



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 08 154 T2 2005.12.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 328 528 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 08 154.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/12076**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 987 751.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/032906**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.10.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.12.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 503/02**

C07D 503/08, C12P 17/18, A61K 31/43

(30) Unionspriorität:

18062000 20.10.2000 AT

(73) Patentinhaber:

Sandoz AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**HORKOVICS-KOVATS, Stefan, A-6300 Angath, AT;
RANEBURGER, Johannes, A-6300 Wörgl, AT;
SCHWARZ, Xaver, Franz, A-6300 Wörgl, AT**

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend Clavulansäure**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie pharmazeutische Zusammensetzungen von Clavulansäure in Kombination mit Amoxicillin.

[0002] Augmentin® – siehe beispielsweise Merck Index, 12. Auflage, Item 2402 – ist eine Handelsform pharmazeutischer Zusammensetzungen des β -Lactamasehemmers Clavulansäure – in Form des Kaliumsalzes – in Kombination mit dem Breitbandantibiotikum Amoxicillin – in Form des Trihydrats. Für eine orale Verabreichung sollte der Wirkstoff Amoxicillin und der β -Lactamasehemmer bei solchen Zusammensetzungen an der Resorptionsstelle in ausreichenden Mengen und Konzentrationen in gelöster Form vorhanden sein.

[0003] Unter Anwendung der herkömmlichen Herstellungsverfahren erhält man die Clavulansäure und ihre Salze beispielsweise in Form von Nadeln, stäbchenförmigen Kristallen oder Rosetten mit einer derartigen Korngröße und Korngrößenverteilung, das 80% der Teilchen, beispielsweise der kristallinen Teilchen, eine Korngröße von 40 μm und darüber haben, beispielsweise eine Korngröße bis zu 250 μm und darüber, und der Mittelwert (Mediane) der Teilchen 70 μm und darüber, beispielsweise bis zu 100 μm und darüber, beträgt. Die Korngröße und Korngrößenverteilung kann durch bekannte Verfahren bestimmt werden, beispielsweise durch Musteranalyse oder Laserdiffraktionsverfahren. Der Medianwert (Mediane) ist ein zentraler Wert, der anstelle eines Mittelwerts verwendet werden kann. Im Fall einer Korngröße bedeutet der Medianwert, dass die tatsächliche Korngröße von 50% der Teilchen größer ist und von 50% der Teilchen kleiner ist als die Mediane. Der Medianwert kann in herkömmlicher Weise bestimmt werden, beispielsweise durch numerische Berechnung auf Basis der tatsächlichen Korngrößenverteilung.

[0004] Es wurde nun überraschenderweise erkannt, dass Clavulansäure nach einer oralen Verabreichung besonders gut im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden kann, wenn die Mediane und/oder die Korngröße der Clavulansäureteilchen einem bestimmten Wert entspricht.

[0005] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung von Clavulansäure, beispielsweise in Form eines Kaliumsalzes, worin der Mittelwert (Mediane) von 8 μm , vorzugsweise 10 μm , bis 35 μm , vorzugsweise 30 μm , reicht und 80% der Teilchen der Clavulansäure eine Korngröße von 1 μm bis 70 μm , wie 2 μm bis 70 μm , haben.

[0006] Vorzugsweise beträgt der Medianwert 10 μm bis 30 μm , bevorzugter 12 μm bis 30 μm . Vorzugsweise beträgt die Korngröße von 80% der Teilchen der Clavulansäure eine Größe von 2 μm bis 70 μm . Unter Clavulansäure wird Clavulansäure in freier Form oder in Form eines Salzes hiervon verstanden, beispielsweise eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie eines Alkalimetallsalzes oder eines Erdalkalimetallsalzes, vorzugsweise eines Kaliumsalzes. Die erfindungsgemäße Clavulansäure hat die Form fester Teilchen, beispielsweise Pulverform oder Kristallform.

[0007] Es wurde nun überraschenderweise erkannt, dass die erfindungsgemäßen Clavulansäureteilchen ihre vorteilhaften Resorptionscharakteristiken sogar dann behalten, wenn sie in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht werden, beispielsweise von Augmentin®-Zusammensetzungen.

