



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 470**

51 Int. Cl.:

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03719236 .6**

96 Fecha de presentación : **28.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1555024**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54

Título: **Composición medicinal antibacteriana con absorptividad oral mejorada.**

30

Prioridad: **02.10.2002 JP 2002-290367**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73

Titular/es: **MEIJI SEIKA KAISHA Ltd.**
4-16, Kyobashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP

72

Inventor/es: **Yamaguchi, Hiroyuki;**
Yokoi, Yukiko y
Chikase, Shigeru

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 358 470 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición medicinal antibacteriana con absorptividad oral mejorada.

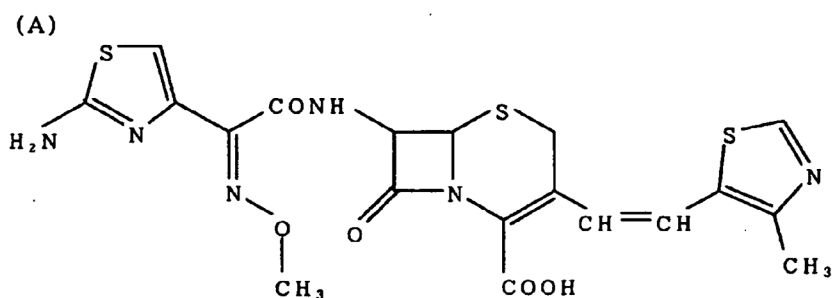
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas antibióticas con absorbabilidad oral mejorada, más específicamente a composiciones farmacéuticas antibióticas que comprenden cefditorén pivoxilo amorfo.

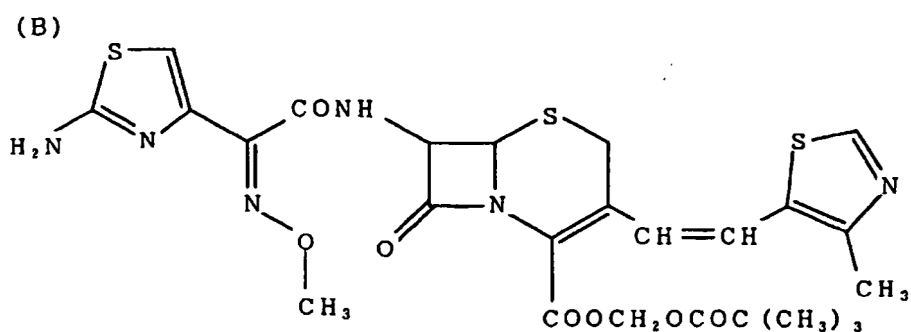
Técnica anterior

10 Un compuesto antibiótico de cefditorén es un compuesto cefem representado por la fórmula (A):



15 Su nombre químico es ácido (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Este compuesto se describe en la publicación de patente japonesa n° 64503/1991 con el nombre químico de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, isómero cis).

Un éster pivaloiloximetilico de cefditorén, en el que se esterifica un grupo ácido carboxílico en la posición 2 del compuesto cefem con un grupo pivaloiloximetilo con el fin de mejorar su absorbabilidad a través del tracto digestivo tras la administración oral (denominada en lo sucesivo en el presente documento como "absorbabilidad oral"), se denomina cefditorén pivoxilo. El compuesto profármaco se representa por la fórmula (B):



20 y su nombre químico es éster 2,2-dimetilpropioniloximetílico del ácido (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Este compuesto de éster se considera generalmente que presenta alta absorbabilidad oral en comparación con el fármaco en forma de ácido original. Sin embargo, la esterificación del cefditorén no ha dado como resultado necesariamente la intensificación o la mejora de la absorbabilidad oral hasta un nivel satisfactorio.

30 Con el fin de mejorar la absorbabilidad oral del cefditorén pivoxilo, se ha propuesto una preparación farmacéutica en la que se añade ciclodextrina o hidroxipropilcelulosa que es un derivado de celulosa polimérico soluble en agua, a cefditorén pivoxilo (publicación de patente japonesa n.º 78234/1994 y publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 17866/1995). Sin embargo, la adición de ciclodextrina a cefditorén pivoxilo intensificó extremadamente el amargor derivado del cefditorén pivoxilo y los comprimidos o gránulos farmacéuticos obtenidos con la adición de hidroxipropilcelulosa se volvieron voluminosos, lo que dificultó su administración oral.

