

1968/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

33830
64961

A KLAVULÁNSAV ÉS ALKÁLIFÉMSÓINAK HIDROFIL ÉS HIDROFÓB BÉTA-
-CIKLODEXTRIN-SZÁRMAZÉKOKKAL ALKOTOTT, ~~ÚJ~~ ZÁRVÁNYKOMPLEXEI,
ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GALENUSI FORMÁK ÉS ELJÁRÁS
EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

LEK, tovarna farmacevtskih in kemichnih izdelkov, d.d.,
Ljubljana, Szlovénia

A bejelentés napja: 1993. 07. 07.

Elsőbbsége: 1992. 07. 08. (P-92 00 139)

Szlovénia

Kivonat

A találmány tárgya új eljárás alkálifém-klavulanát előállítására nyers klavulánsav vizes oldatából, amely utóbbit a szokásos módon, klavulánsavtermelő mikroorganizmussal végzett fermentáció után kapnak; e vizes oldatot valamilyen hidrofób β -ciklodextrin-származék, például heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciklodextrin etil-acetátos oldatával extrahálják, s ennek során a ciklodextrin-származékot a klavulánsavra vonatkoztatva legalább ekvimoláris mennyiségben alkalmazzák. Az így kapott, új zárványkomplexet, amely a klavulánsavat és a hidrofób β -ciklodextrin-származékot körülbelül 1:1 molarányban tartalmazza, izolálják, tisztítják, majd alkálifém-bázissal vagy alkálifém-alkanoáttal alakítják a kívánt alkálifém-klavulanáttá, amelyet izolálnak. Ezenfelül leírják a klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak mind hidrofil, mind hidrofób β -ciklodextrin-származékokkal képzett zárványkomplexeit, azok előállításának eljárásait, valamint azok felhasználását közvetlen

felszabadulást vagy tartós (késleltetett) felszabadulást biztosító galenusi formák előállítására - például amoxicillin-trihidráttal képzett kombinációban -, melyek fertőző betegségek gyógyításában értékes gyógyszerek.



1968/93

64961

33631

A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

KÖZTÉTELEI
FELDÁNY

N80T

CO7D 498/047
CO8B 37/16
A61K 31/42
47/40

KLAVULÁNSAV ÉS ALKÁLIFÉMSÓINAK HIDROFIL ÉS HIDROFÓB BÉTA-
-CIKLODEXTRIN-SZÁRMAZÉKOKKAL ALKOTOTT, ~~GI~~ ZÁRVÁNYKOMPLEXEI,
ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GALENUSI FORMÁK ÉS ELJÁRÁS
EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

LEK, tovarna farmacevtskih in kemichnih izdelkov, d.d.,
Ljubljana, Szlovénia

Feltalálók:

Dr. ZMITEK Janko, Ljubljana

FERCEJ-TEMELJOTOV Mag. Darja, Ljubljana

VERHNJAK Katarina, Ptuj

KOTNIK Sonja, Ljubljana

KOVACIC Mateja, Ljubljana

SZLOVÉNIA

A bejelentés napja: 1993. 07. 07.

Elsőbbsége: 1992. 07. 08. (P-92 00 139)

Szlovénia

77674-663-GI/gcs

A találmány gyógyszeripari jellegű; közelebbbről a klavulánsavnak és alkálifémsóinak - így a kálium- vagy nátrium-klavulanátnak - hidrofil vagy hidrofób β -ciklodextrin (ciklodextrin rövidítése az alábbiakban: CD) alkotott, új zárványkomplexeire és ezek előállítására vonatkozik. A találmány tárgya továbbá e zárványkomplexek alkalmazása közbenső termékeként tiszta klavulánsav és alkálifémsói elkülönítése során, valamint új, stabilis, a hatóanyag azonnali vagy tartós felszabadulását biztosító galenusi formák előállítására.

Folyamatosan fennáll az igény tiszta klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak - például a kálium-klavulanátnak - egyszerű előállítási eljárására, amelynek útján a kívánt vegyület a klavulánsavat termelő mikroorganizmussal végrehajtott fermentáció után szokásos módon nyert vizes oldatokból elkülöníthető.

Szükségessé vált továbbá klavulánsavat vagy annak alkálifémsóit - például káliumsóját tartalmazó új, stabilis galenusi formák kidolgozása, amelyek hatóanyagként β -laktám-penicillin- vagy cefalosporin típusú antibiotikumot, például amoxicillin-trihidrátot vagy ticarcillint tartalmaznak, s amelyekben a klavulánsav vagy az alkálifém-klavulanát stabilitása a gyomornyálkahártyában fennálló savas körülmények között az eddiginél nagyobb, és ennek eredményeként a hatóanyag viszonylagos biológiai értékesülése kedvezőbb.

A klavulánsav a (2R,5R,Z)-3-(2-hidroxi-etilidén)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciklo[3.2.0]heptán-2-karbonsav generikus neve; e vegyület ismert. A klavulánsav alkálifémsói és észterei hatékony β -laktamáz-gátlók, azaz egyes Gram-pozitív és

Gram-negatív mikroorganizmusok által termelt β -laktamáz enzimeket gátolnak.

β -Laktamáz-gátló hatásukon kívül a klavulánsav és alkálifémsói β -laktám típusú, a penicillinek és cefalosporinok csoportjaiba tartozó antibiotikumokkal kombinálva szinergikus hatást is kifejtenek, ezért a klavulánsavat vagy alkálifémsóit felhasználják olyan galenusi készítményekben, amelyek célja a β -laktám antibiotikumok dezaktiválásának a megelőzése.

Az irodalom szerint lehetséges a klavulánsav termelése fermentációs úton, a *Streptomyces* törzshöz tartozó különböző mikroorganizmusok, így az *S. clavuligerus* NRRL 3585, *S. jumoninensis* NRRL 5741, *S. katsurahamanus* IFO 13716 és *Streptomyces* sp. P6621 FERM P 2804 alkalmazásával.

A klavulánsavat és alkálifémsóit első ízben az 1 508 977 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertették. E leírás szerint a fermentációt *S. clavuligerus* NRRL 3585 törzsszel végzik, majd a klavulánsavat a fermentációs folyadékából (fermentléből) anioncserélő gyanták alkalmazásával és kromatográfiás tisztítások útján különítik el. Ez az eljárás igen időigényes.

Az 1 543 563 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban módosított fermentációs eljárást közölnek *S. clavuligerus* NRRL 3685 alkalmazásával, aminek során a közeg pH-értékét 6,3 és 6,7 között tartják, s így a kívánt vegyület hozama növelhető. A klavulánsav sóit, például a kálium-klavulanátot a lítium-klavulanát átalakításával állítják elő.

A klavulánsav és alkálifémsói elkülönítésére és tisztí-

tására javított eljárást írnak le a 0 026 044 számú európai szabadalmi leírásban. Ennek az eljárásnak az az alapja, hogy klavulánsavból terc-butil-aminnal egy közbenső só-t állítanak elő - előnyösen acetonos szolvátja alakjában - olyan módon, hogy az 1 508 977 számú nagy-britannai szabadalmi leírás szerint előállított, szennyezett klavulánsavat tartalmazó etil-acetátos kivonatot - amelyet előzőleg aktívszénnel kezelve színtelenítenek - valamilyen szerves oldószerben terc-butil-aminnal kezelik, majd a klavulánsav így kapott, terc-butil-aminnal képzett sóját aceton-szolváttá alakítják, átkristályosítás után tovább tisztítják, és ezt követően alkálifém-karbonátokkal, alkálifém-hidrogén-karbonátokkal, alkálifém-hidroxiddal vagy valamilyen alkánsav sójával - így például kálium-2-etil-hexanoáttal - a klavulánsav gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóivá, például kálium-klavulanáttá alakítják át.

A találmány alapvető célja klavulánsav vagy gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak, például a kálium-klavulanátnak elkülönítése - olyan vizes oldatokból, amelyeket a szokásos módon a klavulánsavat termelő mikroorganizmussal végzett fermentáció után kapunk, s amelyben a klavulánsav nyers formában van - új, gyors és egyszerű eljárással, aminek útján a kívánt vegyület kitűnő összhozammal és nagy tisztasággal kapható. E célt úgy értük el, hogy az alkálifémsó alakjában kapott, nyers klavulánsav vizes oldatát kénsavval 1 és 3 közötti pH-értékre savanyítottuk, majd az így kapott, nyers klavulánsav savas-vizes oldatát hidrofób CD származékkal közömbös (inert) szerves oldószerben

- például etil-acetátban - hoztuk kölcsönhatásba, a klavulánsavnak hidrofób β -CD-származékkal így kialakult zárványkomplexét a szerves fázisból elkülönítettük, a komplexet tisztítottuk, majd közömbös szerves oldószerben, például izopropanolban vagy acetonban alkálifém-karbonáttal, alkálifém-hidrogén-karbonáttal, alkálifém-hidroxiddal vagy alkálifém-alkanoáttal - például kálium-2-etil-hexanoáttal - reagáltatva a kívánt alkálifém-klavunaláttá alakítottuk, s ez utóbbit elkülönítettük.

A találmány szerint a vizes oldat (fermentáció után kapott, tisztított koncentrátum) 10-20 mg/ml klavulánsavat tartalmazott alkálifémsója alakjában (ennek meghatározása HPLC módszerrel történt).

A nyers klavulánsav megsavanyított vizes oldatának hidrofób β -CD-származék oldatával végbemenő átalakulását valamilyen közömbös szerves oldószerben, például etil-acetátban hajtjuk végre. A klavulánsav koncentrációját - amelyet előzőleg HPLC segítségével határozzunk meg - figyelembe véve, a hidrofób β -CD-származékot ekvimoláris mennyiségben vagy 10 %-ig terjedő feleslegben alkalmazzuk. Az alkalmazott közömbös szerves oldószert körülbelül a víz térfogatának háromszoros mennyiségében alkalmazzuk. Az így kapott zárványkomplex savas közegben igen stabilis, s ez teszi lehetővé a konverzió magas fokát.

Hidrofób β -CD-származékokként alkalmazhatók: a heptakis(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD (rövidítése: triacetil- β -CD), amely a Chemical Abstract Service (CAS) nomenklaturában [23739-88-0 számon] β -ciklodextrin-heneikoza-acetát-néven

szerepel (az irodalomban rövidítve: TA- β -CD jellel is szerepel); heptakisz(2,6-di-O-etil)- β -CD (rövidítése: DE- β -CD); heptakisz(2,3-di-O-etil)- β -CD; heptakisz(2,3,6-tri-O-etil)- β -CD (rövidítve TE- β -CD); O-(karboxi-metil)-O-etil- β -CD; heptakisz(2,6-di-O-pentil)- β -CD; heptakisz(2,3,6-tri-O-pentil)- β -CD; heptakisz(3-O-acetil-2,6-di-O-pentil)- β -CD és ezekhez hasonló származékok.

