

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 179**

51 Int. Cl.:
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02722868 .3**
96 Fecha de presentación: **26.04.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1389462**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54 Título: **Composición de cefditoren pivoxilo amorfo y procedimiento para producir el mismo**

30 Prioridad:
26.04.2001 JP 2001130290

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, KYOBASHI 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8002, JP

72 Inventor/es:
OHTA, MASATO

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 389 179 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 de cefditoren pivoxilo amorfo y procedimiento para producir el mismo

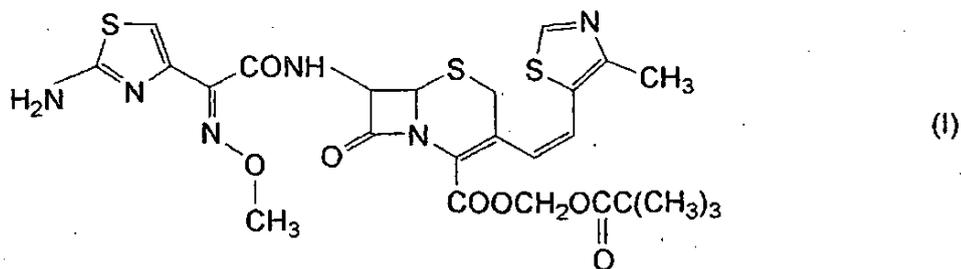
Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición de cefditoren pivoxilo amorfo, que es altamente estable y tiene una disolubilidad mejorada, una composición farmacéutica para administración oral que comprende dicha composición amorfa, y un procedimiento para producir la misma.

Técnica anterior

- 10 Cefditoren pivoxilo es un profármaco novedoso en el que se ha unido un grupo pivaloiloximetilo por un enlace éster a un ácido carboxílico en la posición 4 de un antibiótico cefditoren que tiene un amplio espectro antimicrobiano, a saber, 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-eno-2-carboxílico, conocido también con el nombre químico de ácido [6R-[3(Z),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)(metoxi-imino)acetil]amino]-3-[2-(4-metil-5-tiazolil)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico, con el fin de conferir una absorción oral excelente a cefditoren. Cefditoren pivoxilo se representa por la fórmula (I):



- Además, cefditoren pivoxilo se conoce con el nombre de éster 2,2-dimetilpropioniloximetílico del ácido (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiimino-acetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Otro nombre químico de este compuesto es éster (2,2-dimetil-1-oxopropoxi)metílico del ácido [6R-[3(Z),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-3-[2-(4-metil-5-tiazolil)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.

- En general se sabe que cefditoren pivoxilo, cuando se usa como una preparación oral, tiene un espectro antimicrobiano muy amplio, mientras que disfruta de una toxicidad baja y es muy útil para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inducidas por bacterias gram-positivas y gram-negativas (véase, por ejemplo, la publicación de patente japonesa n.º 64503/1991, la patente de los EE. UU. n.º 4839350, y la patente europea n.º 175610).

Se sabe que los cristales de cefditoren pivoxilo tienen una pureza alta, estabilidad térmica alta y, además, una estabilidad satisfactoria aún cuando se almacenan en condiciones de humedad alta (véase el documento WO 98/12200 y la patente de EE. UU. N.º 6294669).

- 30 Sin embargo, los cristales de cefditoren pivoxilo tienen una solubilidad baja en agua y, por tanto, no han sido muy adecuados para la administración oral de cefditoren pivoxilo per se.

En general, en los compuestos farmacéuticos poco solubles en agua, se sabe que la tasa de solubilidad o disolución del mismo afecta en gran medida a la absorción de estos compuestos in vivo. En consecuencia, se presentaron muchos informes sobre cómo mejorar la disolubilidad de los compuestos farmacéuticos poco solubles en agua.

- 35 Un ejemplo de estos procedimientos es el de convertir un compuesto farmacéutico en una sustancia amorfa que tenga una disolubilidad mejorada que después se utiliza como preparaciones. En general, las sustancias amorfas se conocen por tener una menor energía necesaria para la disolución, esto es, un mayor nivel de disolubilidad que las correspondientes sustancias cristalinas.

- 40 Por lo tanto, la conversión de una forma cristalina de cefditoren pivoxilo poco soluble en agua en una sustancia amorfa que tenga una solubilidad en agua alta conduce a la expectativa de una utilidad mejorada de cefditoren pivoxilo en el tratamiento de enfermedades.

Un ejemplo de un procedimiento para convertir la forma cristalina de cefditoren pivoxilo poco soluble en agua en una sustancia amorfa que tenga una solubilidad en agua alta se describe en el documento WO 99/34832 y la patente de EE. UU. n.º 6342493. En este procedimiento, el cefditoren pivoxilo cristalino se disuelve en una solución acuosa ácida

que contiene un aditivo polimérico soluble en agua, después se neutraliza la solución acuosa ácida para que coprecipite el cefditoren pivoxilo junto con el aditivo polimérico soluble en agua, y después el precipitado se recoge, se lava y se seca. De acuerdo con este procedimiento, se puede proporcionar una composición en polvo de color amarillo que comprende partículas sólidas de una mezcla íntima de una forma amorfa de cefditoren pivoxilo que tiene un nivel de disolubilidad alto en agua y una estabilidad térmica alta con el aditivo polimérico soluble en agua (de un 0,5 a un 5%).

Sin embargo, este procedimiento implica muchas etapas y, por tanto, requiere un control del procedimiento y relativamente mucho tiempo. Por lo tanto, el procedimiento anterior no es necesariamente satisfactorio desde el punto de vista de la eficacia de producción.

10 Ohta et al (J. Pharm. Sci. Technol., Jpn., 60(2), 160-165(2000)) divulga la preparación de cefditoren pivoxilo amorfo triturando o secando por pulverización.

Por tanto, se desea una composición de una forma amorfa de cefditoren pivoxilo que tenga una combinación de estabilidad y disolubilidad, que son deseadas en las composiciones farmacéuticas administrables por vía oral.

Sumario de la invención

15 Los presentes inventores han descubierto ahora que se puede preparar fácilmente una composición de cefditoren pivoxilo amorfo moliendo un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia de un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable para convertir el cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa y que la composición amorfa tiene una estabilidad y disolubilidad excelentes. La presente invención se ha realizado en base a este hallazgo.

20 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de una forma amorfa de cefditoren pivoxilo, que tenga una estabilidad excelente y, al mismo tiempo, tenga una disolubilidad excelente, y un procedimiento de producción de la composición amorfa.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de cefditoren pivoxilo amorfo que comprende cefditoren pivoxilo y un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable que es caseína y su sal y/o hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición es obtenible moliendo un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia del compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable para convertir dicho cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa, y en la que la proporción en peso de cefditoren pivoxilo/compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable es de 5/95 a 95/5.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración oral, que comprende la composición de cefditoren pivoxilo amorfo anterior y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir una composición de cefditoren pivoxilo amorfo como se define anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de moler un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia de un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable para convertir dicho cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa.

De acuerdo con la presente invención, se puede preparar fácilmente una composición de cefditoren pivoxilo amorfo que tenga una estabilidad excelente y un alto nivel de disolubilidad. En virtud de una estabilidad excelente y buena disolubilidad, la composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención, cuando se administra por vía oral, es terapéuticamente muy útil.

