

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 589**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07856610 .6**

96 Fecha de presentación: **12.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2120890**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **PELLAS RECUBIERTAS.**

30 Prioridad:
14.12.2006 DE 102006059510

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**ZIEGLER, Iris y
JACOBS, Irwin Dr.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 589 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

Pellas recubiertas.

La invención se refiere a pellas recubiertas, a procedimientos para su preparación y a su uso.

5 Múltiples principios activos farmacéuticos presentan un sabor amargo, por ejemplo, múltiples antibióticos, de forma particular azitromicina, cefixim, cefdinir, cefpodoxim, cefuroxim y claritromicina.

Normalmente estos principios activos no se administran como tales sino como formulaciones de principios activos. Los principios activos pueden estar contenidos, por ejemplo, en comprimidos, cápsulas, zumos o pellas. La toma oral de medicamentos representa también para principios activos con sabor amargo en general un tipo preferido de administración.

10 Es conocido que pacientes mayores, niños y pacientes con enfermedades o lesiones en la zona del esófago presentan a veces problemas para tragar formas de presentación de gran tamaño como, por ejemplo, comprimidos oblongos o cápsulas. Para estos pacientes se desarrollaron determinados agentes de aplicación para facilitarles la toma de formas de presentación por vía oral. De este modo se conocen pajillas para beber especiales en los que está contenida una formulación de pella que contiene el principio activo. El paciente asimila entonces la formulación de pella en la que usa la
15 pajilla para beber como una paja convencional para beber un líquido adecuado. Las pellas son transportados por la corriente de líquido. A este respecto se puede hacer referencia, por ejemplo, en toda su extensión a los documentos WO 2003/079957, WO 2004/000202 y WO 2004/000264.

20 Sin embargo la formulación de principios activos con sabor amargo en pellas convencionales no evita que el sabor amargo del principio activo contenido pueda ser percibido por el paciente. Muchas formulaciones convencionales no impiden la eliminación del sabor amargo del principio activo contenido o sólo lo hacen de forma insuficiente.

25 Esto depende por tanto de que las pellas permanezcan antes del trago durante un intervalo de tiempo en la cavidad bucal y en el caso de la toma con ayuda de una pajilla para beber en el líquido de transporte, lo que basta para que la sustancia amarga se ponga en contacto dado el caso mediante la saliva como medio de transporte con las papilas gustativas de la lengua. El sabor amargo del principio activo se percibe entonces bien durante o inmediatamente después de la toma oral por los pacientes.

En tales casos el paciente desarrolla una fuerte aversión frente a la toma de la formulación, lo que puede ser perjudicial, entre otros, para el estricto cumplimiento de un determinado esquema de terapia. También se puede desencadenar con el sabor amargo un reflejo faríngeo, que impide una administración por vía oral efectiva o al menos la dificulta. Este problema se da particularmente en niños y pacientes mayores.

30 Hay en el estado de la técnica distintos enfoques para enmascarar el sabor amargo de principios activos.

Por ejemplo se conoce en general la adición de sustancias edulcorantes o aromatizantes convencionales para enmascarar el sabor desagradable. Estas sustancias edulcorantes o aromatizantes facilitan a la formulación un sabor propio que debe encubrir el sabor amargo del principio activo. Mediante un tipo como este de enmascaramiento del sabor se consigue en muchos casos enmascarar el sabor de principios activos farmacéuticos moderadamente amargos. Sin
35 embargo con principios activos extremadamente amargos esta técnica de enmascaramiento del sabor no es suficiente.

Además se conoce en el estado de la técnica proveer pellas para el enmascaramiento del sabor amargo del principio activo contenido con recubrimientos (véase, por ejemplo, el documento WO 2006 (069920). Los materiales a partir de los cuales se preparan estos recubrimientos de película comprenden normalmente polímeros no solubles o poco solubles en agua, que no se disuelven con la saliva o al menos no lo hacen completamente, de modo que el núcleo que contiene el
40 principio activo se protege con el recubrimiento de película y con ello se enmascara el sabor amargo del principio activo contenido durante la duración de la toma.

Tales recubrimientos de película presentan sin embargo la desventaja de que también tienen una influencia considerable sobre el comportamiento de liberación. De este modo la no solubilidad o poca solubilidad del recubrimiento de película en medios acuosos conduce a que el recubrimiento de película no se disuelva o lo haga muy lentamente en el estómago, de
45 modo que frecuentemente conduce a un retraso o incluso a un retardo de la liberación de principio activo. Este retraso o retardo puede ser ventajoso y deseable en función de qué tipo de principio activo se trate y para qué indicación médica esté prevista la formulación. De este modo se pueden usar en polímeros no solubles en ácidos, por ejemplo, como materiales de recubrimientos resistentes a jugos gástricos para hacer posible una liberación del principio activo ya en el medio intestinal. Ejemplos de materiales de recubrimiento resistentes a jugos gástricos son Eudragit® L-55, Eudragit® L, Eudragit® S o Eudragit® FS o bien derivados de celulosa como, por ejemplo, HP55, HPMCAS o CAP.
50

El efecto de retardo del recubrimiento de película y de la zona fisiológica de la liberación se pueden controlar de modo que se adiciona al polímero no solubles sustancias solubles en agua como formadores de poros. Si se expone un

recubrimiento de película de este tipo a un medio acuoso entonces se disuelven los formadores de poros del recubrimiento de película y quedan poros rellenos de agua por los que puede difundir el principio activo. Con el tamaño y la cantidad de poros se puede regular la liberación del principio activo.

5 Normalmente la lixiviación de los formadores de poros solubles en agua dura tanto que el tiempo de residencia en la boca - y en el caso de la toma con ayuda de una pajilla para beber en el líquido de transporte – no es suficiente para liberar ya el principio activo desde la formulación. Se puede realizar de este modo un enmascaramiento efectivo del sabor amargo del principio activo. Un ejemplo de un recubrimiento de este tipo es Eudragit® L-55 con sacarosa o ácido cítrico como formadores de poros solubles en agua.

10 Para formas de presentación que deben liberar rápidamente el principio activo sin retardo (liberación rápida o liberación inmediata), no son adecuados frecuentemente aquellos recubrimientos de película ya que la formación de poros a consecuencia de la lixiviación del formador de poros soluble en agua conlleva un determinado tiempo. Se puede conseguir una aceleración de la liberación del principio activo en todo caso mediante aumento de la cantidad de formadores de poros solubles en agua.

15 De este modo los experimentos con pellas, que están provistos con un recubrimiento de Eudragit® L-55 y una cantidad suficiente de ácido cítrico, muestran que por una parte se puede enmascarar de forma efectiva el sabor amargo del principio activo y que por otra parte se consigue en condiciones *in vitro* una velocidad de liberación del principio activo que es comparable con la de las pellas no recubiertas (liberación inmediata).

20 Sin embargo una desventaja de estos recubrimientos de película convencionales consiste en que la biodisponibilidad *in vivo* del principio activo en formas de presentación provistas con estos recubrimientos de película en condiciones de ensayo en estado alimentado no corresponde a la biodisponibilidad de formas de presentación convencionales, de forma particular aquellas con liberación muy rápida (liberación rápida, liberación inmediata, por ejemplo, formulaciones en zumos o pellas que se disgregan sin recubrimiento), es decir, no hay bioequivalencia alguna.

25 Se requieren siempre, por ejemplo, condiciones de ensayo en estado alimentado en estudios de bioequivalencia, si se debe demostrar la bioequivalencia para fármacos o medicamentos que se deben tomar según la etiqueta del envase junto con el alimento o que muestran en toma con alimento una biodisponibilidad modificada en comparación con el estado en ayunas. Esto es prescrito también en las directrices de permiso de las autoridades. A este respecto, por ejemplo, se puede hacer referencia en su totalidad a *Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products and Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies*; y *GUIDANCE FOR INDUSTRY, Bioequivalence Requirements: Comparative Bioavailability Studies Conducted in the Fed State, Health Canada, número de presentación: 05-114865-164, 2005/06/08*.

30 Se conoce que la administración de un principio activo con alimento (estado alimentado) en comparación con la administración del principio activo sin alimento (estado en ayunas) puede presentar una merma, demora o aumento de la absorción del principio activo, pero por lo general puede no tener influencia alguna en la absorción del principio activo (véase, por ejemplo, Yasui-Furukori y col., *J Clin Pharmacol*, 55, 2003, 382-8). Con la toma del alimento cambian básicamente las condiciones en el tracto gastrointestinal, de forma particular en lo que respecta a la motilidad, valor del pH, concentración de iones, capacidad del tampón, osmolaridad, volumen de líquido y concentración en sustancias tensioactivas (concentración de ácido gálico).

35 La influencia del alimento en la farmacocinética de cefpodoxim proxetilo en administración por vía oral como suspensión se aclara, por ejemplo, por parte de G.S. Hughes y col., *Clin Pharmacol Ther* 1989, 46, 674-85; G.L. Keams y col., *Pediatr Infect Dis J.*, 1998, 17(9), 799-804; y M.T. Borin y col., *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 273-5. La influencia del alimento en la farmacocinética de cefuroxima axetilo en administración por vía oral o administración por vía intravenosa se aclara, por ejemplo, por parte de A Finn y col., *Biopharm Drug Dispos.* 1987, 8(6), 519-26. También se prefiere administrar azitromicina en la práctica en condiciones de estado alimentado (véase, por ejemplo, Amsden y col., *J Antimicrob Chemother* 2001, 47, 61-6).

40 La invención se fundamenta en el objetivo de proporcionar formas de presentación que presenten ventajas frente a las formas de presentación del estado de la técnica. Las formas de presentación deberían presentar la posibilidad particularmente para principios activos poco solubles de una liberación de principio activo no retardada (liberación rápida o liberación inmediata) y a este respecto ser particularmente también en las condiciones del ensayo de estado alimentado bioequivalentes con una formulación de zumo correspondiente. Además las formas de presentación deberían poder ser tomadas por pacientes con dificultades para tragar.

45 Se ha encontrado de forma sorprendente que con recubrimientos de pellas con determinados recubrimientos de película se pueden materializar las siguientes propiedades:

- (i) un enmascaramiento efectivo del sabor del principio activo contenido en la pella,

- (ii) una liberación rápida (liberación rápida o liberación inmediata) también para principios activos poco solubles,
- (iii) un perfil de liberación del principio activo en condiciones *in vitro*, que es comparable con el perfil de liberación de pellas no recubiertas, y
- (iv) bioequivalencia *in vivo* de las pellas para una formulación en zumo del principio activo propiamente en condiciones de ensayo en estado alimentado.

5

Son objeto de la invención pellas recubiertas, que contienen un principio activo farmacéutico poco soluble en agua, que liberan en condiciones *in vitro* en tampón fosfato a pH 5,0 después de 30 minutos al menos el 80% del principio activo y están recubiertas con una composición que comprende una cera (A) y un formador de hidrogel (B), presentando la cera (A)

10

- (i) un valor de HLB ≤ 5 , y/o
- (ii) un intervalo de fusión $\geq 60^\circ \text{C}$, y/o
- (iii) un intervalo de solidificación Δ menor de 35°C , y/o
- (iv) una densidad $\geq 0,80 \text{ g cm}^{-3}$,

15

en donde el principio activo poco soluble presenta a 23°C en agua pura una solubilidad como máximo de 20 mg ml^{-1} y es un antibiótico, que

- es efectivo contra bacterias gram⁺ y/o contra bacterias gram⁻ y/o
- tiene efecto bacteriostático, bactericida y/o bacteriolítico.

Un objeto de la invención se refiere a pellas recubiertas como se reivindican, que

20

- liberan en condiciones *in vitro* en tampón de fosfato a pH 5,0 (preferiblemente también a pH 6,4 o pH 6,8) después de 30 minutos al menos 80%, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, aún más preferiblemente al menos 92,5%, lo más preferiblemente al menos 95% y de forma particular al menos 97,5% del principio activo y
- son en condiciones de ensayo en estado de ayunas y/o en estado alimentado *in vivo* según los criterios de bioequivalencia válidos para el respectivo principio activo bioequivalentes para una formulación en zumo.

25

Se ha encontrado de forma sorprendente que se pueden preparar pellas recubiertas con liberación de principio activo más rápida, que contienen un principio activo farmacéutico poco soluble, que

- a) en condiciones *in vitro* muestran un comportamiento de liberación esencialmente sin demora, que es comparable a pellas no recubiertas, así como también
- b) son propiamente en condiciones de ensayo en estado alimentado *in vivo* bioequivalentes con una formulación en zumo del principio activo.

30

Con pellas recubiertas convencionalmente (por ejemplo, recubrimiento de Eudragit® L-55 + ácido cítrico) se pudo cumplir hasta ahora sólo la condición a); por contra no se daba la bioequivalencia con una formulación en zumo en condiciones de ensayo en estado alimentado (condición b).

35

La figura 1 muestra el perfil de liberación de pellas cefpodoxim proxetilo no recubiertas a pH 5,0 (sin SLS) (2 cargas con desviación estándar para el valor medio de tres ensayos en paralelo) (véase el ejemplo comparativo 5)

La figura 2 muestra la comparación de la liberación de pellas de cefpodoxim recubiertas con cera de carnauba/carbómero al 10% (A, ejemplo 1) y pellas de cefpodoxim no recubiertas (B, ejemplo comparativo 5) en tampón fosfato a pH 5,0 sin SLS (con desviación estándar para el valor medio de tres ensayos en paralelo).