A ciklodextrinekről rövid áttekintést közölnek O. Bekers és munkatársai a következő helyen: Drug Development and Industrial Pharmacy 17, 1503-1549 (1991) a következő címmel: "Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field" ("Ciklodextrinek alkalmazása a gyógyszerek területén"); e közleményben leírják az egyszerű ciklodextrinszármazékokat, az ezzel kapcsolatos fogalmakat, rövidítéseket, a zárványkomplex előállítás eljáráseit, jellemzésüket és a gyógyszerkészítés területén megnyilvánuló fontosságukat.

A hidrofób β -CD vízben nagyon kevésbé oldható: a dietil- β -CD oldhatósága vízben például $5,0 \times 10^{-3}$ g/100 ml víz; a trietil- β -CD oldhatósága $1,8 \times 10^{-3}$ g/100 ml víz.

A klavulánsav és alkálisói hidrofil vegyületek, amelyek vízben igen jól oldódnak. A klavulánsavnak hidrofób β -CD-származékokkal alkotott zárványkomplexei - például a klavulánsav heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-vel kialakított zárványkomplexe - új, mindeddig az irodalomban le nem írt vegyületek.

Az így kapott zárványkomplexeiket izoláljuk, és kívánt esetben tisztítjuk, legcélszerűbben úgy, hogy vízzel mossuk vagy átkristályosítjuk. E lépésben a hozam igen magas, a

90 %-ot is meghaladja. Ha összehasonlítjuk az ismert módon előállított, nyers klavulánsavat tartalmazó etil-acetátos kivonatból származó klavulánsav izolálási eljárásával - amelyet a klavulánsav terc-butil-aminnal alkotott közbenső sóinak az útján, a 0 026 044 számú európai szabadalmi leírás szerint végeznek - akkor a találmány szerinti eljárás előnyös, mert a zárványkomplexben megkötött - például triacetil- β -CD-vel alkotott komplexben kötött - klavulánsav az izolálás körülményei között (tehát alacsony pH-értéken) jelentősen stabilisabb, mint a komplexben nem kötött klavulánsav; továbbá a komplexképzés a klavulánsav szempontjából szelektív. A találmány megkönnyíti a vizes fázis elkülönítését a TA- β -CD-t tartalmazó szerves fázistól. Stabilitása következtében a zárványkomplex szükség esetén hosszabb időn át (néhány hétig) tárolható. Mivel a komplex kristályos és vízben oldhatatlan, tisztítását egyszerűen úgy végezhetjük, hogy vízzel mosva a vízben oldható, kísérő anyagokat eltávolítjuk.

Ezt követően a klavulánsavnak a hidrofób β -CD-származékkal, például triacetil- β -CD-vel kialakított, közbenső terméként szereplő zárványkomplexét alkálifém-karbonáttal, alkálifém-hidrogén-karbonáttal, alkálifém-hidroxiddal vagy alkálifém-alkanoáttal, például kálium-2-etil-hexanoáttal közömbös szerves oldószerben, például izopropanolban reagáltatjuk, majd a kivált alkáli-klavulanátot izoláljuk.

A konverziós folyamat valamennyi lépését környezeti hőmérséklet körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

A konverzió utolsó lépése szintén könnyen és gyorsan

végrehajtható: ennek során a klavulánsav triacetil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexét közömbös szerves oldószerben, például izopropanolban vagy acetonban azonos oldószerben oldott alkálifém-2-etil-hexanoáttal elbontjuk, s ekkor az alkálifém-klavulanátot, például a kálium-klavulanátot elkülönítjük.

Jóllehet a közbenső komplex előállítási lépésében nagyobb mennyiségű triacetil- β -CD szükséges - amely utóbbit legalább ekvimoláris arányban adjuk hozzá a klavulánsavhoz (a triacetil- β -CD molekulatömege a klavulánsav molekulatömegének körülbelül tízszerese) az alkalmazott hidrofób β -CD-származékot az alkálifém-klavulanátnak szerves oldatból történt izolálása után könnyen reciklizálhatjuk (visszatéríthetjük) az eljárásba.

Egy másik eljárás, amelyet kálium-klavulanát elkülönítésére alkalmazunk tömény vizes oldatokból, klavulánsav-termelő mikroorganizmussal végzett fermentáció után, azon alapszik, hogy a klavulánsavnak triacetil- β -CD-vel fentebb leírt módon előállított zárványkomplexét N,N'-diizopropil-etilén-diaminnal reagáltatjuk, majd az így kapott N,N'-diizopropil-etilén-diammónium-diklavulanátot az SI P-92 00 392 számú szlovén szabadalmi bejelentésünkben leírt módon alakítjuk a kívánt vegyületté.

Ezt az eljárást akkor alkalmazzuk, ha igen nagy tisztaságú kívánt vegyületre van szükség; vagy olyan esetekben, ha a fermentáció után a klavulánsav tömény vizes oldata nem kielégítően tiszta.

A hidrofób β -CD-származékok alkalmazása terápiásan ha-

tásos komponens, így a klavulánsav vagy alkálifémsói elkülönítésére új és nem kézenfekvő, az irodalomban eddig le nem írt eljárás; ezen túlmenően az így kapott komplexek olyan galenusi formák előállítására alkalmazhatók, amelyekből a hatóanyag szabályozható ütemben szabadul el, mivel a zárványkomplex önmagában véve retardáló (késleltető) hatású.

A találmánynak egy további tárgya alkálifém-klavulanátok hidrofil β -CD-származékokkal képzett zárványkomplexeinek az előállítása, valamint ezek alkalmazása stabilis galenusi formák előállítása során orális alkalmazás, például kapszulák vagy tabletták (pezsgőtabletták, diszpergálódó tabletták), rágócukorkák céljára; ezek a stabilis galenusi formák a gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagon kívül terápiásan hatásos mennyiségű amoxicillin-trihidrátot és klavulánsav-alkálifémsót tartalmaznak, ahol az amoxicillin-trihidrátot a komplexben kötött alkálifém-klavulanát ekvivalenséhez viszonyított tömegaránya 10:1-től 1:1-ig terjed.

A 2 005 538 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban olyan galenusi formákat ismertetnek, amelyek a gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagon kívül amoxicillin-trihidrátot és kálium-klavulanátot tartalmaznak, és az amoxicillin-trihidrátot a kálium-klavulanáthoz viszonyított aránya előnyösen 2:1. Gyermekgyógyászati célra a javasolt dózis 250 mg amoxicillint (trihidrátformában) és 125 mg klavulánsavat (káliumsója alakjában) tartalmaz. Felnőtt betegek esetében a komponensek javasolt aránya 4:1. Az ezen szabadalmi leírásban ismertetett galenusi formák - például kapszulák és tabletták - javított stabilitással rendelkeznek. E

készítményeket alacsony viszonylagos páratartalmat (30 %-nál kevesebb relatív nedvességet) biztosító körülmények között állítják elő, és csomagolásuk szárítószer - például szilikagél - tartalmaz a klavulánsav és alkálifémsói higroszkóposága miatt.

A klavulánsavnak vagy alkálifémsóinak - például kálium-klavulanátnak - a hidrofil β -CD-származékokkal alkotott, találmány szerinti zárványkomplexei ismert, irodalomban leírt eljárásokkal állíthatók elő [lásd például M. Kurozumi és munkatársai: Chem. Pharm. Bull. 23, 3062-3068 (1975); vagy Acta Pharm. Technol. 36, 1-6 (1990)] a hatásos komponens kiválasztott CD-vel végzett komplexképzésével; vagy előállíthatók új, az irodalomban eddig le nem írt módszerrel, amely szintén a találmány tárgyát képezi.

A találmány szerint klavulánsav hidrofób β -CD-származékkal, például triacetil- β -CD-vel fentebb leírt módon kapott zárványkomplexét vizes oldatban valamilyen alkálifém-bázis, például alkálifém-karbonát, alkálifém-hidrogén-karbonát, alkálifém-hidroxid vagy alkálifém-alkanoát - például kálium-2-etil-hexanoát - vizes oldatában közvetlenül reagáltatjuk hidrofil β -CD-származékkal, majd a kívánt vegyületet elkülönítjük, és kívánt esetben tisztítjuk. Ez az eljárás alapjában véve egy zárványkomplex átalakítása ("átkomplexálása") egy másik zárványkomplexszé, amely a találmány célját tekintve rövidebb, mint a fentebb leírt eljárás, mivel szükségtelenné teszi alkálifém-klavulanát előzetes előállítását.

Ebben az eljárásban hidrofil β -CD-származékként vala-

mennyi ilyen típusú, ismert vegyület használható, ilyenek például: a heptakisz(2,6-di-O-metil)- β -CD; monometil- β -CD (röviden: Me- β -CD); heptakisz(2,3,6-tri-O-metil)- β -CD; (hidroxipropil)- β -CD; (hidroxietil)- β -CD; (dihidroxipropil)- β -CD; elágazó szénláncú β -CD-származékok, így a glükozil- β -CD, maltozil- β -CD, dimaltozil- β -CD, diglükozil- β -CD; és a β -CD egyéb, vízben oldható, illetve hidrofil származékai.

A találmány szerinti galenusi formák egy adagolási egységében a gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagon és más segédanyagon kívül ugyanolyan mennyiségű amoxicillin-trihidrát és ugyanannyi ekvivalens alkálifém-klavulanát - például kálium-klavulanát - lehet a komplexben, mint a kereskedelmi forgalomban lévő készítményekben.

Előre nem várt módon azt találtuk, hogy ha a klavulánsavat vagy alkálifémsóját komplexszé alakítjuk, akkor a klavulánsav stabilitása 1,2 pH-érték mellett és 37 °C hőmérsékleten - tehát olyan körülmények között, ahogyan a gyomornedvben savas közegben jelen van - alapvetően javul; és ennek következtében a klavulánsav felszívódása a gyomor-bélcsatornából, azaz az aktív komponens biológiai értékesülése ("bioavailability"-je) - is kedvezőbbé válik.

A klavulánsav stabilitása olyan körülmények között, amelyek a gyomornedvben fennállnak, rendkívül csekély (37 °C hőmérsékleten a gyomornedvben a klavulánsav 95 %-a 26 perc alatt elbomlik); ezzel szemben a klavulánsav β -CD-származékkal végbemenő komplexképzésével savval szemben mutatott stabilitása javul, ezáltal a klavulánsav a gyomor-bélrendszerből a vérbe nagyobb mértékben szívódhat fel, és ez a

felszívódás a közeg pH-értékétől (azaz a gyomornyálkahártya pH-értékétől) sokkal kevésbé függ. Ez hozzájárul az amoxicillinnel alkotott kombináció terápiás hatásosságának növekedéséhez, mivel így a β -laktamáz enzimek gátlása fokozódik. Ez bizonyára azt jelenti, hogy egy kereskedelmi forgalomban lévő készítmény (Augmentin) hatásával azonos terápiás hatás eléréséhez kisebb mennyiségű klavulánsav vagy alkálifém-klavulanát, például kálium-klavulanát is elegendő.