[0008] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Clavulansäure enthält, worin

- der Medianwert der Clavulansäureteilchen von 8 μm , vorzugsweise von 10 μm , bis 35 μm , vorzugsweise bis 30 μm , reicht und/oder worin
- 80% der Clavulansäureteilchen, beispielsweise kristalliner Teilchen oder pulverförmiger Teilchen, der Clavulansäure eine Korngröße von 1 μm bis 70 μm , wie 2 μm bis 70 μm , haben.

[0009] Eine pharmazeutische Zusammensetzung schließt orale pharmazeutische Zusammensetzungen ein, wie Tabletten, filmbeschichtete Tabletten, Kautabletten, Pulver für orale Suspensionen und dispergierbare Tabletten.

[0010] Die erfindungsgemäße Clavulansäure kann beispielsweise erhalten werden durch Isolierung von Clavulansäure, vorzugsweise in Form eines Kaliumsalzes, beispielsweise durch Kristallisation aus einem Lösemittel, vorzugsweise n-Butanol und/oder Isobutanol, und durch so lange Behandlung der dabei erhaltenen und beispielsweise noch feuchten Kristalle mit einem Lösemittel in einem kombinierten Trockner/Mischer, bis die Teilchen einen Medianwert von 8 μm bis 35 μm haben und/oder 80% der Clavulansäureteilchen eine Korngröße von 1 μm bis 70 μm aufweisen.

[0011] Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, dass sich durch Verwendung von n-Butanol und/oder Isobutanol als Lösemittel bei der Herstellung von Clavulansäure (Kaliumsalz) die Clavulansäureteilchen in einer Größe erhalten lassen, welche besonders geeignet ist zum Erhalt von erfindungsgemäßer Clavulansäure durch eine anschließende Behandlung in einer Kombination aus Trockner und Mischer, wenn man dies mit anderen Lösemitteln als n-Butanol und/oder Isobutanol vergleicht.

[0012] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Clavulansäure, bei welcher der Medianwert der Teilchen zwischen 8 µm und 35 µm liegt und/oder bei welcher 80% der Clavulansäureteilchen eine Korngröße von 1 µm bis 70 µm haben, durch

- a) Isolierung von Clavulansäure, beispielsweise in Form eines Kaliumsalzes, aus einem organischen Lösemittel, beispielsweise n-Butanol und/oder Isobutanol, und
- b) Behandlung der im Schritt a) erhaltenen Teilchen in einem kombinierten Trockner/Mischer bis der Mittelwert (Mediane) der Teilchen zwischen 8 µm und 35 µm liegt und/oder bis 80% der Clavulansäureteilchen eine Korngröße von 1 µm bis 70 µm haben.

[0013] Die Isolierung von Clavulansäure in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes aus n-Butanol und/oder Isobutanol ist bekannt und beispielsweise in WO 97 18 216 A1 beschrieben. Der Inhalt dieser Veröffentlichung und der darin zitierten Literatur wird hiermit durch diese Bezugnahme als Teil in das vorliegende Patent einbezogen.

[0014] In WO 97 18 216 A1 wird ein Verfahren beschrieben, wonach Clavulansäure in n-Butanol und/oder Isobutanol als Lösemittel zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Clavulansäure, beispielsweise einem Alkalimetallsalz oder einem Erdalkalimetallsalz, vorzugsweise einem Kaliumsalz, umgewandelt wird. Als Ausgangsmaterial lässt sich dabei Clavulansäure als solche oder in Form eines Salzes, beispielsweise eines Lithiumsalzes, oder eines Aminsalzes, vorzugsweise eines Aminsalzes, verwenden. Zu Aminsalzen gehören Salze von Clavulansäure mit einem Amin, wie sie in WO 97 18 216 A1 beschrieben werden, nämlich beispielsweise tert.-Butylamin, tert.-Octylamin, (2-Amino-2,4,4-trimethylpentan), N,N'-Diisopropylethylendiamin, N,N,N',N'-Tetramethyldiaminoethan und 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, vorzugsweise tert.-Octylamin oder tert.-Butylamin.