Con el fin de resolver estos problemas, se ha propuesto recientemente una preparación farmacéutica en la que se añade caseinato soluble en agua a cefditorén pivoxilo (patente japonesa n.º 2831135). Sin embargo, esta

preparación no puede administrarse a un paciente que padece de alergia a la leche dado que la caseína es una proteína derivada de la leche.

Por tanto, se ha necesitado una preparación farmacéutica en la que pueda administrarse de manera segura cefditorén pivoxilo a un paciente y en la que sea segura su absorbabilidad oral suficiente como para ejercer su efecto farmacéutico esperado.

Por otro lado, como un medio para mejorar la absorbabilidad oral de un fármaco escasamente soluble, en el documento WO 96/19239 se da a conocer una composición sólida que se obtiene transformando en amorfo el fármaco escasamente soluble en presencia de una base de polímero y un tensioactivo no iónico. Se da a conocer que la composición mencionada anteriormente mantiene su estado de amorfismo cuando se dispersa en un líquido y que la concentración máxima en la sangre (Cmax) y el área bajo la curva de la concentración en sangre (AUC) aumenta cuando se administra por vía oral a perros, es decir, puede mejorarse la absorbabilidad oral. Sin embargo, no se ha logrado el acortamiento del tiempo requerido para alcanzar la máxima concentración en sangre, que es un índice del efecto inmediato. Además, la composición sólida dada a conocer se caracteriza notablemente porque se mezclan el fármaco, la base de polímero y el tensioactivo no iónico en un estado molecular, concretamente en un estado de composición de dispersión sólida. Además, se produce una preparación farmacéutica de este tipo usando un método de secado por pulverización en el que ocasionalmente se usa un disolvente tal como diclorometano, lo que requiere una preocupación por el medio ambiente y una garantía para la seguridad.

Además, la patente japonesa n° 3290970 da a conocer, como un medio para mejorar la absorbabilidad oral de un fármaco escasamente soluble, una preparación farmacéutica sólida que contiene AINE escasamente solubles, una base de polímero soluble en agua y un tensioactivo no iónico, que se caracteriza porque los AINE escasamente solubles están en el estado cristalino.

Además, el documento WO 99/34832 da a conocer una composición que comprende una cefalosporina amorfa, cristalográficamente estable, y un procedimiento para la preparación de la misma, el cual indica que puede mejorarse la absorbabilidad oral transformando en amorfa la cefalosporina. La publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n° 131071/2001 da a conocer un procedimiento para la preparación de cefditorén pivoxilo amorfo, en el que puede mejorarse la absorbabilidad oral transformando en amorfo el cefditorén pivoxilo. Además, el documento WO 02/87588 da a conocer un procedimiento para producir una composición amorfa, en el que se mezcla un polímero orgánico con cristales de cefditorén pivoxilo y se muele la mezcla obtenida.

SUMARIO DE LA INVENCION

Sin embargo, los presentes inventores confirmaron que una suspensión en la que los cristales de cefditorén pivoxilo estaban suficientemente suspendidos presentaba absorbabilidad oral extremadamente baja en perros en comparación con una suspensión amorfa. En otras palabras, se encontró que el procedimiento dado a conocer en la patente japonesa n.º 3290970 no era aplicable de manera práctica a cefditorén pivoxilo. Por otro lado, dado que el cefditorén pivoxilo amorfo es propenso a cambiar a un estado cristalino en una disolución, aún necesita mejorarse una composición farmacéutica antibiótica que comprende cefditorén pivoxilo amorfo.