A találmány továbbá a klavulánsavnak vagy alkálifémsóinak hidrofób β -CD-származékokkal - például heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-vel - kialakított, olyan zárványkomplexeire is vonatkozik, amelyek a fentebb leírt eljárással kaphatók, vagy a két komponensből ismert, irodalomban közölt eljárással állíthatók elő, s amelyek a hatóanyagot tartósan felszabadító rendszert alkotnak; e rendszerből a hatóanyag szabályzott ütemben szabadul fel, amint ez a grafikonon látható. A zárványkomplex önmagában késleltetett felszabadulást biztosító komplex, s így a galenusi formában más, a tartós felszabadulást elősegítő komponensek szükségtelenek. Kívánt esetben a hatóanyagot késleltetett ütemben felszabadító galenusi formákhoz - a zárványkomplexe és az amoxicillin-trihidráton kívül - segédanyagok, pl. a készítmény szétadását elősegítő szerek, töltőanyagok, színező-, édesítőszerrek adhatók.

A találmány még továbbá olyan stabilis, a hatóanyagot szabályzott ütemben felszabadító galenusi formák előállítására is vonatkozik, amelyek amoxicillin-trihidrátot és klavulánsav vagy alkálifémsói két zárványkomplexének a keve-

rékét tartalmazzák, amelyek közül az egyik komplex hidrofíli, a másik komplex hidrofób β -CD-származékot tartalmaz.

Ez utóbbi esetben a hatóanyag galenusi formából végbe-
menő felszabadulását a kétféle típusú zárványkomplex megfele-
lő arányával a kívánt mértékben szabályozhatjuk.

Mivel ezek a komplexek a gyomornedv savas közegében igen
stabilisak, és a rendszerből a klavulánsav felszabadulása
megfelelően késleltetett ütemben (tartósan) következik be, e
komplexek az eddiginél jobb biológiai alkalmazási lehetőség-
gel rendelkeznek.

A klavulánsav és alkálifémsóinak találmány szerinti,
hidrofíli vagy hidrofób β -CD-származékokkal alkotott összes
zárványkomplexét körülbelül 1:1 molaránnyal alakítjuk ki.

A 4 869 904 számú amerikai egyesült államokbeli szaba-
dalmi leírásból ismert egy olyan, tartós felszabadulású
rendszer, amely alkilezett, hidrofób β -CD-származékok
- így heptakisz(2,3-di-O-etil)- β -CD - aktív komponensekkel
alkotott zárványkomplexéből áll.

A találmány szerint heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-n
kívül még O-(karboxi-metil)-O-etil- β -CD, heptakisz(2,6-di-O-
-pentil)- β -CD, heptakisz(2,3,6-tri-O-pentil)- β -CD vagy hep-
takisz(3-O-acetil-2,6-di-O-pentil)- β -CD is alkalmazható
hidrofób β -CD-származékként.

Vizsgálataink során toxikus hatásokat nem észleltünk.
Ennek alapján úgy tekinthetjük, hogy a zárványkomplexek
toxicitása ugyanolyan csekély, mint a klavulánsav vagy
sóinak a toxicitása.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban

részletesen bemutatjuk.

1. példa

Kálium-klavulanát zárványkomplexének előállítása metil- β -ciklodextrinnel (röviden Me- β -CD)

13,10 g (10 mmol) metil- β -CD-t 25 ml injekciós célra alkalmas vízben keverés közben környezeti hőmérsékleten oldunk, és ehhez az oldathoz lassan, állandó keverés közben 2,377 g (10 mmol) kálium-klavulanátot adagolunk. Az így kapott oldatot fénytől védve 10 percig környezeti hőmérsékleten kezeljük, utána szűrjük, a szűrletet cseppfolyós nitrogénben fagyasztjuk, majd liofilizáljuk. Így 15,25 g (98,5 %) cím szerinti, enyhén sárgás, mikrokristályos komplexet kapunk, amely a HPLC meghatározás alapján 15,2 % kálium-klavulanátot tartalmaz.

Az 1. és 2. ábrán mutatjuk be a cím szerinti komplex ^1H -NMR és DSC ("differential scanning calorimetry") színeképét.

2. példa

Kálium-klavulanát (2-hidroxi-propil)- β -ciklodextrinnel (röviden: 2-HP- β -CD) alkotott zárványkomplexének az előállítása

Az 1. példában leírt eljárást követjük azzal az eltéréssel, hogy Me- β -CD helyett 13,80 g (10 mmol) 2-HP- β -CD-t alkalmazunk. Így 16,0 g (99,3 %) cím szerinti, mikrokristályos komplexet kapunk, amely a HPLC meghatározás alapján 14,6 % kálium-klavulanátot tartalmaz.

A cím szerinti komplex ^1H -NMR és DSC színeképét a 3., illetve 4. ábrán mutatjuk be.

3. példa

Kálium-klavulanát (2-hidroxi-etil)- β -ciklodextrinnel (röviden: 2-HE- β -CD) alkotott zárványkomplexének az előállítás

Az 1. példában leírt eljárást követjük azzal az eltéréssel, hogy Me- β -CD helyett 14,40 g (10 mmol) 2-HE- β -CD-t alkalmazunk. Így a cím szerinti komplexet mikrokristályos alakban 16,2 g (96,7 %) hozammal kapjuk. A komplex a HPLC meghatározás alapján 13,9 % kálium-klavulanátot tartalmaz.

A cím szerinti komplex ^1H -NMR és DSC színeképét az 5., illetve 6. ábrán illusztráljuk.

4. példa

Eljárás klavulánsav vagy kálium-klavulanát izolálására

20 g (0,1 mol) klavulánsavat tartalmazó 1,25 liter vizes oldatot 15 ml tömény kénsavval 1,3-as pH-ra savanyítunk, és a megsavanyított vizes oldatot centrifugában azonnal extraháljuk 4,0 liter, 201,78 g (0,1 mol) heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-t tartalmazó etil-acetát-oldattal. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist 250 ml vízzel mossuk egy elválasztó oszlopra. Ezt követően a szerves fázisból az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot vákuumban 35 °C hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. Így 212,9 g (96 %) hozammal kapjuk a klavulánsavnak heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-vel alkotott zárványkomplexét nyers formában; e nyers terméket erélyes keverés közben 500 ml vízzel digéráljuk, utána a komplexet szűrjük, háromszor mossuk 50 ml vízzel, és vákuumban 35 °C hőmérsékleten állandó tömeg eléréséig szárítjuk. Így 210,4 g komplexet kapunk, amely a

HPLC meghatározás alapján 8,1 % klavulánsavat tartalmaz.

A tisztított, 210,4 g tömegű, klavulánsavból és triacetil- β -CD-ből álló zárványkomplexet 250 ml acetonban oldjuk, a szilárd anyagot szűrjük, és lassú ütemben, keverés közben 100 ml 20 %-os izopropanolos kálium-2-etil-hexanoát-oldatot adunk hozzá. A kivált kálium-klavulanátot szűrjük, háromszor mossuk 15 ml izopropanollal, majd 35 °C-ig terjedő hőmérsékleten vákuumban állandó tömeg eléréséig szárítjuk. Így 18,0 g (88 %) kálium-klavulanátot kapunk, amelynek klavulánsavtartalma a HPLC meghatározás szerint 83,0 %.

A klavulánsav triacetil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexének ^1H -NMR és DSC színeképét a 7., illetve 8. ábrán mutatjuk be.

5. példa

Kálium-klavulanát metil- β -ciklodextrinnel alkotott zárványkomplexének előállítása a klavulánsavnak triacetil- β -ciklodextrinnel képzett komplexének átkomplexezésével

100 g klavulánsavból és heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-ből álló zárványkomplexet (amelyet a 4. példában leírt módon állítottunk elő) 200 ml 3 %-os vizes kálium-karbonát-oldatban szuszpendálunk, amely oldott állapotban 53,6 g (40,9 mmol) metil- β -CD-t tartalmaz. A szuszpenziót környezeti hőmérsékleten 5 percig keverjük, utána a szilárd csapadékot szűrjük, a szűrletet folyékony nitrogénben fagyasztjuk, és liofilizáljuk. Így sárgás, mikrokristályos formában 56,7 g (91,9 %) hozammal kapjuk a kálium-klavulanát metil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexét, amely a HPLC meghatározás szerint 14,9 % kálium-klavulanátot tartalmaz.

Ugyanilyen módon állítjuk elő más alkálifém-klavulanátok zárványkomplexeit.

6. példa

Komplexben kötött és nem komplex formában lévő kálium-klavulanát stabilitásának vizsgálata mesterséges gyomornedvben ($\text{pH} = 1,2$), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten

E vizsgálatunkhoz az alábbi mintákat használtuk:

- 1) Kálium-klavulanát (röviden: KK)
- 2) KK-nak metil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexe (röviden: KK-Me- β -CD)
- 3) KK-nak (2-hidroxi-propil)- β -CD-vel alkotott zárványkomplexe (röviden: KK-HP- β -CD)
- 4) Klavulánsav triacetil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexe (röviden: KA-TA- β -CD).

Közeg: mesterséges gyomornedv - vizes HCl/NaCl pufferoldat, $\text{pH} 1,2$ (az Egyesült Államok XXII. Gyógyszerkönyvének megfelelően)

A klavulánsav (röviden: KA) koncentrációja a mintákban: 4 mg/ml

Az 1-3. mintákat keverés közben 100 ml mesterséges gyomornedvben oldottuk $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartott termosztátban, a klavulánsavra vonatkoztatva 4 mg/ml koncentrációban. Ezt követően HPLC elemzés céljára 5 perces időközökben $100\text{ }\mu\text{l}$ alikvot mintákat vettünk, mindaddig, amíg úgy nem találtuk, hogy a KA több, mint $95\text{ }\%$ -a elbomlott. Az oldatot mindvégig $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kevertük.

Másrészt 10 darab 10 ml térfogatú KA-TA- β -CD szuszpenziót állítottunk elő $1,2$ pH-értékű pufferoldatban (a KA kon-

centrációja 4 mg/ml), és ezeket 37 °C hőmérsékleten tartott termosztátban folyamatosan kevertük. 5-10 perces intervallumokban az egyes alikvot mintákat szűrtük (0,4 µm pórusméretű membránszűrőn), és a tiszta szűrletben HPLC elemzéssel meghatároztuk a klavulánsav koncentrációját. A KA-tartalmat 90 percig terjedő időtartamon át, termosztatálás mellett figyeltük meg.

A termosztálás körülményei között 15, 30, 45, 60 és 90 perc időpontokban végzett mérések eredményei (37 °C hőmérsékleten, 1,2 pH-értékű pufferoldatban) az alábbi táblázatban láthatók.