[0015] Clavulansäure in Form eines Salzes mit einem Amin kann beispielsweise nach einem der Verfahren, wie sie in WO 97 18 216 A1 unter Einschluss der darin zitierten Literatur beschrieben sind, vorzugsweise hergestellt werden durch

- a) Fermentation eines geeigneten Mikroorganismus, beispielsweise eines Mikroorganismus, der während einer Fermentation zur Bildung von Clavulansäure fähig ist, unter Erhalt einer unreinen wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält,
- b) optionale Erntung eines Teils der im Schritt a) erhaltenen Fermentationsbrühe,
- c) optionale Vorreinigung einer Fermentationsbrühe von Schritt a) oder b), beispielsweise durch
 - Entfernung wenigstens eines Teils der Feststoffe aus der Fermentationsbrühe und/oder
 - Extraktion einer unreinen oder vorgereinigten wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, mit einem organischen Lösemittel, das zur Bildung von zwei Phasen im Kontakt mit Wasser befähigt ist, unter Erhalt einer vorgereinigten wässrigen Fermentationsbrühe oder einer wässrigen Lösung, die Clavulansäure enthält,
- d) optionale Konzentration einer unreinen oder vorgereinigten Fermentationsbrühe oder wässrigen Lösung von Schritt a), b) oder c),
- e) Ansäuerung einer Fermentationsbrühe von Schritt a), b), c) oder d) unter Erhalt einer angesäuerten unreinen oder vorgereinigten optional konzentrierten wässrigen Fermentationsbrühe oder Lösung, die Clavulansäure enthält,
- f) Extraktion einer angesäuerten Fermentationsbrühe oder einer Lösung von Schritt e) mit einem organischen Lösemittel, worin die Clavulansäure unter den Bedingungen einer Extraktion löslich ist und das zur Bildung von zwei Phasen im Kontakt mit Wasser befähigt ist, unter Erhalt einer Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösemittel,
- g) Behandlung einer gemäß Schritt f) erhaltenen Lösung mit einem Amin, vorzugsweise mit tert.-Butylamin, tert.-Octylamin, N,N'-Diisopropylethylendiamin, N,N,N',N'-Tetramethyldiaminoethan oder 1,3-Bis(dimethylamino)-2-propanol, bevorzugter mit tert.-Octylamin oder tert.-Butylamin, unter Erhalt von Clavulansäure in Form eines Salzes mit einem Amin und/oder in Form eines Solvats, wie eines Acetonsolvats, und optionale Isolierung des erhaltenen Salzes und
- h) Umwandlung eines Salzes von Schritt g) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Clavulansäure, beispielsweise ein Kaliumsalz.

[0016] Die Umwandlung entsprechend der Stufe h) kann gegebenenfalls wie folgt durchgeführt werden:

[0017] Clavulansäure in Form eines Salzes mit einem Amin wird in n-Butanol und/oder Isobutanol gelöst. Vorzugsweise wird dabei entweder n-Butanol oder Isobutanol beispielsweise in einer Menge gelöst, die zur Auflösung der Clavulansäure ausreichend ist. In der Lösung kann auch Wasser vorhanden sein, beispielsweise in Mengen von 0,5 bis 10%, beispielsweise 1,0 bis 5%, wie 1,0 bis 4%, beispielsweise 1,5 bis 3,0%. Die erhaltene Lösung wird optional mit Aktivkohle behandelt und mit einer Quelle für ein Kation in Kontakt gebracht, das mit Clavulansäure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes befähigt ist. Hierzu geeignete Kationenquellen werden in WO 97 18 216 A1 beschrieben, beispielsweise in der darin zitierten Literatur, und beinhalten beispielsweise Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze einer C₂-C₈-Carbonsäure, wie 2-Ethylhexansäure, beispielsweise ein Kaliumsalz hiervon, und auch Acetate, wie Kaliumacetat. Bei Verwendung eines Acetats als Quelle für ein Kation kann dem Reaktionsgemisch auch Essigsäure zugesetzt werden. Ein Kontakt der Kationenquelle mit der Lösung eines Aminsalzes von Clavulansäure kann nach den Methoden erfolgen, wie sie in WO 97 18 216 A1 beschrieben werden, beispielsweise in der darin zitierten Literatur, und wird vorzugsweise wie folgt erreicht:

[0018] Ein Lösung der Kationenquelle in einem Lösemittel, vorzugsweise in n-Butanol und/oder in Isobutanol, wird beispielsweise in Anteilen zu einer Lösung eines Aminsalzes von Clavulansäure gegeben. Pro Mol Clavulansäure (Salz) verwendet man wenigstens ein Äquivalent der Kationenquelle, vorzugsweise 1,5, wie etwa 1,1, bis vorzugsweise 3,0, wie etwa 2,0 Äquivalente, hiervon. Die Clavulansäure in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes kann aus dem Reaktionsgemisch ausfallen. Zur Vervollständigung der Ausfällung kann das Gemisch beispielsweise mit einem weiteren Lösemittel versetzt werden, in welchem das pharmazeutisch annehmbare Salz schlecht löslich ist, und/oder das erhaltene Gemisch kann abgekühlt werden, beispielsweise auf Temperaturen von unter 0°C bis etwa 10°C, wie etwa 0°C bis etwa 5°C. Das pharmazeutisch annehmbare Salz von Clavulansäure wird isoliert, beispielsweise durch Filtration oder Zentrifugation, und wird erhalten in fester Form, beispielsweise in kristalliner Form, die keine Rosetten enthält, oder in Form von Rosetten.