Los presentes inventores han encontrado ahora que se inhibió la cristalización del cefditorén pivoxilo amorfo mezclando simplemente cefditorén pivoxilo amorfo con un éster de ácido graso de sacarosa. Los presentes inventores también confirmaron que una composición sólida que comprende una mezcla física de cefditorén pivoxilo amorfo y un éster de ácido graso de sacarosa era excelente en cuanto a su absorbabilidad y su efecto inmediato. Este hallazgo fue sorprendente porque, al formular fármacos transformados en amorfos en las preparaciones farmacéuticas, se sabía que una preparación farmacéutica obtenida mezclando simplemente los principios activos era insuficiente para su absorbabilidad y efecto inmediato en comparación con un compuesto de dispersión sólido o un complejo soluble con ciclodextrina o similares.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica de cefditorén pivoxilo que pueda administrarse de manera segura a un paciente y que no sólo mejore la humectabilidad del cefditorén pivoxilo, sino que también mejore adicionalmente la absorbabilidad a través de los tractos intestinales manteniendo las partículas amorfas que tienen alta absorbabilidad oral en un líquido durante un largo periodo de tiempo.

Según la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende cefditorén pivoxilo amorfo y un éster de ácido graso de sacarosa, que puede obtenerse mezclando o granulando en húmedo partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo con el éster de ácido graso de sacarosa mientras que el cefditorén pivoxilo amorfo mantiene sus estado de partícula.

La composición farmacéutica según la presente invención es ventajosa porque puede mantenerse el estado amorfo del cefditorén pivoxilo amorfo durante un largo periodo de tiempo y porque la absorbabilidad oral y el efecto inmediato de cefditorén pivoxilo son excelentes. Además, se espera que la composición farmacéutica según la presente invención tenga alta dispersibilidad y capacidad de elución en una disolución acuosa debido a su excelente humectabilidad. La composición farmacéutica según la presente invención es ventajosa porque su procedimiento de producción es sencillo y no provoca ningún problema de seguridad o medioambiental porque puede producirse

mezclando simplemente partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo y un éster de ácido graso de sacarosa o similares sin usar ningún disolvente en el procedimiento de formulación.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

- 5 La figura 1 muestra el cambio con el tiempo de las concentraciones en sangre de cefditorén (n = 24, promedio \pm D.E.) cuando la composición farmacéutica según la presente invención (ejemplo 14) y la composición del ejemplo de referencia 6 se administraron por vía oral a adultos sanos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 En la composición farmacéutica según la presente invención, está presente cefditorén pivoxilo amorfo en el interior de las partículas y está presente un éster de ácido graso de sacarosa en el exterior de las mismas partículas. Ejemplos de tales partículas incluyen partículas que consisten esencialmente en cefditorén pivoxilo amorfo y partículas compuestas de una mezcla de cefditorén pivoxilo amorfo y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, polímeros solubles en agua) distintos de los ésteres de ácido graso de sacarosa.

- 15 Las partículas que contienen el cefditorén pivoxilo amorfo que va a usarse pueden ser productos comercialmente disponibles o pueden producirse según un método conocido. Las partículas que consisten esencialmente en cefditorén pivoxilo amorfo pueden producirse según el método descrito en la publicación de patente japonesa n.º 64503/1991. Las partículas que consisten esencialmente en cefditorén pivoxilo amorfo también pueden producirse, por ejemplo, precipitando una disolución de cefditorén pivoxilo con un disolvente orgánico que tiene baja solubilidad, precipitando una disolución de cefditorén pivoxilo en acetato de etilo con isopropil éter, secando por pulverización una disolución de cefditorén pivoxilo, liofilizando una disolución de cefditorén pivoxilo, o moliendo cefditorén pivoxilo cristalino. Tales partículas pueden producirse según la publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 131071/2001. Pueden producirse partículas compuestas por una mezcla homogénea de cefditorén pivoxilo amorfo y un polímero soluble en agua, por ejemplo, coprecipitando cefditorén pivoxilo y el polímero soluble en agua. Tales partículas pueden producirse según el documento WO 99/34832.

Puede usarse un éster de ácido graso de sacarosa añadido a la composición farmacéutica según la presente invención seleccionando de los productos comercialmente disponibles.