Táblázat

A termosztálás időtartama [perc]	A bomlatlan KA mennyisége a kezdeti KA koncentráció %-os értékében, az egyes mintákban [%]			A felszabadult és bom- latlan KA mennyisége a szuszpenzió fölötti felülúszóban [%]
	KK	KK-Me-β-CD	KK-HP-β-CD	KA-TA-β-CD
15 perc	18,1	26,6	24,7	9,6
30 perc	1,3	11,2	10,2	10,9
45 perc	0	4,1	3,4	10,5
60 perc				11,0
90 perc				10,6

Az 1. diagrammban mutatjuk be a klavulánsav 95 %-os lebomlásához szükséges időtartamokat ($t_{95\%}$).

$t_{95\%}$:	KK	26 perc
	KK-Me-β-CD	42 perc
	KK-HP-β-CD	40 perc
	KA-TA-β-CD	>90 perc

A kapott eredmények alapján nyilvánvaló, hogy a kálium-klavulanátnak hidrofil metil- β -CD-vel vagy HP- β -CD-vel végzett komplexképzése alapvetően növeli a kálium-klavulanát és klavulánsav stabilitását mesterséges gyomornedvben (pH= 1,2, 37 °C). 30 perc eltelte után a bomlatlan klavulánsav aránya a komplexszé alakított kálium-klavulanáthoz viszonyítva körülbelül 1:8 (lásd az 1. diagrammot).

Az 1. diagrammból nyilvánvaló továbbá, hogy 90 percen belül a KA-TA- β -CD hidrofób zárványkomplex szuszpenziója fölötti felülúszóban a KA koncentrációja állandó értéken marad (a kiinduló KA-nak 10-11 %-át tartalmazza); ez azt jelenti, hogy a komplexből tartósan (késleltetetten) és állandóan KA szabadul fel. Az elbomlott klavulánsavat egyidejűleg újabb mennyiségű klavulánsav helyettesíti, amely a KA-TA- β -CD komplexből ered koncentrációs egyensúly eredményeként; ez az egyensúly a komplexben kötött és a nem komplex alakban lévő klavulánsav koncentrációja között áll fenn. A klavulánsav felszabadulásának ez a profilja rámutat a klavulánsav hidrofób β -CD-származékokkal alkotott komplexeinek alkalmazási lehetőségére tartós felszabadulást biztosító formák előállítására.

10 perc elteltével a KA-TA- β -CD szuszpenzió 90 ml alikvot részét szűrtük, és a csapadékot 10 ml friss USP XXII. szerinti pufferoldattal mostuk. Ezt követően a csapadékot kvantitatív átvittük egy 10 ml-es mérőlombikba, 1:1 arányú metanol-víz elegyben oldottuk, és az oldószerrel jelig töltöttük. A HPLC elemzés alapján a minta milliliterenként 0,76 mg KA-t tartalmazott, amely a komplexben lévő

kiindulási KA mennyiség 19 %-a. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a KA-TA- β -CD komplexből a KA állandóan és tartós felszabadulást biztosító ütemben szabadul fel.

A klavulánsav komplexbe kötött része savas közegben stabilis marad, és a lassú felszabadulás a gyomorból a vérbe végbemenő egyidejű felszívódással együttesen lehetővé teszi az eddig ismert gyógyszerformákénál lényegesen nagyobb mértékű felszívódást.

Meghatároztuk továbbá a klavulánsavnak és káliumsójának a felszabadulását hidrofób triacetil- β -CD-ből alkotott komplexükből mesterséges gyomornedvben (pH=7,2, az USP XXII. szerinti pufferoldat); ez a folyamat szintén konstans módon játszódik le, körülbelül kétszer nagyobb sebességgel, mint 1,2 pH-értékű mesterséges gyomornedvben.

A fentiek alapján azt következtethetjük, hogy a klavulánsav triacetil- β -CD-vel kialakított zárványkomplexe megfelelő, tartós felszabadulást biztosító rendszert jelent orális gyógyszerformák esetében.

7. példa

Röntgen-diffrakció poralakban

Az alábbi táblázatban bemutatjuk a kálium-klavulanát (rövidítve: KK), metil- β -CD (Me- β -CD), (2-hidroxi-propil)- β -CD (HP- β -CD), (2-hidroxi-etil)- β -CD (HE- β -CD), továbbá a kálium-klavulanát fentiekben felsorolt β -CD-származékokkal alkotott zárványkomplexeinek (rövidítve a fenti sorrendben: KK-Me- β -CD, KK-HP- β -CD és KK-HE- β -CD) rácstávolságait (d , nm) és az intenzitásokat (I), amelyeket poralakban röntgen-sugár-szórási vizsgálatban Philips PW 1710 diffraktométerrel

Al-szubsztrátumon, $\lambda = 0,15418$ nm hullámhosszon (CuK α) mellett vettünk fel.

Táblázat

A minta	d [nm]	Intenzitás
KK	0,35389	1694
	0,29359	1426
	0,37586	1176

Me- β -CD	0,49695	1454
	0,46853	1422
	0,49081	1404

KK-Me- β -CD	0,46426	1100
	0,49217	1072
	0,47133	1068

HP- β -CD	0,48196	1576
	0,46370	1538
	0,48650	1532

KK-HP- β -CD	0,46018	1198
	0,45376	1164
	0,47544	1140

HE- β -CD	0,47459	1432
	0,46811	1360
	0,35968	1298

KK-HE- β -CD	0,45327	1046
	0,44711	1018
	0,47514	1018

8. példa

Eljárás klavulánsav és káliumsójának az izolálására

Klavulánsav heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -CD-vel alkotott zárványvegyületének 1 liter etil-acetátos oldatához (a klavulánsav koncentrációja a HPLC meghatározás szerint 10 mg/ml; a zárványkomplexet a 4. példa szerint állítottuk elő) lassan, erélyes keverés közben 10 perc alatt 5 ml N,N'-diizopropil-etilén-diamint csepegtetünk, az így kapott szuszpenziót 30 percig tovább keverjük, a keletkezett csapadékot szűrjük, 10 ml víz hozzáadásával feloldjuk, és ehhez az oldathoz 20 ml acetont adunk. Az oldatból 6,1 g finomkristályos diizopropil-etilén-diklavulanát válik le, ezt szűrjük, és 5 ml vízben ismét oldjuk. Ehhez az oldathoz előbb 95 ml izopropanolt, majd 10 ml 2 mólos izopropanolos kálium-2-etil-hexanoát oldatot csepegtetünk 15 perc alatt erélyes keverés közben. Ekkor kálium-klavulanát válik le, amelyet szűrünk, háromszor mossuk 10 ml izopropanollal, és vákuumban 35 °C hőmérsékletig, állandó tömegig szárítjuk. Így 2,64 g (77 %) kálium-klavulanátot kapunk (USP minőségű, klavulánsavtartalma a HPLC meghatározás szerint 82,8 %).

9. példa

Kálium-klavulanát triacetil- β -ciklodextrinnel alkotott zárványkomplexének az előállítás

237,3 mg (1 mmol) kálium-klavulanátot 10 ml injekciós vízben környezeti hőmérsékleten keverés közben oldunk, és ehhez az oldathoz 2,02 g (1 mmol) TA- β -CD 90 ml izopropanollal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 5 percig keverjük, majd az oldószeret csökken-

tett nyomáson bepároljuk, előbb forgóbepárló készüléken 30 °C hőmérsékletig, majd a maradékot liofilizáljuk. Így a cím szerinti komplexet mikrokristályos alakban 2,25 g (99 %) hozammal kapjuk. E komplex 9,1 % kálium-klavulanátot tartalmaz [ez megfelel 0,9 mol kálium-klavulanátnak 1 mól triacetil- β -CD-re vonatkoztatva (a HPLC meghatározás szerint)].

A termék DSC elemzése szerkezetének megfelelő.

A termék ^1H -NMR színekpe a kálium-klavulanát és triacetil- β -CD színekpével megegyezik.

10. példa

125 mg klavulánsavat és 500 mg amoxicillint tartalmazó diszperziós tabletták előállítás

Táblázat

Komponensek	mg/tabletta	%
Kálium-klavulanát metil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexe	833,3	27,78
Amoxicillin-trihidrát (megfelel 500 mg vízmentes amoxicillinnek)	574,0	19,13
Krospovidon (Kollidon CL)	50,0	1,67
Szacharin	10,0	0,33
Ízesítőszer (gyümölcsaroma)	35,0	1,17
Magnézium-sztearát	21,0	0,70
Kolloid szilikagél (Aerosil 200)	10,0	0,33
Mikrokristályos cellulóz amennyi szükséges 3000,0-hoz 100,00-hoz (Avicel pH 101)		

Az amoxicillin és klavulánsav ekvivalens mennyiségeit homogén eloszlásig keverjük, majd a töltőanyag (mikrokristályos cellulóz) egy részével brikettalakra sajtoljuk, majd a brikettdarabokat aprítjuk, és 1,5 mm szítaméretű rázószitán megszitáljuk. Az így kapott granulátumot a többi segédanyaggal keverjük, és forgó tablettázógépen tablettázzuk.

Az így kapott tabletták vízben gyorsan szétesnek, és gyógyászati alkalmazásra megfelelő, finom diszperziót képeznek.

11. példa

125 mg klavulánsavat és 500 mg amoxicillint tartalmazó rágó (gumi) tabletták előállítás

Táblázat

Komponensek	mg/tabletta	%
Kálium-klavulanát metil- β -CD-vel alkotott zárványkomplexe	833,3	27,78
Amoxicillin-trihidrát (megfelel 500 mg vízmentes amoxicillinnek)	574,0	19,13
Krospovidon (Kollidon CL)	5,0	0,17
Poli(vinil-pirrolidon)	60,0	2,00
Kolloid szilikagél (Aerosil 200)	10,0	0,33
Szacharin	10,0	0,33
Ízesítőszerek (gyümölcsaroma)	35,0	1,17
Magnézium-sztearát	15,0	0,50
Mikrokristályos cellulóz (Avicel pH 101)	60,0	2,00
Mannit	amennyi szükséges 3000,0-hoz 100,00-hoz	

Az amoxicillin és klavulánsav ekvivalens mennyiségét homogén eloszlás eléréséig keverjük a töltőanyagok (mikro-kristályos cellulóz és mannit) egy részével, és az így kapott porkeveréket brikettalakra sajtoljuk. A briketteket aprítjuk, és 1,5 mm szitaméretű rázószitával szitáljuk. Az így kapott granulátumot a többi segédanyaggal keverjük, és tablettázzuk.

Az így kapott tabletták rágásra alkalmasak.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak hidrofób vagy hidrofíil β -ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexei, ahol az (I) képletben R jelentése hidrogén- vagy alkálifématom.

2. Az 1. igénypont szerinti zárványkomplexei, azzal jellemelve, hogy a klavulánsavat vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóját a hidrofíil vagy hidrofób β -ciklodextrin-származékokhoz viszonyítva körülbelül 1:1 mólarányban tartalmazzák.

