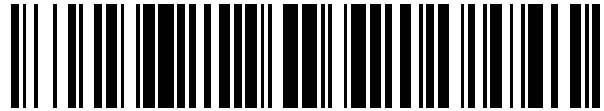


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 972**

51 Int. Cl.:

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99900136 .5**

96 Fecha de presentación: **07.01.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1051978**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

54 Título: **Composiciones de cefalosporina amorfa, cristalográficamente estable y procedimiento de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

07.01.1998 JP 192098

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.01.2013

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. (100.0%)
4-16, KYOBASHI 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-0031, JP**

72 Inventor/es:

**ONODERA, MASAHIRO;
SUKEGAWA, MASAMICHI;
YASUI, KIYOSHI;
WATANABE, TATSUO;
SATO, TOYOMI;
MURAI, YASUSHI y
IINUMA, KATSUHARU**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 393 972 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

Composiciones de cefalosporina amorfa, cristalográficamente estable y procedimiento de preparación de las mismas.

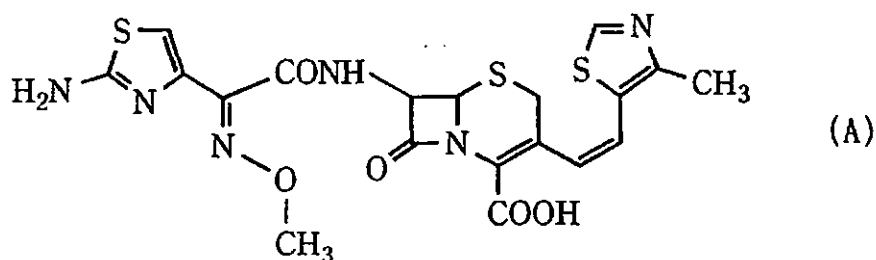
Una composición que comprende una cefalosporina amorfa, cristalográficamente estable, y procedimientos para la preparación de la misma.

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición administrable por vía oral y en polvo que consiste esencialmente en un número de partículas que comprenden una cefalosporina cristalográficamente estable y amorfa. Más específicamente, esta invención se refiere a una nueva composición administrable por vía oral y en polvo que consiste esencialmente en partículas que tienen cada una una textura interna uniforme dentro de cada partícula, y cada una está formada de una mezcla homogénea de una sustancia amorfa y soluble en agua de éster pivaloiloximetilico del ácido 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-3-cephem-4-carboxílico, esto es, Cefditoren pivoxil (un nombre genérico), con un aditivo soluble en agua, de elevado peso molecular, por ejemplo un derivado de celulosa solubilizado en agua. Esta invención se refiere además a procedimientos para la preparación de la nueva composición administrable por vía oral y en polvo como se menciona anteriormente.

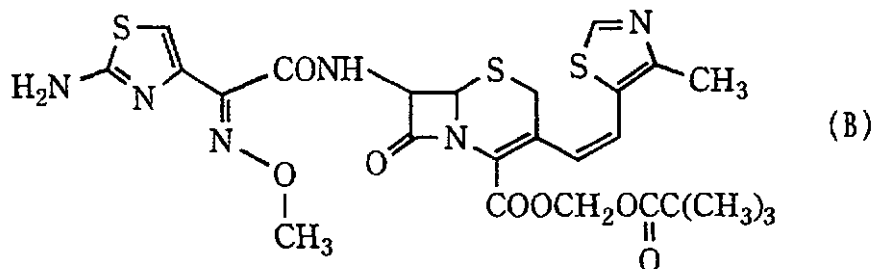
Antecedentes de la técnica

El compuesto cefémico conocido con el nombre genérico "Cefditoren" es el compuesto que se representa mediante la siguiente fórmula (A)



y compuesto el cual fue denominado en primer lugar como ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cephem-4-carboxílico (isómero syn, isómero cis) (refiérase a la memoria descriptiva de la Publicación de Patente Japonesa Hei 3-64503, patente de los Estados Unidos nº 4.839.350 y memoria descriptiva de la patente Europea nº 0175610).

El éster pivaloiloximetilico de Cefditoren es un profármaco conocido con el nombre genérico "Cefditoren pivoxil", y es un compuesto representado por la siguiente fórmula (B)



Cefditoren pivoxil es también conocido con el nombre de "éster 2,2-dimetilpropioniloximetilico 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", y se describe en la página 317 de la bibliografía "Merck Index", 12ª Edición, como una sustancia pulverulenta de color amarillo pálido que funde a 127 ~ 129°C. Otro nombre químico del compuesto "Cefditoren pivoxil" es éster pivaloiloximetilico del ácido 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-3-cephem-4-carboxílico.

Cefditoren pivoxil, cuando se administra oralmente, se puede absorber bien por el aparato digestivo, en el que Cefditoren pivoxil se hidroliza a Cefditoren. Se sabe que Cefditoren es una sustancia antibiótica que posee un

espectro antibacteriano extremadamente amplio pero una baja toxicidad, y Cefditoren es muy usado excelentemente para el tratamiento y prevención terapéuticos de enfermedades que son provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas. Actualmente, Cefditoren pivoxil se utiliza ampliamente como un profármaco oralmente administrable para la terapia.

5 Se han hecho investigaciones con la intención de obtener un producto muy puro de Cefditoren pivoxil, y como resultado, se ha tenido éxito en la obtención de Cefditoren pivoxil en forma de una sustancia cristalina ortorrómbica (a una pureza de 97 ~ 98%) de un punto de fusión de 206 ~ 215,7°C (con descomposición), al adoptar un cierto procedimiento particular (refiérase a la Publicación Internacional Abierta al Público n° WO 98/12200 de la solicitud PCT n° PCT/JP97/03340, presentada el 26 de marzo de 1998). Esta sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil muestra ventajas tales como que tiene una elevada pureza, una elevada estabilidad térmica y una elevada estabilidad durante el almacenamiento en condiciones de gran humedad, pero todavía muestra la desventaja de que ella misma no es tan adecuada para los fines de las administraciones orales, debido a su mala solubilidad en agua.

15 **Exposición de la invención**

En general, para tales composiciones médicas que son apenas solubles en agua, es bien sabido que la solubilidad o la velocidad de disolución de los compuestos apenas solubles en agua en el agua puede ejercer una gran influencia sobre la absorción in vivo de dichos compuestos. De este modo, muchos documentos se presentaron sobre cómo mejorar la solubilidad en agua de tales compuestos médicos que son apenas solubles en agua. Una de las propuestas dadas a conocer es un método en el que un compuesto médico apenas soluble en agua se convierte en una sustancia amorfa, de este modo para mejorar la solubilidad del compuesto en agua. Se sabe que una sustancia amorfa tiene generalmente una mayor solubilidad en agua, en comparación con la de la sustancia cristalina correspondiente. Por lo tanto, es esperable que si la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil apenas soluble en agua se convierte en una sustancia amorfa que es de mayor solubilidad en agua, se puede producir tal producto soluble en agua y muy puro de Cefditoren pivoxil que es capaz de mostrar su eficacia terapéutica en su grado más completo.

Por lo tanto, se llevaron a cabo posteriormente de forma diligente investigaciones a fin de resolver el problema de convertir el Cefditoren pivoxil cristalino en una sustancia amorfa que tuviese una mayor solubilidad en agua. Como resultado, ahora se ha encontrado que se puede preparar con éxito una composición administrable por vía oral, pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en partículas de manera que cada una tiene una textura o tejido interno uniforme dentro de cada partícula, y que cada una está formada de una mezcla homogénea de la sustancia de Cefditoren pivoxil amorfa que tiene una elevada solubilidad en agua y una elevada estabilidad térmica, con un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, cuando se hace uso de tal procedimiento que comprende disolver un Cefditoren pivoxil cristalino en una disolución acuosa ácida que contiene un aditivo soluble en agua de alto peso molecular, por ejemplo un derivado de celulosa solubilizado en agua, y un ácido disuelto en ella, para formar de ese modo una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella, añadir lentamente entonces a la disolución acuosa ácida resultante una disolución acuosa de una base inorgánica para neutralizar dicha disolución acuosa ácida hasta un valor de pH neutro o sustancialmente neutro, coprecipitando simultáneamente Cefditoren pivoxil y dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a partir de dicha disolución acuosa durante la operación de neutralización, lavar entonces el precipitado depositado con una disolución acuosa del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, secar el precipitado lavado, y recuperar el producto en partículas resultante así secado. Esta invención se ha establecido en base a estos hallazgos mencionados anteriormente.

De este modo, según un primer aspecto de esta invención, se proporciona una composición administrable por vía oral, pulverulenta de color amarillo, que consiste esencialmente en partículas sólidas que están formadas cada una de una mezcla homogénea de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y cuyas partículas tienen una textura interna uniforme dentro de cada partícula, caracterizado porque dicha composición pulverulenta de color amarillo consiste esencialmente en las partículas sólidas formadas cada una de la mezcla homogénea de (i) la sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil, a saber, éster pivaloioximetílico del ácido 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-3-cepem-4-carboxílico, con (ii) el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que es un derivado farmacéuticamente aceptable, solubilizado en agua, de celulosa, tal como se escoge de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térrico de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido algínico de propilenglicol, caracterizado porque el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular (ii) contenido en las partículas sólidas mencionadas anteriormente está presente en dichas partículas en una proporción de 0,5% ~ 5% basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil, caracterizado porque dichas partículas se funden a una temperatura de 120°C o mayor, pero no muestran ningún punto de fusión definido, caracterizado porque la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas no muestra ningún pico del ángulo de difracción en un difractograma de rayos X de polvo de dichas partículas, pero muestra en su espectro de absorción de infrarrojos (medido según el método de bromuro de potasio peletizado) un pico de absorción sustancialmente más amplio a un número de ondas de 1750 cm⁻¹, en comparación con el pico de absorción bien

definido mostrado por la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil a un número de ondas de 1750 cm^{-1} en el espectro de absorción de infrarrojos, y caracterizado porque la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas se puede disolver en un agua acidificada que contiene ácido clorhídrico (pH 1,2) a una solubilidad de al menos 4 mg/ml de Cefditoren pivoxil a 37°C y tiene una estabilidad cristalográfica de manera que dicha sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil no cristaliza cuando se almacena a 40°C durante 4 meses en un recipiente cerrado herméticamente en condiciones secas.