40 Además, la composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención es menos probable que recristalice.

Breve descripción de los dibujos

Las fig. 1 a 3 son diagramas de difracción de rayos x en polvo medidos para cada muestra que muestran los resultados de la prueba 1 en el ejemplo de trabajo, en el que los caracteres alfabéticos unidos a las respectivas gráficas representan los nombres de muestra mostrados en la tabla 2;

Las fig. 4 a 6 son curvas de DSC medidas para cada muestra que muestran los resultados de la prueba 2 en el ejemplo de trabajo, en el que los caracteres alfabéticos unidos a las respectivas gráficas representan los nombres de muestra mostrados en la tabla 2;

Las fig. 7 a 9 son espectros de absorción de infrarrojo medidos para cada muestra que muestran los resultados de la prueba 3 en el ejemplo de trabajo, en el que los caracteres alfabéticos unidos a las respectivas gráficas representan los nombres de muestra mostrados en la tabla 2; y

Las fig. 10 a 12 son curvas de disolución para cefditoren pivoxilo medidas para cada muestra que muestran los resultados de la prueba 4 en el ejemplo de trabajo, en el que los caracteres alfabéticos unidos a las respectivas

gráficas representan los nombres de muestra mostrados en la tabla 2.

Descripción detallada de la invención

Composición de cefditoren pivoxilo amorfo

5 Como se describe anteriormente, la composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención comprende cefditoren pivoxilo y un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable que es caseína y su sal y/o hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición es obtenible moliendo un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia de un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable que es caseína y su sal y/o hidroxipropilmetilcelulosa para convertir el cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa.

10 El término "amorfo" como se usa en el presente documento quiere decir un estado sólido en el que las moléculas de cefditoren pivoxilo se reúnen junto con un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable sin formar cristales que tengan una configuración espacial regular, más específicamente un estado sólido en el que la forma amorfa se pueda confirmar por difracción de rayos X en polvo convencional. Específicamente, un cefditoren pivoxilo cristalino presenta un pico de difracción pronunciado, mientras que, como con el cefditoren pivoxilo amorfo (un producto molido de cefditoren pivoxilo per se), la composición amorfa de acuerdo con la presente invención no
15 presenta sustancialmente ningún pico de difracción. En general, esto significa que la composición amorfa de acuerdo con la presente invención está en un estado amorfo.

Más específicamente, el término "amorfo" significa un estado que, por ejemplo, en un diagrama de difracción de rayos X en polvo, medido por el procedimiento como se describe en la prueba 1 en una prueba de evaluación que se describirá después, el gráfico está en la forma denominada "patrón de halo" que sustancialmente no tiene ningún pico
20 pronunciado.

La expresión "convertido en una sustancia amorfa" como se usa en el presente documento, incluye el caso en el que el cefditoren pivoxilo existe en una forma amorfa sustancialmente completa y, además, el caso en el que una forma cristalina finamente dividida de cefditoren pivoxilo existe también como una parte del cefditoren pivoxilo.

25 En la presente invención, el término "cefditoren pivoxilo cristalino" quiere decir cefditoren pivoxilo en una forma cristalina en la que sustancialmente todas las moléculas de cefditoren pivoxilo tienen una configuración espacial regular. En la presente invención, el cefditoren pivoxilo cristalino puede ser uno comercialmente disponible. De forma alternativa, el cefditoren pivoxilo cristalino se podría preparar fácilmente por una persona de habilidad ordinaria en la técnica de acuerdo con un procedimiento descrito, por ejemplo, en el documento WO 98/12200 o en la patente de los Estados Unidos N.º 6.294.669.

30 El "compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable" es caseína y su sal, hidroxipropilmetilcelulosa, o una mezcla de las mismas.

La sal de caseína es, por ejemplo, una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo, preferentemente una sal de metal alcalino, más preferentemente una sal de sodio o una sal de potasio.

35 La proporción en peso de cefditoren pivoxilo con respecto al compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable, es decir, cefditoren pivoxilo/compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable, es de 95/5 a 5/95, preferentemente de 10/90 a 5/95.

El procedimiento de producción de una composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención comprende la etapa de moler un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia de un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable para convertir el cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa.

40 La "molienda" se puede llevar a cabo con cualquier dispositivo siempre que el dispositivo pueda triturar y desgastar por roce el cefditoren pivoxilo cristalino para preparar partículas finas y convertir el cefditoren pivoxilo en una sustancia amorfa. Normalmente, se usa una máquina de molienda/trituradora.

45 La máquina de molienda/trituradora no está particularmente limitada, siempre que pueda triturar y desgastar mecánicamente el cefditoren pivoxilo cristalino para preparar partículas finas, y ejemplos de las mismas incluyen molinos de bolas vibratorios, molinos de bolas rotatorios, molinos de barras vibratorios, molinos de martillos, molinos de púas y micros. Además, en la presente invención, se puede usar una extrusora para moler.

50 La tiempo de molienda necesario para la conversión del cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa varía dependiendo del tipo de máquina de moler/trituradora usada, potencia de molienda, el peso total del objeto, el tipo y la proporción de aditivos y similares. En general, el tiempo de molienda está en el intervalo de varias decenas de minutos hasta varias horas. Por ejemplo, el tiempo de molienda necesario para la conversión del cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa, en el caso en el que se muelan 3,0 g (cantidad total) de una mezcla de un cefditoren pivoxilo cristalino y un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable en un rodillo de barras vibratorio, por ejemplo, modelo TI-200 fabricado por CMT, es al menos de aproximadamente 30 minutos. Además, el tiempo de molienda necesario para la conversión de cefditoren pivoxilo en una sustancia amorfa, en el caso en el que se muelen

3,0 g (cantidad total) de una mezcla de un cefditoren pivoxilo cristalino y un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable en un molino de bolas, es al menos de aproximadamente 30 minutos. La molienda anterior puede proporcionar fácilmente una composición amorfa que tenga una combinación de buena estabilidad con buena disolubilidad.

- 5 En otra realización preferida de la presente invención, la composición de cefditoren pivoxilo amorfo no presenta sustancialmente ni un pico exotérmico ni un pico endotérmico en una curva de DSC (calorimetría de barrido diferencial) a una tasa de aumento de temperatura de 10°C/min como se determina con un calorímetro de barrido diferencial. Además, preferentemente, la composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención no tiene ningún punto de fusión claro a una temperatura de 120°C o superior.

10 Uso de la composición/composición farmacéutica

La composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención se puede usar como agentes antibacterianos. Las bacterias mencionadas en el presente documento incluyen, por ejemplo, bacterias gram-positivas, tales como staphylococcus y streptococcus, bacterias gram-negativas, tales como Escherichia coli, Branhamella catarrhalis, Klebsiella, Proteus y Haemophilus influenzae, y anaerobias, tales como Peptostreptococcus, Propionibacterium acnes y Bacteroides.

- 15 Además, la composición de acuerdo con la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inducidas por bacterias gram-positivas o bacterias gram-negativas.

La composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención como tal se puede usar como un fármaco. De forma alternativa, la composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención se puede usar como polvo en masa para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende la composición de cefditoren pivoxilo amorfo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede usar por cualquier vía de administración siempre que se pueda utilizar el alto nivel de disolubilidad de la composición de cefditoren pivoxilo amorfo, por ejemplo, por administración oral, administración intraoral, administración parenteral, administración tópica o administración rectal. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra preferentemente por vía oral. Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede usar como agentes antibacterianos.

- 25

La forma de dosificación de la composición farmacéutica adecuada para administración oral no está particularmente limitada y se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del uso de la composición farmacéutica. Ejemplos de formas de dosificación incluyen polvos, gránulos, comprimidos, píldoras y cápsulas. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar por un procedimiento convencional usando un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, excipientes, aglutinantes, disgregantes y colorantes. Se pueden usar solos o en una combinación de dos o más, dependiendo de la forma de la composición farmacéutica.

- 35

Los excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, caolín, talco, celulosa cristalina, manitol, anhídrido silícico precipitado, cloruro de sodio, carbonato de calcio y L-cisteína.

Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, almidón gelatinizado, almidón parcialmente gelatinizado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, povidona, pululano, dextrina y goma arábica.

- 40

Los disgregantes incluyen, por ejemplo, alginato de sodio, agar en polvo, carboximetilcelulosa de calcio, almidones, croscarmelosa, crospovidona y ésteres de ácidos grasos de polioxisorbitano.

Los colorantes incluyen, por ejemplo, óxido de titanio, óxido de hierro rojo, y material de coloración de alquitrán.

Las preparaciones fabricadas mezclando un polvo en masa de cefditoren pivoxilo con, por ejemplo, ciclodextrina (publicación de patente japonesa n.º 78234/1994 y patente europea n.º 339465), hidroxipropilcelulosa (publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 17866/1995 y publicación de patente europea abierta a inspección pública n.º 629404), y caseinato de sodio (documento WO 97/13516 y patente de los EE. UU. n.º 5958915) son conocidas como preparaciones de cefditoren pivoxilo. En consecuencia, en base a las descripciones de estos documentos, una persona con habilidad ordinaria en la técnica podría apropiadamente seleccionar excipientes, aglutinantes, disgregantes, colorantes y similares y podría fácilmente fabricar preparaciones medicinales que tengan sustancialmente la misma actividad biológica o superior por un procedimiento convencional.

- 50

El contenido de la composición de cefditoren pivoxilo amorfo en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de la forma de dosificación.

La dosis se puede determinar apropiadamente dependiendo de diversas condiciones, por ejemplo, la edad, peso,

sexo, enfermedad y gravedad de la afección de los pacientes. La dosis eficaz para el tratamiento de enfermedades infecciosas es, por ejemplo, normalmente de 25 a 2.000 mg/kg, preferentemente de 50 a 1.000 mg/kg, en términos de cantidad de cefditoren pivoxilo. Esta dosis se puede administrar en una toma al día o en dosis divididas de varias veces al día.

5 La composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención se puede administrar en combinación con otros medicamentos, por ejemplo, otros agentes antibacterianos. La composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la presente invención y los otros medicamentos se pueden administrar simultáneamente o con el tiempo.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cefditoren pivoxilo amorfo a un ser humano o a un mamífero distinto del ser humano.

Ejemplo

El ejemplo siguiente ilustra adicionalmente, pero no limita, la presente invención.

Ejemplo de producción

15 Las composiciones de cefditoren pivoxilo amorfo 1 a 7 de acuerdo con la presente invención se prepararon como sigue.

Composición amorfa 1

20 Se colocaron cefditoren pivoxilo cristalino (0,3 g, fabricado por Meiji Seika Kaisha Co., Ltd.) y 2,7 g de caseinato de sodio (fabricado por New Zealand Dairy Board) (proporción en peso de cefditoren pivoxilo/caseinato de sodio = 10/90) en un recipiente de molienda hecho de óxido de aluminio. Se molió la mezcla en un molino de barras vibratorio (modelo TI-200, fabricado por CMT) durante 30 min para preparar la composición amorfa 1.

Composición amorfa de referencia 2

25 Se colocaron cefditoren pivoxilo cristalino (0,3 g, fabricado por Meiji Seika Kaisha Co., Ltd.) y 2,7 g de celulosa cristalina (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd) (proporción en peso de cefditoren pivoxilo/celulosa cristalina = 10/90) en un recipiente de molienda hecho de óxido de aluminio. Se molió la mezcla en un molino de barras vibratorio (modelo TI-200, fabricado por CMT) durante 30 min para preparar la composición amorfa 2.

Composiciones amorfas 3 a 7

30 Se prepararon mezclas de cefditoren pivoxilo cristalino (fabricado por Meiji Seika Kaisha Co., Ltd.) e hidroxipropilmetilcelulosa (fabricado por The Shin- Etsu Chemical Co., Ltd.) cada una en una cantidad total de 3,0 g a una proporción en peso especificada en la tabla 1 a continuación. Se colocaron las mezclas en un recipiente de molienda hecho de óxido de aluminio y se molieron en un molino de barras vibratorio (modelo TI-200, fabricado por CMT) durante 30 min para preparar las composiciones amorfa 3 a 7.

Tabla 1

Proporción en peso de cefditoren pivoxilo cristalino/hidroxipropilmetilcelulosa

Composición amorfa 3	95/5
Composición amorfa 4	70/30
Composición amorfa 5	50/50
Composición amorfa 6	30/70
Composición amorfa 7	5/95

Prueba de evaluación

Se evaluaron las composiciones amorfas preparadas en el ejemplo de producción anterior para los siguientes puntos. Se proporcionaron los siguientes cuatro controles:

- cefditoren pivoxilo cristalino (sin moler);
- 5 - cefditoren pivoxilo cristalino como tal se molió y se hizo amorfo;
- una mezcla física (sin moler) preparada simplemente mezclando cefditoren pivoxilo cristalino y el compuesto polimérico orgánico juntos sin moler; y
- compuesto polimérico orgánico per se (sin moler).

Las muestras evaluadas individuales fueron como se muestran en la tabla 2 a continuación.

10

Tabla 2

Nombre de la muestra	Proporción en peso de cefditoren pivoxilo con respecto al compuesto polimérico orgánico	Proporción en peso de cefditoren pivoxilo con respecto al compuesto polimérico orgánico		Compuesto polimérico orgánico usado
		Cefditoren pivoxilo	Compuesto polimérico orgánico	
a	Cefditoren pivoxilo cristalino	100	0	
b	Cefditoren pivoxilo amorfo	100	0	
c ₁	Mezcla física de cefditoren pivoxilo con el compuesto polimérico orgánico	10	90	Caseinato de sodio
p ₁	Composición amorfa 1	10	90	Caseinato de sodio
z ₁	-	0	100	Caseinato de sodio
c ₂	Mezcla física de cefditoren pivoxilo con el compuesto polimérico orgánico	10	90	Celulosa cristalina
p ₂	Composición amorfa 2	10	90	Celulosa cristalina
z ₂	-	0	100	Celulosa cristalina
p ₃	Composición amorfa 3	95	5	Hidroxiopropilmetilcelulosa
q ₃	Composición amorfa 4	70	30	Hidroxiopropilmetilcelulosa
t ₃	Composición amorfa 5	50	50	Hidroxiopropilmetilcelulosa
s ₃	Composición amorfa 6	30	70	Hidroxiopropilmetilcelulosa
t ₃	Composición amorfa 7	5	95	Hidroxiopropilmetilcelulosa
z ₃	-	0	100	Hidroxiopropilmetilcelulosa

*

* Referencia

Prueba 1: Difracción de rayos X en polvo

Se analizó cada muestra mostrada en la tabla 2, incluyendo las composiciones amorfas 1 a 7, por difracción de rayos X en polvo con un dispositivo de difracción de rayos X (modelo RINT 2200, fabricado por Rigaku Corporation).

Los resultados fueron los que se muestran en las fig. 1 a 3.

- 5 Las muestras, que no se han molido, no presentaron ningún patrón de halo y presentaron un pico de difracción pronunciado o picos característicos de las respectivas muestras, lo que indica que las muestras no se convirtieron en una sustancia amorfa.

Todas las muestras molidas (composiciones amorfas 1 a 7 y el producto molido de cefditoren pivoxilo per se) presentaron un patrón de halo, lo que indica que el cefditoren pivoxilo se convirtió en una sustancia amorfa.

10 Prueba 2: Análisis térmico

Se examinaron las muestras mostradas en la tabla 2 para determinar la estabilidad frente al calor con un calorímetro de barrido diferencial (modelo DSC 3100, fabricado por MAC Science).