3. Az 1. igénypont szerinti zárványkomplexei, azzal jellemelve, hogy hidrofíil heptakis(2,6-di-O-etil)- β -ciklodextrint, heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β -ciklodextrint, monometil- β -ciklodextrint, (2-hidroxi-propil)- β -ciklodextrint, (3-hidroxi-propil)- β -ciklodextrint, (2-hidroxi-etil)- β -ciklodextrint, (2,3-dihidroxi-propil)- β -ciklodextrint, 6-O-(α -D-glükózil)- β -ciklodextrint, 6--(O- α -D-maltozil)- β -ciklodextrint, diglükózil- β -ciklodextrint, dimaltozil- β -ciklodextrint, maltotriozil- β -ciklodextrint, (karboxi-metil)- β -ciklodextrint vagy (karboxi-etil)- β -ciklodextrint tartalmazzák.

4. Az 1. igénypont szerinti zárványkomplexei, azzal jellemelve, hogy hidrofób β -ciklodextrin-származékként heptakis(2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciklodextrint, heptakis(2,6-di-O-etil)- β -ciklodextrint, heptakis(2,3-di-O-etil)- β -ciklodextrint, heptakis(2,3,6-tri-O-etil)- β -ciklodextrint, O-

-(karboxi-metil)-O-etil- β -ciklodextrint, heptakis(2,6-di-O-pentil)- β -ciklodextrint, heptakis(2,3,6-tri-O-pentil)- β -ciklodextrint vagy heptakis(3-O-acetil-2,6-di-O-pentil)- β -ciklodextrint tartalmaznak.

5. Eljárás (I) általános képletű klavulánsav - ahol R jelentése hidrogénatom - és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak hidrofób β -ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexeinek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a klavulánsav vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsója közömbös (inert) szerves oldószerrel készült oldatát 10-30 °C hőmérséklet tartományban hidrofób β -ciklodextrin-származékkal reagáltatjuk, majd az így kapott, kívánt vegyületet elkülönítjük és tisztítjuk.

6. Eljárás (I) általános képletű klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak hidrofil β -ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexeinek az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a klavulánsav vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsója vízzel vagy rövidszénláncú alifás alkoholokkal vagy ezek vizes elegyeivel készült oldatát 10-30 °C hőmérséklet tartományban hidrofil β -ciklodextrin-származékkal reagáltatjuk, és a kívánt vegyületet elkülönítjük.

7. Eljárás klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsói hidrofil β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexeinek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a klavulánsavnak valamely hidrofób β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexét egy hidrofil β -ciklodextrin-származékkal alkálifém-karbonát, alkálifém-hid-

rogén-karbonát, alkálifém-hidroxid vagy alkálifém-alkanoát vizes oldatában 10-30 °C hőmérséklettartományban reagáltatjuk, majd a kívánt vegyületet izoláljuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy klavulánsav hidrofób β -ciklodextrin-származékkal alkotott kiinduló zárványkomplexében hidrofób komponensként heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciklodextrint alkalmazunk.

9. Eljárás alkálifém-klavulanát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy alkálifémsója alakjában lévő nyers klavulánsav tiszta vizes oldatának koncentrátumát kénsavval 1 és 3 közötti pH-értékre savanyítjuk, ezt követően a nyers klavulánsav savanyított, vizes oldatát közvetlenül reagáltatjuk egy hidrofób β -ciklodextrin-származék valamilyen közömbös szerves oldószerrel készült oldatával, a klavulánsavnak hidrofób β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexét a szerves fázisból elkülönítjük, tisztítjuk, közömbös szerves oldószerben valamely alkálifém-karbonáttal, alkálifém-hidrogén-karbonáttal, alkálifém-hidroxiddal vagy alkálifém-alkanoáttal a kívánt vegyületté alakítjuk, és ez utóbbit elkülönítjük.

10. Eljárás a 9. igénypont szerinti alkálifém-klavulanát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy hidrofób β -ciklodextrin-származékként heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciklodextrint, heptakisz(2,6-di-O-etil)- β -ciklodextrint, heptakisz(2,3-di-O-etil)- β -ciklodextrint vagy heptakisz(2,3,6-tri-O-etil)- β -ciklodextrint alkalmazunk.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás alkálifém-klavulanát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy alkálifém-alkanoátként

alkálifém-2-etil-hexanoátot alkalmazunk.

12. A klavulánsavnak hidrofób β -ciklodextrin-származékokkal alkotott, 9. vagy 10. igénypont szerint előállított zárványkomplexeinek az alkalmazása közbelső vegyületekként alkálifém-klavulanát előállítására.

13. A klavulánsav heptakis(2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexének alkalmazása alkálifém-klavulanát előállítására.

14. A klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsói hidrofil β -ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexeinek az alkalmazása orálisan alkalmazható, stabilis galenusi formák előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a galenusi formák amoxicillin-trihidrát gyógyászatiilag hatásos mennyiségét, valamint a klavulánsav és alkálifémsóinak hidrofil β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexének gyógyászatiilag hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot tartalmaznak, ahol az amoxicillin-trihidrátnak a klavulánsavhoz és alkálifémsóihoz viszonyított aránya 10:1-től 1:1-ig terjed.

15. A klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóinak hidrofil β -ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexeinek a 14. igénypont szerinti alkalmazása, **azzal jellemezve**, hogy hidrofil β -ciklodextrin-származékként heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciklodextrint, heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β -ciklodextrint, monometil- β -ciklodextrint, (2-hidroxi-propil)- β -ciklodextrint, (2-hidroxi-etil)- β -ciklodextrint, glükózil- β -ciklodextrint, maltozil- β -ciklodextrint, dimaltozil- β -ciklodextrint vagy diglükózil- β -

-ciklodextrint alkalmazunk.

16. Klavulánsav és gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsói hidrofil β -ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexeinek a 14. vagy 15. igénypont szerinti alkalmazása, **azzal jellemezve**, hogy a galenusi formák tabletták, kapszulák, szemcsék, szirupok, szuszpenziók, emlőbe adagolható szuszpenziók, és adott esetben injekciók is lehetnek.

17. Az aktív komponens tartós felszabadulást biztosító, stabilis galenusi formák, **azzal jellemezve**, hogy terápiásan hatásos mennyiségű amoxicillin-trihidrátot és a klavulánsav vagy alkálifémsói hidrofób β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexének hatásos mennyiségét tartalmazza hidrofób β -ciklodextrin-származékként heptakisz(2,3,6-tri-O-acetil)- β -ciklodextrinnel, O-(karboxi-metil)-O-etil- β -ciklodextrinnel, heptakisz(2,6-di-O-pentil)- β -ciklodextrinnel, heptakisz(2,3,6-tri-O-pentil)- β -ciklodextrinnel vagy heptakisz(3-O-acetil-2,6-di-O-pentil)- β -ciklodextrinnel és más segédanyagokkal együtt, ahol az amoxicillin-trihidrátnak a klavulánsavhoz vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóihoz viszonyított aránya 10:1-től 1:1-ig terjed.

18. A 17. igénypont szerinti, az aktív komponens tartós felszabadulását biztosító, stabilis galenusi formák, **azzal jellemezve**, hogy orális alkalmazás céljára megfelelő formában - így tablettá vagy kapszula vagy adott esetben olajos intramuszkuláris injekció formájában - vannak.

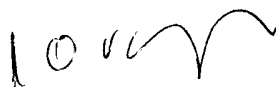
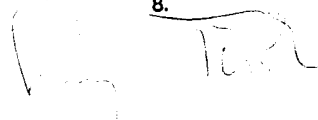
19. Az aktív komponens tartós felszabadulását biztosító, stabilis galenusi formák, **azzal jellemezve**, hogy terápiásan

hatásos mennyiségű amoxicillin-trihidrátot, valamint klavulánsav vagy alkálifémsói hidrofób β -ciklodextrin-származékkal és hidrofil β -ciklodextrin-származékkal alkotott zárványkomplexe keverékének gyógyászatilag hatásos mennyiségét, valamint más segédanyagokat tartalmaznak, ahol az amoxicillin-trihidrátot klavulánsavhoz vagy gyógyászati szempontból elfogadható alkálifémsóihoz viszonyított aránya 10:1-től 1:1-ig terjed.

20. Eljárás baktériumfertőzések kezelésére embereken és állatokon, **azzal jellemezve**, hogy a 14-19. igénypontok bármelyike szerinti stabilis galenusi formákat alkalmazzuk.

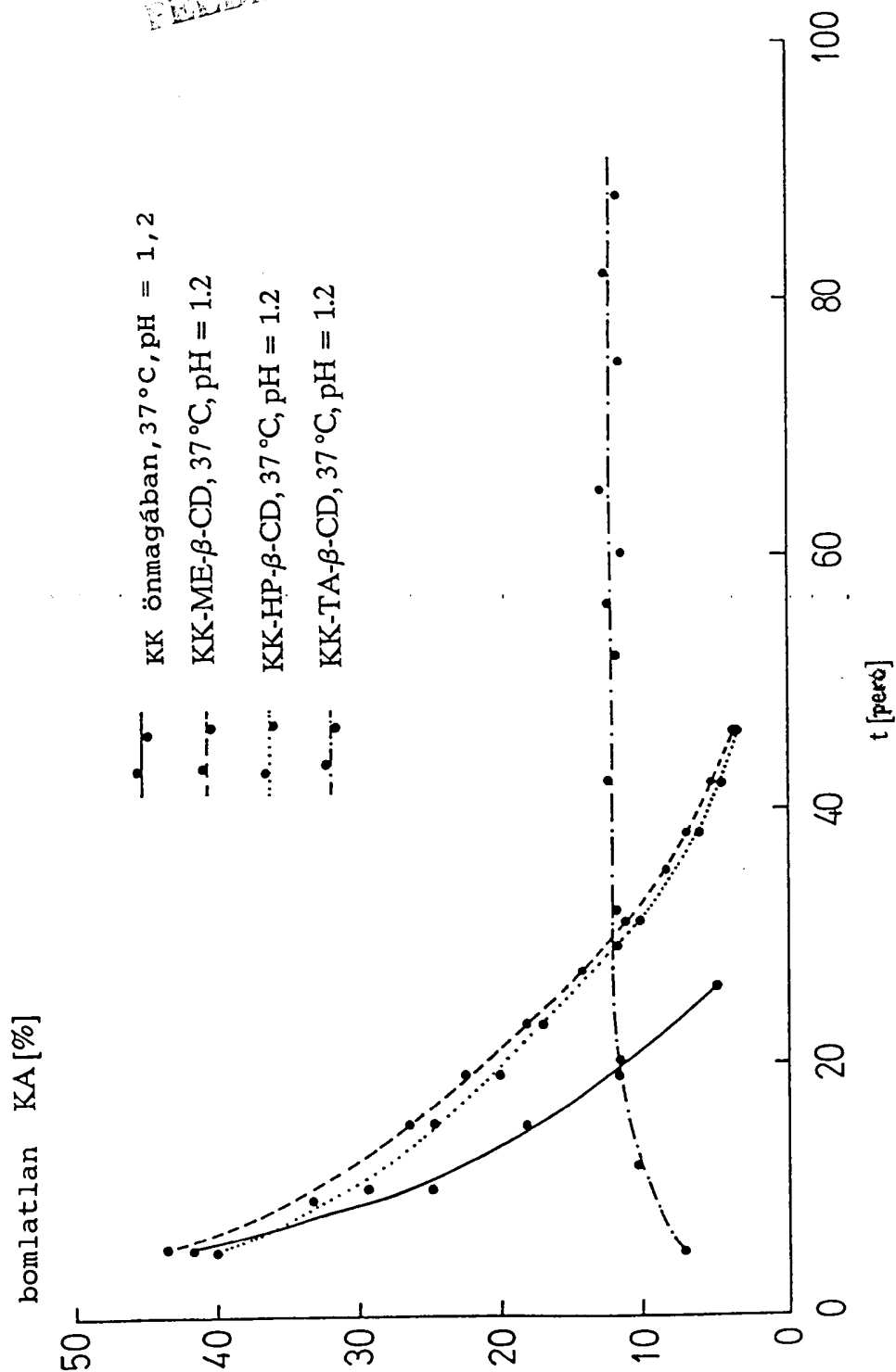
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
8.