40

La figura 3a muestra la comparación de la liberación de pellas de cefpodoxim no recubiertas (A, ejemplo comparativo 5) con pellas de cefpodoxim recubiertas con cera de carnauba/carbómero (B, ejemplo 1) y pellas de cefpodoxim recubiertas con Eudragit/ácido cítrico (C, ejemplo comparativo 6) a pH 5,0 en tampón fosfato + SLS al 0,1%. La figura 3b muestra la comparación análoga (A, B, C) a pH 6,4 en tampón fosfato sin SLS. La figura 3c muestra la comparación análoga (A, B, C) a pH 5,0 en tampón fosfato sin SLS.

45

La figura 4 muestra la liberación de pellas de cefpodoxim recubiertas con cera de carnauba y goma de xantano (formador de hidrogel (B)) con distintas cantidades de recubrimiento (en % en peso) a pH 5,0 en tampón fosfato (ejemplo 2, A 20%

de aplicación, B 15% de aplicación, C 10% de aplicación, D 5% de aplicación).

5 La figura 5 muestra la liberación de pellas de cefpodoxim recubiertas con cera de carnauba y distintos formadores de hidrogel (B) a pH 5,0 en tampón fosfato (ejemplo 3, A pellas de cefpodoxim no recubiertas; B, cera de carnauba/L-HPC al 10% en peso; C cera de carnauba/goma guar al 10% en peso; D cera de carnauba/goma de xantano al 10% en peso; E cera de carnauba/carbómero al 9% en peso).

La figura 6 muestra la biodisponibilidad de pellas recubiertas de acuerdo con la invención (A, ejemplo 1) comparada con una suspensión de referencia equimolar (B, Orelox®) respectivamente con una dosis de 100 mg de cefpodoxim en condiciones de ensayo en estado alimentado.

10 La figura 7 muestra la biodisponibilidad de pellas de cefpodoxim no recubiertas (A, ejemplo comparativo 5), pellas de cefpodoxim recubiertas con cera de carnauba/carbómero de acuerdo con la invención (B, ejemplo 1), pellas de cefpodoxim recubiertas con Eudragit/ácido cítrico (C, ejemplo comparativo 6) y una formulación en zumo (Orelox®) (D), respectivamente con una dosis de 80 mg de cefpodoxim (ejemplo 6).

La figura 8 muestra los resultados de estudios potenciométricos (lengua electrónica) para la actividad del recubrimiento de las pellas de acuerdo con la invención en lo que respecta al enmascaramiento del sabor amargo de cefpodoxim proxetilo.

15 Las pellas de acuerdo con la invención se tratan de formulaciones con una liberación de principio activo esencialmente no retardada. Esto da lugar a indicar que en las condiciones *in vitro*, por ejemplo, en tampón fosfato a pH 5,0 (preferiblemente también a pH 6,4 o pH 6,8) después de 30 minutos se libera al menos el 80% del principio activo. Son conocidos por el especialista en la técnica procedimientos adecuados para la determinación del perfil de liberación y comprenden los procedimientos de agitador con paletas o los procedimientos por cesta rotativa. Se puede hacer referencia a otras particularidades, por ejemplo, a la bibliografía médica pertinente, por ejemplo, USP o Ph. Eur.

20 Las pellas recubiertas de acuerdo con la invención presentan un núcleo que está rodeado de un recubrimiento. Preferiblemente el recubrimiento cubre por completo la superficie del núcleo. En una forma de realización preferida las pellas de acuerdo con la invención presentan un núcleo que contiene el principio activo y un recubrimiento exterior sin principio activo. La constitución y la preparación de pellas recubiertas es conocida por el especialista en la técnica (véase, por ejemplo, Bauer y col., "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie", 6ª edición, WVG Stuttgart, 1999).

Las pellas de acuerdo con la invención se encuentran con especial preferencia en forma de pellas de extrusión recubiertas, preferiblemente en forma de pellas de extrusión recubiertas esferoides.

30 Sin embargo también es posible básicamente que las pellas se presenten como pellas compuestas. Las pellas compuestas pueden presentar, por ejemplo, un núcleo sin principio activo, por ejemplo, en forma de pellas de almidón de azúcar o maíz, que está rodeado de un recubrimiento que contiene un principio activo, que por su parte presenta un recubrimiento exterior sin principio activo. El núcleo puede estar constituido por su parte por varias capas radialmente, pudiendo contener tanto el núcleo como también la(s) capa(s) individual(es) independientemente unas de otras uno o varios principios activos y/o uno o varios coadyuvantes.

35 Las pellas de acuerdo con la invención presentan preferiblemente un diámetro medio en el intervalo de 100 a 1000 μm , más preferiblemente de 150 a 900 μm , aún más preferiblemente 180 a 850 μm , lo más preferiblemente de 200 a 800 μm y de forma particular de 250 a 710 μm .

40 Las pellas de acuerdo con la invención son preferiblemente también bioequivalentes en condiciones de ensayo en estado alimentado *in vivo* con una formulación en zumo. Mediante el ensayo en estado alimentado *in vivo* se comprueba *in vivo* la biodisponibilidad de formulaciones de principios activos farmacéuticos, que se deben recibir junto con la alimentación o presentar en toma conjunta con el alimento una biodisponibilidad modificada. Este ensayo se promueve entre otros para la determinación de bioequivalencia de formulaciones farmacéuticas (preferiblemente las pellas de acuerdo con la invención además también en condiciones de ensayo en estado en ayunas son bioequivalentes con una formulación en zumo).

45 La biodisponibilidad es una característica farmacológica para la proporción de un principio activo que se encuentra disponible sin modificación en el circuito sistémico. Se trata de una medida de cómo de rápido y en qué extensión se resorbe el principio activo y en qué zona de actividad se encuentra disponible.

La bioequivalencia es la intercambiabilidad de dos formas de presentación o formulaciones, que contienen el mismo principio activo. Estas se prevén como bioequivalentes si presentan una biodisponibilidad comparable.

Parámetros farmacológicos en base a los cuales se puede valorar la bioequivalencia en la mayoría de los casos son la superficie bajo la curva de nivel en plasma – tiempo ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) y el nivel en plasma máximo (C_{max}).

50 Con ello la bioequivalencia presente debe encontrarse en el intervalo de confianza del 90% de los cocientes de valores promedio determinados para las características que se van a comparar dentro de un intervalo de aceptación, que alcanza

normalmente de 80% a 125%. Estos criterios o definiciones para bioequivalencia son conocidos en general por el especialista en la técnica. A este respecto se puede hacer referencia, por ejemplo, a la Directiva Europea para la determinación de bioequivalencia CPMP/EWP/QWP/1401/98 de 26 de Julio de 2001, página 10, punto 3.6.2. De acuerdo con la invención se definen preferiblemente biodisponibilidad y bioequivalencia como en 21 CFR 320, 314.50(d)(3) y 314.94(a)(7).

Las pellas de acuerdo con la invención son bioequivalentes con una formulación en zumo. La formulación en zumo que sirve a este respecto como referencia contiene preferiblemente la misma cantidad de principio activo. Preferiblemente la formulación en zumo presenta la composición de una formulación en zumo introducida en el mercado en el año 2006 del principio activo poco soluble respectivo. Si no se encuentra comercialmente disponible formulación en zumo alguna entonces la formulación en zumo presenta preferiblemente la siguiente composición: 5 ml de la suspensión o solución preparada contienen: dosis individual recomendada del principio activo respectivo; carmelosa-cálcica, cloruro de sodio, L-hidrogenoglutamato de sodio, aspartamo, óxido de hierro hidratado (E 172), carmelosa sódica, sacarosa (5 ml enth. 0,05 BE), ácido cítrico · 1 H₂O, hiprolosa, trioleato de sorbitán, talco, dióxido de silicio de alta dispersión, aroma de bananas, sorbato de potasio, lactosa · 1 H₂O.

Si el principio activo poco soluble es cefpodoximproxetilo, entonces se trata la formulación en zumo preferiblemente de Orelox® pediátrico de Francia o bien de Orelox® Junior de Alemania en la composición comercializada en el año 2006, con especial preferencia de Orelox® Junior 40 mg de Alemania (Sankyo, Munich), por ejemplo, catálogo n° 01 E 758.

Un objeto más de la invención se refiere a pellas recubiertas, que

- contienen un principio activo farmacéutico poco soluble en agua,
- liberan en condiciones *in vitro* en tampón de fosfato a pH 5,0 (preferiblemente también a pH 6,4 o pH 6,8) después de 30 minutos al menos 80%, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, aún más preferiblemente al menos 92,5%, lo más preferiblemente al menos 95% y de forma particular al menos 97,5% del principio activo y
- están recubiertas con una composición que comprende un componente (A) lipófilo y un formador de hidrogel (B),

siendo el componente (A) lipófilo puro.

La cera (A) presenta

- (i) un valor de HLB $\leq 5,0$, más preferiblemente $\leq 4,0$, aún más preferiblemente $\leq 3,5$, lo más preferiblemente $\leq 3,0$, y de forma particular $\leq 2,5$ y/o
- (ii) un intervalo de fusión $\geq 60^\circ \text{C}$, preferiblemente $\geq 65^\circ \text{C}$, más preferiblemente $\geq 70^\circ \text{C}$, aún más preferiblemente $\geq 75^\circ \text{C}$, lo más preferiblemente $\geq 80^\circ \text{C}$, y de forma particular $\geq 82^\circ \text{C}$, y/o
- (iii) un intervalo de solidificación Δ (temperatura a la que funde completamente, hasta la temperatura a la que solidifica la masa fundida de $\leq 35^\circ \text{C}$, preferiblemente $\leq 30^\circ \text{C}$, más preferiblemente $\leq 25^\circ \text{C}$, aún más preferiblemente $\leq 20^\circ \text{C}$, lo más preferiblemente $\leq 15^\circ \text{C}$, y de forma particular $\leq 10^\circ \text{C}$ y/o
- (iv) una densidad $\leq 0,85 \text{ g cm}^{-3}$, preferiblemente $\leq 0,90 \text{ g cm}^{-3}$, más preferiblemente $\geq 0,92 \text{ g cm}^{-3}$, aún más preferiblemente $\geq 0,94 \text{ g cm}^{-3}$, lo más preferiblemente $\geq 0,96 \text{ g cm}^{-3}$, y de forma particular $\geq 0,98 \text{ g cm}^{-3}$, y preferiblemente
- (v) un índice de refracción $n_D^{90} \geq 1,2000$, preferiblemente $\geq 1,3000$, más preferiblemente $\geq 1,3500$, aún más preferiblemente $\geq 1,4000$, lo más preferiblemente $\geq 1,4250$, y de forma particular $\geq 1,4400$.

El valor de HLB se determina preferiblemente con el procedimiento de Griffin y col. (W. C. Griffin, J. Soc. Cosmet. Chem. 1, 1949). El intervalo de fusión y de solidificación, densidad e índice de refracción se determinan preferiblemente según la bibliografía médica o ASTM. La determinación del punto de fusión o del intervalo de fusión se realiza preferiblemente según el procedimiento en capilares (Eur. Ph. 2.2.14) o mediante termoanálisis (Eur. Ph. 2.2.34).

El componente (A) lipófilo es una cera. Las ceras pertenecen a la clase de sustancias de los lípidos. Se trata de ésteres de ácidos grasos con alcoholes alifáticos de cadena larga. Las ceras en el sentido de la invención pueden ser naturales (de origen animal o vegetal), semi-sintéticas o sintéticas.

El índice de saponificación de la cera se encuentra preferiblemente en el intervalo de 70 a 97, más preferiblemente de 72 a 95, aún más preferiblemente de 74 a 93, lo más preferiblemente de 76 a 91 y de forma particular de 78 a 89. Con

especial preferencia se trata la cera (A) de una cera seleccionada del grupo constituido por Walrat, cera Shellack, alcohol cetilestearílico, palmitato de cetilestearilo, ésteres de azúcares, grasa dura, cera microcristalina, cera de abejas y cera de carnauba, siendo especialmente preferida la cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma de carnauba (*Copernicia cerifera*).

5 El uso de cera de carnauba como material de recubrimiento o material de matriz se conoce en el estado de la técnica. Formulaciones convencionales, que están recubiertas con cera de carnauba, presentan sin embargo debido a la insolubilidad en agua y al elevado intervalo de fusión de esta sustancia una liberación retardada, lo que justamente es indeseable para las pellas de acuerdo con la invención.

10 Como formadores de hidrogel (B) se pueden usar polímeros sintéticos, naturales y/o semi-sintéticos, que son hinchables en agua y en general presentan propiedades hidrófilas.

15 Preferiblemente el formador de hidrogel (B) presenta una resistencia térmica de hasta al menos 505° C, más preferiblemente al menos 75° C, aún más preferiblemente al menos 100° C, lo más preferiblemente al menos 125° C y de forma particular al menos 150° C. La resistencia térmica significa a este respecto que el calentamiento del formador de hidrogel (B) hasta la temperatura respectiva durante 10 minutos y enfriamiento hasta temperatura ambiente no da lugar a cambios significativos de propiedades en comparación con una probeta de referencia del formador de hidrogel (B), que no se calentó.