Un ejemplo preferido de la composición pulverulenta según el primer aspecto de esta invención es una composición tal que consiste esencialmente en partículas formadas cada una de una mezcla homogénea de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa o polivinilpirrolidona, y aditivo el cual, tal como está mezclado, está presente en una proporción de 1% ~ 3% basado en el peso del Cefditoren pivoxil.

Además, con respecto a las partículas sólidas respectivas que están formadas cada una por la mezcla homogénea del Cefditoren pivoxil amorfo con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y que están presentes en la composición pulverulenta según el primer aspecto de esta invención, se ha observado ahora, bajo un microscopio polarizante de 400 aumentos, o bajo un microscopio electrónico, la textura o tejido de la superficie de dichas partículas sólidas, y se ha encontrado que la superficie de cada partícula tiene una textura o tejido simple y uniforme. No se puede encontrar ninguna presencia de granos independientes y separados de Cefditoren pivoxil o del aditivo de elevado peso molecular en la superficie de cada partícula.

En la composición pulverulenta según el primer aspecto de esta invención, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que se va a mezclar con el Cefditoren pivoxil amorfo, y que es el derivado de celulosa solubilizado en agua, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona, o un éster de ácido alginico de propilenglicol, puede ser de un grado del mismo que se usa habitualmente y se incorpora en las formulaciones de fármacos como aglutinante o agente de suspensión. Entre los aditivos solubles en agua de elevado peso molecular a usar en la composición del primer aspecto de esta invención, se prefieren particularmente los derivados de celulosa solubilizados en agua. Como derivados de celulosa solubilizados en agua, se pueden usar hidroxipropilmetilcelulosa (abreviadamente HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (abreviadamente HPMCP), hidroxipropilcelulosa (abreviadamente HPC), metilcelulosa (abreviadamente MC), sal cálcica de carboximetilcelulosa o sal sódica de carboximetilcelulosa. Se prefiere particularmente el uso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o metilcelulosa (MC).

En la mezcla homogénea que constituye las partículas sólidas presentes en la composición pulverulenta del primer aspecto de esta invención, y que está compuesta del Cefditoren pivoxil amorfo y del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, la proporción del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a incorporar allí puede estar en un intervalo de 0,5% ~ 5%, preferentemente en un intervalo de 1% ~ 3%, basado en el peso de Cefditoren pivoxil.

Además, se ha intentado medir el punto de fusión de las partículas sólidas presentes en la composición del primer aspecto de esta invención, colocando las partículas en un aparato de medición del punto de fusión. Como resultado, se ha encontrado que estas partículas sólidas funden a $120\text{ ~ }150^{\circ}\text{C}$ con descomposición, pero no muestran ningún punto de fusión definido.

Se ha llevado a cabo además la medida de la difracción de rayos X de polvo de las partículas sólidas presentes en la composición del primer aspecto de esta invención, colocando las partículas en un difractómetro de rayos X de polvo (Rigaku Denki K. K.: Geigerflex 2027). Con el análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante de dicha difracción de rayos X de polvo, se muestra que no aparece ningún pico en el ángulo de difracción, indicando que la sustancia Cefditoren pivoxil que existe en dichas partículas sólidas es de naturaleza amorfa.

Se ha llevado a cabo además una medida del espectro de absorción de infrarrojos de las partículas sólidas presentes en la composición del primer aspecto de esta invención, mezclando las partículas sólidas con una cantidad de bromuro de potasio, comprimiendo la mezcla resultante para peletizarla, y colocando entonces el pelete resultante en un espectrómetro de absorción de infrarrojos. En el diagrama del espectro así obtenido, el espectro de absorción de infrarrojos de la sustancia de Cefditoren pivoxil presente en dicho polvo muestra a un número de ondas de 1750 cm^{-1} un pico de absorción que es sustancialmente más ancho que un pico de absorción definido tal como la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil muestra a un número de ondas de 1750 cm^{-1} en su espectro de absorción de infrarrojos.

También se realizó una medida de la difracción de rayos X de polvo de las partículas sólidas almacenadas previamente presentes en la composición del primer aspecto de esta invención, colocando y almacenando dichas partículas sólidas en un recipiente cerrado herméticamente en una atmósfera de aire seco a 40°C durante 4 meses, seguido de la medición de la difracción de rayos X de polvo de las partículas almacenadas en el difractómetro de rayos X de polvo usado como antes. El análisis del patrón del difractograma de rayos X de polvo resultante no indicó ningún pico en el ángulo de difracción en el difractograma. De este modo, se demuestra que el Cefditoren pivoxil

presente en las partículas almacenadas como antes ha permanecido en el estado amorfo y que es cristalográficamente estable y puede mantener el estado amorfo incluso después del almacenamiento del mismo durante un período prolongado de tiempo.

- 5 Se supone que en la composición de esta invención, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, coexistente en mezcla con el Cefditoren pivoxil en las partículas sólidas puede poseer una función capaz de inhibir el hecho de que las moléculas de Cefditoren pivoxil sufran su cristalización.

10 Las partículas sólidas presentes en la composición de esta invención tienen un diámetro medio de partículas en el intervalo de $0,5 \mu \sim 100 \mu$.

15 Las partículas sólidas presentes en la composición de esta invención se ensayaron para la medida de su solubilidad en agua como se muestra en el Ejemplo de Ensayo dado en lo sucesivo. Se encontró así que el Cefditoren pivoxil amorfo contenido en dichas partículas fue soluble en un agua acidificada de pH 1,2 que contiene alrededor de 0,1 N de ácido clorhídrico (que corresponde al jugo gástrico artificial especificado en la Farmacopea Japonesa), y tuvo una solubilidad de al menos 4 mg/ml en el agua acidificada a 37°C.

20 Además, se procedió a una investigación posterior. De este modo, cuando se lleva a cabo, con el fin de producir las partículas de la composición pulverulenta del primer aspecto de la invención, el procedimiento que comprende las etapas de disolver completamente un Cefditoren pivoxil cristalino en una disolución acuosa ácida que contiene y que tiene disuelto en ella un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y un ácido, para preparar de ese modo una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido, todos ellos disueltos en ella, después añadir lentamente a la disolución acuosa ácida resultante así preparada una disolución acuosa de una base inorgánica, para neutralizar de ese modo la disolución acuosa ácida hasta un valor de pH neutro o un valor de pH sustancialmente neutro, permitiendo, durante la operación de neutralización, que Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular primeramente mencionado coprecipiten simultáneamente a partir de dicha disolución ácida acuosa, separar y después lavar el precipitado depositado con una disolución acuosa del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular primeramente mencionado, y secar subsiguientemente el precipitado lavado, ahora se ha encontrado que el procedimiento mencionado anteriormente se puede llevar a cabo de tal manera modificada que el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular primeramente mencionado, que estaba contenido en dicha disolución acuosa ácida del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido a emplear para la disolución de Cefditoren pivoxil, y que estará contenido en la disolución acuosa de lavado del aditivo de elevado peso molecular para lavar el precipitado depositado, se puede sustituir por tal segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que está hecho de un compuesto diferente de dicho aditivo de elevado peso molecular primeramente mencionado, cuando se pretende preparar una disolución acuosa de lavado del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que se va a emplear en la etapa de lavar con ella dicho precipitado depositado, y de ese modo al menos una porción del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular presente en la disolución acuosa de lavado así preparada del segundo aditivo, como se emplea para la etapa de lavado mencionada anteriormente, se deja transferir a la superficie de las partículas del precipitado durante dicha etapa de lavado. Se ha encontrado además que, cuando dicha etapa de lavado se lleva a cabo con dicha disolución acuosa del segundo aditivo mencionado, seguido de la realización de las etapas de recuperación y secado de las partículas del precipitado cuya superficie tiene contenido en ella el segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular según se transfiere desde la disolución acuosa de lavado en dicha etapa de lavado, se pueden producir tales partículas de precipitado secas en las que la capa de la superficie de cada una de dichas partículas sólidas según se recoge está formada de una mezcla homogénea del Cefditoren pivoxil amorfo con el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, pero en las que la porción central o porción nuclear de cada una de las partículas sólidas subyacentes a la capa de la superficie de las partículas sólidas está formada de una mezcla homogénea del Cefditoren pivoxil amorfo con el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular.

55 Según un segundo aspecto de esta invención, por lo tanto, se proporciona una composición pulverulenta oralmente administrable, de color amarillo, que consiste esencialmente en partículas que cada una comprende sustancialmente mezclas de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con aditivo o aditivos solubles en agua de elevado peso molecular, y cuyas partículas tienen una textura uniforme interna dentro de cada partícula, caracterizada porque la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en las partículas que comprenden sustancialmente cada una una mezcla de (i) la sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil, a saber, éster pivaloiloximetilico del ácido 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-3-cepem-4-carboxílico, con (ii) un primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que es un derivado de celulosa solubilizado en agua, farmacéuticamente aceptable, como se escoge de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térreo de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido algínico con polipropilenglicol, de manera que la porción central o porción nuclear de las partículas respectivas que subyace a la capa de superficie de dichas partículas respectivas está formada sólo de una mezcla homogénea de (i) la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con (ii) el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado

anteriormente, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada de una mezcla homogénea de (i) la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con (ii) el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y también con (iii) un segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que se incorpora adicionalmente, y cuyo segundo aditivo está hecho de una sustancia diferente del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente presente justo en la porción central o porción nuclear de dichas partículas que subyacen a dicha capa de la superficie de la partícula, y cuyo segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, de manera que tanto el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular (ii) como el segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular (iii) están presentes en una proporción total de ellos de 0,5% ~ 5% basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil contenida en dichas partículas, de manera que dichas partículas funden a una temperatura de 120°C o mayor, pero no muestran ningún punto de fusión definido, de manera que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas no muestra ningún pico del ángulo de difracción en un difractograma de rayos X de polvo de dichas partículas, pero muestra en su espectro de absorción de infrarrojos (como se mide mediante el método de bromuro de potasio peletizado) un pico de absorción sustancialmente más amplio a un número de ondas de 1750 cm^{-1} , según se compara con el pico definido de absorción mostrado por la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil a un número de ondas de 1750 cm^{-1} en el espectro de absorción de infrarrojos, y de manera que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas se puede disolver en un agua acidificada que contiene ácido clorhídrico (pH 1,2) a una solubilidad de al menos 4 mg/ml de Cefditoren pivoxil a 37°C y tiene una estabilidad cristalográfica de manera que dicha sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil no cristaliza cuando se almacena a 40°C durante 4 meses en un recipiente cerrado herméticamente en condiciones secas.