- 30 El éster de ácido graso de sacarosa puede ser, sin limitarse particularmente a, cualquier éster que es farmacéuticamente aceptable y extiende el periodo de mantenimiento del amorfismo para el cefditorén pivoxilo amorfo. Se prefiere un éster hidrófilo que tiene un alto valor de HLB y, por ejemplo, puede usarse uno con un valor de HLB de más de 10, preferiblemente de 11 a 20. El valor de HLB puede calcularse según "Standard Methods for Analysis of Fats and Oil" (1971) editado por la Japan Oil Chemist's Society. El éster de ácido graso de sacarosa puede usarse por separado o como una mezcla de dos o más tipos del mismo, si es necesario.

- 35 La cantidad del éster de ácido graso de sacarosa que va añadirse es de 0,1 a 5 mg, basándose en una cantidad equivalente a una potencia de 100 mg de cefditorén pivoxilo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener además un polímero farmacéuticamente aceptable. El periodo de mantenimiento del amorfismo para el cefditorén pivoxilo amorfo puede extenderse notablemente añadiendo un polímero farmacéuticamente aceptable a las partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo junto con un éster de ácido graso de sacarosa.

- 40 El polímero farmacéuticamente aceptable que va a añadirse a la composición farmacéutica según la presente invención puede usarse seleccionando de los productos comercialmente disponibles.

- 45 El polímero puede ser, sin limitarse particularmente a, cualquier polímero que no inhiba la extensión del periodo de mantenimiento del amorfismo para el cefditorén pivoxilo amorfo o extienda adicionalmente el periodo de mantenimiento del amorfismo. Preferiblemente puede usarse un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de los polímeros que pueden usarse incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), e hidroxipropilcelulosa (HPC), y etc., preferiblemente, HPMC, MC y HEC. El polímero puede usarse por separado o como una mezcla de dos o más tipos del mismo, si es necesario.

- 50 La cantidad del polímero que va a añadirse a las partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 50 mg, basándose en una cantidad equivalente a una potencia de 100 mg de cefditorén pivoxilo.

- 55 La composición farmacéutica según la presente invención se caracteriza porque es una mezcla o un producto granulado en húmedo en la que polvos o partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo están presentes en un éster de ácido graso de sacarosa y, opcionalmente, un polímero farmacéuticamente aceptable, y/o

5 uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, mientras que se mantienen las partículas amorfas. Concretamente, la composición farmacéutica según la presente invención es claramente diferente de una mezcla en la que se dispersa un principio activo en otros componentes que incluyen un éster de ácido graso de sacarosa a un nivel molecular, por ejemplo, una composición de dispersión sólida que se obtiene disolviendo un principio activo y otros componentes que incluyen un éster de ácido graso de sacarosa en un disolvente y entonces eliminando el disolvente mediante destilación. La composición farmacéutica según la presente invención puede producirse, por ejemplo, (1) mezclando todos los tipos de componentes en una forma en polvo o granular tal cual, (2) mezclando todos los tipos de componentes en una forma sólida mientras se pulveriza, o (3) añadiendo una disolución aglutinante, que se obtiene disolviendo un agente aglutinante u otro distinto de un principio activo en un disolvente (por ejemplo, agua purificada), a una mezcla en polvo que contiene el principio activo y granulando en húmedo la mezcla obtenida.

15 La composición farmacéutica según la presente invención puede formularse en diversas formas farmacéuticas como una preparación farmacéutica adecuada para su administración oral. Ejemplos de las preparaciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral incluyen polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos y cápsulas. La preparación farmacéutica adecuada para la administración oral puede producirse mediante un método habitual usando uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables que van a usarse habitualmente, tales como excipientes, cargas, agentes aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, agentes de dispersión, agentes de tamponamiento, conservantes, adyuvantes de solución, antisépticos, agentes aromatizantes, agentes analgésicos y estabilizantes.