20 Preferiblemente el formador de hidrogel (B) presenta a temperatura ambiente y 80% de humedad relativa una absorción de humedad de al menos el 20% en peso, más preferiblemente al menos 30% en peso, aún más preferiblemente al menos 40% en peso, lo más preferiblemente al menos 50% en peso y de forma particular al menos 60% en peso. Se determina la absorción de humedad mediante sorción de vapor dinámica (DVS). Formadores de hidrogel (B) preferidos son polímeros sintéticos o semisintéticos como celulosas y sus derivados, como por ejemplo hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, de forma particular hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, etc. "L-HPC" es conocida por el especialista en la técnica. "Poco sustituida" significa normalmente que la proporción en peso de sustituyentes hidroxipropoxi en las moléculas del esqueleto de celulosa se encuentra en el intervalo de 5 a 16% en peso.

25 Preferiblemente el formador de hidrogel (B) se selecciona del grupo constituido por ácido alginico, alginato, pectina amidada, alginato de propilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, carbómero, quitosán, goma Damar, dextrinas, furcellarón, goma guar, harina de semillas de guar, gelano, goma gatti, goma arábica, goma de jugo de abeto, harina de semillas de algarroba, goma de karaya, queratina, harina de konjak, L-HPV, goma de haba de langosta, goma de lentisco, pectina, harina de semillas de tara, tragacanto y goma de xantano.

30 Además se prefiere que el formador de hidrogel (B) se seleccione del grupo constituido por las sustancias E 400, E 401, E 402, E 403, E 404, E 405, E 406, E 407, E 408, E 409, E 410, E 411, E 412, E 413, E 414, E 415, E 416, E 417, E 418, E 419, E 420, E 421, E 422, E 423, E 424, E 425, E 426, E 427, E 428, E 429, E 430, E 431, E 432, E 433, E 434, E 435, E 436, E 437, E 438, E 439, E 440, E 441, E 442, E 443, E 444, E 445, E 446, E 447, E 448, E 449, E 450, E 451, E 452, E 453, E 454, E 455, E 456, E 457, E 458, E 459, E 460, E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 467, E 468, E 469, E 470, E 471, E 472, E 473, E 474, E 475, E 476, E 477, E 478, E 479, E 480, E 481, E 482, E 483, E 484, E 485, E 486, E 487, E 488, E 489, E 490, E 491, E 492, E 493, E 494, E 495, E 496, E 497, E 498, E 499, E 1404, E 1410, E 1412, E 1413, E 1414, E 1420, E 1422, E 1440, E 1442, E 1450 y E 1451. Los números de designación de aditivos europeos ("números E") para la designación de aditivos en alimentos se clasifican según la Directiva de las Autoridades Europeas para Seguridad Alimentaria (EBL) y son conocidos por el especialista en la técnica. A este respecto se hace referencia al "General Standard for Food Additives" (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), preferiblemente Stand de Junio de 2005, basado en los números de designación de aditivos europeos.

35 40 45 Preferiblemente el formador de hidrogel (B) presenta un diámetro de partícula medio d_{50} en el intervalo de 2,5 a 150 μm , más preferiblemente de 5,0 a 25 μm o de 80 a 140 μm , aún más preferiblemente de 7,5 a 22,5 μm o de 90 a 130 μm , lo más preferiblemente de 10 a 20 μm o de 100 a 120 μm y de forma particular de 12,5 a 17,5 μm o de 105 a 115 μm .

50 En las pellas de acuerdo con la invención la densidad de capa del recubrimiento representada como el aumento de peso (g/g) del núcleo mediante aplicación del recubrimiento es preferiblemente de 1 a 50%, más preferiblemente de 2 a 30%, aún más preferiblemente de 5 a 20% y de forma particular de 10 a 15%.

La proporción en peso del formador de hidrogel (B) en el peso total del recubrimiento de película se encuentra preferiblemente en el intervalo de 2,5 a 50% en peso, más preferiblemente de 5,0 a 40% en peso, aún más preferiblemente de 7,5 a 30% en peso, lo más preferiblemente de 10 a 20% en peso y de forma particular de 12,5 a 17,5% en peso.

Parece que mediante el formador de hidrogel (B) en la cera (A) es posible de forma sorprendente una liberación rápida del principio activo, ya que el formador de hidrogel en contacto con agua se hincha y con ello se desprende el componente lipófilo de los núcleos de las pellas debido a su capacidad de rotura comparativamente alta. Sin embargo esto no debería interpretarse como unión a teoría científica alguna.

5 Además de la cera (A) y del formador de hidrogel (B) la composición con la que se están recubiertas las pellas de acuerdo con la invención contienen coadyuvantes habituales, por ejemplo, cargas, plastificantes, agentes de deslizamiento, colorantes, aromas y/o conservantes. Tales coadyuvantes son conocidos por el especialista en la técnica. Con respecto a esto se puede hacer referencia, por ejemplo, en toda su extensión a H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 2001. No obstante
10 preferiblemente la composición no contiene a parte de la cera (A) y del formador de hidrogel (B) componente adicional alguno.

Las pellas de acuerdo con la invención se caracterizan por una estabilidad al almacenamiento sobresaliente. Muchas sustancias lipófilas como, por ejemplo, manteca cacao o Precirol® son polimórficas y por tanto tienen la propiedad general de cambiar la estructura interna con el tiempo en el almacenamiento dependiendo de las condiciones de
15 almacenamiento. Si se usan estas sustancias como materiales de recubrimiento para pellas, entonces con el cambio de modificación a consecuencia del almacenamiento se deriva normalmente un cambio del comportamiento de liberación. Entonces el perfil de liberación de la pella no es estable al almacenamiento.

Se ha encontrado de forma sorprendente que determinadas sustancias lipófilas con intervalo de fusión comparativamente alto en el almacenamiento no muestran cambio alguno de modificación y por tanto presentan un
20 perfil de liberación estable al almacenamiento.

Las pellas de acuerdo con la invención presentan preferiblemente en el almacenamiento un comportamiento de liberación esencialmente invariable. Preferiblemente las pellas de acuerdo con la invención presentan antes y tras el almacenamiento durante 1 mes a 30° C y 60% de humedad relativa, más preferiblemente a 35° C y 70% de humedad relativa, aún más preferiblemente a 40° C y 75% de humedad relativa, esencialmente un perfil de liberación
25 invariable. Se prefiere que el comportamiento de liberación de la pella de acuerdo con la invención tras almacenamiento durante 2 meses, aún más preferiblemente durante 3 meses, lo más preferiblemente durante 4 meses y de forma particular durante 6 meses no varíe esencialmente bajo las condiciones citadas anteriormente. "Esencialmente invariable" significa a este respecto que en cualquier momento durante la medida de la cantidad de principio activo liberada *in vitro* el valor medido tras el almacenamiento se desvíe preferiblemente como máximo el
30 20%, más preferiblemente el 15% como máximo, lo más preferiblemente el 10% como máximo, y de forma particular el 5% como máximo del valor medido correspondiente del almacenamiento.

Un principio activo farmacéutico poco soluble en agua en el sentido de la descripción es un principio activo con una solubilidad preferiblemente como máximo de 20 mg ml⁻¹, con más preferencia como máximo de 10 mg ml⁻¹, aún más preferiblemente como máximo de 5 mg ml⁻¹, lo más preferiblemente como máximo de 1 mg ml⁻¹ y de forma particular
35 como máximo de 0,5 mg ml⁻¹ a 23° C en agua pura.

Las pellas de acuerdo con la invención contienen un principio activo para el que no se debe estudiar la bioequivalencia obligatoriamente según las Directivas oportunas en condiciones de ensayo en estado alimentado. De este modo la invención se refiere también a pellas que contienen un principio activo para los que se estudia la bioequivalencia según las Directivas oportunas en condiciones de ensayo en ayunas. La propiedad de las pellas de
40 acuerdo con la invención de ser bioequivalentes en las condiciones de ensayo en estado de ayunas con una formulación en zumo del principio activo se entiende por tanto no limitante a la vista de la naturaleza del principio activo, ya también están comprendido tales principios activos para los que no se llevan a cabo los estudios de bioequivalencia normalmente en condiciones de ensayo en estado alimentado, sino en condiciones de ensayo en estado en ayunas.

45 Preferiblemente las pellas de acuerdo con la invención contienen un principio activo con sabor amargo. Son conocidos por el especialista en la técnica procedimientos objetivos para la determinación del sabor en sustancias. Por ejemplo esto es posible con ayuda de procedimientos potenciométricos, por ejemplo, con el denominado lengua electrónica" (*electronic tongue*, véase Vaslov y col., Pure Appl. Chem., 2005, 77(11), 1965-83). Por el contrario puede realizarse también una comparación relativa frente a un placebo mediante una valoración de panel de ensayo.

50 Las pellas de acuerdo con la invención contienen como principio activo al menos un antibiótico. Antibióticos en el sentido de la invención son efectivos contra bacterias gram⁺ y/o contra bacterias gram⁻ y/o de efecto bacteriostático, bactericida y/o bacteriolítico. Son especialmente preferidos los antibióticos de efecto bacteriostático y/o bacteriolítico. Los antibióticos pueden desarrollar mediante distintos mecanismos su actividad. En una forma de realización preferida el antibiótico es un inhibidor de la síntesis de la pared celular y/o un inhibidor de la biosíntesis de proteínas en el ribosoma, y/o un inhibidor de girasa, y/o un antagonista de ácido fólico y/o un inhibidor de ARN-polimerasa
55 bacteriano.

5 En función de la actividad o estructura se reparten los antibióticos en distintos grupos. Preferiblemente el antibiótico se selecciona del grupo de tetraciclinas [ATCJ01A], amfenicoles [ATCJ01B], antibióticos de β-lactama, penicilina [ATCJ01C], otros antibióticos de β-lactama [ATCJ01 D], sulfonamidas y trimetoprim [ATCJ01 E], macrolidas, lincosamidas y estreptograminas [ATCJ01 F], antibióticos de aminoglicósido [ATCJ01G], quinolonas [ATCJ01M] y otros antibióticos [ATCJ01 X]. Las designaciones indicadas en corchetes corresponden a este respecto al índice ATC como se usa por la OMS para la clasificación de fármacos (referencia preferida: enero de 2005 o 2006). En lo que respecta a otras particularidades para el índice ATC se puede hacer referencia, por ejemplo, a U. Fricke, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des A TC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2006", Wissenschaftliches Institut der AOK o en "www.gelbe-liste.de".

10 El principio activo se trata preferiblemente de una cefalosporina, con especial preferencia de una cefalosporina seleccionada del grupo constituido por cefaclor, cefacetilo, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglycina, cefaloridina, cefalosporina C, cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazedón, cefazolina, cefdinir, cefepim, cefetamet, cefixim, cefmenoxim, cefmetazol, cefodizim, cefonicid, cefoperazón, ceforanid, cefotaxim, cefotetán, cefotiam, cefoxitina, cefpimizol, cefpiramid, cefpirom, cefpodoxim, cefprozil, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidim, cefteram, ceftazol, ceftibuten, ceftizoxim, ceftriaxón, cefuroxim, cefuzonam, latamoxef, loracereb y pivcefalexina, o sus ésteres farmacéuticamente compatibles como, por ejemplo, cefpodoximproxetilo o cefuroximaxetilo; de una cefamicina seleccionada del grupo constituido por cefbuperazón, cefmetazol, cefminox, cefotetán y cefoxitina; o de un antibiótico de macrovida seleccionado del grupo constituido por azitromicina, carbomicina, claritromicina, eritromicina, josamicina, leucomicina, midecamicina, miocamicina, oleandomicina, primicina, roquitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina y troleandomicina, o sus ésteres farmacéuticamente compatibles como, por ejemplo, cistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propinato de eritromicina o estearato de eritromicina.

25 En una forma de realización preferida se selecciona el antibiótico del grupo de cefalosporinas de 2ª generación [ATCJ01 DC], cefalosporinas de 3ª generación [ATCJ01DD] o macrolidas [ATCJ01 FA], aún más preferiblemente el antibiótico se selecciona del grupo constituido por azitromicina [J01 FA1 0], cefpodoxim [J01DD13], cefpodoximproxetilo, cefuroxima [J01 DC02], cefuroximaxetilo [J01 DC13], cefixim [J01 DD08], cefdinir [J01 DD15] y claritromicina [J01 FA09].

30 Las pellas de acuerdo con la invención presentan además del recubrimiento un núcleo. El núcleo preferiblemente contiene principio activo. Además del principio activo el núcleo de las pellas de acuerdo con la invención puede contener coadyuvantes habituales, por ejemplo, cargas, aglutinantes, plastificantes, agentes de hinchamiento, agentes que favorezcan la forma redondeada, agentes de deslizamiento, colorantes, aromas y/o sustancias conservantes.

En una forma de realización preferida el núcleo de las pellas de acuerdo con la invención contiene ésteres de azúcares.

35 Los ésteres de azúcares son mono-, di-, tri-, oligo- o poliésteres de azúcares con ácidos. Como azúcares se tienen en cuenta mono-, di- oligo- y/o polisacáridos como, por ejemplo, eritrosa, treosa, xilosa, lixosa, ribosa, alosa, astrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, fucosa, sacarosa (sacarosa), lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa etc.