Un primer ejemplo preferido de la composición pulverulenta según el segundo método de esta invención es una composición tal, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas que constituyen la composición, que subyace a la capa de la superficie de las partículas, está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa y también con hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa.

Un segundo ejemplo preferido de la composición pulverulenta según el segundo aspecto de esta invención es una composición tal, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas que constituyen la composición, que subyace a la capa de la superficie de las partículas, está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilcelulosa y también con hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa.

Un tercer ejemplo preferido de la composición pulverulenta según el segundo aspecto de esta invención es una composición tal, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas que constituyen la composición, que subyace a la capa de la superficie de las partículas, está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con metilcelulosa, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con metilcelulosa y también con hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

Un cuarto ejemplo preferido de la composición pulverulenta según el segundo aspecto de esta invención es una composición tal, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas que constituyen la composición, que subyace a la capa de la superficie de las partículas, está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con polivinilpirrolidona, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con polivinilpirrolidona y también con hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa.

Las partículas sólidas presentes en la composición del segundo aspecto de esta invención tienen propiedades físicas y fisicoquímicas sustancialmente iguales a las de las partículas sólidas presentes en la composición según el primer aspecto de esta invención.

Además, se ha encontrado que las partículas sólidas presentes en la composición según el segundo aspecto de esta invención son tales que, cuando la superficie de las partículas se observa bajo un microscopio polarizante o bajo un microscopio electrónico, dicha superficie tiene una textura interna simple y uniforme en cada partícula, y no contiene sustancialmente ningún grano independientemente separado de Cefditoren pivoxil, ni ningún grano independientemente separado de los aditivos solubles en agua de elevados pesos moleculares en la textura o tejido superficial de dichas partículas.

Tanto la composición pulverulenta según el primer aspecto de esta invención como la composición pulverulenta según el segundo aspecto de esta invención son oralmente administrables, y se pueden formular en forma de comprimidos mezclando dicha composición con un excipiente o excipientes, por ejemplo almidón o talco, y/o un aglutinante o aglutinantes, por ejemplo gelatina o hidroxipropilcelulosa, y un agente aditivo adecuado, y comprimiendo después la mezcla resultante en comprimidos. Ambas composiciones pulverulentas según los

aspectos primero y segundo de esta invención también se pueden formular en forma de preparaciones pulverulentas mezclando tal composición con un vehículo pulverulento farmacéuticamente aceptable, por ejemplo almidón o celulosa en polvo.

5 Para un procedimiento para la preparación de la composición pulverulenta según el primer aspecto de esta invención, se proporciona, según un tercer aspecto de esta invención, un procedimiento para la preparación de una
10 composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en partículas que están formadas cada una de una mezcla homogénea de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y cuyas partículas tienen una textura interna
15 uniforme en cada partícula, caracterizado porque el procedimiento comprende una etapa de disolver una sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil, a saber, éster pivaloiloximetilico del ácido 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-3-cepem-4-carboxílico, en una disolución acuosa ácida que contiene un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular hecho de un derivado de celulosa solubilizado en
20 agua tal como se escoge de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térreo de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido algínico con polipropilenglicol disuelto en una concentración de 0,05% a 1% (base peso/peso), y disolución acuosa ácida la cual contiene también ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico a una concentración de
25 0,1 N ~ 12 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelto en dicha disolución acuosa ácida está en el intervalo de 10 veces a 130 veces basado en el peso completo de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella; una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida así preparada añadiéndole lentamente una disolución o disoluciones acuosas de hidróxido de sodio o de potasio, hidrogenocarbonato de sodio
30 o de potasio, o carbonato de sodio o de potasio, de forma individual o en combinación, o una disolución acuosa de hidróxido amónico, manteniendo dicha disolución acuosa ácida a una temperatura de 10°C o menor en agitación, y ajustándose la cantidad del compuesto sódico o potásico básico o de hidróxido amónico a añadir a dicha disolución acuosa ácida de manera que la disolución de la reacción resultante tras la neutralización muestre un valor de pH de 6,5 ~ 7,1; y una etapa de continuar durante la reacción de neutralización la agitación de la disolución acuosa que contiene Cefditoren pivoxil a una temperatura de 10°C o menor, para provocar simultáneamente la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a partir de la disolución acuosa; y una etapa de recoger mediante filtración o centrifugación el precipitado así depositado a partir de la mezcla de reacción de neutralización resultante; una etapa de lavar el precipitado recogido con una disolución acuosa de un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular hecho de la misma sustancia que la del primer aditivo soluble en agua
35 de elevado peso molecular mencionado y que contiene dicho aditivo disuelto en dicha disolución a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), mientras que al menos una porción de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular usado aquí en la disolución acuosa de lavado se deja transferir durante la operación de lavado desde la disolución acuosa de lavado del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a las superficies de las partículas de dicho precipitado; y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en las partículas formadas cada una de la mezcla homogénea de la sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente en una proporción de 0,5% ~ 5% basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil.

45 En la práctica del procedimiento del tercer aspecto de esta invención, el ácido presente en la disolución acuosa del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido a usar para la disolución de la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil puede ser preferentemente ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético o ácido sulfúrico. Particularmente, se prefiere ácido clorhídrico. La concentración del ácido en dicha disolución acuosa puede estar en un intervalo de 0,1 N ~ 12 N, siendo particularmente preferido un intervalo de 0,5 N ~ 2,0 N.

50 La etapa de disolver la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil en la disolución acuosa ácida que contiene dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y ácido se puede llevar a cabo preferentemente a una temperatura de 10°C o menor. La disolución de la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil se puede efectuar preferentemente tomando un período de tiempo de 10 ~ 60 minutos para ello. Adoptando estas condiciones de
55 operación, es necesario hacer que la sustancia de Cefditoren pivoxil se disuelva completamente en la disolución acuosa del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido.

A continuación, se efectúa la etapa de neutralización de la disolución acuosa resultante del Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido, con una base inorgánica. La disolución acuosa de una
60 base inorgánica usada para esta etapa de neutralización puede ser preferentemente una disolución acuosa de hidróxido amónico, a saber, amoníaco acuoso, o una disolución acuosa de hidróxido sódico, disolución acuosa de hidróxido potásico, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio o disolución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio. Se prefiere particularmente amoníaco acuoso. La concentración de una base inorgánica en la disolución acuosa de la base inorgánica puede estar en un intervalo de 0,1 N ~ 14 N, pero se prefiere particularmente la
65 concentración de base en un intervalo de 0,5 N ~ 2,0 N. Se puede usar una disolución acuosa de una base

inorgánica en combinación con una disolución acuosa de otra base inorgánica. La adición de la disolución acuosa de una base inorgánica se lleva a cabo preferentemente de forma lenta, mientras se mantiene la mezcla de la reacción de neutralización a una temperatura de 0°C ~ 10°C. La adición se puede efectuar preferentemente gota a gota. El tiempo que se tarda para la reacción de neutralización puede ser 5 minutos ~ 24 horas, y preferentemente 5 minutos ~ 10 horas. Durante la reacción de neutralización, se prefiere que la cantidad de la base inorgánica añadida esté controlada de manera que la mezcla de reacción resultante muestre un valor de pH de 6,5 ~ 7,0 al finalizar la neutralización. Con el progreso de la reacción de neutralización, se permite que Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular coprecipiten simultáneamente a partir de la disolución acuosa, dando como resultado la deposición del precipitado sólido. Este precipitado está compuesto de una mezcla de Cefditoren pivoxil con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular.

Después de terminar la reacción de neutralización, el precipitado se recoge entonces de la mezcla de la reacción de neutralización resultante. La recogida del precipitado se puede efectuar mediante filtración, por ejemplo filtración a presión reducida, o mediante centrifugación, de manera convencional.

A continuación, el precipitado así recogido se somete a la etapa de lavado a una temperatura de 10°C o menor con una disolución acuosa que contiene tal aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, que es el mismo compuesto que el aditivo de elevado peso molecular justo coprecipitado e incluido así en dicho precipitado, y cuyo aditivo de elevado peso molecular está presente a una concentración de 0,5% ~ 10% (% en peso) en dicha disolución acuosa. Mediante esta operación de lavado, se pueden eliminar las sales que se han unido al precipitado, y se deja que al menos una porción del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular presente en la disolución acuosa de lavado se transfiera a la superficie de las partículas del precipitado desde la disolución acuosa de lavado del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular durante la operación de lavado. Si se usase agua normal para la etapa de lavado del precipitado, se podría eliminar por lavado una porción del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que se ha incluido y está contenido en el precipitado. En tal caso posible, las partículas del polvo que se podrían obtener después de secar el precipitado así lavado con el agua normal serían indeseables como el producto diana deseado, debido a que el contenido del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular en las partículas debería ser inadecuadamente menor que el deseable. Tal producto indeseable es inapropiado por cuanto el componente de Cefditoren pivoxil contenido en él puede mostrar cierta tendencia a cristalizar.

El precipitado que ha recibido la etapa de lavado como antes se seca entonces de manera convencional. La etapa de secado se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de 30°C o menor, a presión reducida. De este modo, como el producto final seco, se puede producir una composición pulverulenta que consiste esencialmente en partículas sólidas que están formadas cada una de una mezcla homogénea de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular según se mezcla en la proporción de 0,5% ~ 5% (% en peso) de dicho aditivo, basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil.

Preferentemente, el procedimiento del tercer aspecto de esta invención se puede efectuar mediante un procedimiento tal que comprende una etapa de disolver la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene tal aditivo soluble en agua de elevado peso molecular como se escoge de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, disuelto a una concentración de 0,05% a 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa contiene también ácido clorhídrico o ácido fosfórico a una concentración de 0,5 N ~ 2,0 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelto en dicha disolución acuosa ácida está en un intervalo de 10 veces a 100 veces basado en el peso completo de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella; una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida así preparada, que contiene Cefditoren pivoxil, añadiéndole lentamente una disolución acuosa 1 N ~ 2 N de hidróxido sódico o/y una disolución acuosa 1 N ~ 2 N de hidrogenocarbonato de sodio, o añadiéndole lentamente una disolución acuosa 1 N ~ 2 N de hidróxido de amonio, manteniendo dicha disolución acuosa ácida a una temperatura de 5°C o menor en agitación, hasta que dicha disolución acuosa ácida se neutraliza hasta un valor de pH de 6,5 ~ 7,0; una etapa de continuación, durante la reacción de neutralización, de la agitación de la mezcla de la reacción de neutralización resultante, a una temperatura de 5°C o menor, para provocar la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular simultáneamente a partir de dicha disolución acuosa; y una etapa de recogida del precipitado así depositado a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante; una etapa de lavado del precipitado recogido con una disolución acuosa de un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular hecho de la misma sustancia que la del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado y que contiene dicho aditivo disuelto en dicha disolución a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso); y una etapa de secado después del precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en las partículas formadas cada una de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente presente en una proporción de 1% ~ 3% basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil.