20 La cantidad de cefditorén pivoxilo en la composición farmacéutica varía dependiendo de su forma farmacéutica. Puede ser del 5 al 90% en peso, preferiblemente del 10 al 80% en peso, de la composición entera. La cantidad de administración para el tratamiento y la prevención de la infección bacteriana o similares puede determinarse apropiadamente considerando el uso, la edad y el sexo del paciente, la intensidad de los síntomas y similares. Una dosis apropiada para un adulto puede ser aproximadamente de 300 a 800 mg al día, que pueden administrarse diariamente como una dosis única o como dosis divididas.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustrará adicionalmente en detalle mediante los siguientes ejemplos que no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplos de referencia 1 a 5 y ejemplos 1 a 5

30 Se obtuvieron mezclas en polvo homogéneas mezclando partículas que contenían cefditorén pivoxilo amorfo y tensioactivos a las razones de formulación mostradas en la tabla 1.

Se prepararon las partículas que contenían cefditorén pivoxilo amorfo usadas en los ejemplos coprecipitando cefditorén pivoxilo y un polímero soluble en agua según el documento WO 99/34832.

Tabla 1

	Tensioactivo	Razón de formulación (fármaco: tensioactivo)
Ejemplo de referencia 1	-	potencia de 100 mg: -
Ejemplo 1	Éster de ácido graso de sacarosa (DK Ester SS, valor de HLB= 20, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo 2	Éster de ácido graso de sacarosa (DK Ester F-140, valor de HLB= 13, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo 3	Éster de ácido graso de la sacarosa (DK Ester F-110, valor de HLB = 11,	potencia de 100 mg: 5 mg

	Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.)	
Ejemplo 4	Éster de ácido graso de sacarosa (Surfhope J-1811, valor de HLB= 11, Mitsubishi Kagaku Foods Corporation)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo 5	Éster de ácido graso de sacarosa (Surfhope J-1216, valor de HLB= 16, Mitsubishi Kagaku Foods Corporation)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo de referencia 2	Polisorbato 80 (Nikkol TO-10M, Nikko Chemicals Co., Ltd.)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo de referencia 3	Polisorbato 40 (Nikkol MYS-40, Nikko Chemicals Co., Ltd.)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo de referencia 4	POE (105) POP (5) glicol (PEP-101, Freund Industrial Co., Ltd.)	potencia de 100 mg: 5 mg
Ejemplo de referencia 5	Laurilsulfato de sodio (Emal OS, Kao Corporation)	potencia de 100 mg: 5 mg

Ejemplo de prueba 1

5 Se prepararon suspensiones de manera que la concentración de cefditorén pivoxilo amorfo en las suspensiones era de 10 mg/ml y se añadieron aditivos individuales a las suspensiones a las razones de formulación mostradas en la tabla 1. Más específicamente, se añadieron 350 ml de agua o 350 ml de una disolución acuosa de tensioactivo individual al cefditorén pivoxilo amorfo basándose en una cantidad equivalente a una potencia de 3,5 mg del mismo para obtener cada una de las suspensiones. Se evaluó el periodo de mantenimiento del amorfismo para las suspensiones así preparadas.

10 Se midió el periodo de mantenimiento del amorfismo tal como sigue. Específicamente, se almacenaron las suspensiones a 25°C en condiciones herméticas y se tomaron muestras inmediatamente, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días y 14 días tras la preparación. Se centrifugaron las suspensiones muestreadas y se secaron los residuos resultantes a presión reducida y se sometieron al análisis por difracción de rayos X en polvo. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

	Inmediata- mente tras la preparación	1D	2D	3D	5D	7D	10D	14D
Ejemplo de	A	A	C	C	C	C	C	C

referencia 1								
Ejemplo 1	A	A	A	A	C	C	C	C
Ejemplo 2	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 3	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 4	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 5	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo de referencia 2	C	C	C	C	C	C	C	C
Ejemplo de referencia 3	C	C	C	C	C	C	C	C
Ejemplo de referencia 4	A	C	C	C	C	C	C	C
Ejemplo de referencia 5	A	A	C	C	C	C	C	C

C: cristalino A: amorfo

- 5 Se estimuló la cristalización del cefditorén pivoxilo amorfo con los tensioactivos distintos de ésteres de ácidos grasos de sacarosa, mientras que se extendió el periodo de mantenimiento del amorfismo con ésteres de ácidos grasos de sacarosa.