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1. DIAGRAM

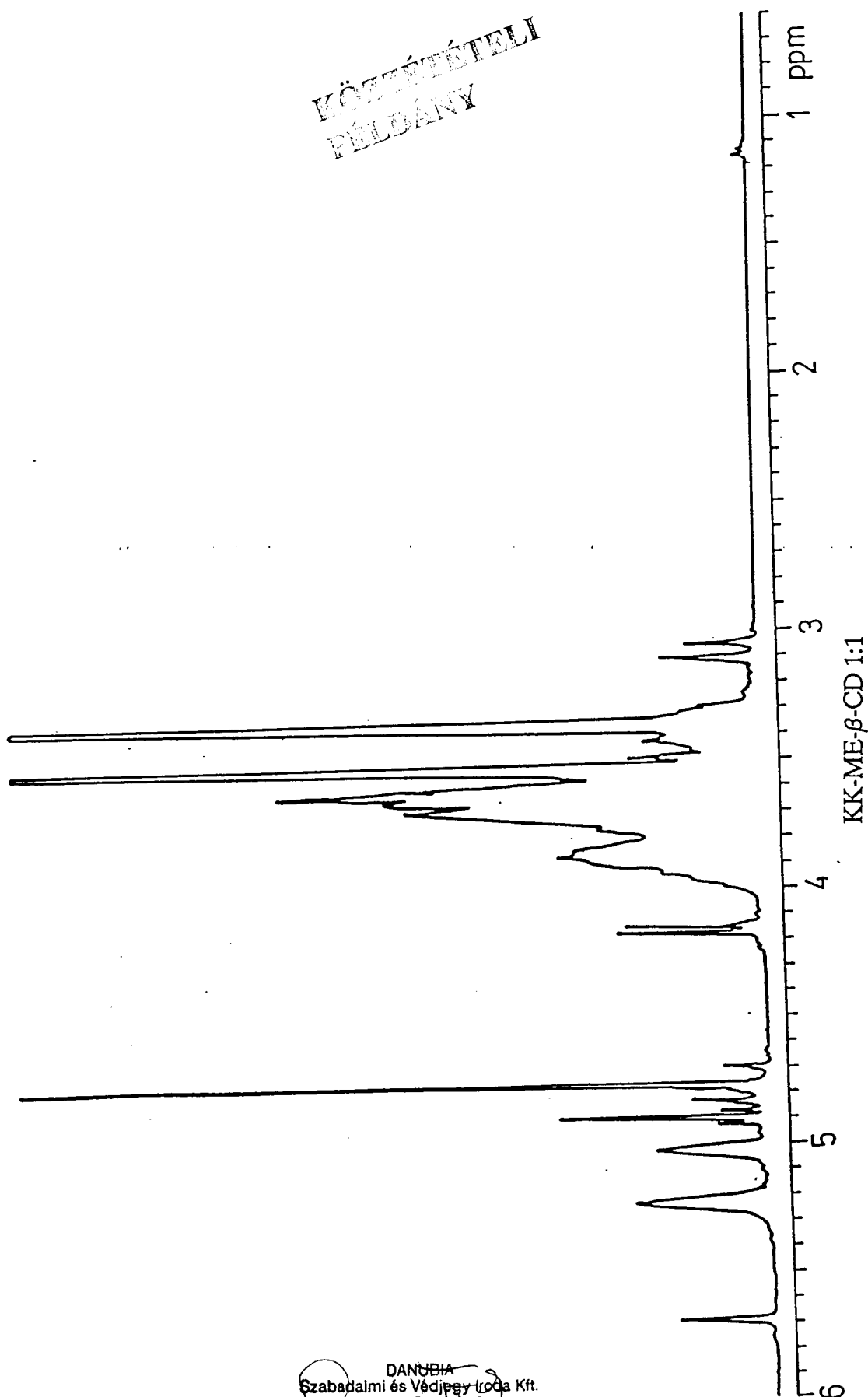


793 01968

00000
10/2

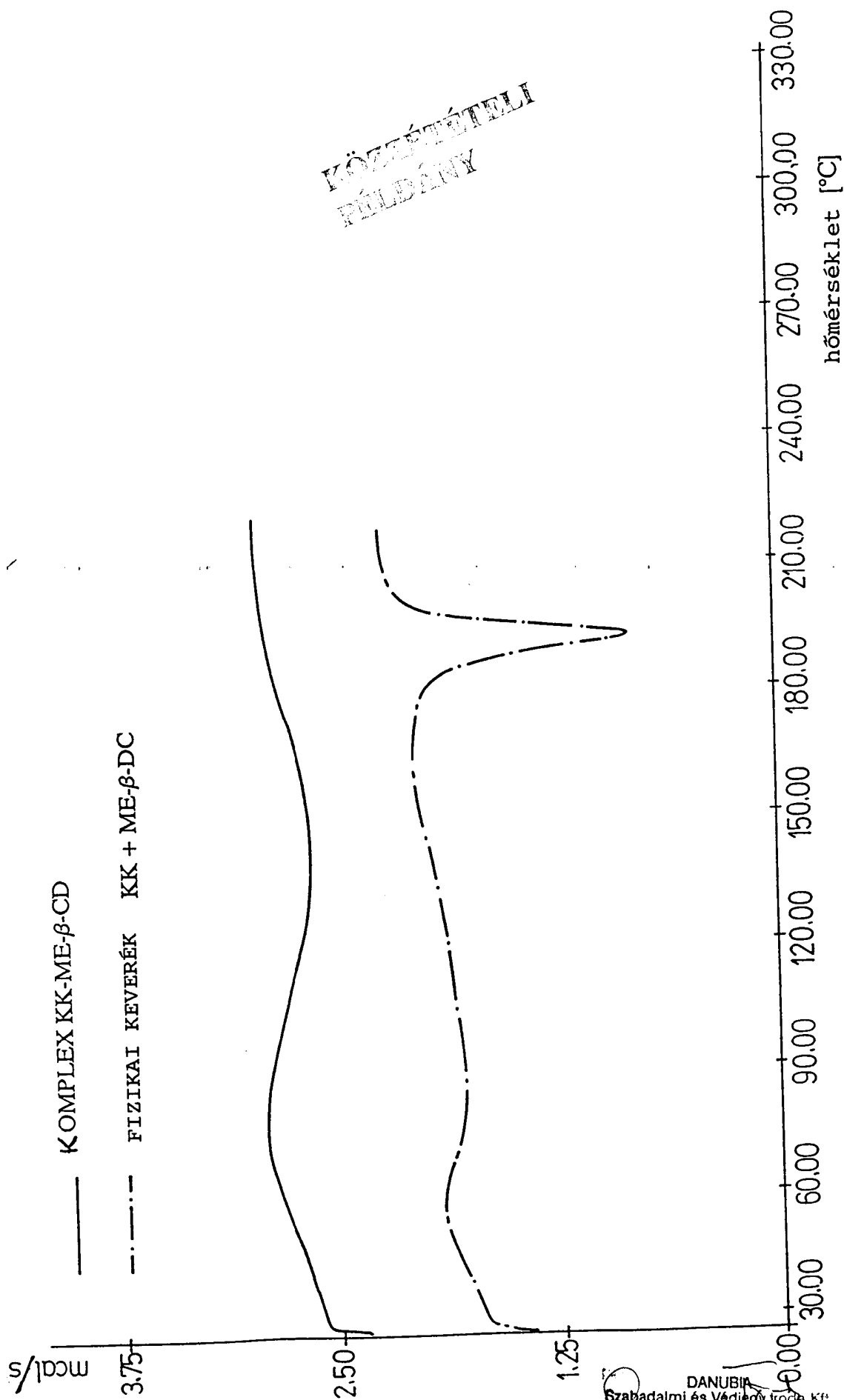
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1. ÁBRA