[0019] Das pharmazeutisch annehmbare Salz von Clavulansäure wird beispielsweise in noch an Lösemittel feuchtem Zustand, in einem Trockner getrocknet, der mit einem Mischer kombiniert ist, wobei die Scherkraft des Mixers so eingestellt ist, dass man eine Clavulansäure erhält, worin der Medianwert der Teilchen von 8 µm bis 35 µm reicht und/oder 80% der Teilchen, beispielsweise der kristallinen oder pulverförmigen Teilchen, der Clavulansäure eine Teilchengröße von 1 µm bis 70 µm haben. Kombinationen aus Trockner und Mischer sind im Handel erhältlich. Die Scherkraft eines Mixers und somit die Teilchengröße der Clavulansäure kann dadurch reguliert werden, dass der Mischer während der Trocknung über eine kürzere oder längere Zeitdauer eingeschaltet bleibt. Die geeignetsten Zeitdauern, während welcher der Mischer angeschaltet oder abgestellt sein soll, lassen sich durch Vorversuche ermitteln.

[0020] In dieser Weise kann die erfindungsgemäße Clavulansäure in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes erhalten werden, bei welcher der Medianwert (Mediane oder Mittelwert) der Teilchen von 8 µm bis 35 µm reicht und/oder 80% der Teilchen, beispielsweise der kristallinen oder pulverförmigen Teilchen, der Clavulansäure eine Korngröße von 1 µm bis 70 µm haben.

[0021] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Clavulansäure in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie eines Kaliumsalzes, worin der Medianwert der Teilchen von 8 µm bis 35 µm reicht und/oder worin 80% der Clavulansäureteilchen eine Korngröße von 1 µm bis 70 µm haben, welches die folgenden Stufen umfasst:

- a) Umwandlung eines Aminsalzes von Clavulansäure in ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Clavulansäure, wodurch beispielsweise
 - dieses Aminsalz erhalten wird durch Behandlung einer Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösemittel mit einem Amin, wobei beispielsweise
 - diese Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösemittel erhalten wird durch Extraktion einer angesäuerten wässrigen unreinen oder vorgereinigten Fermentationsbrühe oder einer Lösung, die Clavulansäure enthält, mit einem organischen Lösemittel, worin die Clavulansäure unter den Bedingungen einer Extraktion löslich ist, und das zur Bildung von zwei Phasen in Kontakt mit Wasser befähigt ist, worin beispielsweise
 - diese angesäuerte unreine oder vorgereinigte Fermentationsbrühe oder Lösung, die Clavulansäure enthält, erhalten wird durch Ansäuerung einer optional vorgereinigten wässrigen unreinen oder vorgereinigten Fermentationsbrühe oder Lösung, die Clavulansäure enthält, worin beispielsweise
 - diese optional vorgereinigte wässrige unreine oder vorgereinigte Fermentationsbrühe oder Lösung, die Clavulansäure enthält, erhalten wird durch optionale Einengung einer unreinen oder vorgereinigten Fer-

mentationsbrühe oder wässrigen Lösung, die Clavulansäure enthält, worin beispielsweise

- diese vorgereinigte wässrige Fermentationsbrühe oder wässrige Lösung, die Clavulansäure enthält, erhalten wird durch Entfernung wenigstens eines Teils der Feststoffe aus einer Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, und/oder durch Extraktion einer unreinen oder vorgereinigten wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, mit einem organischen Lösemittel, das zur Bildung von zwei Phasen im Kontakt mit Wasser befähigt ist, worin beispielsweise
- diese unreine wässrige Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält, erhalten wird durch Fermentation eines geeigneten Mikroorganismus, und
- b) Behandlung des gemäß Schritt a) erhaltenen pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Clavulansäure, beispielsweise in einer noch an Lösemittel feuchten Form, in einer Kombination aus einem Trockner und einem Mischer bis der Medianwert der Teilchen von 8 µm bis 35 µm reicht und/oder bis 80% der Teilchen eine Korngröße von 1 µm bis 70 µm haben, wozu beispielsweise die Scherkraft des Mixers zur Einstellung des geeigneten Medianwerts und/oder der Korngröße verwendet wird, was beispielsweise durch geeignetes Einschalten oder Ausschalten des Mixers während der Trocknung erfolgt.