Para un procedimiento para la preparación de la composición pulverulenta del segundo aspecto de esta invención, se proporciona, según un cuarto aspecto de esta invención, un procedimiento para la preparación de una composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en partículas que comprenden cada una mezclas de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con aditivo o aditivos solubles en agua de elevado peso molecular, y cuyas partículas tienen una textura interna uniforme en cada partícula, caracterizado porque el procedimiento comprende una etapa de disolver una sustancia ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene un primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular hecho de un derivado de celulosa solubilizado en agua como se escoge de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térreo de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido alginico con polipropilenglicol, disuelto a una concentración de 0,05% ~ 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa ácida contiene también ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico a una concentración de 0,1 N ~ 12 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelto en dicha disolución acuosa ácida está en un intervalo de 10 veces a 130 veces basado en el peso completo de dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella; una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida así preparada, añadiéndole lentamente una disolución o disoluciones acuosas de hidróxido sódico o de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o carbonato de sodio o de potasio, de forma individual o en combinación, o añadiéndole lentamente una disolución acuosa de hidróxido de amonio, manteniendo dicha disolución acuosa ácida a una temperatura de 10°C o menor en agitación, y ajustándose la cantidad del compuesto básico de sodio o de potasio, o el hidróxido de amonio, a añadir a dicha disolución acuosa ácida de manera que la disolución de la reacción después de la neutralización muestre un valor de pH de 6,5 ~ 7,1; una etapa de continuación, durante la reacción de neutralización, de la agitación de la disolución acuosa que contiene Cefditoren pivoxil a una temperatura de 10°C o menor, para provocar la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular simultáneamente a partir de la disolución acuosa; una etapa de recoger por filtración o centrifugación el precipitado así depositado a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante; una etapa de lavar el precipitado recogido con tal disolución acuosa que contiene un segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular hecho de una sustancia diferente del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente contenido en dicha disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, y cuya disolución acuosa contiene dicho segundo aditivo de elevado peso molecular disuelto en ella a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), mientras que se deja que al menos una porción de dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular usado aquí en la disolución acuosa de lavado, durante la operación de lavado, se transfiera desde la disolución acuosa de lavado del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a las superficies de las partículas del precipitado; y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente de tales partículas que contienen cada una Cefditoren pivoxil, y cuya porción central o porción nuclear de cada partícula está formada sólo de una mezcla homogénea de la sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular presente en una proporción de 0,5% ~ 5%, basado en el peso de dicha sustancia de Cefditoren pivoxil, y cuya capa de la superficie de cada partícula está formada de una mezcla homogénea de la sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y también con dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular.

El procedimiento del cuarto aspecto de esta invención se puede llevar a cabo de la misma manera que el procedimiento del tercer aspecto de esta invención.

El procedimiento del cuarto aspecto de esta invención se efectúa preferentemente mediante un procedimiento tal que comprende una etapa de disolver la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular tal como el escogido de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, disuelto a una concentración de 0,05% ~ 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa ácida contiene también ácido clorhídrico o ácido fosfórico a una concentración de 0,5 N ~ 2,0 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelto en la disolución acuosa ácida está en un intervalo de 10 veces a 100 veces basado en el peso completo de dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella; una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida así preparada que contiene Cefditoren pivoxil, añadiéndole lentamente una disolución acuosa 1 N ~ 2 N de hidróxido sódico o/y una disolución acuosa 1 N ~ 2 N de hidrogenocarbonato de sodio, o añadiéndole lentamente una disolución acuosa 1 N ~ 2 N de hidróxido sódico, manteniendo la disolución acuosa ácida a una temperatura de 5°C o menor en agitación, hasta que la disolución acuosa ácida se neutraliza hasta un valor de pH de 6,5 ~ 7,0; una etapa de continuación de la agitación de la mezcla de la reacción de neutralización a una temperatura de 5°C o menor durante la reacción de neutralización, para provocar la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular simultáneamente a partir de la disolución acuosa; una etapa de recoger el precipitado depositado a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante; una etapa de lavar

el precipitado recogido con tal disolución acuosa que contiene, como segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular hecho de una sustancia diferente del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente, tal como un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular escogido de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, y cuya disolución acuosa contiene dicho segundo aditivo de elevado peso molecular disuelto en ella a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), mientras que se deja que al menos una porción del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular usado aquí en la disolución acuosa de lavado, durante la operación de lavado, se transfiera desde dicha disolución acuosa del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a las superficies de las partículas del precipitado; y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en tales partículas cuya porción central o porción nuclear de cada partícula está formada sólo de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y cuya capa de la superficie de cada partícula está formada de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y también con dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de un difractograma de rayos X de polvo obtenido midiendo en un difractómetro de rayos X de polvo la composición pulverulenta que consiste esencialmente en partículas como se forman a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa, y que se produjo en el Ejemplo 6 de esta invención dado aquí más abajo.

La Figura 2a muestra un espectro de absorción de infrarrojos (como se mide mediante el método de KBr peletizado) del componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas que están formadas esencialmente de la mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa, y que se produjeron en el Ejemplo 6 de esta invención dado aquí más abajo.

La Figura 2b muestra un espectro de absorción de infrarrojos (como se mide mediante el método de KBr peletizado) de la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (que es la sustancia cristalina ortorrómbica como se obtiene en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional PCT nº WO 98/12200 Abierta al Público). Las flechas dadas en estos diagramas de los espectros de absorción de infrarrojos indican los picos de absorción al número de ondas de 1750 cm^{-1} .

Mejor modo de poner en práctica la invención

Ahora, esta invención se ilustra de forma concreta con referencia a sus Ejemplos típicos, pero no está limitada a estos Ejemplos. La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil usada en el Ejemplo 1 ~ 14 dado en lo sucesivo es la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil (p.f. 215°C , una pureza de alrededor de 97%) obtenida en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional PCT Abierta al Público nº WO 98/12200.

Los siguientes Ejemplos 1 ~ 3 ilustran la preparación de la composición pulverulenta de color amarillo según el primer aspecto de esta invención, y los Ejemplos 4 ~ 14 ilustran la preparación de la composición pulverulenta de color amarillo según el segundo aspecto de esta invención.

Ejemplo 1

La sustancia cristalina (20 g) de éster pivaloioximetílico del ácido 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-3-cepem-4-carboxílico, a saber, Cefditoren pivoxil, se disolvió en una disolución acuosa ácida (140 ml) que contiene hidroxipropilcelulosa (200 mg) disuelta en ella, y ácido clorhídrico a una concentración de 1 N de HCl, tardando 11 minutos para la disolución de Cefditoren pivoxil en aquella. Durante esta operación de disolución, la disolución acuosa se mantuvo a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,6) en la que Cefditoren pivoxil se había disuelto completamente. Esta disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil se neutralizó entonces (hasta un pH de 7,0) mediante una adición lenta gota a gota de un amoniaco acuoso 1 N (alrededor de 138 ml) a ella durante un período de tiempo de 60 minutos a una temperatura de 5°C o menor. Se produjo la deposición de precipitado. La mezcla de la reacción de neutralización resultante, que contiene el precipitado según se depositó, se agitó entonces toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

El precipitado depositado se recogió mediante filtración de dicha mezcla de reacción, y entonces se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (60 ml). El precipitado así lavado se secó a presión reducida. De este modo, se produjeron 19,6 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales estaban formadas cada una de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilcelulosa. Cuando se realizó la observación, bajo un microscopio electrónico (aumento: $\times 10000$), en la superficie de las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante, se demostró que la superficie de estas partículas finas tuvo una fase o textura simple y uniforme.

El contenido de hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en dicho polvo de color amarillo resultante se calculó, a partir de un análisis por medio de una cromatografía de gases, que era 1% (en peso) en base al componente de Cefditoren pivoxil. Además, analizando dichas partículas finas en el difractor de rayos X de polvo mencionado anteriormente, se encontró que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción en el patrón del difractograma de rayos X resultante, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil presente en estas partículas finas estaba en forma de la sustancia amorfa.

Ejemplo 2

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (50 mg) como se disuelve allí y HCl 1 N, a una temperatura de 5°C o menor, y tardando un tiempo de 10 minutos para la disolución de Cefditoren pivoxil. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 1,32) en la que Cefditoren pivoxil se había disuelto completamente. La disolución acuosa resultante que contiene Cefditoren pivoxil se neutralizó entonces (hasta un pH de 6,9) mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 33 ml) a aquella durante el período de tiempo de 30 minutos a una temperatura de 5°C o menor. Se produjo la deposición de precipitado. La mezcla de la reacción de neutralización resultante se agitó entonces toda la noche a una temperatura de 5°C o menor. El precipitado depositado se recogió mediante filtración, y entonces se lavó bien con una disolución acuosa (15 ml) de 0,5% (en peso) de hidroxipropilmetilcelulosa. El precipitado así lavado se secó a presión reducida. De este modo, se produjeron 4,9 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales cada una están formadas de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa.

El contenido de hidroxipropilmetilcelulosa contenido en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante se calculó que era 1% (en peso) en base al componente de Cefditoren pivoxil. Además, analizando dichas partículas finas en el difractor de rayos X de polvo mencionado anteriormente, se encontró que el componente de Cefditoren pivoxil presente en estas partículas finas estaba en forma de la sustancia amorfa.

Ejemplo 3

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene polivinilpirrolidona (50 mg) como se disuelve allí y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor, y tardando 10 minutos para la disolución de Cefditoren pivoxil. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,4) en la que Cefditoren pivoxil disolvió completamente. Esta disolución acuosa se neutralizó entonces mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml) a aquella durante 30 minutos a una temperatura de 5°C o menor. Durante la reacción de neutralización, se depositó un precipitado. La mezcla de la reacción de neutralización resultante (pH: 6,8), que contiene el precipitado como se formó, se agitó a una temperatura de 5°C o menor toda la noche. El precipitado depositado se recogió mediante filtración, y entonces se lavó bien con una disolución acuosa (15 ml) de 0,5% (en peso) de polivinilpirrolidona. El precipitado así lavado se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 4,9 g de un polvo de color amarillo que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales cada una estaban formadas de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con polivinilpirrolidona.

El contenido de polivinilpirrolidona contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante se calculó que era 1% (en peso) en base al componente de Cefditoren pivoxil. Analizando las mencionadas partículas finas en el difractor de rayos X de polvo mencionado anteriormente, se encontró que el componente de Cefditoren pivoxil que existe en estas partículas finas estaba en forma de la sustancia amorfa.

Ejemplo 4

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (10 g) se disolvió en una disolución acuosa ácida (100 ml) que contiene alrededor de 1 g de hidroxipropilmetilcelulosa como se disuelve en ella (a una concentración de 1%) y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 10°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida en la que Cefditoren pivoxil estaba completamente disuelto. Esta disolución acuosa ácida obtenida se neutralizó entonces mediante una adición lenta gota a gota de una disolución acuosa 1 N de hidróxido sódico (100 ml) a aquella, mientras que la temperatura se mantenía a 5°C o menor. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente precipitado a partir de la disolución acuosa. La mezcla de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

Entonces, la mezcla de la reacción de la neutralización se filtró, y el precipitado así recogido se colocó en un aparato de filtración que se hizo funcionar a presión reducida. Al aparato de filtración, se añadió una disolución acuosa de 1% de hidroxipropilcelulosa, seguido de un lavado posterior del precipitado a presión positiva. El precipitado así mantenido se secó a presión reducida, y de este modo se obtuvieron 9,6 g de un polvo de color amarillo que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales estaban formadas cada una de una mezcla que comprende Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

Las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante se examinaron mediante un analizador de difracción de rayos X de polvo (Geigerflex 2027, obtenido por Rigaku Denki K.K.), para obtener un diagrama de la difracción de rayos X de polvo de dichas partículas finas. El resultado de un análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no se observó ningún pico en el ángulo de difracción en el diagrama, y que el componente de Cefditoren pivoxil presente en las partículas finas estaba en forma de la sustancia amorfa.

Se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa más hidroxipropilcelulosa contenidas en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 2% (en peso) en base al componente de Cefditoren pivoxil.

Además, la disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa que se había usado para la operación de lavado del precipitado según se recogió a partir de la mezcla de la reacción de neutralización mencionada en lo anterior se recuperó entonces completamente tras la operación de lavado. Entonces se realizó una medida de la cantidad residual total de la hidroxipropilcelulosa que queda en la disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa que se había usado en la operación de lavado y después se recuperó como antes. Se observó que la cantidad residual total así medida de la hidroxipropilcelulosa presente en la disolución acuosa así recuperada tras la etapa de lavado fue significativamente menor que la cantidad total inicial de hidroxipropilcelulosa que estaba inicialmente contenida en la disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa como se cargó justamente en la etapa de lavado. Basándose en este hecho observado, se dedujo que, durante la operación de lavado del precipitado, una cantidad del componente de hidroxipropilcelulosa presente como el soluto en la disolución acuosa de lavado se había transferido al precipitado, al menos a la superficie del precipitado, desde la disolución acuosa de lavado de hidroxipropilcelulosa empleada justamente en dicha etapa de lavado.

Además, cuando se llevó a cabo un examen, bajo un microscopio electrónico (aumento x 10000), con respecto a varias de las partículas finas según se recogieron del polvo de color amarillo resultante anterior, se demostró que la superficie de estas partículas finas tuvo una textura o tejido simple y uniforme, y además se demostró que, en la superficie de las partículas finas, no se observó sustancialmente ninguna presencia de granos separados independientemente de Cefditoren pivoxil, o ninguna presencia de granos separados independientemente de hidroxipropilmetilcelulosa o de hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 5

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (50 g) se disolvió en una disolución acuosa ácida (350 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (500 mg) como se disuelve en aquella, y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C, y tardando un período de 45 minutos para la disolución de Cefditoren pivoxil. La disolución acuosa resultante se filtró a través de un filtro de membrana Millipore (1 µm), para eliminar las materias sólidas insolubles de la disolución. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa completamente disuelta en ella, así como ácido clorhídrico.

La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó entonces hasta un pH de 3,3 mediante una adición lenta gota a gota de una disolución acuosa 1 N de hidróxido sodico (315 ml), y después hasta un pH de 7,0 mediante una adición lenta de una disolución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato de sodio (43,5 ml), mientras que la temperatura de la disolución de la reacción resultante se mantuvo a 5°C o menor. El período de tiempo total tomado para la adición gota a gota de las disoluciones acuosas de las bases inorgánicas fue 1,5 horas hasta la terminación.

Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se formó se agitó entonces toda la noche a una temperatura de 5°C o menor, y después la disolución de la reacción se ajustó nuevamente a su pH de 7,0 mediante una adición gota a gota de una disolución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato de sodio.

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí como antes se filtró para recuperar el precipitado a partir de aquella. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (150 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 48,5 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales estaban sustancialmente formadas cada una de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

Se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa más hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1,1% (en peso) en base al componente de Cefditoren pivoxil.

Las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante se colocaron en un analizador de difracción de rayos X de polvo, para un examen de las mismas. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X así obtenido indicó que no se observó ningún pico en el ángulo de difracción en el diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

Además, cuando se llevó a cabo un examen bajo un microscopio electrónico con respecto a varias de las partículas finas así obtenidas, se demostró que la superficie de las partículas tuvo una textura uniforme simple, y que no se observó sustancialmente la presencia de ningún grado separado independientemente en la superficie de las partículas finas.

Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, mientras que la capa de la superficie de dichas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo comparativo 1

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5 sustancialmente de la misma manera como en el Ejemplo 5, excepto que se omitió completamente el uso tanto de la hidroxipropilmetilcelulosa como de la hidroxipropilcelulosa. En otras palabras, la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió en agua (50 ml) que contiene HCl 1 N, tardando 23 minutos para la disolución de Cefditoren pivoxil, mientras que la temperatura de la disolución se mantuvo a 5°C o menor. Tras terminar la disolución de Cefditoren pivoxil en el agua ácida, se añadió lentamente gota a gota una disolución acuosa 1 N de hidróxido sódico (40 ml) a la disolución acuosa ácida resultante de Cefditoren pivoxil, para neutralizar esta última disolución hasta un pH de 2,1. Después, se añadió gota a gota una disolución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) a la disolución acuosa de Cefditoren pivoxil, para neutralizar adicionalmente la disolución. Durante la etapa de neutralización, la disolución de la reacción se mantuvo a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo total tomado para la terminación de la adición de estas disoluciones acuosas de las bases inorgánicas fue 27 minutos.

La mezcla de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se forma (pH 6,2) se agitó durante 1,5 horas a una temperatura de 5°C o menor, y entonces se neutralizó adicionalmente hasta un pH de 7,0 mediante una adición gota a gota de una disolución acuosa 1 N de hidrogenocarbonato de sodio.

Durante esta última etapa de reacción de neutralización, se depositó precipitado de Cefditoren pivoxil a partir de la disolución acuosa. La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí se agitó a una temperatura de 5°C o menor toda la noche.

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí que contiene el precipitado se filtró para recuperar el precipitado depositado. El precipitado así recogido se lavó bien con agua (25 ml) según se enfrió hasta 5°C. El precipitado así lavado se secó para producir un polvo fino (4,4 g), que se formó de una sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil. Las partículas finas presentes en dicho polvo fino se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo, para indicar que apareció un pico en el ángulo de difracción en el patrón del difractograma de rayos X resultante. De este modo, se dedujo que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en el polvo fino obtenido aquí estaba presente en forma de una sustancia cristalina.

Ejemplo 6

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (50 g) se disolvió durante 45 minutos en una disolución acuosa ácida (350 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (500 mg) como se disuelve en aquella, y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. La disolución acuosa resultante que contiene Cefditoren pivoxil se filtró a través de un filtro de membrana Millipore (1 µm), para eliminar las materias sólidas insolubles de aquella. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida en la que se disolvieron completamente Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido clorhídrico.

La disolución acuosa ácida obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 7,0 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N, a saber, una disolución acuosa de hidróxido amónico 1 N (331 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo total tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 1,5 horas. Durante esta reacción de neutralización, se depositó lentamente precipitado. La mezcla de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se forma se agitó entonces toda la noche a una temperatura de 5°C o menor. Después, el pH de la mezcla de reacción se ajustó nuevamente hasta un pH de 7,0 mediante una adición gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N.

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí como antes se filtró para recuperar el precipitado de ella. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (150 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 48,8 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales estaban formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

Las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante se analizaron mediante una cromatografía de líquidos de altas prestaciones, para detectar que las partículas finas tuvieron un contenido de 96% (en peso) del componente de Cefditoren pivoxil, basado en el peso de las partículas finas. Además, se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa más hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas fue 1,3% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

Las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo (Geigerflex 2027, obtenido de Rigaku Denki K.K.), para obtener un diagrama de la difracción de rayos X de polvo de dichas partículas finas. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X reveló que no se observó ningún pico en el ángulo de difracción en el diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa. Además, se realizó el examen bajo un microscopio electrónico con respecto a varias de las partículas finas, demostrándose que la superficie de las partículas tuvo una textura simple y uniforme y que además cualesquiera granos separados independientemente están sustancialmente ausentes en la superficie de las partículas finas.

Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, mientras que la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

En la Figura 1 de los dibujos anejos, se muestra un difractograma de la difracción de rayos X de polvo, que se dio midiendo las partículas finas del polvo de color amarillo como se produce en este Ejemplo en el analizador de difracción de rayos X de polvo (Geigerflex 2027, obtenido de Rigaku Denki K.K.).

También se midió un espectro de absorción de infrarrojos (medido por el método de KBr peletizado) de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil presente en las partículas finas justo mencionadas anteriormente colocando dichas partículas finas en un espectrómetro de infrarrojos.

El diagrama del espectro de absorción de infrarrojos así obtenido se muestra en la Figura 2a de los dibujos anejos. Se midió similarmente un espectro de absorción de infrarrojos para la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil usada en este Ejemplo como material de partida, y el diagrama medido del mismo también se muestra en la Figura 2b de los dibujos anejos.

Ejemplo comparativo 2

El procedimiento del Ejemplo 6 se repitió sustancialmente de la misma manera como en el Ejemplo 6, excepto que se omitió el uso tanto de hidroxipropilmetilcelulosa como de hidroxipropilcelulosa.

A saber, se disolvió Cefditoren pivoxil en forma de una sustancia cristalina (20 g) durante 3 horas en un volumen de agua (190 ml) que contiene HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. Después de terminar la disolución de Cefditoren pivoxil en el agua acidificada, la disolución acuosa resultante se filtró a través de una membrana de filtro Millipore (1,0 µm). La disolución acuosa ácida resultante que contiene Cefditoren pivoxil se neutralizó entonces hasta un pH de 6,03 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (192 ml), mientras que la disolución ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. La mezcla de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se forma (pH 6,03) se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor, y después se añadió nuevamente gota a gota amoníaco acuoso 1 N para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta pH 5,8. Durante esta etapa de la reacción de neutralización, se depositó precipitado de Cefditoren pivoxil a partir de la disolución acuosa. La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí se agitó a una temperatura de 5°C o menor toda la noche.

La mezcla de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado se filtró para recuperar el precipitado depositado. El precipitado recogido se lavó bien con agua fría a 5°C (60 ml). El precipitado así lavado se secó para dar un polvo fino (19,4 g) que estaba formada de una sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil. El polvo fino resultante obtenido aquí se examinó mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo, para indicar que aparecía un pico en el ángulo de difracción en el patrón del difractograma de rayos X así obtenido. De este modo, se confirmó que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas resultantes estaba presente en forma de sustancia cristalina.

Ejemplo 7

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 16 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (50 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,8) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido clorhídrico.

La disolución acuosa ácida resultante se neutralizó hasta un pH de 6,7 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantuvo a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo que se tardó para terminar la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 33 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La mezcla de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado según se formó se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí se filtró para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de un 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (75 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 4,8 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas las cuales estaban formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

Se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1,1% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

Las partículas finas obtenidas aquí se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no se observó ningún pico en el ángulo de difracción, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa. Además, se realizó un examen bajo un microscopio electrónico con respecto a varias de las partículas finas para mostrar que la superficie de las partículas finas tuvo una fase o textura simple y uniforme.

Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, mientras que la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 8

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 10 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (100 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,7) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido clorhídrico.

La disolución acuosa ácida obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 7,0 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 30 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización así obtenida que contiene el precipitado se agitó a una temperatura de 5°C o menor toda la noche.

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida como antes se filtró para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (15 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 5 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

Se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa más hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 2,0% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

Las partículas finas obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, pero la capa de la

superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 9

5 La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 10 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (40 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,4) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido clorhídrico.

10 La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 6,9 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 30 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se formó se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

15 La mezcla de la reacción de neutralización obtenida como antes se filtró entonces para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (15 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 5 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 Se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa más hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1,1% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

25 Las partículas finas así obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

30 Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, pero la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

40 Ejemplo 10

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 10 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilcelulosa (50 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,7) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, hidroxipropilcelulosa y ácido clorhídrico.

45 La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 6,7 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 36 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se formó se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

50 La mezcla de la reacción de neutralización obtenida como antes se filtró entonces para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilmetilcelulosa (15 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 5 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilcelulosa.

55 Se calculó que el contenido total de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

60 Las partículas finas así obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún

pico en el ángulo de difracción en dicho diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

5 Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilcelulosa, pero la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

10 **Ejemplo 11**

15 La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 10 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilcelulosa (50 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,3) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, hidroxipropilcelulosa y ácido clorhídrico.

20 La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 6,9 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34,5 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 43 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se formó se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

25 La mezcla de la reacción de neutralización obtenida como antes se filtró entonces para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de metilcelulosa (15 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 4,9 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilcelulosa.

30 Se calculó que el contenido total de hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

35 Las partículas finas así obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción en dicho diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

40 Se considera que las partículas finas contenidas en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilcelulosa, pero la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

45 **Ejemplo 12**

50 La sustancia cristalina (5 g) se disolvió a lo largo de 10 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (50 mg) como se disuelve en ella y HCl 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 1,1) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido clorhídrico.

55 La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 7,0 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 50 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se formó se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

60 La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí como antes se filtró para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (15 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 4,9 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa.

65

Se calculó que el contenido total de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1,1% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

5 Las partículas finas así obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción en dicho diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

10 Se considera que las partículas finas contenidas en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, pero la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

15

Ejemplo 13

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 16 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene metilcelulosa (50 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,4) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, metilcelulosa y ácido clorhídrico.

20

La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó hasta un pH de 6,7 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 40 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se formó se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

25

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida aquí como antes se filtró para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilcelulosa (15 ml). El precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 4,9 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil y metilcelulosa.

35

Se calculó que el contenido total de metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 2% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

40 Las partículas finas así obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción en el diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

45 Se considera que las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil y metilcelulosa, pero la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

50

Ejemplo 14

La sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (5 g) se disolvió a lo largo de 10 minutos en una disolución acuosa ácida (35 ml) que contiene metilcelulosa (50 mg) como se disuelve en ella y HCl a una concentración de 1 N, a una temperatura de 5°C o menor. De este modo, se preparó una disolución acuosa ácida (pH 0,3) en la que estaban completamente disueltos Cefditoren pivoxil, metilcelulosa y ácido clorhídrico.

55

La disolución acuosa ácida resultante obtenida aquí se neutralizó entonces hasta un pH de 6,7 mediante una adición lenta gota a gota de un amoníaco acuoso 1 N (alrededor de 34,5 ml), mientras que la disolución acuosa ácida se mantenía a una temperatura de 5°C o menor. El tiempo tomado para la terminación de la adición gota a gota del amoníaco acuoso fue 23 minutos. Durante la reacción de neutralización, se depositó lentamente un precipitado. La disolución de la reacción de neutralización resultante que contiene el precipitado como se produjo se agitó toda la noche a una temperatura de 5°C o menor.

60

La mezcla de la reacción de neutralización obtenida como antes se filtró para recoger el precipitado. El precipitado resultante se lavó bien con una disolución acuosa de 0,5% (en peso) de hidroxipropilmetilcelulosa (15 ml). El

65

precipitado así lavado se secó entonces a presión reducida. De este modo se obtuvieron 4,9 g de un polvo de color amarillo (la composición de esta invención) que consiste esencialmente en numerosas partículas finas que están formadas cada una sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil y metilcelulosa.

5 Se calculó que el contenido total de metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa contenida en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo resultante fue 1,1% (en peso) basado en el peso del componente de Cefditoren pivoxil.

10 Las partículas finas así obtenidas se colocaron en y se examinaron mediante el analizador de difracción de rayos X de polvo. El resultado del análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción en el diagrama, y por lo tanto que el componente de Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas estaba presente en forma de la sustancia amorfa.

15 Se considera que las partículas finas contenidas en el polvo de color amarillo como se obtiene en este Ejemplo tienen una estructura tal que la porción central o porción nuclear de estas partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil y metilcelulosa, pero la capa de la superficie de las partículas finas está formada de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 **Ejemplo de ensayo 1**

Se tomó como muestra un gramo del polvo de color amarillo (la composición de esta invención), que se obtuvo en el Ejemplo 6 anterior, y que consistió esencialmente en las partículas como se formaron sustancialmente de una mezcla homogénea que comprende la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil e hidroxipropilmetilcelulosa, y en las que la capa de la superficie de dichas partículas contenía adicionalmente hidroxipropilcelulosa. La muestra así tomada se colocó en 250 ml de un agua ácida (pH 1,2) que contiene alrededor de 1N de HCl a 37°C, y se agitó a 37°C durante 2 horas. La disolución acuosa resultante se hizo pasar a través de una membrana de filtro millipore (1 µm), para eliminar de ella el sólido insoluble. La disolución acuosa transparente obtenida aquí, que contenía Cefditoren pivoxil y los derivados de celulosa solubles en agua mencionados anteriormente como se explica allí, se midió entonces con respecto a la concentración del Cefditoren pivoxil. Mediante este ensayo de medida, se encontró que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil contenida en dicho polvo de color amarillo tiene una solubilidad de al menos 4 mg/ml en dicha agua ácida a 37°C.

35 Por otro lado, se llevó a cabo un ensayo similar al dado en lo anterior para medir la solubilidad de la sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil (la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil como se obtiene en el Ejemplo 1 de la Publicación de Solicitud Internacional PCT Abierta al Público n° WO 98/12200), que se usó como el material de partida. Se encontró que esta sustancia cristalina de Cefditoren pivoxil tiene una solubilidad de solamente alrededor de 0,4 mg/ml en el agua ácida mencionada anteriormente a 37°C.

40 **Ejemplo de ensayo 2**

Se colocaron cinco gramos de la composición pulverulenta de color amarillo como se obtiene en el Ejemplo 6 anterior en un recipiente cerrado herméticamente, y después se almacenó en él a 40°C en una atmósfera de aire seco durante 4 meses. Después del almacenamiento, la composición pulverulenta de color amarillo se extrajo del recipiente y se midió para determinar la difracción de rayos X en el mismo analizador de difracción de rayos X de polvo que el usado en el Ejemplo 6. Un análisis del patrón del difractograma de rayos X resultante indicó que no apareció ningún pico en el ángulo de difracción en el diagrama. De este modo, se encontró que el Cefditoren pivoxil contenido en las partículas finas presentes en el polvo de color amarillo mencionado anteriormente, incluso tras su almacenamiento a 40°C durante 4 meses, podría permanecer en forma de la sustancia amorfa, y por lo tanto tener una estabilidad cristalográfica.

Aplicabilidad industrial

55 La composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en las partículas como se forman a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, por ejemplo un derivado de celulosa solubilizado en agua, se proporciona ahora según esta invención, y dicha composición es oralmente administrable y es útil como tal agente antibacteriano oralmente administrable que tiene un amplio espectro antibacteriano. El componente de Cefditoren pivoxil contenido en esta composición tiene una elevada solubilidad en un agua acidificada con HCl que tiene un valor de pH de alrededor de 60 1,2, y por tanto la composición de esta invención puede mostrar una elevada eficacia terapéutica cuando se administra oralmente.

REIVINDICACIONES

1. Composición administrable por vía oral, de color amarillo, en forma de un polvo de color amarillo que consiste esencialmente en partículas sólidas que están formadas cada una por una mezcla homogénea de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y que cada una tiene una textura interna uniforme dentro de cada partícula y no presentan granos independientes y separados de dicho Cefditoren pivoxil o de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular en la superficie de cada partícula bajo un microscopio polarizante de 400 aumentos o bajo un microscopio electrónico, en la que dichas partículas sólidas están formadas cada una por la mezcla homogénea de (i) dicha sustancia amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con (ii) el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que es un derivado de celulosa farmacéuticamente aceptable, solubilizado en agua, seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térreo de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido alginico de propilenglicol, en la que el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular (ii) contenido en las partículas sólidas mencionadas anteriormente está presente en dichas partículas en una proporción de 0,5% ~ 5% en peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil, en la que dichas partículas se funden a una temperatura de 120°C o mayor, pero no muestran ningún punto de fusión definido, en la que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas no muestra ningún pico del ángulo de difracción en un difractograma de rayos X de polvo de dichas partículas, pero muestra en su espectro de absorción de infrarrojos (medido según el método de bromuro de potasio peletizado) un pico de absorción sustancialmente más amplio a un número de ondas de 1750 cm^{-1} , en comparación con el pico de absorción bien definido mostrado por la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil a un número de ondas de 1750 cm^{-1} en el espectro de absorción de infrarrojos, y en la que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas es soluble en agua acidificada que contiene ácido clorhídrico (pH 1,2) a una solubilidad de al menos 4 mg/ml de Cefditoren pivoxil a 37°C y tiene una estabilidad cristalográfica, de manera que dicha sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil no cristaliza cuando se almacena a 40°C durante 4 meses en un recipiente cerrado herméticamente en condiciones secas.

2. Composición según la reivindicación 1, que consiste esencialmente en partículas formadas cada una por una mezcla homogénea de la sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa o polivinilpirrolidona mezclada como el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que está presente en una cantidad de 1% ~ 3% basado en el peso del Cefditoren pivoxil.

3. Composición administrable por vía oral, de color amarillo, en forma de un polvo de color amarillo que consiste esencialmente en partículas sólidas que están formadas cada una por una mezcla homogénea de una sustancia cristalográficamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y que tienen cada una una textura interna uniforme dentro de cada partícula y no contienen sustancialmente granos independientemente separados de dicho Cefditoren pivoxil, ni granos independientemente separados de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular en la textura o tejido de la superficie de dichas partículas observadas bajo un microscopio polarizante de 400 aumentos o bajo un microscopio electrónico, y que tienen cada una la porción central o porción nuclear de cada partícula que subyace a la capa de la superficie de dicha partícula, y en las que dicha porción central o nuclear de cada partícula está formada sólo a partir de una mezcla homogénea de (i) la sustancia amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil, con (ii) un primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular tal como se expone en la reivindicación 1, pero en las que la capa de la superficie de dichas partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de (i) la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con (ii) el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y también con (iii) dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular que está adicionalmente incorporado, que está realizado a partir de una sustancia diferente del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente presente solo en la porción central o porción nuclear de dichas partículas subyacentes a dicha capa de la superficie de la partícula, y en la que dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, en la que tanto el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular (ii) y el segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular (iii) están presentes en una proporción total de los mismos de 0,5% ~ 5% en peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil contenida en dichas partículas, en la que dichas partículas se funden a una temperatura de 120°C o más, pero no muestran ningún punto de fusión definido, en la que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas no muestra ningún pico del ángulo de difracción en el difractograma de rayos X de polvo de dichas partículas, pero muestra en su espectro de absorción de infrarrojos (medido según el método de bromuro de potasio peletizado) un pico de absorción sustancialmente más amplio a un número de ondas de 1750 cm^{-1} , en comparación con el pico de absorción bien definido mostrado por la sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil a un número de ondas de 1750 cm^{-1} en el espectro de absorción de infrarrojos, y en la que la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil (i) contenida en dichas partículas es soluble en un agua acidificada que contiene ácido clorhídrico (pH 1,2) a una solubilidad de al menos 4 mg/ml de Cefditoren pivoxil a 37°C y tiene una estabilidad cristalográfica, de manera que dicha sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil no cristaliza cuando se almacena a 40°C durante 4 meses en un recipiente cerrado herméticamente en condiciones secas.

4. Composición según la reivindicación 3, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas respectivas que subyace a la capa de la superficie de las partículas respectivas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilmetilcelulosa y también con hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa.
5. Composición según la reivindicación 3, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas respectivas que subyace a la capa de la superficie de las partículas respectivas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilcelulosa, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con hidroxipropilcelulosa y también con hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa.
6. Composición según la reivindicación 3, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas respectivas que subyace a la capa de la superficie de las partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con metilcelulosa, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con metilcelulosa y también con hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.
7. Composición según la reivindicación 3, en la que la porción central o porción nuclear de las partículas respectivas que subyace a la capa de la superficie de las partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con polivinilpirrolidona, pero la capa de la superficie de dichas partículas está formada a partir de una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con polivinilpirrolidona y también con hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa.
8. Procedimiento para la preparación de un composición pulverulenta de color amarillo según la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento comprende una etapa de disolver una sustancia cristalina ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular realizado a partir de un derivado de celulosa solubilizado en agua seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térreo de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido algínico de polipropilenglicol disuelto a una concentración de 0,05% a 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa ácida contiene también ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico a una concentración de 0,1 N ~ 12 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelta en dicha disolución acuosa ácida está en el intervalo de 10 veces a 130 veces basado en el peso completo de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepare una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella, una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida preparada de este modo añadiéndole lentamente una disolución o disoluciones acuosas de hidróxido de sodio o de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o carbonato de sodio o de potasio, de forma individual o en combinación, o una disolución acuosa de hidróxido amónico, manteniendo dicha disolución acuosa ácida a una temperatura de 10°C o menor en agitación, y ajustándose la cantidad del compuesto sódico o potásico básico o de hidróxido amónico que se va a añadir a dicha disolución acuosa ácida, de manera que la disolución de la reacción resultante tras la neutralización muestre un valor de pH de 6,5 ~ 7,1, una etapa de continuar durante la reacción de neutralización la agitación de la disolución acuosa que contiene Cefditoren pivoxil a una temperatura de 10°C o menor, para provocar simultáneamente la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a partir de la disolución acuosa, una etapa de recoger mediante filtración o centrifugación el precipitado depositado de este modo a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante, una etapa de lavar el precipitado recogido con una disolución acuosa de un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular realizado a partir de la misma sustancia que la del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado en primer lugar y que contiene dicho aditivo disuelto en dicha disolución a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), mientras que se permite que al menos una porción de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular usado aquí en la disolución acuosa de lavado se transfiera durante la operación de lavado desde la disolución acuosa de lavado del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a las superficies de las partículas de dicho precipitado, y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en las partículas formadas cada una por la mezcla homogénea de la sustancia cristalógicamente estable, amorfa y soluble en agua de Cefditoren pivoxil con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente en una proporción de 0,5% ~ 5% basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de disolver la sustancia ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona disuelto a una concentración de 0,05% a 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa ácida contiene también ácido clorhídrico o ácido fosfórico a una concentración de 0,5 N ~ 2,0 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelta en dicha disolución acuosa ácida está en el intervalo de 10 veces a 100

5 veces basado en el peso completo de dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella, una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida preparada de este modo que contiene Cefditoren pivoxil, añadiéndole
10 lentamente una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N ~ 2 N o/y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1 N ~ 2 N, o añadiéndole lentamente una disolución acuosa de hidróxido amónico 1 N ~ 2 N, manteniendo dicha disolución acuosa ácida a una temperatura de 5°C o menor en agitación, hasta que dicha disolución acuosa ácida se neutralice hasta un valor de pH de 6,5 ~ 7,0, una etapa de continuar durante la reacción de neutralización la agitación de la mezcla de la reacción de neutralización resultante, a una temperatura de 5°C o menor, para provocar la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular simultáneamente a partir de dicha disolución acuosa, una etapa de recoger el precipitado depositado de este modo a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante, una etapa de lavar el precipitado recogido con una disolución acuosa de un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular realizado a partir de la misma sustancia que la del aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado en primer lugar y que contiene dicho aditivo disuelto en dicha disolución a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en las partículas formadas cada una por una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente presente en una proporción de 1% ~ 3% basado en el peso de la sustancia de Cefditoren pivoxil.

20 10. Procedimiento para la preparación de una composición pulverulenta de color amarillo según la reivindicación 3, caracterizado porque el procedimiento comprende una etapa de disolver una sustancia ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene un primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular realizado a partir de un derivado de celulosa solubilizado en agua seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y una sal de metal alcalino o sal de metal alcalino-térreo de carboximetilcelulosa farmacéuticamente aceptables, o plurano, carragenina, polivinilpirrolidona o un éster de ácido alginico de polipropilenglicol, disuelto a una concentración de 0,05% ~ 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa ácida contiene también ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico a una concentración de 0,1 N ~ 12 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelta en dicha disolución acuosa ácida está en un intervalo de 10 veces a 130 veces basado en el peso completo de dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella, una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida preparada de este modo, añadiéndole lentamente una disolución o disoluciones acuosas de hidróxido de sodio o de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o carbonato de sodio o de potasio, de forma individual o en combinación, o añadiéndole lentamente una disolución acuosa de hidróxido de amonio, manteniendo dicha disolución acuosa ácida a una temperatura de 10°C o menor en agitación, y ajustándose la cantidad del compuesto básico de sodio o de potasio, o el hidróxido de amonio que se va a añadir a dicha disolución acuosa ácida, de manera que la disolución de la reacción después de la neutralización muestre un valor de pH de 6,5 ~ 7,1, una etapa de continuar durante la reacción de neutralización la agitación de la disolución acuosa que contiene Cefditoren pivoxil a una temperatura de 10°C o menor, para provocar la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y el primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular simultáneamente a partir de la disolución acuosa, una etapa de recoger por filtración o centrifugación el precipitado depositado de este modo a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante, una etapa de lavar el precipitado recogido con dicha disolución acuosa que contiene un segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular realizado a partir de una sustancia diferente del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente contenido en dicha disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, en el que dicho segundo aditivo se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, y cuya disolución acuosa contiene dicho segundo aditivo de elevado peso molecular disuelto en ella a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), mientras se permite que al menos una porción de dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular usado aquí en la disolución acuosa de lavado se transfiera, durante la operación de lavado, desde la disolución acuosa de lavado del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a las superficies de las partículas del precipitado, y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir dicha composición pulverulenta de color amarillo.

