 20 Form eines Kaliumsalzes in granulierter Form wird mit 17.9 mg Dimethylpolysiloxan und 17.9 mg Magnesiumstearat gemäß obigem Beispiel hydrophobisiert und in einem Freifallmischer mit 1011.1 mg Amoxicillin in der Form eines Trihydrates in hilfsstofffreier, agglomerierter Form, 1.8 mg Eisenoxid, 7.1 mg Aspartam, 12.5 mg Magnesiumstearat, 28.6 mg Aromen, 25 28.6 mg hochdisperse Siliziumdioxid und 171.6 mg eines vernetzten Homopolymers eines Polyvinylpyrrolidons, (Polyplasdone XL 499®) 15 Minuten bei 15 Upm gemischt. Dabei wird eine Mischung erhalten, die zu stabilen Tabletten verpresst wird. Bei Einbringen in Wasser zerfallen die Tabletten innerhalb kurzer Zeit unter Erhalt einer Suspension. Die erhaltene Suspension enthält granuliertes, hydrophobisiertes K-Clavulanat, wobei beim Einbringen der Tablette in Wasser die Tablette dispergiert und hydrophobisiertes K-Clavulanat aus der Tablette 30 freigesetzt wird. Im hydrophobisierten K-Clavulanat, das in der Suspension freigesetzt wird, wurde kein Abbau der Clavulansäure festgestellt.

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die K-Clavulanat in der Form hydrophobisierter Teilchen neben einem weiteren pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, vorzugsweise Amoxicillin, enthält, *dadurch gekennzeichnet*, dass die K-Clavulanatteilchen mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, vorzugsweise Magnesiumstearat hydrophobisiert sind.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie zusätzlich pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthält.
- 45 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine dispergierbare Tablette ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass die pharmazeutische Zusammensetzung Amoxicillin als den weiteren pharmazeutisch aktiven Wirkstoff enthält.
- 55 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie Amoxicillin in der Form eines Trihydrates in der Form hilfsstofffreier Agglomerate als den weiteren pharmazeutisch aktiven Wirkstoff enthält.

6. Dispergierbare Tablette, die Amoxicillin Trihydrat und hydrophobisierte K-Clavulanat Teilchen in einem Gewichtsverhältnis von 7:1 neben pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthält, *dadurch gekennzeichnet*, dass die K-Clavulanatteilchen mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, vorzugsweise Magnesiumstearat, hydrophobisiert sind.
- 5
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, *dadurch gekennzeichnet*, dass K-Clavulanat in der Form granulierter Teilchen vorliegt, die mit einem Paraffin- oder Silikonöl und einem hydrophoben Feststoff, vorzugsweise Magnesiumstearat hydrophobisiert sind.

10

Keine Zeichnung

15

20

25

30

35

40

45

50