Como resultado, se obtuvieron curvas de DSC (tasa de aumento de temperatura de 10°C/min) como se muestra en las fig. 4 a 6.

- 15 Para el cefditoren pivoxilo cristalino, en una curva de DSC a una tasa de aumento de temperatura de 10°C/min, se observó un pico endotérmico de fusión con descomposición a de 206 a 215,7°C. Para el cefditoren pivoxilo amorfo (un producto molido de cefditoren pivoxilo per se), en una curva de DSC a una tasa de aumento de temperatura de 10°C/min, se observó un pico exotérmico a una temperatura en torno a 140°C, y el cefditoren pivoxilo pasó a un estado cristalino. Después de calentar adicionalmente, se observó un pico endotérmico a una temperatura en torno a 200°C, y el cefditoren pivoxilo se fundió.
- 20

Para las composiciones amorfas 1 y 2, no se observó ninguno de los picos anteriores, lo que sugiere que las composiciones amorfas eran estables.

- 25 Para las composiciones amorfas 3 a 7, el pico exotérmico se desplazó hacia un lado de temperatura superior incrementando el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa y se volvió suave. El pico endotérmico también se volvió suave incrementando el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa, y, finalmente, no se volvió a detectar ningún pico. Esto sugiere que la hidroxipropilmetilcelulosa suprime la cristalización de la forma amorfa de cefditoren pivoxilo.

Prueba 3: Espectro de absorción de infrarrojo

- 30 Se examinó un espectro de absorción de infrarrojo de cada muestra mostrada en la tabla 2. Para cada muestra, un espectro de absorción de infrarrojo medido por un procedimiento de disco de bromuro de potasio (véase la Farmacopea Japonesa, décimo cuarta edición, parte I, Pruebas generales "34. Espectrofotometría de absorción de infrarrojo") con un analizador espectroscópico de infrarrojo por transformada de Fourier (modelo FT/IR-230, fabricado por JASCO).

Los resultados fueron los que se muestran en las fig. 7 a 9.

- 35 En comparación con el cefditoren pivoxilo cristalino, para ambas composiciones amorfas 1 y 2, se observó un cambio de un pico derivado de la vibración de tensión del carbonilo del éster en el cefditoren pivoxilo hacia un lado de número de onda menor. Esto sugiere que el grupo carbonilo del éster en el cefditoren pivoxilo, junto con el grupo amida en el caseinato de sodio o el grupo hidroxilo en la celulosa cristalina, formaron un enlace de hidrógeno. En base a esto, se estima que el enlace de hidrógeno contribuye a la supresión de la cristalización del cefditoren pivoxilo.

- 40 Para las composiciones amorfas 3 a 7, independientemente del contenido en hidroxipropilmetilcelulosa, no se observó ningún pico derivado de la vibración de tensión de carbonilo del éster derivado del cristal. En base a esto, se estimó que las composiciones amorfas 3 a 7 están en un estado amorfo homogéneo.

Prueba 4: Prueba de disolución

- 45 Para cada muestra mostrada en la tabla 2, se llevó a cabo una prueba de disolución (véase la Farmacopea japonesa, décimo cuarta edición, parte I, Pruebas generales "56. Prueba de disolución, procedimiento 2") en un segundo fluido especificado en la Farmacopea japonesa (un fluido preparado añadiendo 118 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo de hidróxido de sodio y agua a 250 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo dihidrógenofosfato de potasio; siendo la cantidad del agua una cantidad suficiente para llevar el volumen total del fluido hasta 1.000 ml). Se muestreó el fluido con la muestra disuelta en él a intervalos de tiempo fijos y se filtró a través de un filtro de vidrio G-4 fabricado por TOYAMA SANGYO Co., Ltd., y después se determinó cuantitativamente la cantidad de cefditoren pivoxilo disuelto a una longitud de onda medida de 272 nm con un espectrofotómetro (UV-160, fabricado por Shimadzu Seisakusho Ltd.
- 50

En base a los resultados, se prepararon curvas de disolución y se muestran en las fig. 10 a 12.

Para el cefditoren pivoxilo cristalino y el cefditoren pivoxilo amorfo (un producto molido de cefditoren pivoxilo per se), no hubo ninguna diferencia sustancial en la disolubilidad. Para las composiciones amorfas 1 y 2, se observó una mejora significativa en la disolubilidad sobre la mezcla física. Para las composiciones amorfas 3 a 7, se potenció la disolubilidad potenciando el contenido en hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Ejemplos de preparación

Preparación 1

Se mezclaron juntas la composición amorfa 1 (130 g) y 260 g de almidón de maíz para dar las preparaciones en polvo.

Preparación 2

10 Se añadieron la composición amorfa 2 (130 g), 260 g de lactosa secada por pulverización, 130 g de croscarmelosa de sodio y 3 g de estearato de magnesio y se mezclaron conjuntamente, y se cargó la mezcla en cápsulas para dar 1.000 preparaciones en cápsulas.

Preparación 3

15 Se mezclaron conjuntamente la composición amorfa 5 (130 g), 260 g de ciclodextrina, 5 g de hidroxipropilcelulosa, 103 g de D-manitol, 195 g de ácido málico y 7 g de éster de ácido graso de sacarosa para preparar polvo como una mezcla íntima. Se granuló en húmero el polvo como una mezcla íntima y se sutilizó finamente por un procedimiento convencional para dar preparaciones de gránulos sutilizados.

Preparación 4

20 Se mezclaron conjuntamente la composición amorfa 7 (130 g), 390 g de almidón de maíz y 480 g de D-manitol para preparar polvo como una mezcla íntima. Se granuló en húmero el polvo como una mezcla íntima por un procedimiento convencional para dar preparaciones de gránulos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de cefditoren pivoxilo amorfo que comprende cefditoren pivoxilo y un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable que es caseína, sus sales y/o hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición es obtenible moliendo un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia del compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable para convertir dicho cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa, y en la que la proporción en peso de cefditoren pivoxilo/compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable es de 5/95 a 95/5.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso como un agente antibacteriano.
- 10 3. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende dicha composición de cefditoren pivoxilo amorfo de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Un procedimiento para producir una composición de cefditoren pivoxilo amorfa como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de:
15 moler un cefditoren pivoxilo cristalino en presencia de un compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1 para convertir dicho cefditoren pivoxilo cristalino en una sustancia amorfa.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la molienda se lleva a cabo triturando 3,0 g en total del cefditoren pivoxilo y el compuesto polimérico orgánico farmacéuticamente aceptable en un molino de barras vibratorio durante no menos de 30 min.
6. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un agente antibacteriano.