55 11. Procedimiento según la reivindicación 10, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de disolver la sustancia ortorrómbica de Cefditoren pivoxil en una disolución acuosa ácida que contiene un aditivo soluble en agua de elevado peso molecular seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona disuelto a una concentración de 0,05% a 1% (base peso/peso), y cuya disolución acuosa ácida contiene también ácido clorhídrico o ácido fosfórico a una concentración de 0,5 N ~ 2,0 N del ácido, de manera que la cantidad de Cefditoren pivoxil disuelta en la disolución acuosa ácida está en el intervalo de 10 veces a 100 veces basado en el peso completo de dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular contenido en dicha disolución acuosa ácida, y de manera que se prepara una disolución acuosa ácida que contiene Cefditoren pivoxil, el aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y el ácido disuelto en ella, una etapa de neutralizar subsiguientemente la disolución acuosa ácida preparada de este modo que contiene Cefditoren pivoxil, añadiéndole
60
65

5 lentamente una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N ~ 2 N o/y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1 N ~ 2 N o añadiéndole lentamente una disolución acuosa de hidróxido amónico 1 N ~ 2 N, manteniendo la disolución acuosa ácida a una temperatura de 5°C o menor en agitación, hasta que la disolución acuosa acídica se neutralice hasta un valor de pH de 6,5 ~ 7,0, una etapa de continuar durante la reacción de neutralización la agitación de la mezcla de la reacción de neutralización a una temperatura de 5°C o menor durante la reacción de neutralización, para provocar la coprecipitación de Cefditoren pivoxil y dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular simultáneamente a partir de la disolución acuosa, una etapa de recoger el precipitado depositado de este modo a partir de la mezcla de la reacción de neutralización resultante, una etapa de lavar el precipitado recogido con dicha disolución acuosa que contiene, como el segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular realizado a partir de una sustancia diferente del primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular mencionado anteriormente, dicho aditivo soluble en agua de elevado peso molecular seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona, y cuya disolución acuosa contiene dicho segundo aditivo de elevado peso molecular disuelto en ella a una concentración de 0,5% ~ 10% (base peso/peso), mientras se permite que al menos una porción del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular usado aquí en la disolución acuosa de lavado se transfiera, durante la operación de lavado, desde dicha disolución acuosa del segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular a las superficies de las partículas del precipitado, y una etapa de secar después el precipitado lavado, para producir la composición pulverulenta de color amarillo que consiste esencialmente en dichas partículas, de las cuales la porción central o porción nuclear de cada partícula está formada sólo por una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular, y de las cuales la capa de la superficie de cada partícula está formada por una mezcla homogénea de la sustancia amorfa de Cefditoren pivoxil con dicho primer aditivo soluble en agua de elevado peso molecular y también con dicho segundo aditivo soluble en agua de elevado peso molecular.

25

FIG. 1

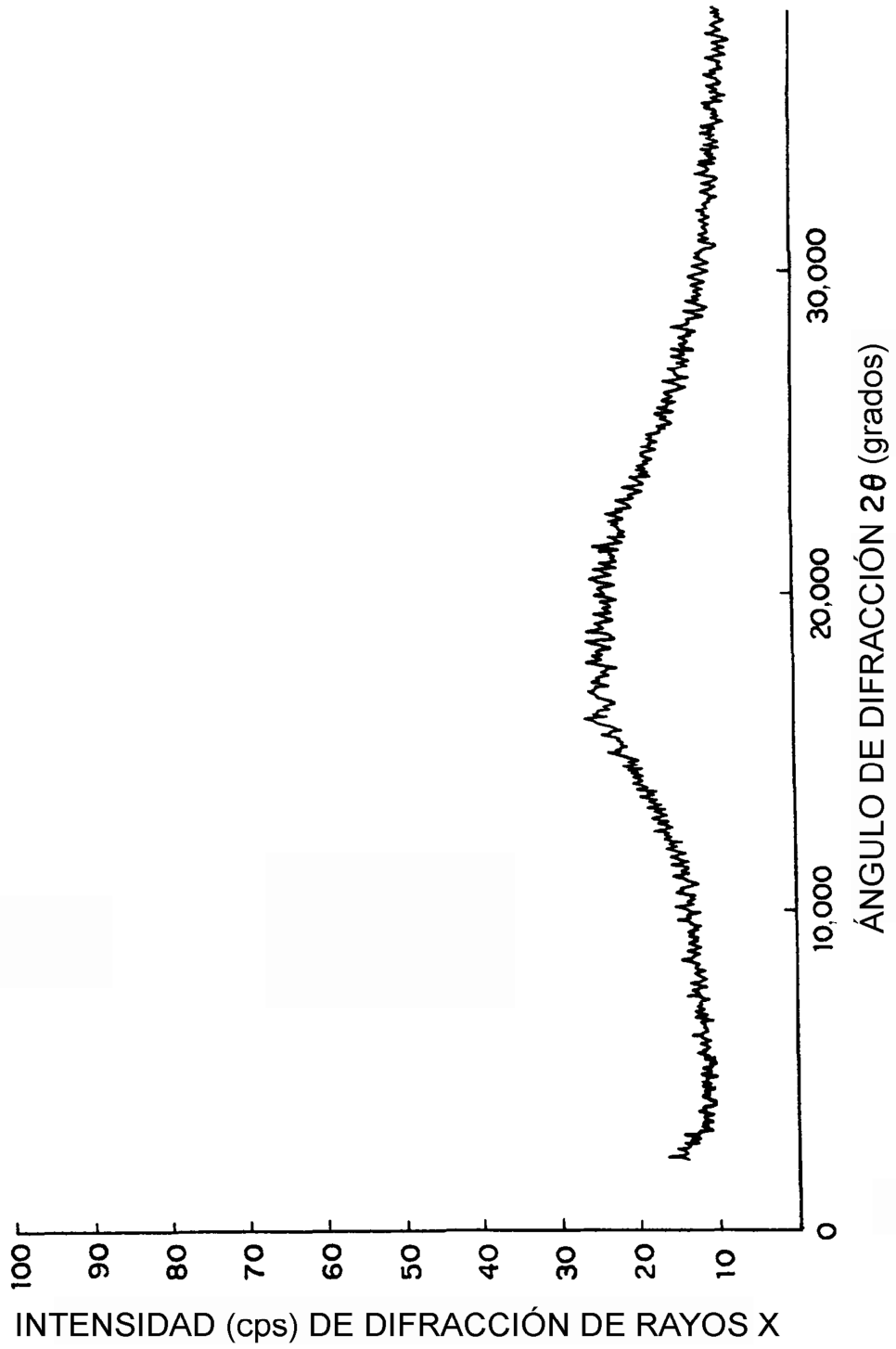


FIG. 2a

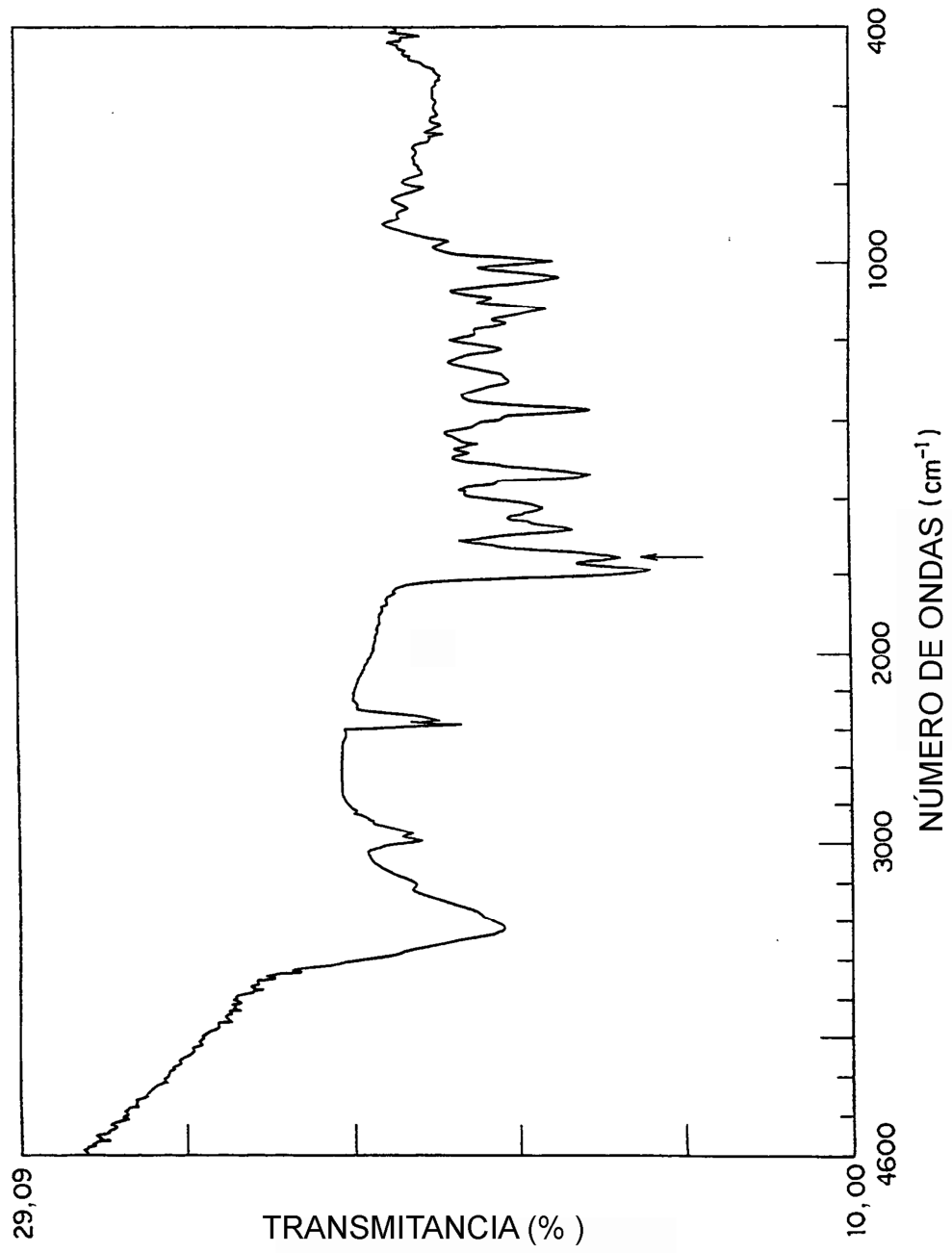


FIG. 2b