40 Como ácido se tienen en cuenta por su parte ácidos carboxílicos, de forma particular ácidos grasos como, por ejemplo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linoleico, ácido araquidónico, etc., por otra parte oxoácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Se puede designar ésteres de azúcares de ácido sulfúrico también como sacáridos sulfatados.

45 Como ésteres de ácidos carboxílicos son ésteres de azúcares preferidos de acuerdo con la invención los mono-, di- o triésteres de ácidos grasos con mono- o disacáridos. Son especialmente preferidos mono-, di- y tripalmitatos de sacarosa (sucrose) o sus mezclas.

Como ésteres de oxoácidos inorgánicos son polisacáridos sulfatados de ésteres de azúcares preferidos de acuerdo con la invención, de forma particular carragenano, por ejemplo, ζ-, λ-, y/o κ-carragenano, siendo especialmente preferido κ-carragenano.

50 Preferiblemente el núcleo de las pellas de acuerdo con la invención contienen tanto un éster de ácido graso de sacarosa como también un carragenano.

Preferiblemente las pellas de acuerdo con la invención contienen en el núcleo $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Se resumen en la siguiente tabla formas de realización 1 a 5 especialmente preferidas de pellas de acuerdo con la invención:

1	2	3	4	5
Descripción				
Componente lipófilo (A)	Intervalo de fusión $\geq 60^{\circ}$ C	Intervalo de fusión $\geq 80^{\circ}$ C	Cera con intervalo de fusión $\geq 80^{\circ}$ C	Cera de carnauba
Formador de hidrogel (B)	Polímero con aumento de peso $\geq 20\%$ a temperatura ambiente / 80% de humedad ambiental	Polímero con aumento de peso $\geq 40\%$ a temperatura ambiente / 80% de humedad ambiental	Goma de xantano, goma guar, carbómero o L-HPC	Goma de xantano, goma guar, carbómero o L-HPC
Núcleo				
Principio activo	Antibiótico	[ATCJ01DC] [ATCJ01DD] o [ATCJ01FA]	[ATCJ01DC] [ATCJ01DD] o [ATCJ01FA]	Azitromicina, cefuroximaxetilo, cefixim, cefdinir o cefpodoximproxetilo
Coadyuvante(s)	Éster de azúcar	Éster de azúcar	Polisacárido sulfatado	k-carragenano + éster de azúcar con HLB > 12

Las pellas de acuerdo con la invención se preparan preferiblemente mezclando, granulando, extruyendo y dado el caso conformando las sustancias de partida, preferiblemente dotándolos de forma esférica.

Preferiblemente las pellas de acuerdo con la invención se presentan como pellas de extrusión y se pueden preparar según el siguiente procedimiento:

- 5 1) pesada del principio activo y de las sustancias contenidas del núcleo de la pella;
- 2) mezclado;
- 3) granulación por vía húmeda con adición de agua purificada;
- 4) extrusión;
- 5) conformación en esferas;
- 10 6) secado;
- 7) clasificación;
- 8) pesada de los componentes (A) y (B);
- 9) fusión del componente (A);
- 10) dispersión del componente (B) en el componente (A) fundido;
- 15 11) pesada de las pellas de la etapa 9);
- 12) calentamiento de las pellas hasta 40-60° C;
- 13) recubrimiento de las pellas con la dispersión obtenida en la etapa 12);
- 14) enfriamiento de las pellas recubiertas a 40° C; y
- 15) clasificación.

20 El especialista en la técnica conoce que los componentes se pueden añadir simultáneamente o sucesivamente a la mezcla. Igualmente se puede realizar la mezcla en un mezclador o granulador conocido, de modo que pueden realizarse dado el caso la mezcla, granulación y extrusión en un equipo. La granulación puede realizarse mediante granulación por vía húmeda, preferiblemente con agua o soluciones acuosas con aglutinantes disueltos. El especialista en la técnica conoce soluciones acuosas adecuadas (por ejemplo, PVP, solución de HPMC para granulación).

La conformación en esferas, extrusión y el recubrimiento se pueden realizar respectivamente con equipos conocidos por el especialista en la técnica. Para el recubrimiento se puede usar un equipo de lecho fluidizado.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una forma de presentación para vía oral que comprende las pellas descritos anteriormente.

30 En una forma de realización preferida de las pellas de acuerdo con la invención o de la forma de presentación de acuerdo con la invención se consigue la máxima concentración en plasma C_{max} del principio activo tras administración por vía oral después de t_{max} en el intervalo de 1 h a 8 h, preferiblemente de 1,5 h a 7 h, aún más preferiblemente de 2 h a 6 h, lo más preferiblemente de 2,5 h a 5,5 h y de forma particular de 3 h a 5 h.

35 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un principio activo descrito anteriormente para la preparación de pellas descritos anteriormente o para la preparación de una forma de presentación descrita anteriormente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bacterianas.

40 Preferiblemente se usan las pellas o formas de presentación de acuerdo con la invención para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bacterias, que son provocadas por bacterias que comprenden *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Haemophilus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus*

vulgaris, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Clostridium sp.*, *Mycobacterium sp.*, *Listeria sp.*, *Meningococcus sp.*, *Candidas sp.*, *Nocardia sp.* y/o *Treponema sp.*

Se prefiere usar las pellas o formas de presentación de acuerdo con la invención para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bacterianas seleccionadas del grupo constituido por infecciones de la piel, infecciones de heridas, infecciones de partes blandas, infecciones de vías urinarias, infecciones de genitales, infecciones de mama, infecciones de oído, infecciones de las vías respiratorias, infecciones nasales, inflamaciones de fosas nasales, infecciones de garganta e inflamaciones en el zona de la faringe.

Preferiblemente se selecciona la enfermedad bacteriana del grupo constituido por infección de piel y heridas, infecciones de partes blandas, infecciones sin complicaciones de las vías urinarias, infecciones genitales, determinadas infecciones de las vías urinarias y órganos sexuales condicionadas por clamidios, infección por gonococos aguda en mujeres, inflamaciones en la zona de la faringe, infecciones de oídos, infecciones nasales, inflamaciones de fosas nasales, infecciones de las vías respiratorias incluyendo inflamaciones de pulmones, infecciones de mama e infecciones de garganta; de forma particular bronquitis aguda, bronquitis aguda y crónica exacerbada aguda, bronquitis superinfectada, empeoramiento agudo de bronquitis crónica, neuritis aguda, uretritis gonorróica aguda del hombre, otitis aguda media, angina, aortitis, artritis, neumonía bacteriana, broncopneumonía, bursitis, candidiasis, cervicitis, cólera, corioenteritis, conjuntivitis, cistitis, difteria, encefalitis, endocarditis, enteritis, enterocolitis, enterohemorragia, epididimitis, episcleritis, laringitis, lepra, leptoespirosis, leucoderma, listeriosis, linfogranuloma inguinal, inflamación del oído medio, enfermedad de Lyme mórbida, miocarditis, miositis, neuritis, nocardiosis, orquitis, osteomielitis, pericarditis, periostitis, peritonitis, faringitis, prostatitis, pielonefritis, rickettsiosis, salmonelosis, sepsis, shigelosis, sinusitis, sinovitis, sífilis, tétanos, tífus, tonsilitis, tricomoniasis, tuberculosis, meningitis tuberculosa, uretritis y vulvovaginitis.

Grupos de pacientes preferidos son pacientes pediátricos (inclusive hasta 14 años de edad) y/o pacientes geriátricos (a partir de 60 años de edad).

Las pellas de acuerdo con la invención pueden estar dispuestos preferiblemente como dosis única en un sistema de aplicación que comprende una pajilla para beber preferiblemente con dispositivo de bloqueo de movimiento como se describe en los documentos WO 2003/079957, WO 2004/000202, WO2004/000264. Como líquidos de transporte son adecuadas bebidas sin partículas, preferiblemente líquidos acuosos como, por ejemplo, agua, preferiblemente agua mineral, té, zumos de frutas, Coca-Cola y/o limonadas, siendo especialmente preferidas bebidas ácidas.

La invención se aclara a continuación más detalladamente con los siguientes ejemplos. Sin embargo estos ejemplos no se consideran limitantes.

Ejemplo comparativo 1: (pellas de claritromicina no recubiertas)

Se preparan pellas de extrusión con la composición siguiente

Por dosis	Sustancias de partida
250,0 mg	Claritromicina Ph. Eur.
100,0 mg	κ-carragenano
50,0 mg	Fosfato de tricalcio Ph. Eur.
20,0 mg	Éster de sacarosa S-1570, E473

mediante mezcla de las sustancias de partida en un mezclador rápido y a continuación granulación por vía húmeda y extrusión del gránulo húmedo mediante un extrusor con una matriz de extrusión de 0,5 x 0,5 mm. Se conformaron en esferas en un esferonizador adecuado los extruidos y se secaron las pellas así obtenidos en un secador de lecho fluidizado hasta una humedad residual por debajo del 10%. Se clasificaron las pellas secas con ayuda del procedimiento de tamizado y se purificó la fracción de 250 a 710 µm de todos los tamices.

Se llevó a cabo en primer lugar la liberación de estas pellas no recubiertas con un equipo de liberación con agitador de paletas según la Farmacopea de Estados Unidos en 900 ml de solución de tampón de fosfato (pH 6,4) a 37° C del medio de liberación y se midió a una velocidad de giro de 100 min⁻¹ durante 60 segundos. Se determinó la cantidad de principio activo liberada respectiva en cada momento mediante HPLC o fotometría UV.

Los valores siguientes muestran el perfil de liberación correspondiente como valor medio de 3 determinaciones en paralelo:

Claritromicina					
Minutos	0,0	15,0	30,0	45,0	60,0
%	0	58	90	102	106

Por tanto se liberaron después de 30 minutos más del 80% del principio activo.

5 **Ejemplo comparativo 2:** (pellas de cefixim no recubiertas)

De forma análoga al ejemplo comparativo 1 se prepararon pellas de extrusión con la siguiente composición:

Por dosis	Sustancias de partida
447,6 mg	Cefixim x 3 H ₂ O, micronizado correspondiente
400,0 mg	Cefixim USP
50,6 mg	Fosfato de tricalcio Ph. Eur.
194,8 mg	Carragenano NF

La liberación del principio activo de las pellas no recubiertas se determinó según el procedimiento indicado en el ejemplo 1 en 900 ml de solución tampón a un valor del pH de 6,8 como valor medio de 3 determinaciones en paralelo y se indica a continuación:

10

Cefixim					
Minutos	0,0	15,0	30,0	45,0	60,0
%	0	87	94	94	94

Por tanto se liberaron después de 30 minutos más del 80% del principio activo.

Ejemplo comparativo 3: (pellas de amoxiciclina no recubiertas):

Se prepararon de forma análoga al ejemplo comparativo 1 pellas de extrusión con la siguiente composición:

Por dosis	Sustancias de partida
575,00 mg	Amoxicilina trihidratada Ph. Eur., correspondiente
500,0 mg	Amoxicilina, anhidra
65,00 mg	Fosfato de tricalcio Ph. Eur.
250,00 mg	k-carragenano

15

De las fracciones tamizadas purificadas con un tamaño de partícula de 250 a 710 µm se determinó la liberación del principio activo de las pellas no recubiertas en tampón fosfato (pH 6,8) en 900 ml durante 30 minutos según el procedimiento indicado en el ejemplo 1 como valor medio de 3 determinaciones en paralelo y se dan en la siguiente tabla:

Amoxicilina						
Minutos	0,0	1,0	5,0	10,0	15,0	30,0
%	0	41	101	100	98	96

Por tanto se liberaron después de 30 minutos más del 80% del principio activo.

Ejemplo comparativo 4: (pellas de azitromicina no recubiertas)

Se prepararon de forma análoga al ejemplo comparativo 1 pellas de extrusión con la siguiente composición:

Por dosis	Sustancias de partida
20,0 mg	Éster de sacarosa S-1570
256,0 mg	Azitromicina (monohidratada) correspondiente
250,00 mg	Azitromicina anhidra
50,0 mg	Fosfato de tricalcio, Ph. Eur.
100,0 mg	k-carragenano

5

Ejemplo comparativo 5: (pellas de 80 mg de cefpodoxim no recubiertas)

Preparación de 2 kg de núcleos de pella de cefpodoxim y relleno en una pajilla para beber

Composición:

Por dosis	Sustancias de partida
104,35 mg	Cefpodoxim proxetilo correspondiente
80,00 mg	Cefpodoxim
20,88 mg	Fosfato de tricalcio
41,76 mg	k-carragenano
8,36 mg	Éster de sacarosa S-1570

10 Se mezclaron las sustancias de partida, se granularon en húmedo y a continuación se preparó el granulado húmedo mediante un extrusor con una matriz de extrusión de 0,5 x 0,5 mm. Se conformaron en esferas los extruidos en un esferonizador adecuado y se secaron las pellas así obtenidos en un secador de lecho fluidizado hasta una humedad residual inferior al 10%. Las pellas secas se clasificaron con ayuda de procedimiento de tamizado, se rellenaron en pajillas para beber y a continuación se sellaron en láminas de aluminio.

15 La liberación del principio activo de las pellas no recubiertas se determinó según el procedimiento indicado en el ejemplo comparativo 1 respectivamente a 100 U min^{-1} en 1000 ml de tampón fosfato, pH 5,0 (estado alimentado, fluido intestinal simulado).

20 Los resultados de la liberación de cefpodoxim se ilustran en las figuras 1 y 3a-c. En las pellas no recubiertas se liberan en cualquier medio respectivamente más del 80% de la cefpodoxima después de 30 minutos. No se requiere la presencia de un tensoactivo de mejora de la solución (SLS) ya que las pellas se disgregan y el principio activo no se libera mediante difusión en función de la solubilidad.

Ejemplo comparativo 6: (pellas de cefpodoxim – recubiertas con Eudragit L-55 30 D + ácido cítrico)

Preparación de 4 kg de núcleos de pellas de cefpodoxim y relleno en una pajilla para beber

Composición:

105,350 mg	Cefpodoxim proxetilo correspondiente
80,000 mg	Cefpodoxim
20,880 mg	Fosfato de tricalcio
41,760 mg	κ-carragenano
8,360 mg	Éster de azúcar S-1570
29,187 mg	L-55 30D
1,530 mg	Ácido cítrico Eudragit
3,589 mg	Citrato de trietilo
0,041 mg	Polisorbato 80
1,354 mg	Monoestearato de glicerol

- 5 La preparación de núcleos de pellas se realizó de forma análoga al ejemplo comparativo 5. Los núcleos de pellas se recubrieron con 18% en peso de recubrimiento de enmascaramiento del sabor (Eudragit L55 30D + ácido cítrico) y a continuación con 2% en peso de recubrimiento (Eudragit L55 30D sin ácido cítrico). Se clasificaron las pellas recubiertas y se rellenaron en pajillas para beber.

Ejemplo 1: (pellas de cefpodoxim – recubiertas con cera de carnauba + carbómero)

- 10 Preparación de 4 kg de núcleos de pellas de cefpodoxim, recubiertas con cera de carnauba/carbómero al 10% en peso y relleno en pajillas para beber

Composición:

104,35 mg	Cefpodoxim proxetilo correspondiente
80,00 mg	Cefpodoxim
20,88 mg	Fosfato de tricalcio
41,76 mg	κ-carragenano
8,36 mg	Éster de azúcar S-1570
14,90 mg	Cera de carnauba
2,63 mg	Carbómero

- 15 La preparación de los núcleos de pellas se realizó de forma análoga al ejemplo comparativo 5. A continuación se recubrieron los núcleos de pellas con un recubrimiento de cera de carnauba y carbómero y se clasificaron en un diámetro

en el intervalo de 250 a 710 μm . Luego se rellenaron las pellas recubiertas en pajillas para beber y se sellaron en láminas de aluminio.

5 La liberación del principio activo de las pellas recubiertas se determinó según el procedimiento indicado en el ejemplo comparativo 1 respectivamente en 900 o 1000 ml de tampón de fosfato de Na^+ , pH 5,0 con y sin SDS y en tampón fosfato a pH 6,4 a 100 U min^{-1} durante un periodo de tiempo respectivamente de 30 a 60 minutos. El resultado para la liberación de cefpodoxim se ilustra en las figuras 2 y 3a.

De la figura 2 se desprende que el perfil de liberación de cefpodoxim en pellas no recubiertas (A, ejemplo comparativo 5) y el perfil de liberación de cefpodoxim en pellas recubiertas con cera de carnauba/carbómero (B, ejemplo 1) en tampón fosfato a pH 5,0 es esencialmente igual.

10 De las figuras 3a-c se desprende que las pellas recubiertas con cera de carnauba/carbómero de acuerdo con la invención (B, ejemplo 1) liberan cefpodoxim prácticamente igual de rápido que las pellas no recubiertas (A, ejemplo comparativo 5). Las pellas recubiertas con Eudragit/ácido cítrico (C, ejemplo comparativo 6) presentan una cinética de liberación más lenta. En todas las tres formulaciones de pellas se liberan después de 30 minutos en tampón de fosfato de Na^+ a pH 5,0 + SLS al 0,1% y a pH 6,4 más del 80% del cefpodoxim (figura 3a).

15 Las pellas de acuerdo con la invención liberan – al igual que las pellas no recubiertas – también a pH 5,0 sin SDS > 80% del principio activo en 20 minutos. Esto evidencia que a pesar de la adición de los formadores de poros la liberación de las pellas recubiertas con Eudragit L-55/ácido cítrico para el principio activo poco soluble es demasiado lenta para conseguir una liberación reseñable sin SLS a pH 5,0. Ya a pH 6,4 al que se disuelve el polímero Eudragit L-55, tiene lugar la liberación con rapidez similar a las pellas recubiertas.

20 De forma particular tras la ingestión de alimentos el valor del pH del intestino delgado corresponde siempre al valor de 5,0 (Dressmann y col.) y por tanto no posibilita solución alguna del polímero soluble a pH 5,5. Los poros rellenos de agua permiten al cefpodoxim proxetilo poco solubles una velocidad de entrada suficiente pero sólo en presencia del solubilizador SLS en el medio de disolución.

25 Las pellas de acuerdo con la invención muestran no obstante independientemente de las condiciones del medio en todos los casos un “establecimiento” espontáneo del recubrimiento y por tanto liberación análoga rápida, como las pellas no recubiertas.

Ejemplo 2: (pellas de cefposoxim – recubiertas con cera de carnauba + goma de xantano en distintas cantidades)

Preparación de núcleos de pellas de cefpodoxim, recubiertas con cera de carnauba / goma de xantano y relleno en pajillas para beber.

30 Composición:

Núcleos				
Cefpodoxim proxetilo correspondiente	104,35 mg			
Cefpodoxim	80,00 mg			
Fosfato de tricalcio	20,88 mg			
k-carragenano	41,76 mg			
Éster de azúcar S-1570	8,36 mg			
Recubrimiento	5%	10%	15%	20%
Cera de carnauba	10,85	21,70	32,55	43,40
Goma de xantano	1,92	3,84	5,76	7,68

Se prepararon los gránulos de cefpodoxim de forma análoga al procedimiento según el ejemplo 1.

Los núcleos de pellas se recubrieron con 5, 10, 15 y 20% en peso del recubrimiento de cera de carnauba/goma de xantano con una temperatura de entrada de 60 a 100° C a una velocidad de pulverización de 0,6 a 1,8 ml/min.

5 La liberación del cefpodoxim de las pellas recubiertas se determinó según el procedimiento indicado en el ejemplo 1 respectivamente en 1000 ml de tampón de fosfato de Na, pH 5,0 a 75 U min⁻¹ durante un periodo de 60 minutos. El resultado de la liberación de cefpodoxim de los núcleos de pellas, que están recubiertas con distintas cantidades de la mezcla de cera de carnauba/goma de xantano se ilustra en la figura 4.

Como se desprende de la figura 4, la cantidad de recubrimiento aplicada de cera de carnauba y formador de hidrogel (B) no influye en el perfil de liberación esencialmente. (A) 20% en peso de aplicación de cera, (B) 15% en peso de aplicación de cera, (C) 10% en peso de aplicación de cera, (D) 5% en peso de aplicación de cera.

10 **Ejemplo 3:** (pellas de cefpodoxim recubiertas con cera de carnauba y distintos formadores de hidrogel (B))

Cefpodoxim 100 mg – gránulo para la preparación de una suspensión para vía oral en pajilla para beber (pellas de sabor enmascarado).

15 Se prepararon los gránulos de cefpodoxim de forma análoga al procedimiento según el ejemplo 1. Las cantidades de los respectivos componentes del ejemplo 1 (80 mg de cefpodoxim) se ajustaron a las formas de presentación de 100 mg correspondientes. Las composiciones individuales del recubrimiento con cera de carnauba y formador de hidrogel (B) se resumen en la siguiente tabla:

Componente lipófilo (A)	Formador de hidrogel (B)	Aplicación de recubrimiento
75% de cera de carnauba	15% de L-HPC	10% en g/g
75% de cera de carnauba	15% de goma guar	
75% de cera de carnauba	15% de goma de xantano	
75% de cera de carnauba	15% de carbómero	

20 La liberación de cefpodoxim de las pellas recubiertas se determinó según el procedimiento indicado en el ejemplo 1 respectivamente en 1000 ml de tampón de fosfato de Na, pH 5,0 a 75 U min⁻¹ durante un periodo de 60 minutos. Se ilustra en la figura 5 el resultado para la liberación de cefpodoxim de los núcleos de pella, que están recubiertas con cera de carnauba y distintos formadores de hidrogel (B).

25 Como se aprecia en la figura 5 no se modifica esencialmente con distintos formadores de hidrogel (B) la liberación de cefpodoxim. (A): pellas de cefpodoxim no recubiertas (ejemplo comparativo 5); (B): recubierta con cera de carnauba + L-HPC LH21 al 10% en peso; (C): recubierta con cera de carnauba + meyprodor 400 al 10% en peso; (D): recubierta con cera de carnauba + goma de xantano al 10% en peso; (E): recubierta con cera de carnauba + carbómero de tipo 980 al 9% en peso.

Ejemplo 4: (biodisponibilidad – pellas de cefpodoxim recubiertas vs zumo)

Se prepararon 100 mg de pellas de cefpodoxim según la siguiente composición:

Cefpodoxim proxeilo, USP, correspondiente	130,45 mg
Cefpodoxim	100,00 mg
Carragenano, NF	52,50 mg
Fosfato de calcio, Ph. Eur.	26,55 mg
Éster de sacarosa, tipo S-1570, E473	10,50 mg
Cera de carnauba, Ph. Eur.	18,70 mg

Xantano, Ph. Eur.	3,30 mg
	242,00 mg

La preparación de pellas de cefpodoxim y su recubrimiento con cera de carnauba se realizó de forma análoga al ejemplo 1.

Estudio clínico:

- 5
- estudio cruzado abierto de dosis única, dos tratamientos, dos periodos de tiempo, dos secuencias;
 - 24 individuos masculinos caucásicos sanos de edades de 18 a 45 años, con un peso corporal correspondiente a un índice de masa corporal de 18 a 29 kg/m²; una presión sanguínea sistólica de 90 a 145 mmHg y una presión sanguínea diastólica de 65 a 89 mmHg medida tras 5 minutos en reposo; ECG sin particularidades;
 - administración de alimento, es decir, durante la ingesta de un almuerzo fuerte = desayuno estándar americano.

10 Se midió la concentración en plasma con administración de pellas recubiertas y la concentración en plasma con administración de una formulación en zumo de igual dosis (Orelox® junior, Alemania). A partir del diagrama de concentración en plasma-tiempo se calcularon los parámetros farmacocinéticos promedios C_{max} y AUC (área bajo la curva).

15 La comparación de estos valores para las pellas de acuerdo con la invención con la formulación en zumo del estado de la técnica dio que las pellas de acuerdo con la invención son bioequivalentes con la formulación en zumo (intervalo de confianza del 90% (IC) dentro del intervalo de aceptación de 80%-125%):

	Cociente [%] (90% del IC) (A/B)
C _{max}	86 (82; 91)
AUC _(0-∞)	93 (89; 96,7)

A: pellas recubiertas con cefpodoxim proxetilo (100 mg de cefpodoxim)

B: suspensión de cefpodoxim proxetilo – Orelox® Junio (12,5 ml contienen 100 mg de cefpodoxim)

20 Los diagramas de concentración en plasma – tiempo (curvas de valor medio) se ilustran en la figura 6.

Ejemplo 5: biodisponibilidad – pellas de cefpodoxim no recubiertas vs pellas de cefpodoxim recubiertas vs zumo (10 ml de Orelox® junior)

25 Se midió de forma análoga al ejemplo 4 la concentración en plasma con administración de pellas de cefpodoxim no recubiertas (véase el ejemplo comparativo 5), la concentración en plasma con administración de pellas de cefpodoxim recubiertas de acuerdo con la invención (véase el ejemplo 1) y la concentración en plasma con administración con pellas de cefpodoxim recubiertas con Eudragit/ácido cítrico (véase el ejemplo comparativo 6) respectivamente a igual dosis (80 mg de cefpodoxim) con toma con un almuerzo fuerte = desayuno estándar americano.

A partir del diagrama de concentración en plasma – tiempo se calcularon los parámetros farmacocinéticas promedio C_{max} y AUC y se compararon respectivamente mediante la formación de cocientes con la formulación en zumo (referencia):

Cefpodoxim proxetilo	Parámetro	Cociente [%] (T _x /referencia)	90% de IC
T1	C _{max}	89	[76; 103]

	AUC _(0-inf)	94	[86; 103]
T2	Cmax	98	[84; 114]
	AUC _(0-inf)	99	[91; 108]
T3	Cmax	47	[40 55]
	AUC _(0-inf)	63	[57; 69]

5 Como se evidencia a partir de los datos tanto los valores de las pellas no recubiertas (T1) como también de las pellas recubiertas de acuerdo con la invención (T2) se encuentran dentro del 90% del intervalo de confianza (90% del IC), es decir son bioequivalentes con la formulación en zumo de referencia. Sin embargo las pellas recubiertas con Eudragit + ácido cítrico (T3) no son bioequivalentes con la formulación en zumo de referencia, tanto a pH 6,4 (ayunas) como a pH 5,0 con 0,1% de SLS muestran un comportamiento de liberación *in vitro* que es comparable con las formulaciones T1 y T2. Así se pudo prever a partir del comportamiento *in vitro* de la formulación a pH 5,0 sin SLS este comportamiento *in vivo*, pudiéndose esperar sin embargo propiamente una solubilización análoga a la adición de SLS al 0,1% por la gran concentración de ácido gálico *in vivo* tras ingestión de alimento.

10 **Ejemplo 6:** actividad del enmascaramiento de sabor (lengua electrónica)

Mediante estudios de solubilidad se comprobó la actividad del recubrimiento de las pellas de acuerdo con la invención como enmascaramiento del sabor. Para ello se estudiaron pellas de cefpodoxim proxitilo de acuerdo con la invención con ayuda de un analizador de disolución en forma sólida y sensores adecuados potenciométricamente, multiorganolépticamente en comparación con una formulación de placebo o pellas de principio activo no recubiertas. El flujo fue de 10 ml/min, el tiempo de ensayo de 100 s, el tiempo de adquisición de 550 segundos, el volumen del recipiente de 160 ml.

La dosificación de cefpodoxim proxitilo correspondía a respectivamente 100 mg:

Recubrimiento	Cantidad de pella
No recubierta	219 mg
5%	230 mg
10%	239 mg
15%	252 mg
20%	263 mg

20 Las curvas de medida evaluadas de los ensayos potenciométricos se aproximan con cantidades crecientes de recubrimiento constantemente a la curva de medida para la formulación de placebo. Los resultados de medida se representan en la figura 8.

Con una cantidad de recubrimiento a partir de aprox. 10% en las condiciones seleccionadas no se reconoce prácticamente diferencia alguna con la formulación de placebo, de modo que ya no se puede detectar en estas condiciones sabor amargo.

REIVINDICACIONES

1. Pellas recubiertas que contienen un principio activo farmacéutico poco soluble en agua, que liberan en condiciones *in vitro* en tampón fosfato a pH 5,0 después de 30 minutos al menos el 80% del principio activo y están recubiertas con una composición que comprende una cera (A) y un formador de hidrogel (B), presentando la cera (A)

(i) un valor de HLB ≤ 5 , y/o

5 (ii) un intervalo de fusión $\geq 60^\circ \text{C}$, y/o

(iii) un intervalo de solidificación Δ menor de 35°C , y/o

(iv) una densidad $\geq 0,80 \text{ g cm}^{-3}$,

en donde el principio activo poco soluble presenta a 23°C en agua pura una solubilidad como máximo de 20 mg ml^{-1} y es un antibiótico, que

10 - es efectivo contra bacterias gram⁺ y/o contra bacterias gram⁻ y/o

- tiene efecto bacteriostático, bactericida y/o bacteriolítico.

2. Pellas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el formador de hidrogel (B) se seleccionado del grupo constituido por ácido alginico, alginato, pectina amidada, alginato de propilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, carbómero, quitosán, goma Damar, dextrinas, furcellarón, goma guar, harina de semillas de guar, gelano, goma gatti, goma arábica, goma de jugo de abeto, harina de semillas de algarroba, goma de karaya, queratina, harina de konjak, L-HPV, goma de la haba de langosta, goma de lentisco, pectina, harina de semillas de tara, tragacanto y goma de xantano.

15

3. Pellas según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque se trata de pellas de extrusión.

4. Pellas según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque en el núcleo contienen ésteres de azúcares y/o un polisacárido sulfatado y dado el caso $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

20 5. Pellas según la reivindicación 4, caracterizadas porque el polisacárido sulfatado es carragenano.

6. Pellas según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque la proporción en peso del formador de hidrogel (B) en peso total del recubrimiento de película se encuentra en el intervalo de 2,5 a 50% en peso.

7. Pellas según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque liberan en condiciones *in vitro* en tampón fosfato a pH 5,0 después de 30 minutos al menos 90% del principio activo.

25 8. Pellas según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque el antibiótico es un inhibidor de la síntesis de pared celular y/o un inhibidor de la biosíntesis proteica en el ribosoma y/o un inhibidor de girasa y/o un antagonista de ácido fólico y/o un inhibidor de ARN-polimerasa bacteriana.

9. Pellas según la reivindicación 8, caracterizadas porque el antibiótico se selecciona del grupo constituido por tetracilinas [ATCJ01A], anfenicoles [ATCJ01 B], antibióticos de β -lactama, penicilinas [ATCJ01 C], otros antibióticos de β -lactama [ATCJ01 D], sulfonamidas y trimetoprima [ATCJ01 E], marcolidas, lincosamidas y estreptograminas [ATCJ01 F], antibióticos de aminoglicósido [ATCJ01 G], quinolonas [ATCJ01M] y otros antibióticos [ATCJ01X].

30

10. Pellas según la reivindicación 9, caracterizadas porque el antibiótico se selecciona del grupo constituido por cefalosporinas de segunda generación [ATCJ01 DC], cefalosporinas de tercera generación [ATECJ01 DD] y macrolidas [ATCJ01 FA].

35 11. Pellas según la reivindicación 9 ó 10, caracterizadas porque el antibiótico se selecciona del grupo constituido por azitromicina, cefpodoxima, cefpodoximaproxetilo, cefuroxima, cefuroximaxetilo, cefixim, cefdinir y claritromicina.

12. Forma de presentación oral que comprende pellas según una de las reivindicaciones precedentes.

13. Pellas según una de las reivindicaciones 1 a 11 o forma de presentación según la reivindicación 12, caracterizadas porque tras administración por vía oral la concentración en plasma máxima C_{max} del principio activo tras t_{max} se alcanza en el intervalo de 1 h a 8 h.

40

14. Uso de un antibiótico definido como en una de las reivindicaciones 1 u 8 a 10 para la preparación de pellas o de una

forma de presentación según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bacterianas.

15. Una pajilla para beber que contiene pellas o bien una forma de presentación según una de las reivindicaciones 1 a 13.

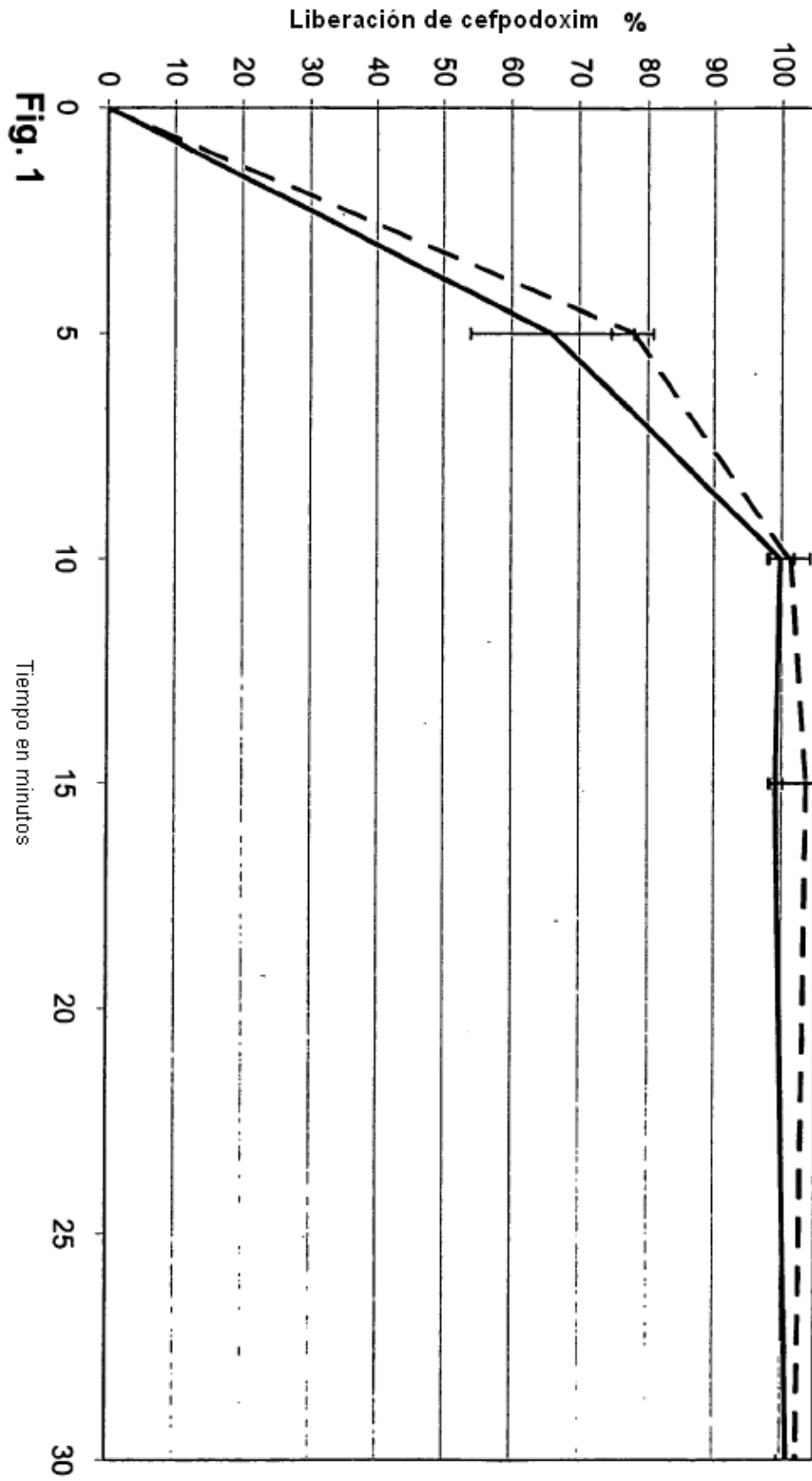


Fig. 1

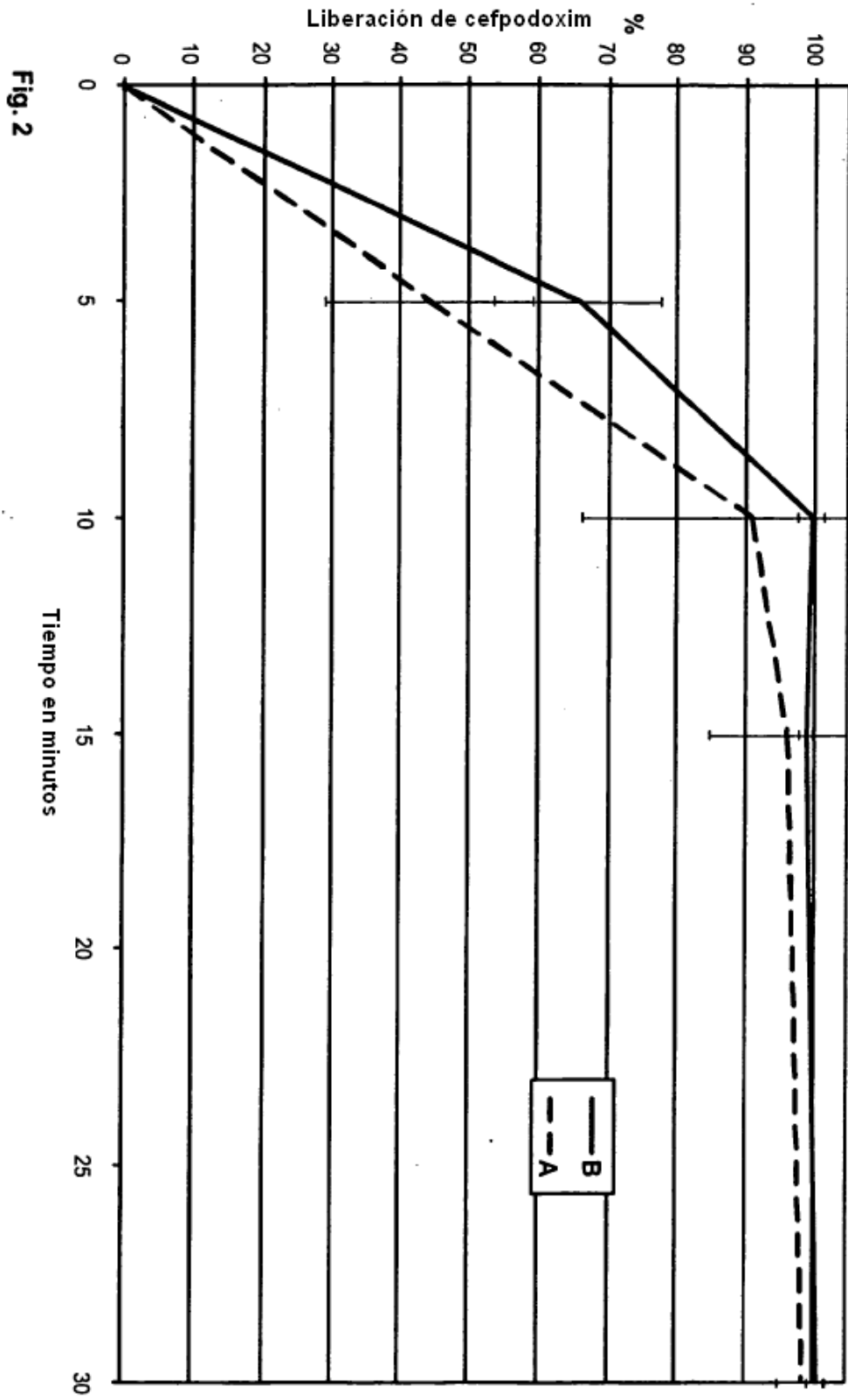
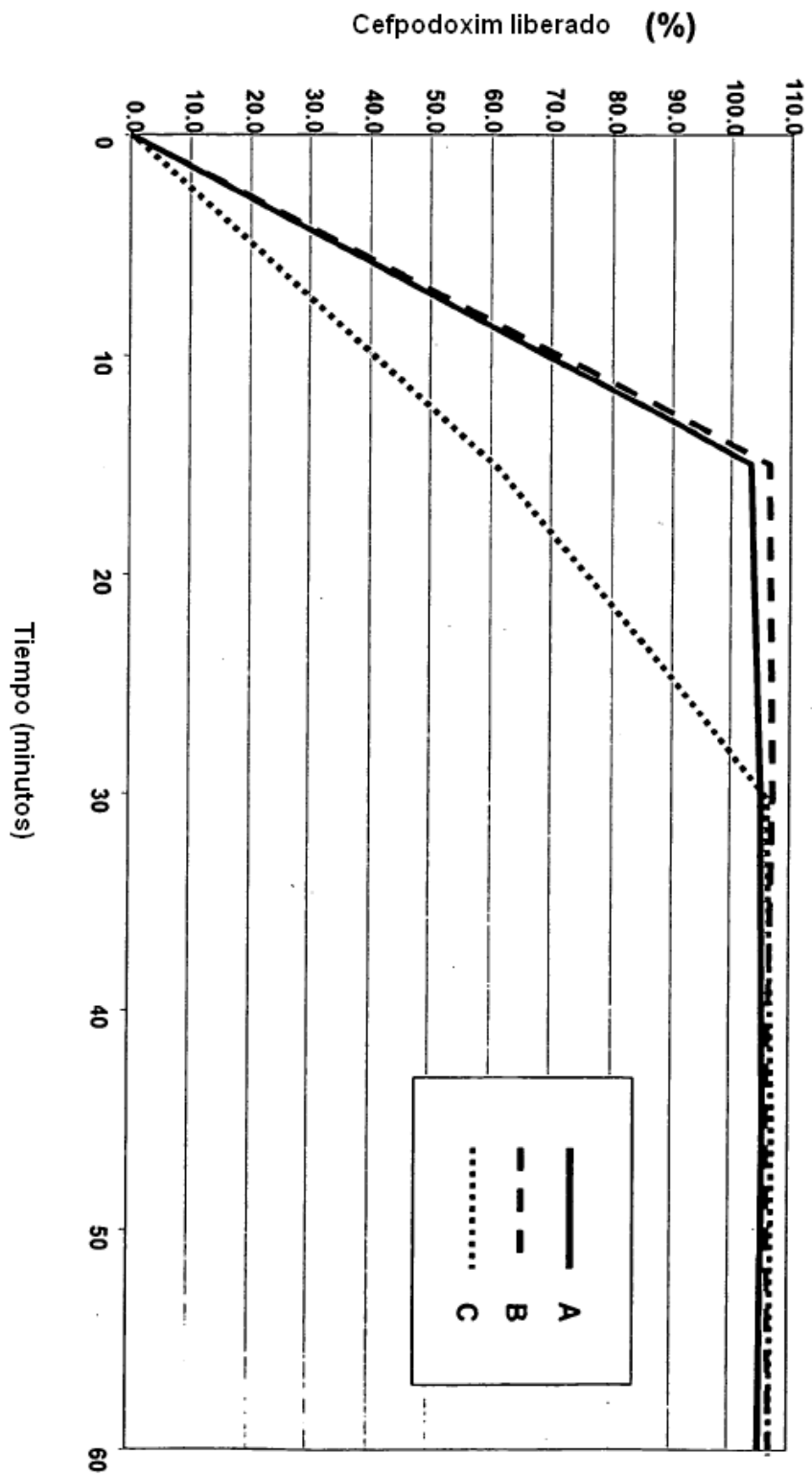