[0022] Eine wässrige Lösung von Clavulansäure kann auch hergestellt werden beispielsweise durch Auflösung von Clavulansäure in einem wässrigen Lösemittelsystem.

[0023] In den folgenden Beispielen sind alle Temperaturen in °C angegeben und nicht korrigiert.

[0024] Die darin verwendete Abkürzung CS-K steht für Clavulansäure in Form eines Kaliumsalzes.

Beispiel A

[0025] CS-K wird hergestellt nach dem in den Beispielen 1 bis 9 von WO 97 18 216 A1 beschriebenen Verfahren und aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Die dabei erhaltenen kristallinen Teilchen haben einen Medianwert von über 35 µm, wobei weniger als 80% der Teilchen eine Korngröße zwischen 1 µm und 70 µm aufweisen. Das so erhaltene CS-K wird in noch an Lösemittel feuchtem Zustand nach einem der vorliegenden Beispiele weiter behandelt.

Beispiel 1

[0026] Das nach Beispiel A erhaltenen CS-K, worin der Medianwert der Teilchen 103 µm beträgt und 80% der Teilchen eine Korngröße von 40 µm bis 250 µm haben (im folgenden als CS-B bezeichnet), wird in einer noch an Lösemittel feuchten Form in einem Trockner behandelt, in welchem die Teilchen gleichzeitig gemischt und getrocknet werden. Der Mischer wird während der Trocknung so eingeschaltet und ausgeschaltet, dass sich Teilchen von CS-K ergeben, bei denen der Medianwert der Teilchen 25 µm beträgt und 80% der Teilchen eine Korngröße von 5 µm bis 60 µm (im folgenden als CS-A bezeichnet) haben. Die Anzahl an Zeiten, wo der Mischer abgeschaltet und angeschaltet ist, und die Mischzeit zum Erhalt von CS-A wird durch einen Vorversuch bestimmt.

Beispiel 2

[0027] Das nach Beispiel A erhaltenen CS-K, worin der Medianwert der Teilchen 87 µm beträgt und 80% der Teilchen eine Korngröße von 50 µm bis 200 µm haben (im folgenden als CS-D bezeichnet), wird nach der Beschreibung im Beispiel 1 behandelt, wobei die Mischzeiten und die Mischschaltungen aber unterschiedlich sind. Hierdurch werden Teilchen von CS-K erhalten, bei denen der Medianwert der Teilchen 18 µm beträgt und 80% der Teilchen eine Korngröße von 2 µm bis 50 µm (im folgenden als CS-C bezeichnet) haben.

Beispiel 3

Filmbeschichtete Tabletten

[0028] Ein Gemisch aus Amoxicillin in Form eines Trihydrats und quervernetzter Stärke wird mit Wasser granuliert, getrocknet und egalisiert. Das erhaltene Granulat wird mit CS-A oder CS-B, Cellulose, Talcum und Magnesiumstearat vermischt, und das Gemisch wird zu Tabletten verpresst. Hierdurch erhält man Tabletten A oder B, welche pro Tablette 1,0 g Amoxicillin in Form eines Trihydrats (entsprechend 0,875 g Amoxicillin), quervernetzte Stärke, Cellulose, Talcum und Magnesiumstearat enthalten, wobei

- in der Tablette A 0,149 g CS-A vorhanden sind (entsprechend 0,125 g Clavulansäure) und
- in der Tablette B 0,149 g CS-B vorhanden sind (entsprechend 0,125 g Clavulansäure).

[0029] Die Tabletten A und B werden mit einer Befilmungszusammensetzung beschichtet. Hierdurch werden filmbeschichtete Tabletten A oder filmbeschichtete Tabletten B erhalten, welche die Tabletten A oder B umfassen und die pro Tablette mit einer Filmbeschichtung aus filmbildenden Komponenten, Pigmenten und Weichmachern überzogen sind.