Ejemplos 6 a 13

- 10 Se obtuvieron mezclas en polvo homogéneas mezclando partículas que contenían cefditorén pivoxilo amorfo, tensioactivos y polímeros a las razones de formulación mostradas en la tabla 3.

Tabla 3

	Tensioactivo	Polímero	Razón de formulación (fármaco:tensioactivo:polímero)
Ejemplo 6	Éster de ácido graso de sacarosa	-	potencia de 100 mg: 0,1 mg: -
Ejemplo 7	Éster de ácido graso de sacarosa	HPMC	potencia de 100 mg: 0,1 mg: 1 mg
Ejemplo 8	Éster de ácido graso de sacarosa	HPMC	potencia de 100 mg: 0,1 mg: 100 mg
Ejemplo 9	Éster de ácido graso de la sacarosa	HPMC	potencia de 100 mg: 5 mg: 1 mg
Ejemplo 10	Éster de ácido graso de sacarosa	HPMC	potencia de 100 mg: 5 mg: 50 mg
Ejemplo 11	Éster de ácido	MC	potencia de 100 mg: 5

	graso de sacarosa		mg: 50 mg
Ejemplo 12	Éster de ácido graso de sacarosa	HEC	potencia de 100 mg: 5 mg: 50 mg
Ejemplo 13	Éster de ácido graso de sacarosa	-	potencia de 100 mg: 100 mg: -

Éster de ácido graso de sacarosa: DK Ester SS, valor de HLB = 20, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.

HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa): TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

MC (metilcelulosa): Metholose SH-4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

5 HEC (hidroxiethylcelulosa): HEC Daicel SP400, DAicel Chemical Industries, Ltd.

Ejemplo de prueba 2

10 Se prepararon suspensiones tales que la concentración del cefditorén pivoxilo amorfo en las suspensiones era de 10 mg/ml y se añadieron aditivos individuales a las suspensiones a las razones de formulación que se muestran en la tabla 3. Más específicamente, se disolvieron un éster de ácido graso de sacarosa (DK Ester SS) y un polímero individual en 350 ml de agua y se añadió la disolución acuosa resultante al cefditorén pivoxilo amorfo basándose en una cantidad equivalente a una potencia de 3,5 mg del mismo para obtener cada una de las suspensiones. Se evaluó el periodo de mantenimiento del amorfismo para las suspensiones así preparadas.

15 Se midió el periodo de mantenimiento del amorfismo tal como sigue. Específicamente, se almacenaron las suspensiones a 25°C en condiciones herméticas y se tomaron muestras inmediatamente, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días y 14 días tras la preparación. Se centrifugaron las suspensiones muestreadas y se secaron los residuos resultantes a presión reducida y se sometieron al análisis por difracción de rayos X en polvo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

	Éster de ácido graso de sacarosa mixto*	Polímero mixto*	Inmediata- mente tras la prepara- ción	1D	2D	3D	5D	7D	10D	14D
Ejemplo de referencia 1	-	-	A	A	C	C	C	C	C	C
Ejemplo 6	0,1 mg	-	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 7	0,1 mg	HPMC 1 mg	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 8	0,1 mg	HPMC 100 mg	A	A	A	A	C	C	C	C
Ejemplo 1	5 mg	-	A	A	A	A	C	C	C	C
Ejemplo 9	5 mg	HPMC 1 mg	A	A	A	A	C	C	C	C
Ejemplo 10	5 mg	HPMC 50 mg	A	A	A	A	A	A	A	C
Ejemplo 11	5 mg	MC 50 mg	A	A	A	A	A	A	C	C
Ejemplo 12	5 mg	HEC 50 mg	A	A	A	A	A	A	C	C
Ejemplo 13	100 mg	-	A	A	A	A	A	C	C	C

20

C: cristalino A: amorfo

* Formulado basándose en una cantidad equivalente a una potencia de 100 mg del cefditorén pivoxilo amorfo.