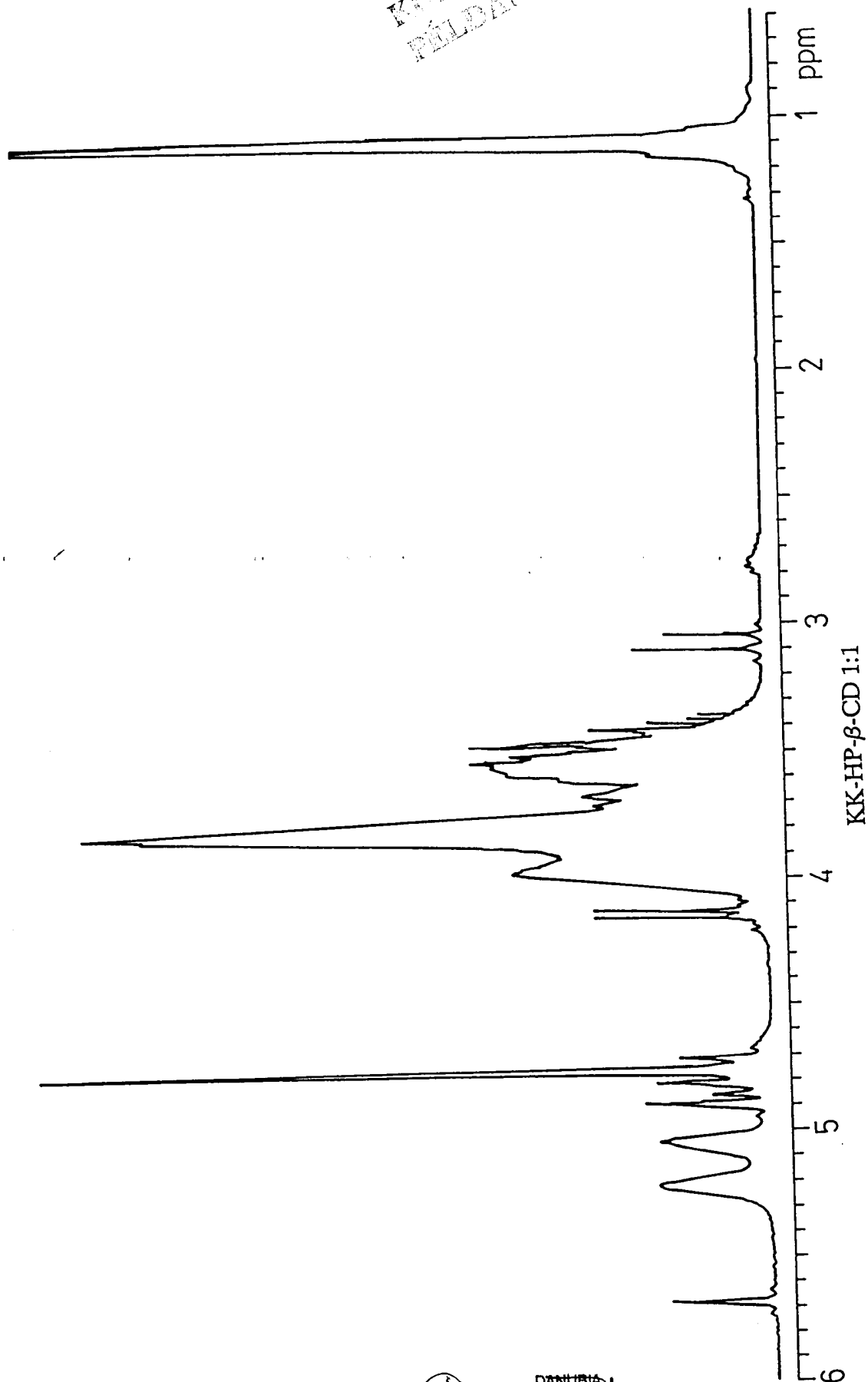
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyi Iroda Kft.
8. 1852

2. ÁBRA



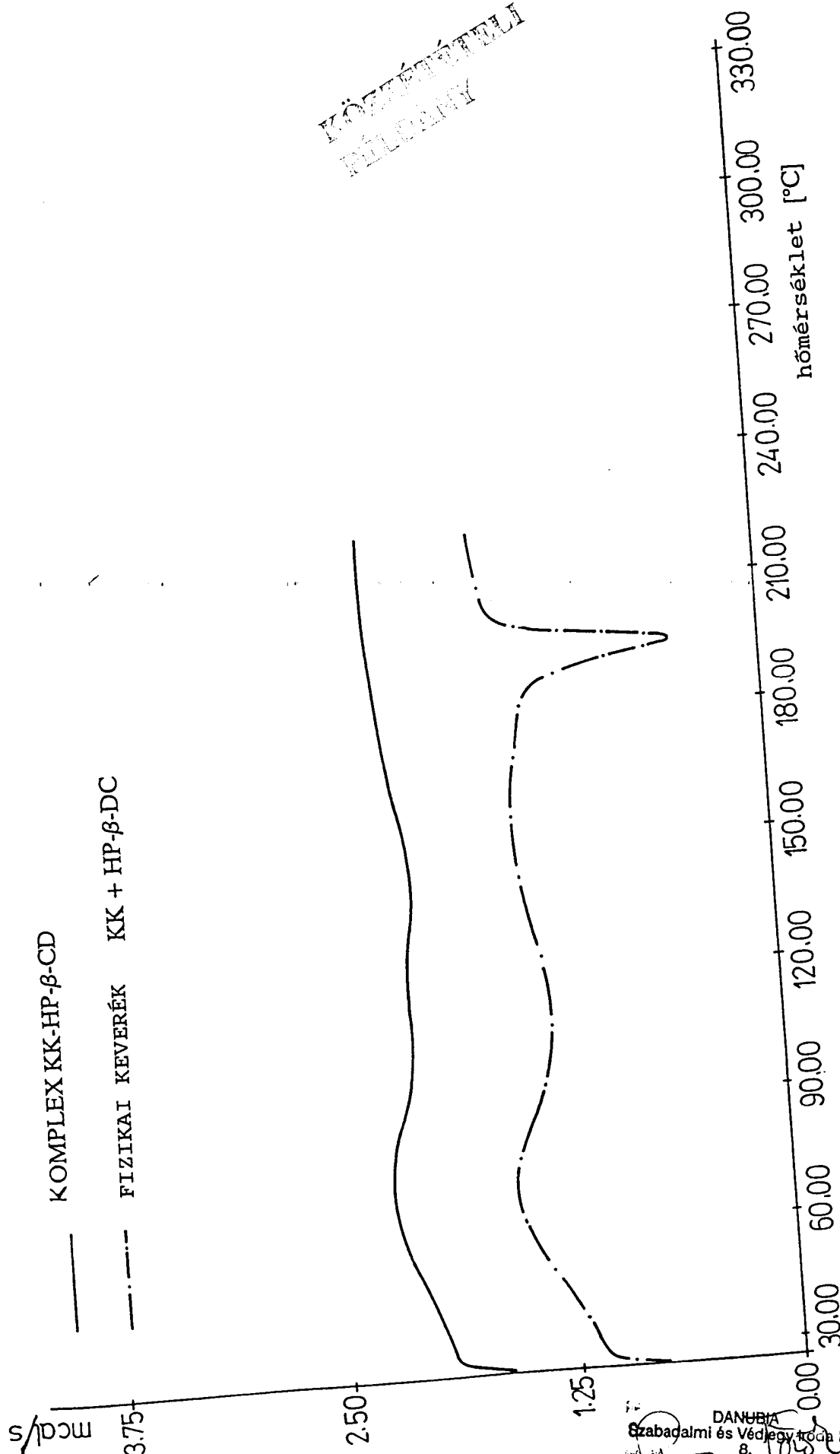
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3. ÁBRA