Beispiel 4

Kautabletten

[0030] Ein Gemisch aus Amoxicillin in Form eines Trihydrats, Zuckeralkoholen und Farbstoff wird mit Wasser granuliert, getrocknet und egalisiert. Das erhaltene Granulat wird mit CS-C oder CS-D, Süßungsmitteln, Aromen, quervernetzter Stärke, Talcum und Magnesiumstearat vermischt und das erhaltene Gemisch zu Tabletten verpresst. Hierdurch werden die Kautabletten C oder D erhalten, die pro Tablette 0,466 g Amoxicillin in Form eines Trihydrats (entsprechend 0,4 g Amoxicillin), Zuckeralkohole, Süßungsmittel, aromatische Substanzen, quervernetzter Stärke, Talcum und Magnesiumstearat enthalten, wobei

- in der Kautablette C 0,068 g CS-C (entsprechend 0,057 g Clavulansäure) vorhanden sind und
- in der Kautablette D 0,068 g CS-D (entsprechend 0,057 g Clavulansäure) vorhanden sind.

Beispiel 5

Pulver für orale Suspensionen

[0031] Ein Gemisch wird hergestellt aus Amoxicillin in Form eines Trihydrats, CS-C oder CS-D, Carbonsäuren, Süßungsmitteln, Aromen, Verdickungsmitteln, Zuckeralkoholen und Siliciumdioxid. Auf diese Weise erhält man Pulver für die oralen Suspensionen C oder D. Jeweils 23 g dieser Pulver für die oralen Suspensionen C oder D werden in Glasfläschchen (Multidosierungsbehältnisse) gefüllt. Vor der Verabreichung versetzt man jedes Fläschchen mit 84 ml Wasser. Auf diese Weise gelangt man jeweils zu 100 ml ausmachenden gebrauchsfertigen oralen Suspensionen C oder D, was 20 Dosen von jeweils 5 ml entspricht. Jede Dosis enthält 0,466 g Amoxicillin in Form eines Trihydrats (entsprechend 0,4 g Amoxicillin), Carbonsäuren, Süßungsmitteln, Aromen, Verdickungsmittel, Zuckeralkohole und Siliciumdioxid, wobei

- in der oralen Suspension C 0,068 g CS-C (entsprechend 0,057 g Clavulansäure) vorhanden sind und
- in der oralen Suspension D 0,068 g CS-D (entsprechend 0,057 g Clavulansäure) vorhanden sind.

Prüfung der Bioverfügbarkeit

[0032] Man verabreicht insgesamt 24 gesunden Probanden (Testpersonen) folgende Arzneiformen:

- eine filmbeschichtete Tablette A oder eine filmbeschichtete Tablette B
- eine Kautablette C oder eine Kautablette D
- eine orale Suspension C oder eine orale Suspension D.

[0033] Sodann wird die Bioverfügbarkeit der Clavulansäure in den verabreichten Arzneiformen bestimmt entsprechend der Richtlinien der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Human Medicines Evaluation Unit, Draft of the Committee for proprietary Medicinal Products (CPMP) unter dem Titel Note for guidance for the investigation of bioavailability and bioequivalence vom 17. Dezember 1998 (CPMP/EWP/QWP/1401/98) und zwar unter Beachtung der relevanten Vorschriften und Regeln der EU und ICH.

[0034] Unter der Angabe C_{\max} wird die maximale Plasmakonzentration verstanden.

[0035] Unter der Angabe AUC ist die Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentration zu verstehen, und zwar auf $t = \infty$ extrapoliert.

[0036] Die dabei für jede der obigen pharmazeutischen Zusammensetzungen erhaltenen Werte AUC ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$) und C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$) sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Arzneiform	AUC ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
filmbeschichtete Tabletten A	6,6 +/- 2,3	3,1 +/- 1,1
filmbeschichtete Tabletten B	6,0 +/- 2,3	2,7 +/- 1,1
Kautabletten C	3,0 +/- 0,85	1,45 +/- 0,4
Kautabletten D	2,6 +/- 0,83	1,3 +/- 0,4
Orale Suspension C	3,2 +/- 1,0	1,6 +/- 0,4
Orale Suspension D	2,8 +/- 1,1	1,4 +/- 0,5