Fig. 3a



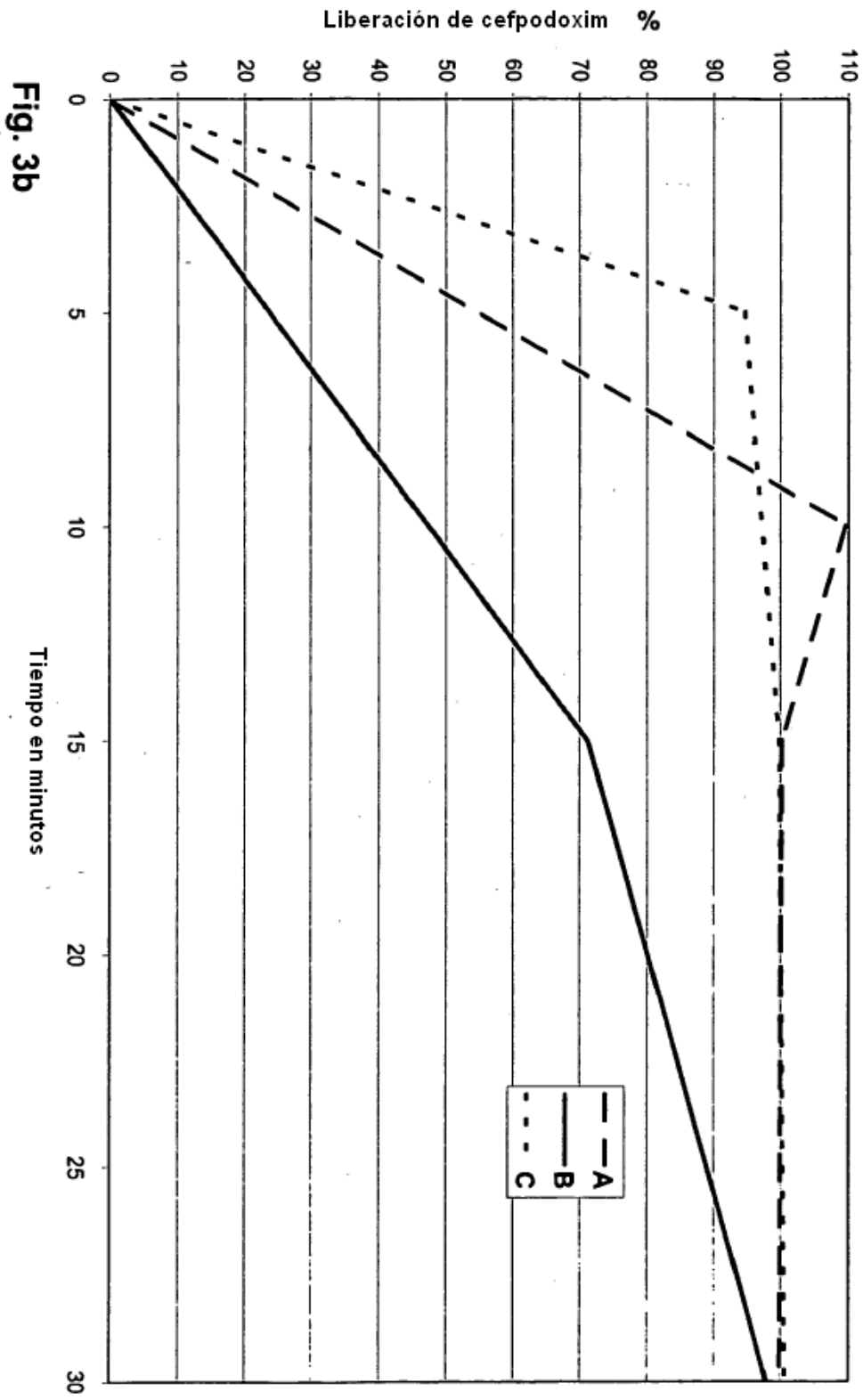


Fig. 3b

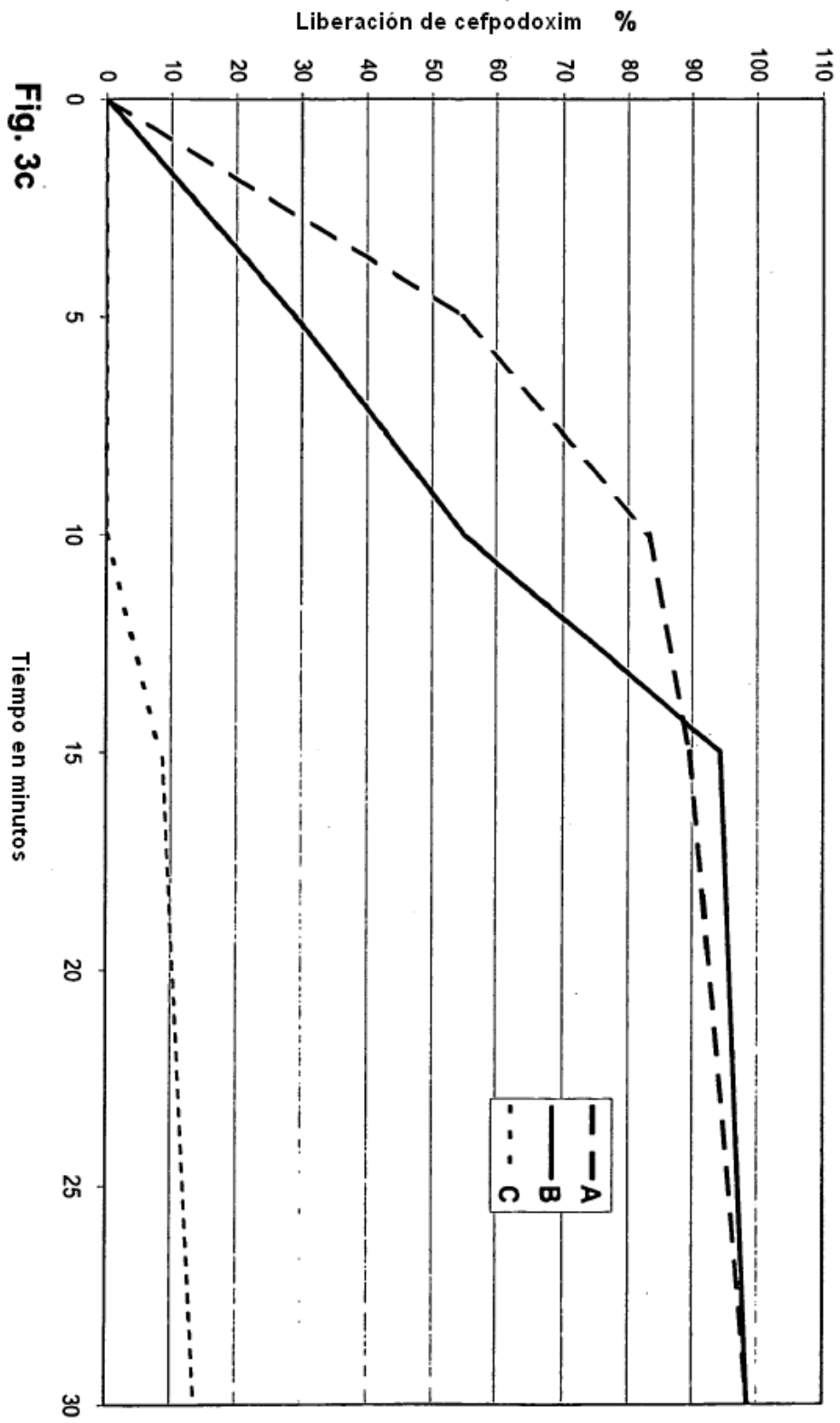


Fig. 3c

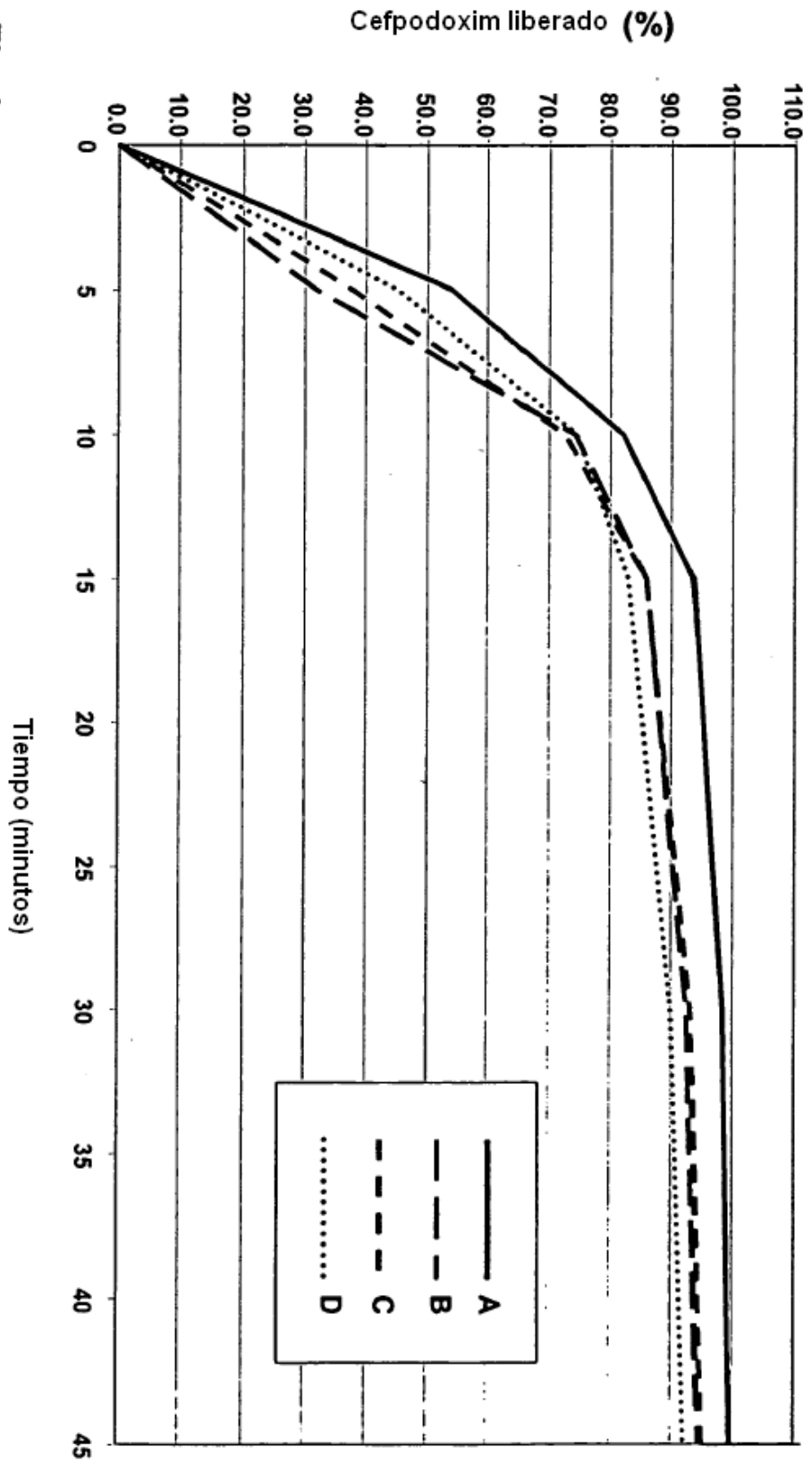