20

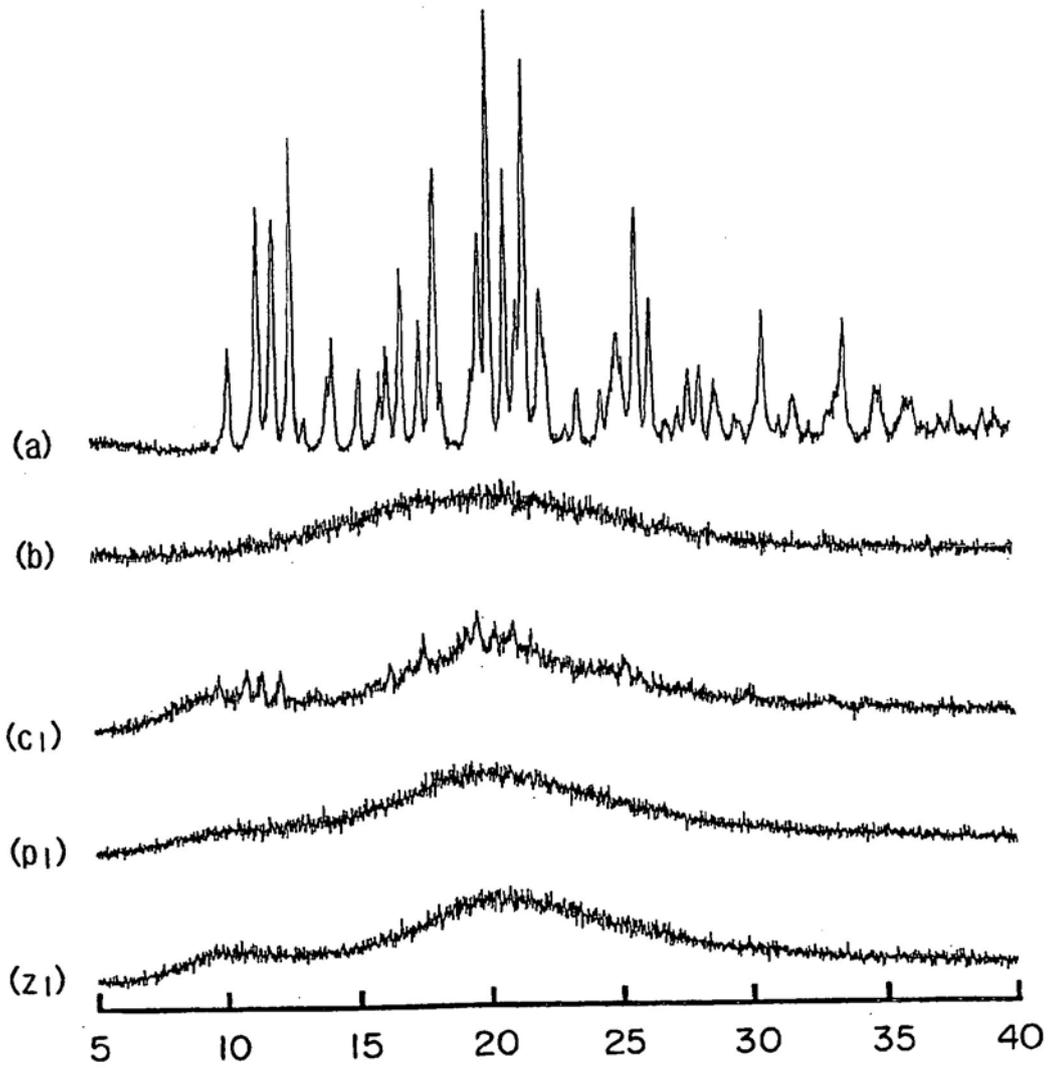


FIG. 1

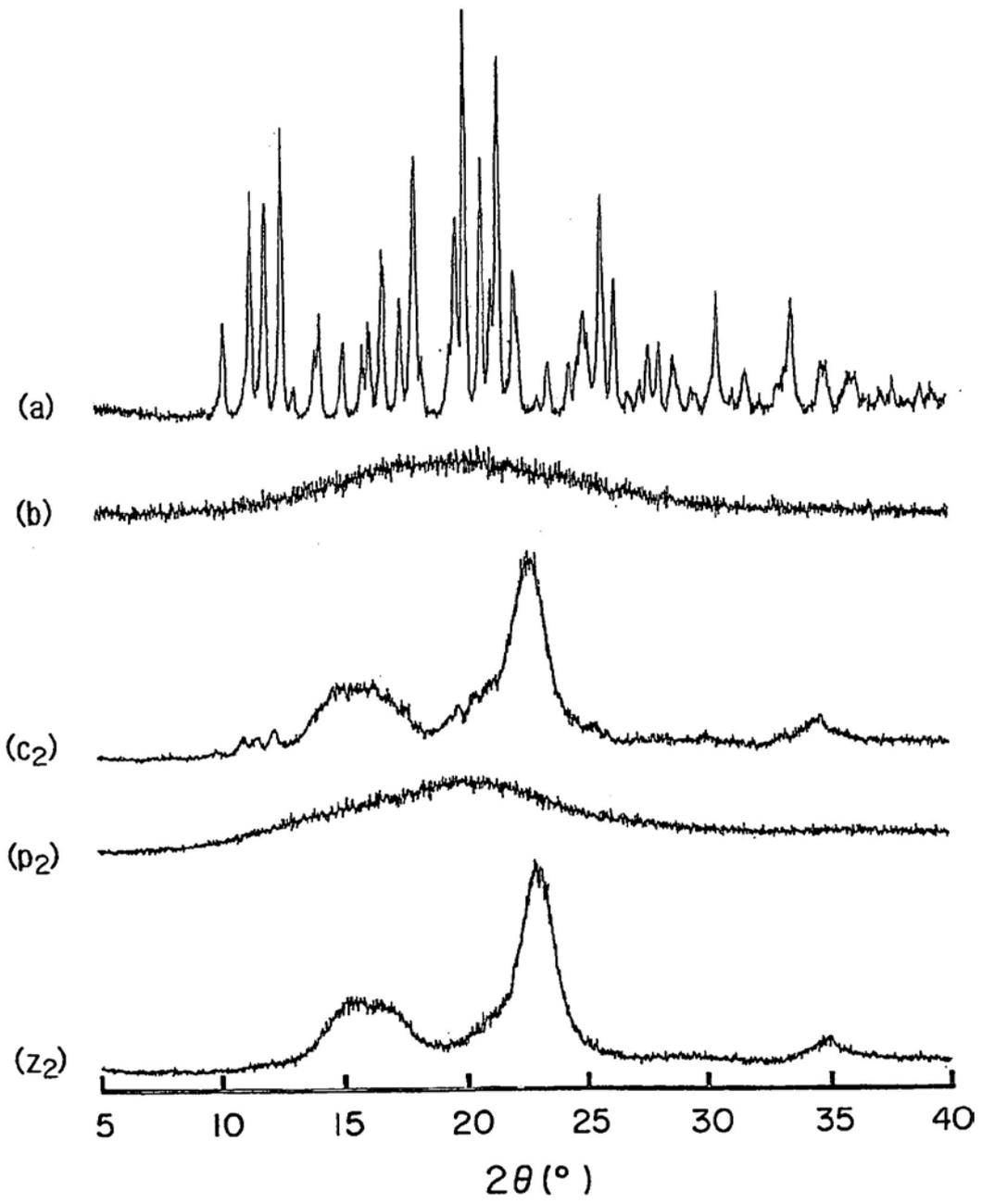


FIG. 2

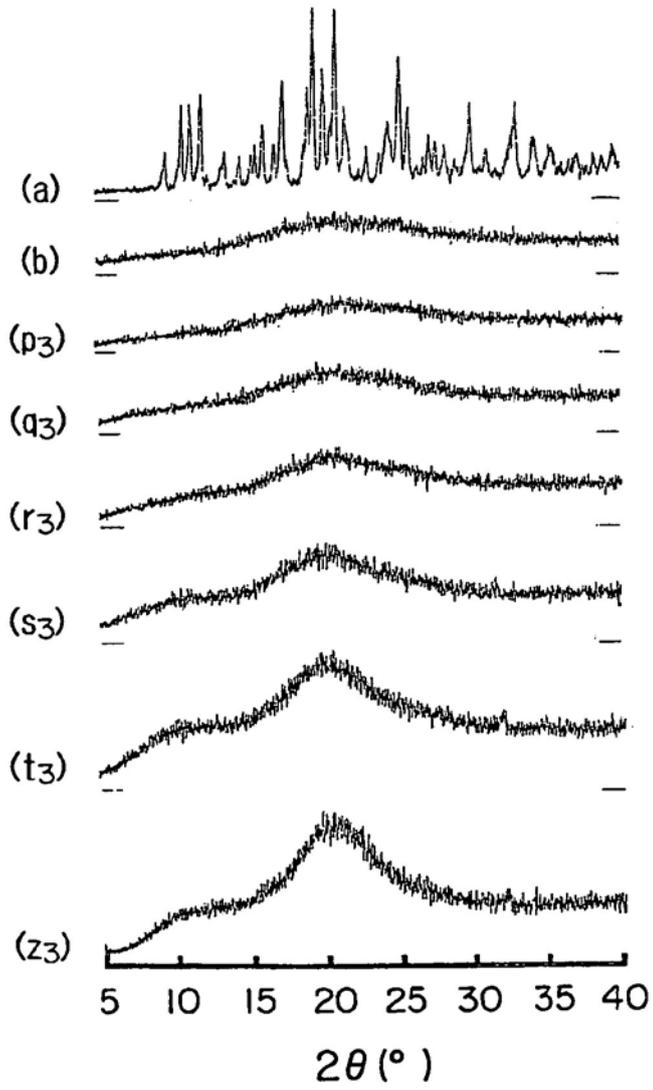


FIG. 3

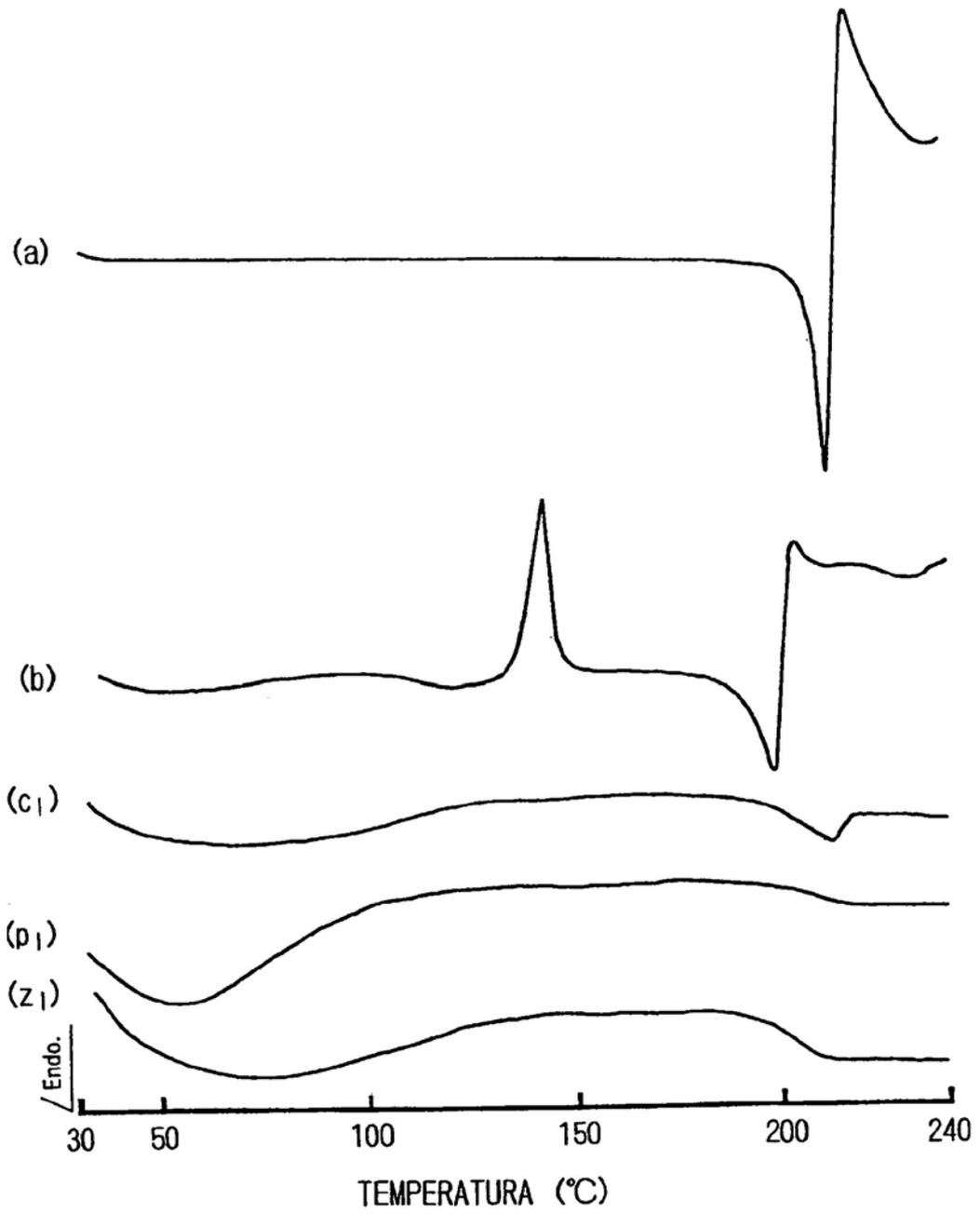


FIG. 4

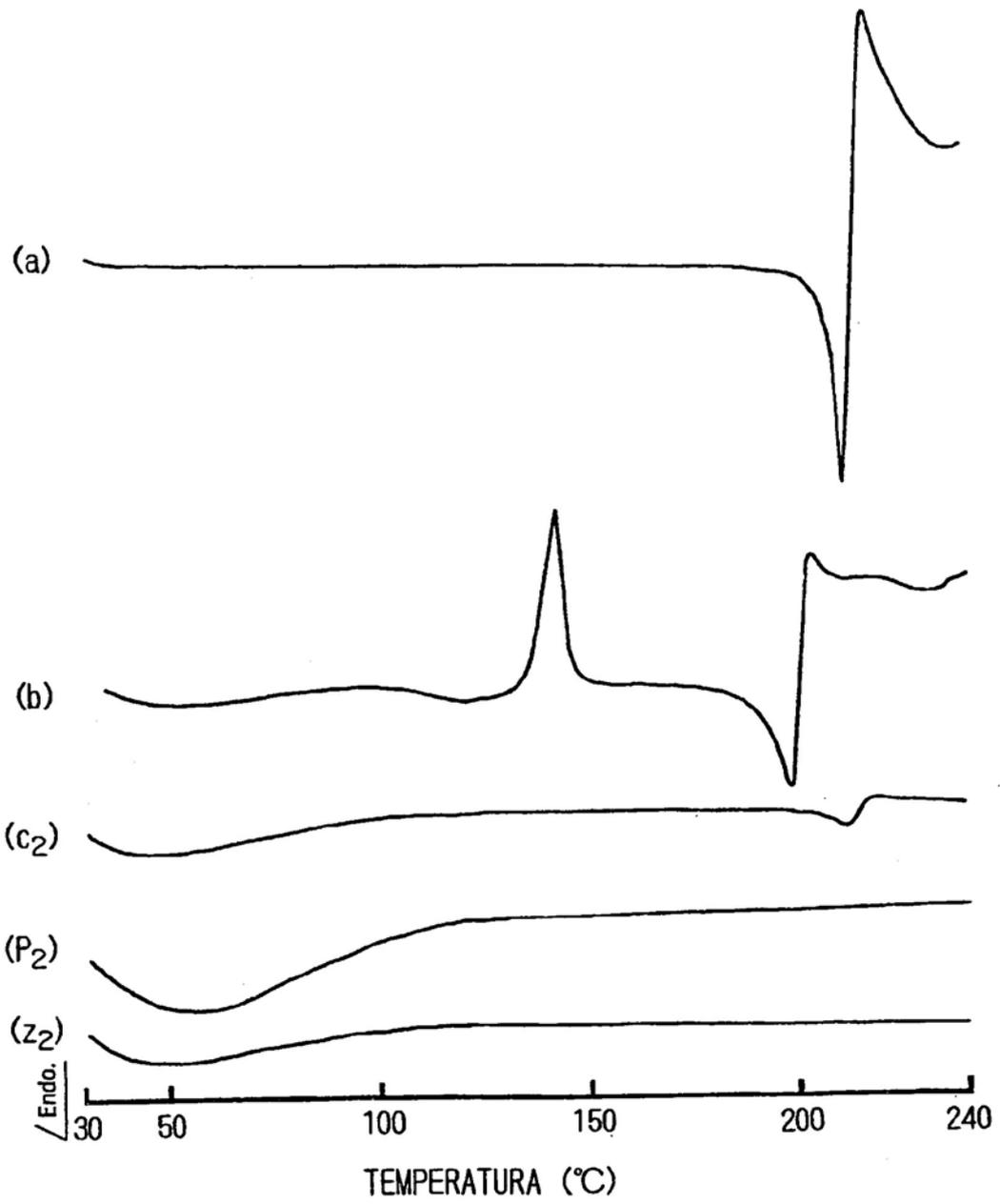


FIG. 5

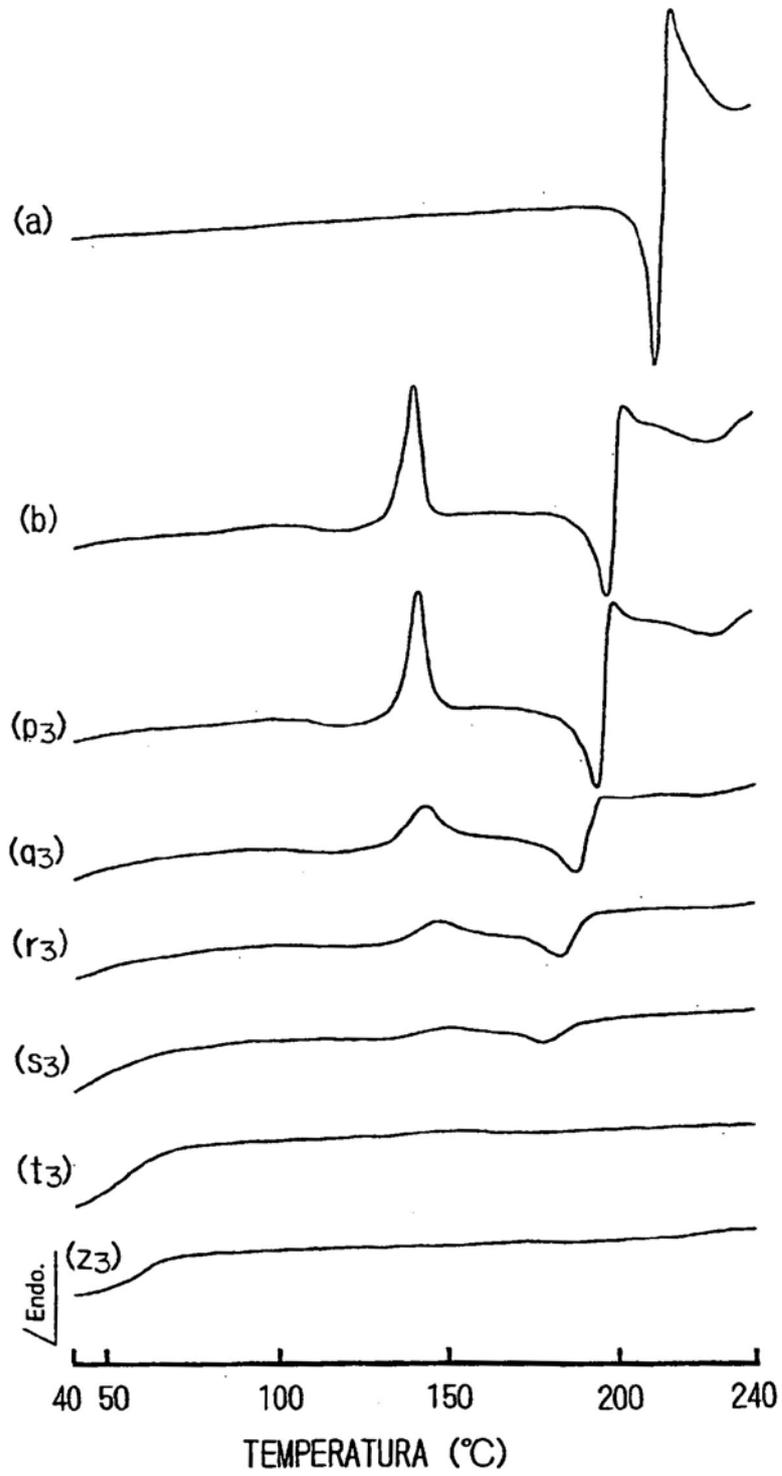


FIG. 6

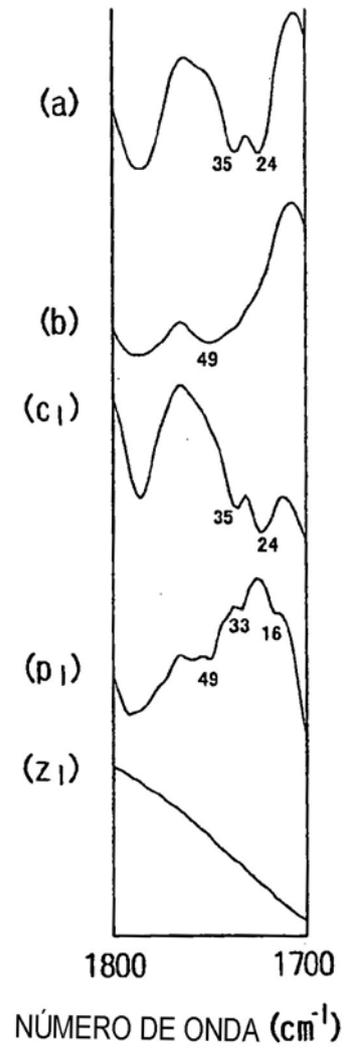


FIG. 7

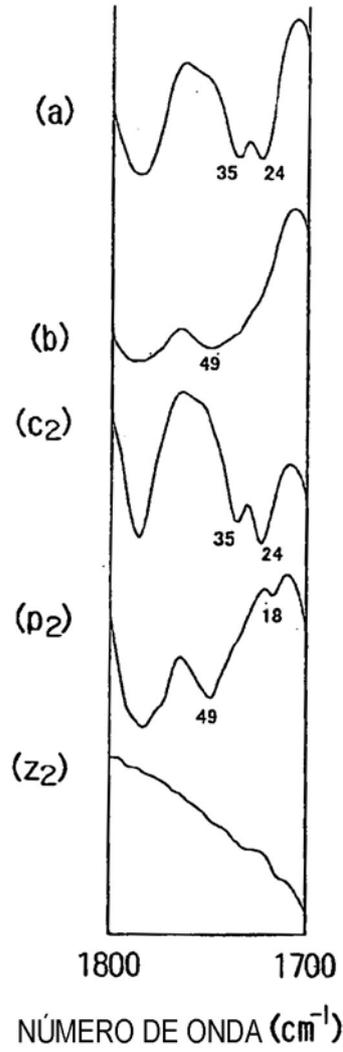


FIG. 8

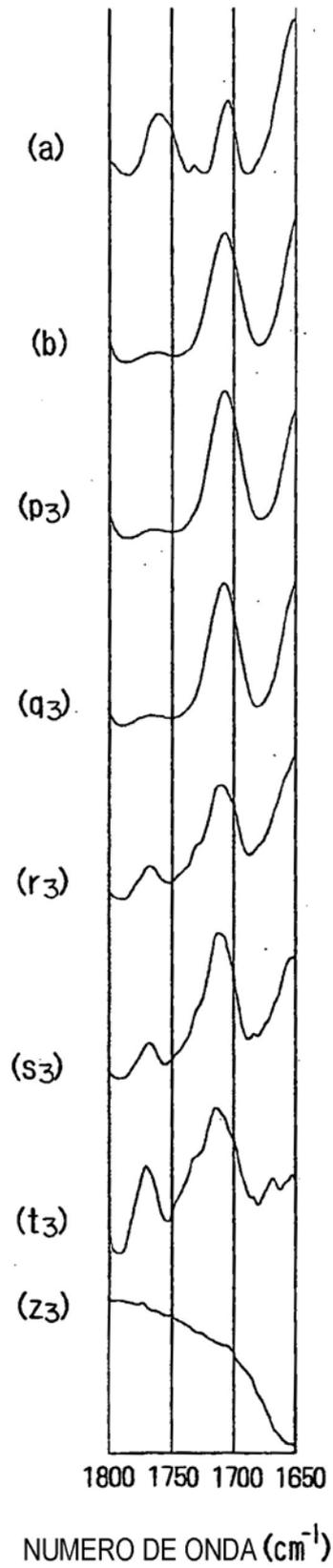


FIG. 9

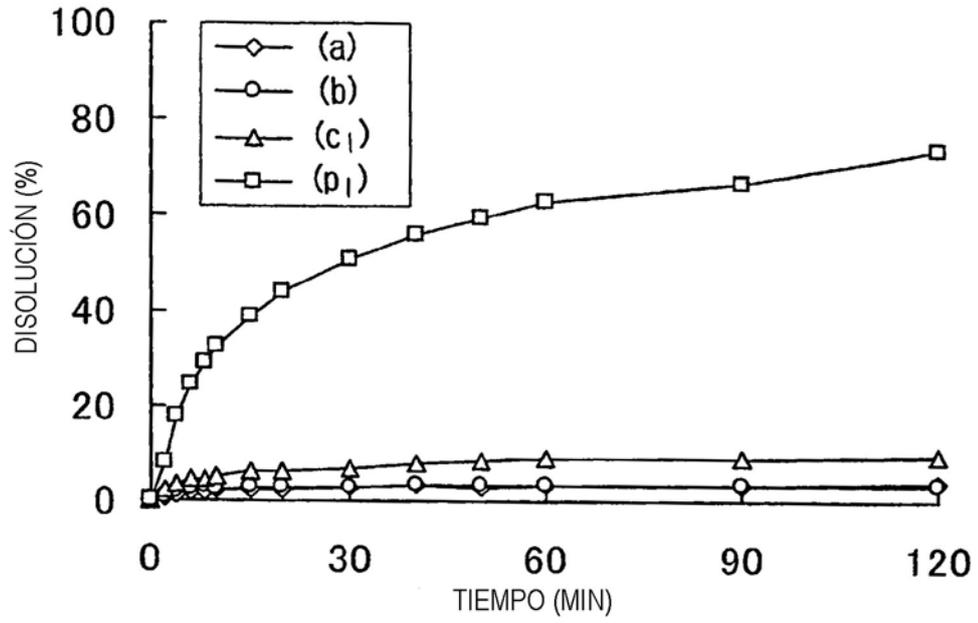


FIG. 10

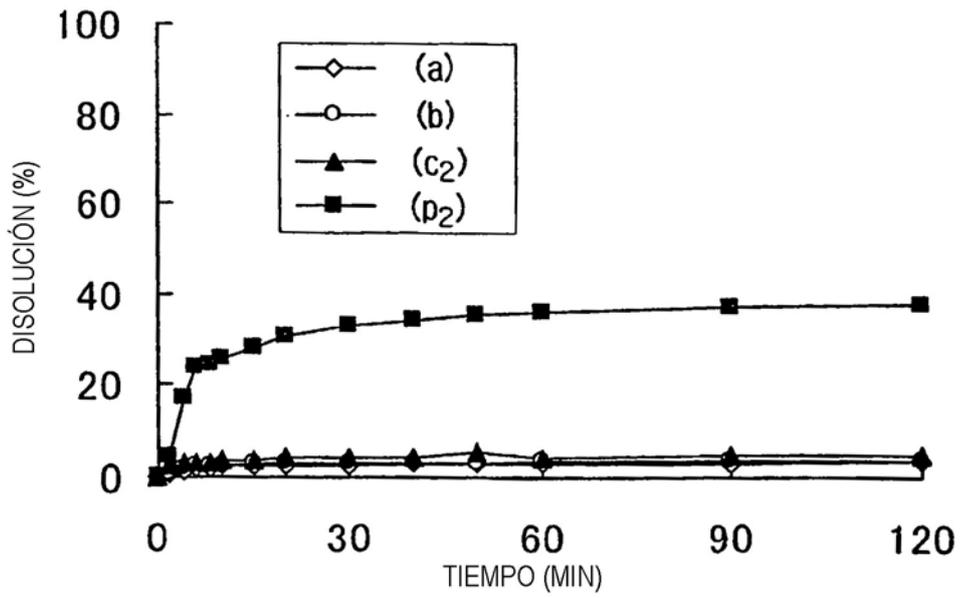


FIG. 11

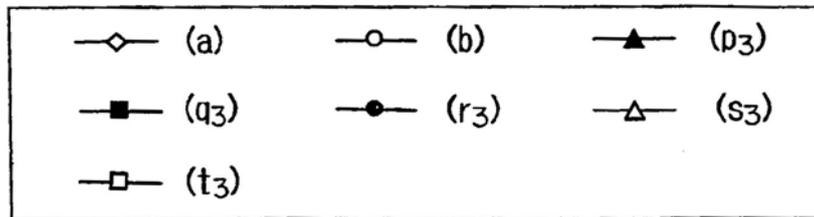
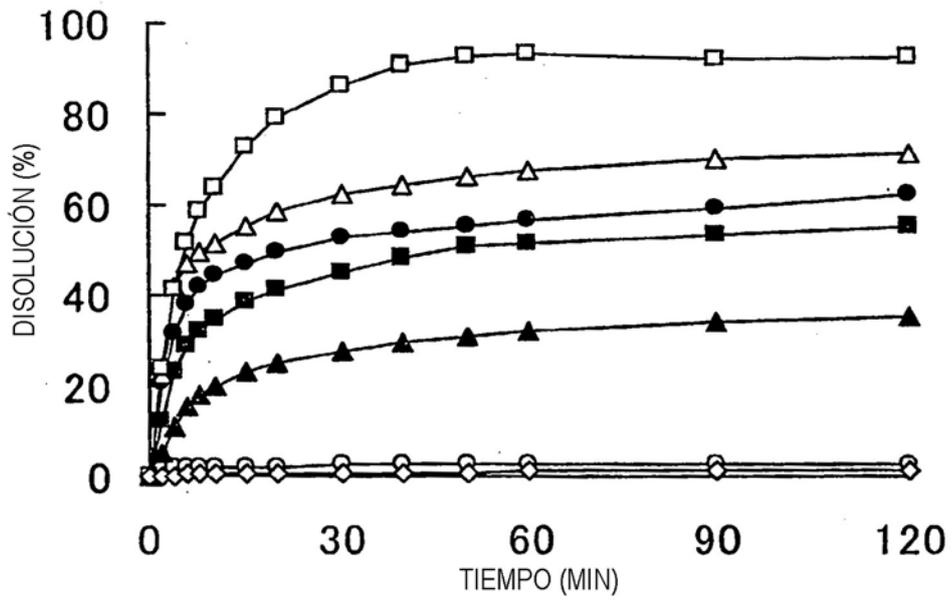


FIG. 12