[0037] Aus der Tabelle 1 ist unmittelbar ersichtlich, dass die Bioverfügbarkeit von Clavulansäure in den filmbeschichteten Tabletten A, Kautabletten C und oralen Suspensionen C, welche CS-K Teilchen enthalten, deren Medianwert 25 μm beträgt und bei denen 80% eine Korngröße von 5 μm bis 60 μm haben, oder bei denen der Medianwert 18 μm beträgt und bei denen 80% eine Korngröße von 2 μm bis 50 μm haben, um wenigstens 10% verbessert ist im Vergleich zu filmbeschichteten Tabletten B, Kautabletten D und oralen Suspensionen D, welche CS-K Teilchen enthalten, deren Medianwert 103 μm beträgt und bei denen 80% eine Korngröße im Bereich von 40 μm bis 250 μm haben, oder deren Medianwert 87 μm beträgt und bei denen 80% eine Korngröße von 50 μm bis 200 μm haben.

Patentansprüche

1. Clavulansäure oder ein Salz hiervon in Form von Teilchen, von denen der Mittelwert (Mediane) von 8 μm bis 35 μm reicht.
2. Clavulansäure oder ein Salz hiervon in Form von Teilchen nach Anspruch 1, worin 80% der Teilchen eine Korngröße von 1 μm bis 70 μm haben.
3. Clavulansäure oder ein Salz hiervon in Form von Teilchen, wovon
 - 80% eine Korngröße im Bereich von 2 μm bis 70 μm haben und
 - der Mittelwert (Mediane) zwischen 10 μm und 30 μm liegt.
4. Clavulansäure in Form von Teilchen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Clavulansäure in Form eines Kaliumsalzes vorliegt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Clavulansäure oder ein Salz hiervon in Form von Teilchen gemäß Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, welche eine Tablette, eine filmbeschichtete Tablette, eine Kautablette, ein Pulver für orale Suspensionen oder eine dispersible Tablette ist.
7. Verfahren zur Herstellung von Clavulansäure in Form von Teilchen gemäß Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 4, umfassend die Schritte einer
 - a) Umwandlung von Clavulansäure in ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Clavulansäure in n-Butanol und/oder Isobutanol als Lösemittel,
 - b) Isolierung des im Schritt a) erhaltenen Salzes aus dem Lösemittel und
 - c) Behandlung der im Schritt b) erhaltenen Teilchen in einem kombinierten Trockner/Mischer bis der Mittelwert (Mediane) der Teilchen zwischen 8 μm und 35 μm liegt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz ein Kaliumsalz ist.
9. Verfahren zur Herstellung von Clavulansäure oder eines Salzes hiervon in Form von Teilchen gemäß Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 4, umfassend eine
 - a) Fermentation eines geeigneten Mikroorganismus unter Erhalt einer unreinen wässrigen Fermentationsbrühe, die Clavulansäure enthält,
 - b) optionale Erntung eines Teils der im Schritt a) enthaltenen Fermentationsbrühe,
 - c) optionale Vorreinigung einer Fermentationsbrühe von Schritt a) oder Schritt b) unter Erhalt einer vorgerei-

- nigten wässrigen Fermentationsbrühe oder wässrigen Lösung, die Clavulansäure enthält,
- d) optionale Konzentration einer unreinen oder vorgereinigten Fermentationsbrühe oder wässrigen Lösung von Schritt a), b) oder c),
 - e) Ansäuerung einer Fermentationsbrühe von Schritt a), b), c) oder d) unter Erhalt einer angesäuerten unreinen oder vorgereinigten optional konzentrierten wässrigen Fermentationsbrühe oder Lösung, die Clavulansäure enthält,
 - f) Extraktion einer angesäuerten Fermentationsbrühe oder Lösung von Schritt e) mit einem organischen Lösemittel, worin die Clavulansäure unter den Bedingungen einer Extraktion löslich ist und das zur Bildung von zwei Phasen im Kontakt mit Wasser befähigt ist, unter Bildung einer Lösung von Clavulansäure in einem organischen Lösemittel,
 - g) Behandlung der gemäß Schritt f) erhaltenen Lösung mit einem Amin unter Erhalt von Clavulansäure in Form eines Salzes mit einem Amin,
 - h) Umwandlung eines Salzes von Schritt g) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Clavulansäure in n-Butanol und/oder Isobutanol als Lösemittel,
 - i) Isolierung des im Schritt h) erhaltenen Salzes aus dem Lösemittel und
 - j) Behandlung der im Schritt i) erhaltenen Teilchen in einem kombinierten Trockner/Mischer bis der Mittelwert (Mediane) der Teilchen zwischen 8 µm und 35 µm liegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen