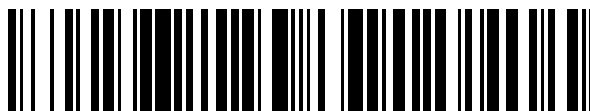


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 631**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/546** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04792137 .4**

96 Fecha de presentación: **07.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1671635**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Composición antibacteriana no cristalina que contiene cefditoren pivoxilo**

30 Prioridad:  
**08.10.2003 JP 2003349167**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.04.2012**

73 Titular/es:  
**Meiji Seika Pharma Co., Ltd.  
4-16, Kyobashi 2-Chome, Chuo-ku  
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:  
**CHIKASE, Shigeru y  
YOKOI, Yukiko**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 379 631 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

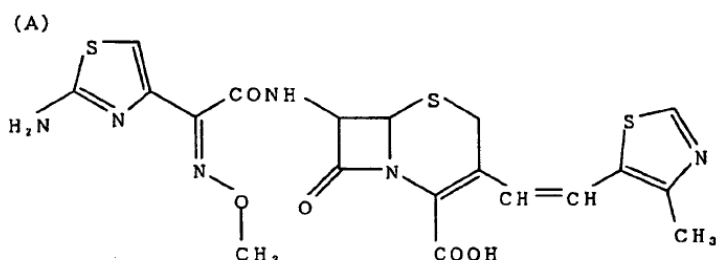
Composición antibacteriana no cristalina que contiene cefditoren pivoxilo

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones antibióticas amorfas que comprenden cefditoren pivoxilo.

Un compuesto antibiótico cefditoren es un compuesto de cefemo representado por la fórmula (A):

10

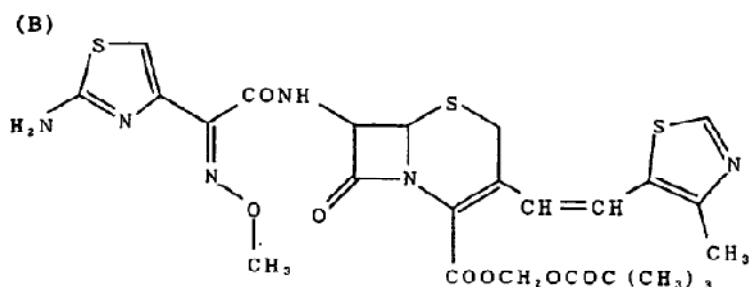


Su nombre químico es ácido (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico. Este compuesto se describe en la publicación de patente japonesa No. 64503/1991 con el nombre químico de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, isómero cis).

15

Un éster pivaloiloximetílico de cefditoren, en el que se esterifica un grupo ácido carboxílico en posición 2 del compuesto de cefemo con un grupo pivaloiloximetilo con el fin de mejorar su absorbabilidad por el aparato digestivo tras la administración oral (de aquí en adelante denominado como "absorbabilidad oral"), se llama cefditoren pivoxilo. Este compuesto profármaco está representado 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. En general se considera que este compuesto éster muestra gran absorbabilidad oral comparado con el fármaco original en forma ácida. Sin embargo, la esterificación de cefditoren no ha producido necesariamente un aumento o mejora de la absorbabilidad oral hasta el nivel satisfactorio.

25

La patente japonesa No. 3413406 divulga una composición que comprende una cefalosporina amorfa, cristalográficamente estable y un proceso para la preparación de la misma, que indica que la absorbabilidad oral se puede mejorar por la amorfización de la cefalosporina. La publicación de patente japonesa accesible al público No. 131071/2001 divulga un proceso para la preparación de cefditoren pivoxilo amorfo, en el que se puede mejorar la absorbabilidad oral por amorfización del cefditoren pivoxilo. Además, el documento WO 02/87588 divulga un proceso para producir una composición amorfa, en la que se mezcla un polímero orgánico con cristales de cefditoren pivoxilo y la mezcla obtenida se muele.

35

Por otra parte, como medio para mejorar la absorbabilidad oral de un fármaco poco soluble, en el documento WO 96/19239 se divulga una composición sólida que se obtiene por amorfización del fármaco poco soluble en presencia de una base polimérica y un tensioactivo no iónico. Se divulga que cuando la composición anteriormente mencionada se dispersa en un líquido, se forman microgránulos que tienen un diámetro de menos de 1  $\mu\text{m}$  y por tanto el fármaco mantiene su estado amorfo. Sin embargo, tal efecto de mantenimiento del estado amorfo no se observó para combinaciones de fármacos y tensioactivos no iónicos. Además, puesto que se añadieron de 0,5 a 20 partes en peso de base polimérica y de 0,1 a 3 partes en peso de tensioactivo no iónico al fármaco en la composición sólida divulgada, la preparación farmacéutica resultante tal como un fármaco antibiótico con 100 mg de

45

potencia/comprimido se volvió voluminosa y por tanto los comprimidos o gránulos farmacéuticos se volvieron voluminosos de la misma manera que se ha mencionado anteriormente, lo que hace la administración oral difícil.

Además, como una preparación farmacéutica para mejorar la absorbabilidad oral de cefditoren pivoxilo, se ha propuesto una preparación farmacéutica en la se añade ciclodextrina o hidroxipropilcelulosa que es un derivado de celulosa polimérico soluble en agua, a cefditoren pivoxilo (publicación de patente japonesa No. 78234/1994 y publicación de patente japonesa accesible al público No. 17866/1995). Sin embargo, la adición de ciclodextrina a cefditoren pivoxilo intensificó extremadamente el amargor derivado de cefditoren pivoxilo y los comprimidos o gránulos farmacéuticos obtenidos con la adición de hidroxipropilcelulosa se volvieron voluminosos, lo que hizo la administración oral difícil.

Para resolver estos problemas, se ha propuesto recientemente una preparación farmacéutica en la que se añade un caseinato soluble en agua a cefditoren pivoxilo (patente japonesa No. 2831135). Sin embargo, esta preparación no se podría administrar a un paciente que padece alergia a la leche ya que la caseína es una proteína derivada de la leche.

Por tanto, se ha necesitado una preparación farmacéutica en donde se pueda administrar cefditoren pivoxilo de forma segura a un paciente con absorbabilidad oral suficiente para que ejerza con seguridad su efecto farmacéutico esperado. Además, en jarabe seco y una preparación líquida tal como un jarabe que se administran por vía oral en una dosis apropiadamente dividida disolviendo o suspendiendo un fármaco en un medio, el fármaco se tiene que mantener en su estado disuelto durante un periodo de tiempo largo.

#### **Divulgación de la invención**

Puesto que cefditoren pivoxilo amorfo es apto para cambiar a estado cristalino en una solución como se muestra en el estado de la técnica, una composición que comprende cefditoren pivoxilo amorfo aún necesita mejorarse.

Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de cefditoren pivoxilo que pueda mantener cefditoren pivoxilo amorfo altamente absorbible por vía oral en una suspensión durante un periodo de tiempo largo, siendo útil de esta manera como material para una preparación farmacéutica.

Los presentes inventores han encontrado ahora que la cristalización de cefditoren pivoxilo amorfo en una suspensión se inhibió por suspensión de una dispersión sólida que comprendía cefditoren pivoxilo y un éster de azúcar y ácido graso en un medio.

Según la presente invención, se proporciona una composición en dispersión sólida (denominada en adelante "composición según la presente invención") que comprende al menos 0,1 mg de un éster de azúcar y ácido graso en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.

La composición en dispersión sólida según la presente invención puede mantener el estado amorfo de cefditoren pivoxilo en una suspensión durante un periodo de tiempo largo. Por tanto, la composición en dispersión sólida según la presente invención es útil como un material para una preparación farmacéutica de cefditoren pivoxilo, en particular abre la vía para una preparación farmacéutica que se puede administrar suspendiéndola al administrarla.

#### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

El cefditoren pivoxilo que se va a usar como material para la composición en dispersión sólida según la presente invención puede ser productos comercialmente disponibles o se puede producir según un método conocido. El cefditoren pivoxilo se puede producir según el método descrito en la publicación de patente japonesa No. 64503/1991. Además, se puede usar el cefditoren pivoxilo amorfo descrito en la patente japonesa No. 3413406 y el cefditoren pivoxilo cristalino descrito en la patente japonesa No. 3403206.

Se puede usar un éster de azúcar y ácido graso añadido a la composición en dispersión sólida según la presente invención seleccionándolo de productos comercialmente disponibles.

El éster de azúcar y ácido graso puede ser, no particularmente limitado a, cualquier éster que sea farmacéuticamente aceptable y que extienda el periodo de mantenimiento del estado amorfo para cefditoren pivoxilo amorfo. Se prefiere el éster de azúcar que tenga un valor HLB alto y, por ejemplo, se puede usar uno con un valor HLB de más de 10, preferiblemente de 11 a 20. El valor HLB se puede calcular según "Standard Methods for Analysis of Fats and Oil" (1971) editado por la Sociedad Japonesa de Química del Aceite. El éster de azúcar y ácido graso se puede usar individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos, si es necesario.

La cantidad de éster de azúcar y ácido graso que se va a añadir puede ser al menos de 0,1 mg, preferiblemente al menos 5 mg, en base a la cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.

- 5 Puesto que la composición en dispersión sólida según la presente invención principalmente se usa como un material para una preparación farmacéutica, los expertos en la materia entienden un límite superior de la composición en dispersión sólida que se va a añadir desde un punto de vista farmacéutico y se puede hacer referencia a “Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2000” (editado por el Consejo de Excipientes Farmacéuticos de Japón), si es necesario. Por ejemplo, puesto que la dosis máxima para la administración oral de un éster de azúcar y ácido graso es 600 mg/día, el límite superior de la cantidad que se va a añadir es 200 mg por dosis cuando se administra a 100 mg de potencia tres veces al día. Sin embargo, el límite superior de la cantidad del éster de azúcar y ácido graso que se va a añadir es preferiblemente 100 mg, más preferiblemente 50 mg, puesto que la preparación formulada resultante se vuelve voluminosa cuando se añaden más de 100 mg, lo que hace la administración difícil.
- 10 La cantidad del éster de azúcar y ácido graso que se va a añadir puede ser de 0,1 a 200 mg, preferiblemente de 5 a 100 mg, más preferiblemente de 5 a 50 mg, en base a la cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
- 15 Preferiblemente, la composición en dispersión sólida según la presente invención puede contener además un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable. El periodo de mantenimiento del estado amorfo para cefditoren pivoxilo se puede extender marcadamente añadiendo un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable a cefditoren pivoxilo junto con un éster de azúcar y ácido graso.
- 20 El polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que se va a añadir a la composición en dispersión sólida según la presente invención se puede usar seleccionándolo de productos comercialmente disponibles.
- 25 El polímero soluble en agua puede ser, no particularmente limitado a, cualquier polímero que no inhiba la extensión del periodo de mantenimiento del estado amorfo para cefditoren pivoxilo o que extienda adicionalmente el periodo de mantenimiento del estado amorfo. Por ejemplo, se pueden usar hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilcelulosa (HPC), preferiblemente HPMC, MC y HEC. El polímero soluble en agua se puede usar individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos, si es necesario.
- 30 La cantidad de polímero soluble en agua que se va a añadir a cefditoren pivoxilo puede ser al menos de 1 mg en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo. Puesto que la composición en dispersión sólida según la presente invención principalmente se usa como un material para una preparación farmacéutica, los expertos en la materia entienden un límite superior del polímero soluble en agua que se va a añadir desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, el límite superior de la cantidad del polímero soluble en agua que se va a añadir es 100 mg, más preferiblemente 50 mg, puesto que la preparación formulada resultante se vuelve voluminosa cuando se añaden más de 100 mg de polímero soluble en agua, lo que hace la administración difícil.
- 35 La cantidad del polímero soluble en agua que se va a añadir puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 50 mg, más preferiblemente de 40 a 50 mg, en base a la cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
- 40 Los ejemplos preferidos de la composición en dispersión sólida según la presente invención incluyen uno que contiene de 0,1 a 200 mg del éster de azúcar y ácido graso y de 1 a 100 mg del polímero soluble en agua, en base a la cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo y uno que contiene de 5 a 100 mg del éster de azúcar y ácido graso y de 1 a 50 mg del polímero soluble en agua, en base a la cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
- 45 La composición en dispersión sólida farmacéutica según la presente invención se produce como una dispersión sólida de cefditoren pivoxilo, un éster de azúcar y ácido graso y, opcionalmente, un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y/o uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 50 El término “composición en dispersión sólida” en la presente invención significa una composición sólida que se produce mediante los pasos de disolver cefditoren pivoxilo cristalino o amorfo como un material para un principio activo y otros ingredientes incluyendo un éster de azúcar y ácido graso en un disolvente y después eliminar el disolvente por destilación, secado, filtración y similares, y se caracteriza en que el principio activo y los otros ingredientes incluyendo el éster de azúcar y ácido graso se mezclan en un estado molecular en la misma. La composición en dispersión sólida se puede producir por métodos usados en general, incluyendo un método de precipitación en un disolvente, un método de secado por rociado, un método de liofilización, un método de secado al vacío y un método de amasado. Preferiblemente se usan un método de secado por rociado y un método de secado al vacío, en los que se pueden usar como disolventes diclorometano, metanol y etanol.
- 55 La composición en dispersión sólida según la presente invención se puede hacer en varias formas de preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral por la adición además de aditivos farmacéuticamente aceptables y formulación por un método normal. Por tanto, según la presente invención, se proporciona una
- 60
- 65

preparación farmacéutica antibiótica que comprende la composición en dispersión sólida según la presente invención junto con aditivos farmacéuticamente aceptables.

5 Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos y cápsulas. Los ejemplos de los aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen excipientes, rellenos, agentes aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, agentes de dispersión, agentes tamponantes, conservantes, adyuvantes de solución, antisépticos, agentes saborizantes, agentes analgésicos y estabilizantes.

10 Tras la formulación, se pueden añadir un éster de azúcar y ácido graso y un polímero soluble en agua. Mediante la adición del éster de azúcar y ácido graso y el polímero soluble en agua, el periodo de mantenimiento del estado amorfo para cefditoren pivoxilo se puede extender adicionalmente.

15 La cantidad de cefditoren pivoxilo en la preparación farmacéutica según la presente invención varía dependiendo de su forma farmacéutica. Puede ser del 5 al 90% en peso, preferiblemente del 10 al 80% en peso, de la preparación farmacéutica. La cantidad de administración para el tratamiento y prevención de infección bacteriana o similar se puede determinar de forma apropiada considerando el uso, la edad y sexo del paciente, la gravedad de los síntomas y similares. Una dosis apropiada para un adulto puede ser de aproximadamente 300 a 800 mg por día, que se puede administrar a diario como dosis única o dividida.

20 En una forma de de realización preferida, un ejemplo de la composición en dispersión sólida o la preparación farmacéutica según la presente invención tiene un periodo de mantenimiento del estado amorfo para cefditoren pivoxilo amorfo de al menos 3 días cuando se suspende en agua a una concentración de cefditoren pivoxilo de 10 mg/ml.

25 Según una segunda forma de realización de la presente invención, se proporciona una composición líquida que comprende al menos 0,1 mg, preferiblemente al menos 5 mg de un éster de azúcar y ácido graso, en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo. Esta composición líquida puede contener además un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable. Las cantidades y tipos específicos del éster de azúcar y ácido graso y del polímero soluble en agua que se van a contener en la composición líquida se pueden determinar según las de la composición en dispersión sólida y la preparación farmacéutica antibiótica según la presente invención. La composición líquida según la presente invención se puede obtener disolviendo o suspendiendo la composición en dispersión sólida según la presente invención o la preparación farmacéutica antibiótica según la presente invención en un medio (preferiblemente, agua). En la composición líquida según la presente invención, el principio activo cefditoren pivoxilo se mantiene en su estado amorfo durante un periodo de tiempo largo. Según esto la composición líquida según la presente invención se puede usar como una preparación farmacéutica que se puede administrar suspendiéndola según sea necesario en la administración.

40 **Ejemplos**

La presente invención se ilustrará además en detalle mediante los siguientes ejemplos que no se pretenden para restringir el ámbito de la presente invención.

45 **Ejemplo de referencia 1: Dispersión sólida sin tensioactivo**

Se obtuvo una composición de cefditoren pivoxilo amorfo mediante coprecipitación de cefditoren pivoxilo y un polímero soluble en agua según la patente japonesa No. 3413406. Se confirmó que el cefditoren pivoxilo en esta composición era amorfo mediante análisis de difracción de rayos X en polvo (datos no mostrados).

50 **Ejemplos 1, 6, 7 y 8: Dispersiones sólidas que contienen tensioactivo**

55 Se obtuvieron composiciones en dispersión sólida disolviendo cefditoren pivoxilo cristalino y tensioactivos en una mezcla de diclorometano:metanol (1:1) en las relaciones de formulación mostradas en la tabla 1 y después eliminando el solvente por destilación. Se confirmó que el cefditoren pivoxilo en estas composiciones era amorfo mediante análisis de difracción de rayos X en polvo (datos no mostrados). El cefditoren pivoxilo cristalino se preparó según la patente japonesa No. 3403206.

Tabla 1

	Tensioactivo	Relación de formulación (fármaco:tensioactivo)
Ejemplo 1	Éster de azúcar y ácido graso	100 mg de potencia: 5,0 mg
Ejemplo 6	Éster de azúcar y ácido graso	100 mg de potencia: 0,01 mg
Ejemplo 7	Éster de azúcar y ácido graso	100 mg de potencia: 0,1 mg
Ejemplo 8	Éster de azúcar y ácido graso	100 mg de potencia: 200 mg

60 Éster de azúcar y ácido graso: DK Éster SS, valor HLB = 20, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.

**Ejemplo de referencia 2 y ejemplos 2, 3, 4 y 5: Dispersiones sólidas que contienen tensioactivo y polímero soluble en agua**

5 Se obtuvieron composiciones en dispersión sólida disolviendo cefditoren pivoxilo cristalino, tensioactivos y polímeros solubles en agua en una mezcla de diclorometano:metanol (1:1) en las relaciones de formulación mostradas en la tabla 2 y después eliminando el solvente por destilación. Se confirmó que el cefditoren pivoxilo en estas composiciones era amorfo mediante análisis de difracción de rayos X en polvo (datos no mostrados). El cefditoren pivoxilo cristalino se preparó según la patente japonesa No. 3403206.

10

Tabla 2

	Tensioactivo	Polímero	Relación de formulación (fármaco:tensioactivo:polímero)
Ejemplo de referencia 2	Tween 80	HPMC	100 mg de potencia:5,0 mg:40 mg
Ejemplo 2	Éster de azúcar y ácido graso	HPMC	100 mg de potencia: 0,5 mg: 1 mg
Ejemplo 3	Éster de azúcar y ácido graso	HPMC	100 mg de potencia: 0,5 mg: 50 mg
Ejemplo 4	Éster de azúcar y ácido graso	HPMC	100 mg de potencia: 5,0 mg: 1 mg
Ejemplo 5	Éster de azúcar y ácido graso	HPMC	100 mg de potencia: 5,0 mg: 50 mg

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

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

15 Tween 80 (éster polioxietileno sorbitano de ácido graso): TO-10M, Nikko Chemicals Co., Ltd.

**Ejemplo de prueba 1: Evaluación del periodo de mantenimiento del estado amorfo**

20 Se prepararon suspensiones de las composiciones obtenidas en los ejemplos de referencia 1 y 2 y en los ejemplos 1 a 8 de modo que la concentración de cefditoren pivoxilo amorfo en las suspensiones fuera 10 mg/ml. Más específicamente, se añadieron 350 ml de agua a las composiciones de cefditoren pivoxilo equivalente a 3,5 g de potencia para obtener cada una de las suspensiones. El periodo de mantenimiento del estado amorfo se evaluó para las suspensiones preparadas de esta manera.

25 El periodo de mantenimiento del estado amorfo se midió como sigue. Específicamente, las suspensiones se almacenaron a 25°C en condiciones herméticas y se tomaron muestras inmediatamente, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 7 días y 10 días después de la preparación. Las suspensiones muestreadas se centrifugaron y los residuos resultantes se secaron a presión reducida y se sometieron al análisis de difracción de rayos X en polvo. Los resultados se muestran en la tabla 3.

30

Tabla 3

	Tensioactivo mezclado*	Polímero mezclado* (HPMC)	Inmediatamente tras la preparación	1D	2D	3D	4D	7D	10D	14D
Ejemplo de referencia 1	-	-	A	A	C	C	C	C	C	C
Ejemplo de referencia 2	Tween 80 5,0 mg	40 mg	A	C	C	C	C	C	C	C
Ejemplo 1	Éster de azúcar y ácido graso 5,0 mg	-	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 2	Éster de azúcar y ácido graso 0,5 mg	1 mg	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 3	Éster de azúcar y ácido graso 0,5 mg	50 mg	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 4	Éster de azúcar y ácido graso 5,0 mg	1 mg	A	A	A	A	C	C	C	C
Ejemplo 5	Éster de azúcar y ácido graso 5,0 mg	50 mg	A	A	A	A	A	C	C	C
Ejemplo de referencia 6	Éster de azúcar y ácido graso 0,01 mg	-	A	A	C	C	C	C	C	C
Ejemplo 7	Éster de azúcar y ácido graso 0,1 mg	-	A	A	A	C	C	C	C	C
Ejemplo 8	Éster de azúcar y ácido graso 200 mg	-	A	A	A	A	A	C	C	C

C: cristalino. A: amorfo

Tween 80: éster polioxietileno sorbitano de ácido graso

\* Formulado en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo cristalino, excepto para el ejemplo de referencia 1.

5 La cristalización de cefditoren pivoxilo amorfo se estimuló con la adición de tensioactivos diferentes de éster de azúcar y ácido graso, mientras que el periodo de mantenimiento del estado amorfo se extendió con éster de azúcar y ácido graso. La extensión del periodo de mantenimiento del estado amorfo se observó con la adición de solo 0,1 mg de éster de azúcar y ácido graso. Además, la extensión adicional del periodo de mantenimiento del estado amorfo se observó con la adición de polímeros adicionales.

10

**Ejemplo 1 de preparación farmacéutica**

Se produjo una preparación en polvo mezclando 130 g de la composición obtenida en el ejemplo 1 y 260 g de almidón de maíz.

15

**Ejemplo 2 de preparación farmacéutica**

Se produjeron 1000 cápsulas mediante mezcla de 130 g de la composición obtenida en el ejemplo 4, 260 g de lactosa secada por rociado, 130 g de croscarmelosa de sodio y 3 g de estearato de magnesio y después rellenando cápsulas con la mezcla.

20

**Ejemplo 3 de preparación farmacéutica**

Se obtuvo polvo homogéneo mediante mezcla de 130 g de la composición obtenida en el ejemplo 1, 390 g de almidón de maíz y 480 g de D-manitol. Este polvo homogéneo se granuló mediante granulación húmeda según un método convencional para producir una preparación granular.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición en dispersión sólida que comprende al menos 0,1 mg, preferiblemente al menos 5 mg, de un éster de azúcar y ácido graso en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
2. La composición en dispersión sólida según la reivindicación 1, que comprende de 0,1 mg a 200 mg, preferiblemente al menos de 5 a 100 mg, más preferiblemente de 5 a 50 mg, del éster de azúcar y ácido graso.
- 10 3. La composición en dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, que comprende además un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.
4. La composición en dispersión sólida según la reivindicación 3, que contiene al menos 1 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, más preferiblemente de 1 a 50 mg del polímero soluble en agua en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
- 15 5. La composición en dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene de 0,1 a 200 mg del éster de azúcar y ácido graso y de 1 a 100 mg del polímero soluble en agua en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
- 20 6. La composición en dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene de 5 a 100 mg del éster de azúcar y ácido graso y de 1 a 50 mg del polímero soluble en agua en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo.
- 25 7. La composición en dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable es uno o más polímeros solubles en agua seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa.
- 30 8. La composición en dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el periodo de mantenimiento del estado amorfo del cefditoren pivoxilo es al menos 3 días cuando se suspende en agua a una concentración de cefditoren pivoxilo de 10 mg/ml.
- 35 9. Una preparación farmacéutica antibiótica que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. Una composición líquida que comprende al menos 0,1 mg, preferiblemente al menos 5 mg, de un éster de azúcar y ácido graso en base a una cantidad equivalente a 100 mg de potencia de cefditoren pivoxilo, que es obtenible mediante disolución o suspensión de la composición en dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una preparación farmacéutica de la reivindicación 9 en un medio.