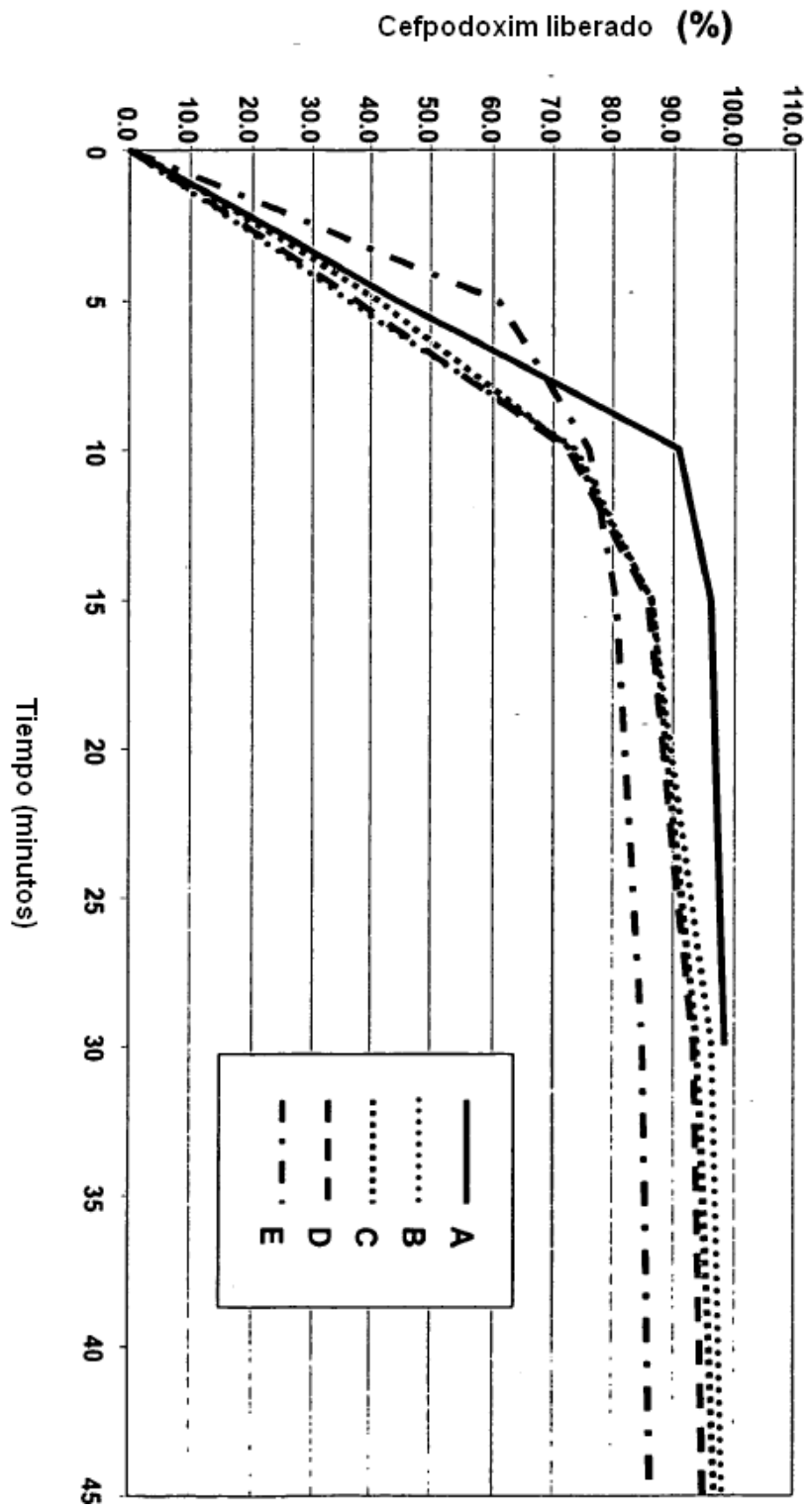


Fig.4

Fig.5



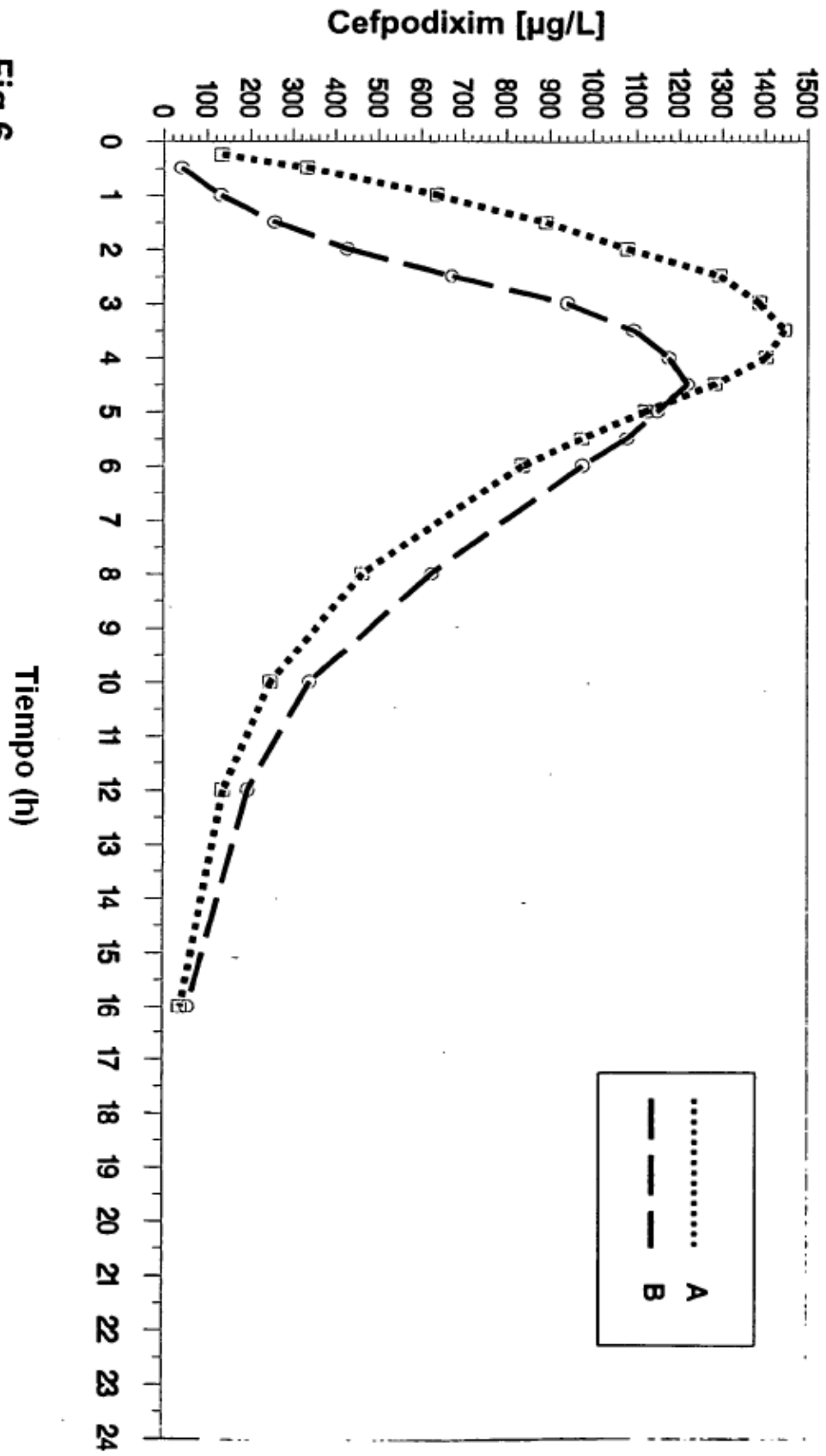


Fig.6

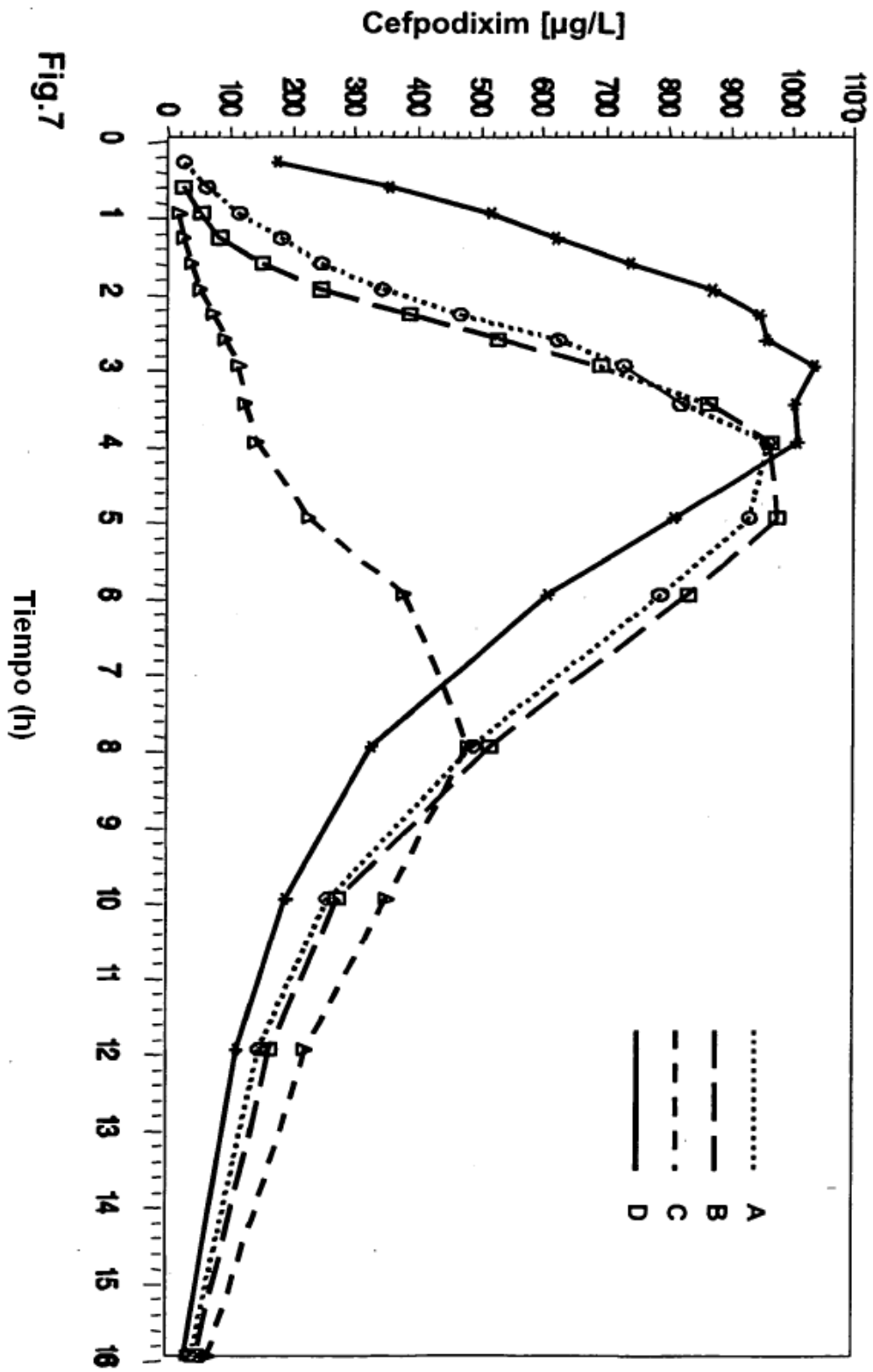


Fig.7

Figura 8