Se observó la extensión del periodo de mantenimiento del amorfismo con la adición de tan sólo 0,1 mg de ésteres de ácidos grasos de sacarosa. Además, se observó la extensión adicional del periodo de mantenimiento del amorfismo con la adición adicional de polímeros.

Ejemplos de referencia 6 y 7 y ejemplo 14

5 Se prepararon comprimidos con las razones de formulación mostradas en la tabla 5. Se obtuvieron disoluciones aglutinantes disolviendo un agente aglutinante en el ejemplo de referencia 6, hidroxipropilmetilcelulosa en el ejemplo de referencia 7, y un éster de ácido graso de sacarosa e hidroxipropilmetilcelulosa en el ejemplo 14, respectivamente, en agua purificada. A continuación, se añadió una cantidad apropiada de cada una de las disoluciones aglutinantes mencionadas anteriormente a una mezcla en polvo del resto de los componentes y se
 10 granuló en húmedo la mezcla mediante un método habitual. Entonces se eliminó el agua purificada mediante destilación para obtener gránulos. Se comprimieron los gránulos (200 mg) para obtener comprimidos planos.

Tabla 5

	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7	Ejemplo 14
Partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo	Equivalente a una potencia de 100 mg	Equivalente a una potencia de 100 mg	Equivalente a una potencia de 100 mg
Caseinato de sodio	50 mg	-	-
Éster de ácido graso de sacarosa	-	-	5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	-	40 mg	40 mg
Disgregante	30 mg	30 mg	30 mg
Agente aglutinante	20 mg	-	-
Excipiente	Resto	Resto	Resto
Total	1000 mg	1000 mg	1000 mg

Ejemplo de prueba 3

15 Se evaluó la humectabilidad de los comprimidos obtenidos en los ejemplos de referencia 6 y 7 y en el ejemplo 14. A los comprimidos obtenidos, se le añadieron gota a gota 10 µl de agua y se midió el tiempo requerido para que se absorban completamente las gotas de agua en los comprimidos. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

	1	2	3	Promedio	D. E.
Ejemplo de referencia 6	431	422	427	427	5
Ejemplo de referencia 7	745	584	648	659	81
Ejemplo 14	289	155	233	226	67

20 (Unidad: segundo)

Los comprimidos que contenían caseinato de sodio (ejemplo de referencia 6) presentaron velocidades de infiltración de agua más rápidas que los comprimidos sin caseinato de sodio y un éster de ácido graso de sacarosa (ejemplo de referencia 7). Además, los comprimidos que contenían un éster de ácido graso de sacarosa (ejemplo 14) presentaron velocidades de infiltración de agua notablemente más rápidas que los comprimidos que contenían caseinato de sodio. Se reveló que la composición según la presente invención tiene humectabilidad notablemente
 25 mejorada en comparación con las producidas usando métodos convencionales que mejoran la humectabilidad.

Ejemplo de prueba 4

5 Se evaluaron los gránulos obtenidos en el ejemplo de referencia 6 y en el ejemplo 14 para determinar su absorbabilidad oral en seres humanos. Específicamente, se llevó a cabo una prueba cruzada con 24 adultos sanos. Se administraron por vía oral los gránulos (1000 mg) con 150 ml de agua en condiciones de ayuno y se tomaron muestras de sangre tras determinadas horas para medir la concentración en sangre mediante HPLC. Los resultados se muestran en las tablas 7 y 8 y en la figura 1.

Tabla 7

Tiempo (horas)	Ejemplo de referencia 6		Ejemplo 14	
	Conc. prom. en sangre	D.E.	Conc. prom. en sangre	D.E.
0,5	0,49	0,28	0,79	0,32
0,75	0,76	0,36	1,21	0,37
1	0,90	0,33	1,24	0,31
1,5	0,95	0,27	1,10	0,29
2	0,81	0,23	0,84	0,28
2,5	0,65	0,20	0,65	0,20
3	0,48	0,14	0,47	0,17
4	0,26	0,09	0,27	0,10
5	0,16	0,05	0,16	0,08
6	0,09	0,04	0,09	0,04
8	0,01	0,03	0,01	0,03

(Unidad: $\mu\text{g/ml}$)

Tabla 8

	Máx. conc. en sangre ($C_{\text{máx}}$) ($\mu\text{g/ml}$)		Área bajo la curva de la conc. en sangre (AUC) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)		Tiempo para alcanzar la máx. conc. en sangre ($T_{\text{máx}}$) (h)	
	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.
Ejemplo de ref. 6	1,07	0,28	2,85	0,66	1,46	0,48
Ejemplo 14	1,30	0,33	3,30	0,90	0,96	0,28

10

15

En comparación con los gránulos convencionales con la absorbabilidad oral mejorada (ejemplo de referencia 6), la composición según la presente invención (ejemplo 14) presentó los aumentos de la máxima concentración en sangre ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de la concentración en la sangre (AUC) y la reducción en el tiempo requerido para alcanzar la máxima concentración en sangre ($T_{\text{máx}}$), lo que demuestra que se mejora notablemente su absorbabilidad oral y su efecto inmediato.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende cefditorén pivoxilo amorfo y un éster de ácido graso de sacarosa, que puede obtenerse mezclando o granulando en húmedo partículas que contienen cefditorén pivoxilo amorfo con el éster de ácido graso de sacarosa mientras que el cefditorén pivoxilo amorfo mantiene su estado de partícula en la que dicha composición farmacéutica contiene de 0,1 a 5 mg del éster de ácido graso de sacarosa basándose en una cantidad equivalente a una potencia de 100 mg de cefditorén pivoxilo.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un polímero farmacéuticamente aceptable.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el polímero es uno o más polímeros superiores solubles en agua seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, que contiene de 1 a 100 mg del polímero basándose en una cantidad equivalente a una potencia 100 mg de cefditorén pivoxilo.
5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

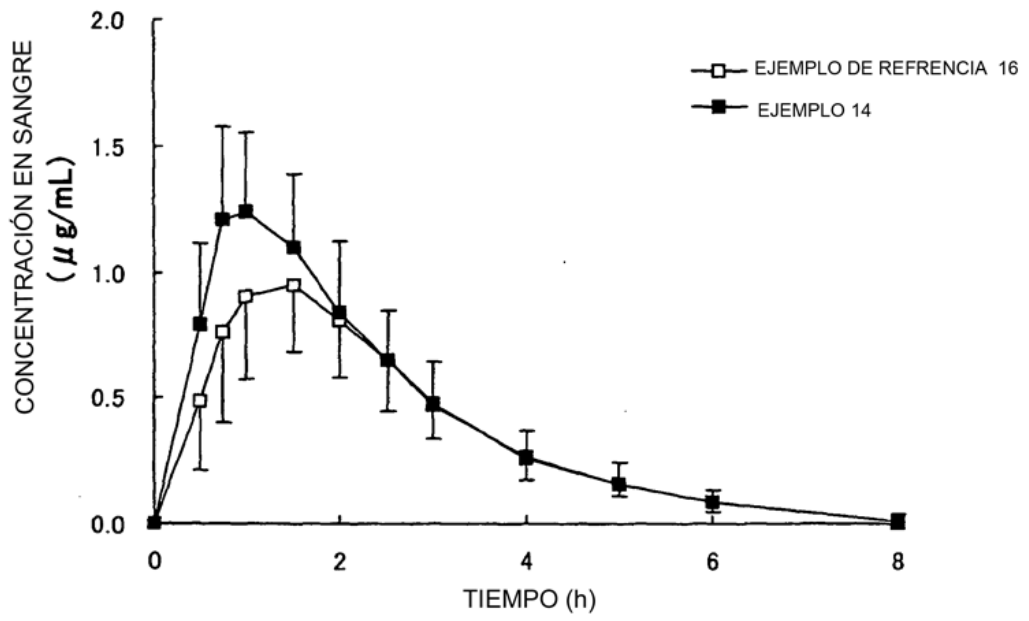


FIG. I