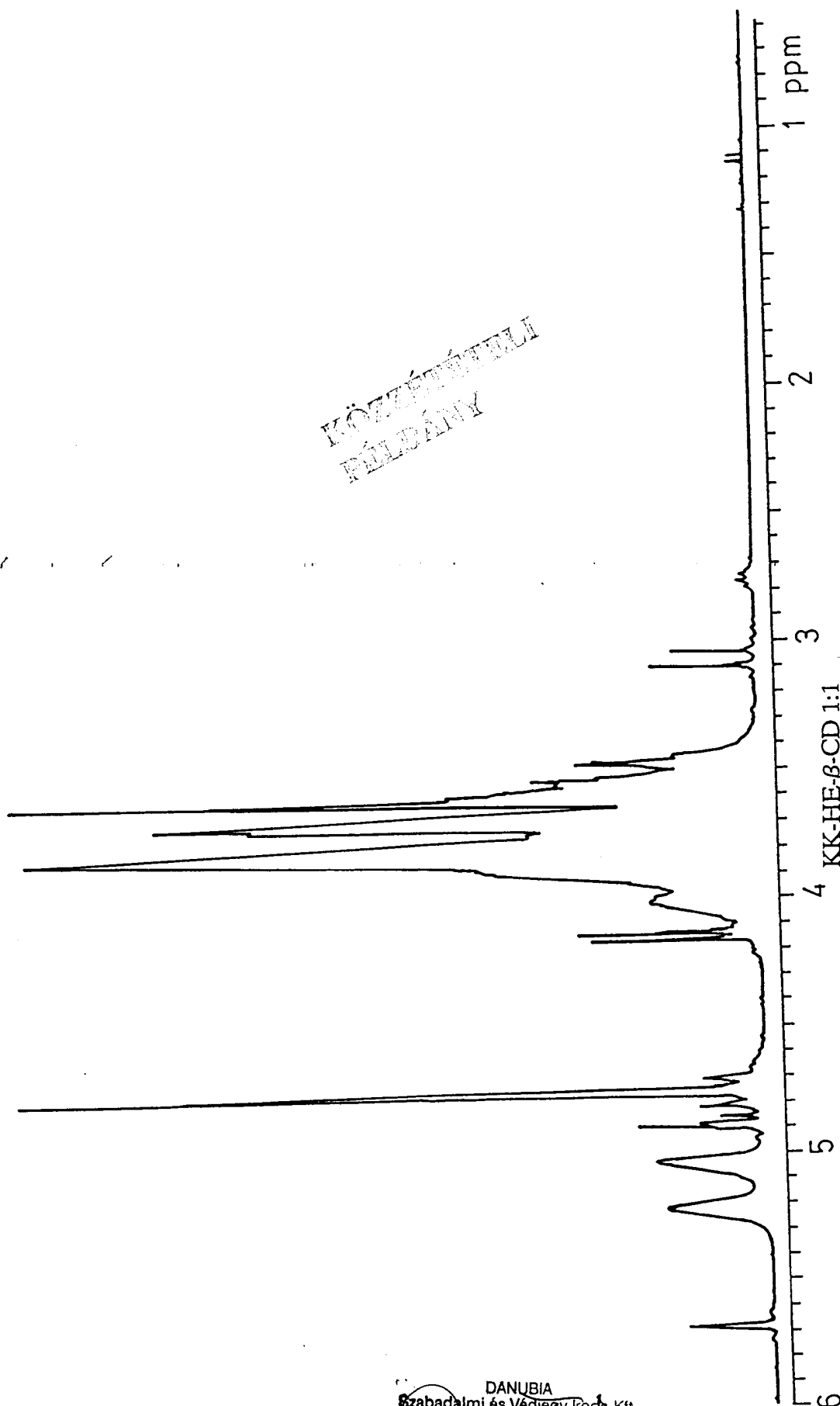


KÖZLEMÉNY
FELVÉTEL

4. ÁBRA

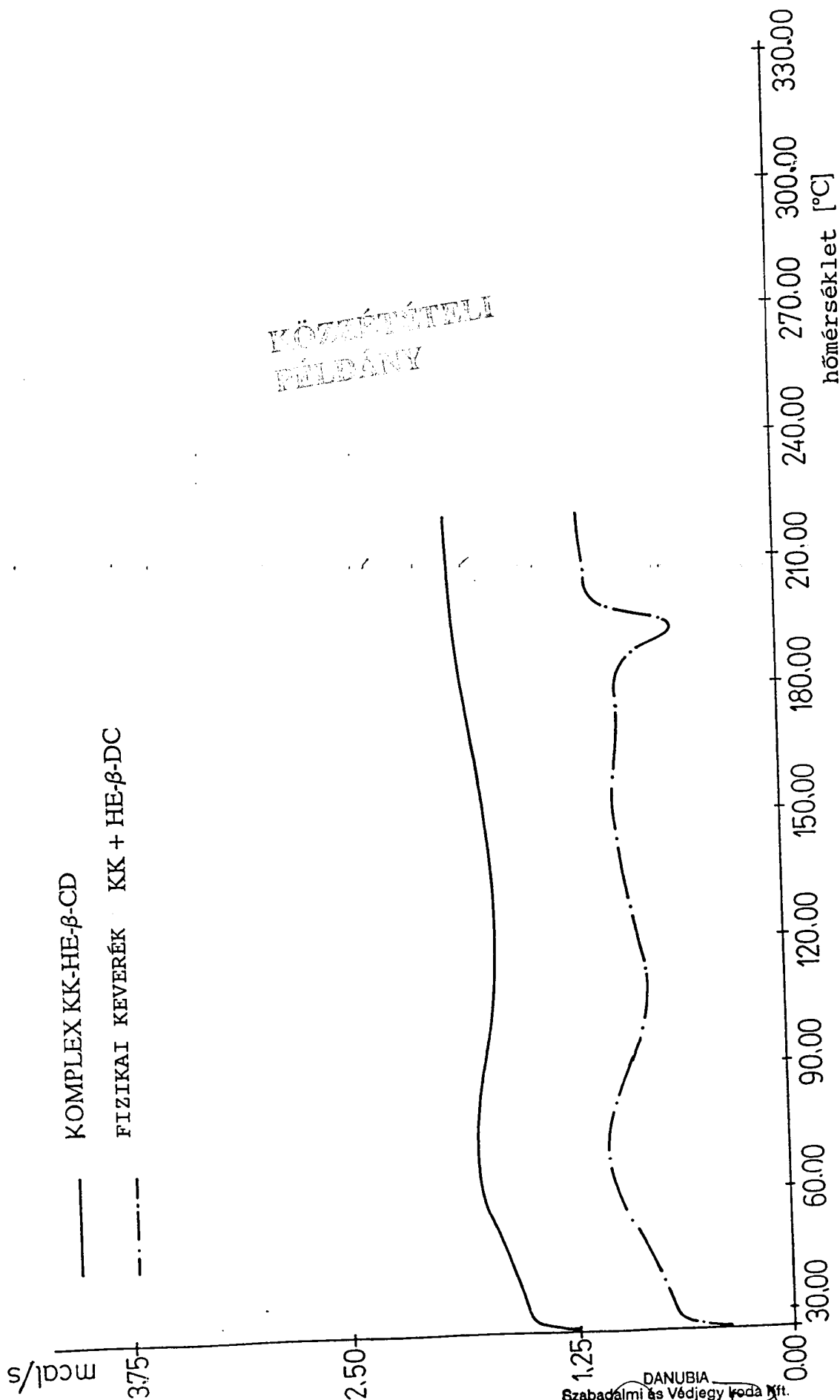


5. ÁBRA

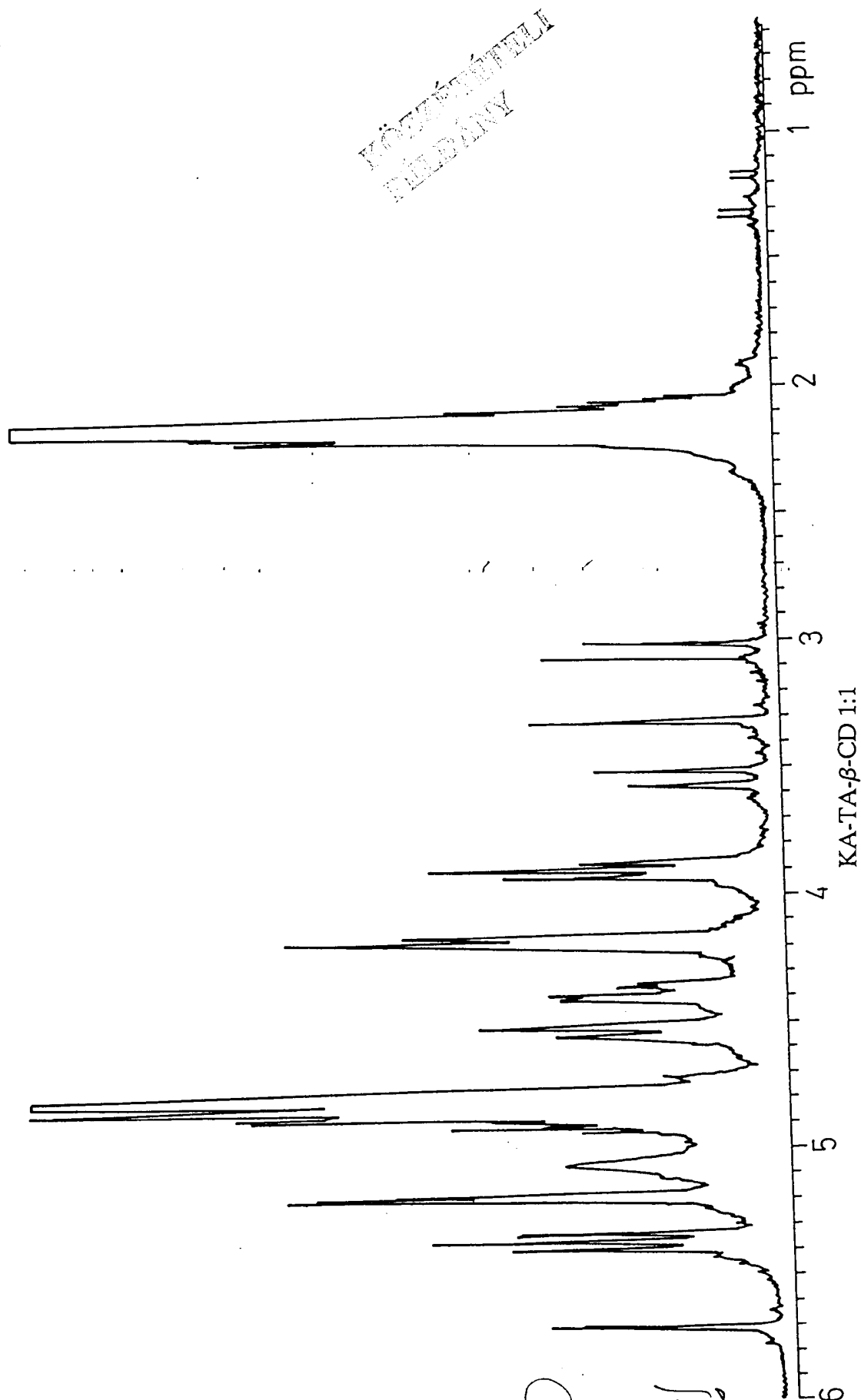


KÖZZÉTETELI
PÉLDÁNY

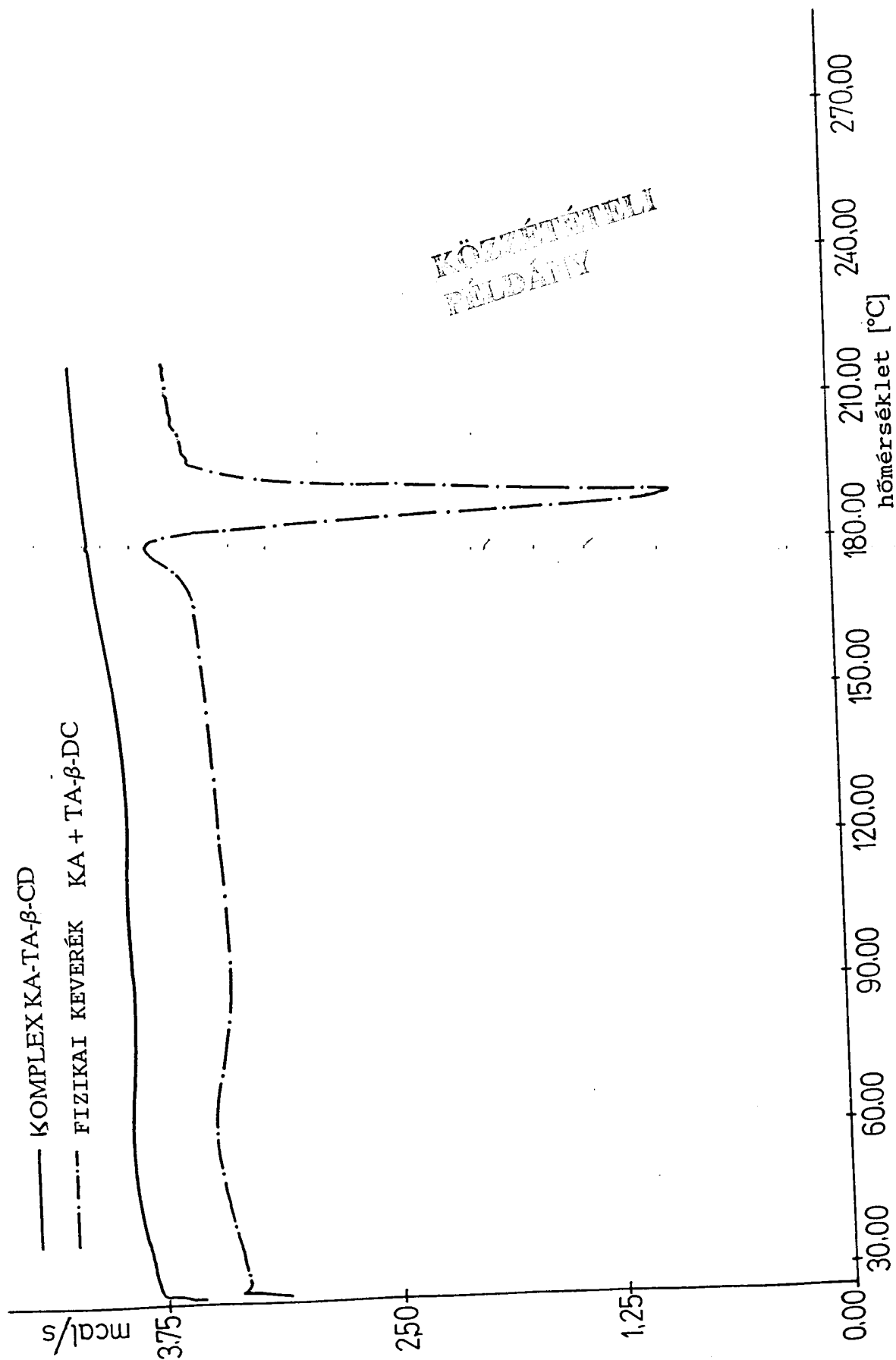
6. ÁBRA



7. ÁBRA



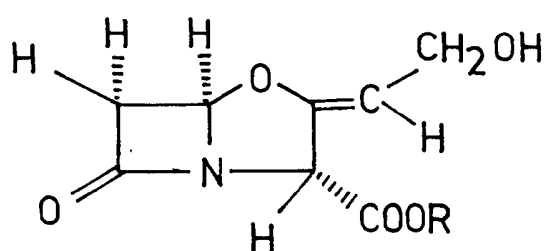
8. ÁBRA



KÖZTÉTETELI
PÉLDÁNY

P 93 01968

10/10

FÖDÉSTITELI
RÖLDÁNY

(1)