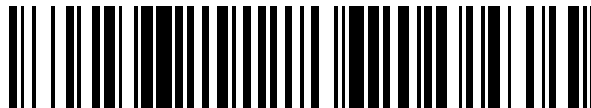


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 722**

51 Int. Cl.:

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2006** **E 06125456 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013** **EP 1795197**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un antibiótico**

30 Prioridad:

07.12.2005 US 295929

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2013

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

JENNEWEIN, HERWIG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 722 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 farmacéuticas que comprenden un antibiótico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a cefdinir. Más particularmente a formulaciones farmacéuticas que comprenden cefdinir en una forma polimórfica definida y a procedimientos para la preparación de las mismas. Además, la presente invención se refiere a procedimientos para mantener cefdinir en una forma polimórfica definida.

Antecedentes de la invención

10 El cefdinir, ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico, es una cefalosporina conocida por tener alta actividad antibiótica y se describe, por ejemplo, en el documento US 4.559.334. Se reivindica una forma cristalina de cefdinir, identificada como forma A, en el documento US 4.935.507. En resumen, se describe que el cefdinir cristalino puede obtenerse mediante cristalización a partir de disoluciones acidificadas a temperaturas ambientales (véase, por ejemplo, el ejemplo 2 en la columna 12). La forma A está comprendida en la forma de cefdinir disponible comercialmente, por ejemplo tal como se vende con la marca comercial Omnicel[®]. Se ha descrito la forma cristalina B de cefdinir, por ejemplo, en el documento US 2003/0204082 en el ejemplo 1 en la página 1.

Diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden interconvertirse, es decir en determinadas condiciones una forma cristalina con características favorables puede convertirse en otra forma cristalina con características posiblemente menos favorables. Por tanto, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas que comprenden cefdinir en ese estado polimórfico definido que muestra características favorables.

20 Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cefdinir, en las que más del 95% del cefdinir está presente de manera estable como forma cristalina B de cefdinir y en las que la humedad relativa de equilibrio de la composición es inferior al 65% cuando se mide a 25°C +1-1°C.

25 Adicionalmente, la presente invención proporciona un envase que comprende una composición farmacéutica de la invención y medios para mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición inferior al 65%.

La presente invención también proporciona procedimientos para preparar una composición farmacéutica de la invención.

Breve descripción del dibujo

30 La figura 1 muestra la isoterma de sorción de una muestra de prueba de forma cristalina B de cefdinir que se mide usando un aparato de sorción dinámica de vapor tal como el disponible comercialmente como tipo DVS 1 de Surface Measurement Systems Ltd., R.U.. Partiendo de una humedad relativa del 10%, el cambio en masa de la muestra de prueba se mide por etapas ajustando la humedad relativa ambiental dentro del aparato de medición a valores objetivo del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y el 90%, y pesando en cada etapa la masa de la muestra de prueba cuando dicho peso ha alcanzado un valor estable a una humedad relativa dada. Estos valores se expresan como cambio en la masa en % frente al peso seco de la muestra de prueba (ordenadas) y se representan gráficamente frente a la humedad relativa en % (abscisas). El peso seco de la muestra de prueba se determina a una humedad relativa del 0%.

Descripción detallada de la invención

40 La forma cristalina B de cefdinir tal como se define para el fin de la presente invención es una forma cristalina de cefdinir en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) obtenido con radiación K α de Cu comprende picos característicos en los ángulos de difracción 2 θ de 11,7 \pm 0,2, 16,2 \pm 0,3, 21,2 \pm 0,3, 22,3 \pm 0,1 y 24,4 \pm 0,1, preferiblemente también 26,4 \pm 0,2. La forma cristalina B puede tener un contenido en agua inferior al 8%. Puede obtenerse la forma cristalina B con un contenido en agua de desde el 6% hasta el 7% según los ejemplos 2, 3 y 4 del documento US 2005/0245738. Puede obtenerse la forma cristalina B con un contenido en agua de desde el 5,5% hasta el 7% según los ejemplos 2 y 3 del documento US 2005/0137182. Preferiblemente, se obtiene cefdinir siguiendo el ejemplo 1 del documento US 2003/0204082. Aparentemente, una forma que también es una forma B de cefdinir preferida también puede obtenerse siguiendo el ejemplo 1 del documento WO 2004/104010.

Se ha encontrado ahora que la forma cristalina B de cefdinir se transforma en una forma polimórfica diferente en la

que el cefdinir muestra una estabilidad reducida cuando los cristales de la forma B de cefdinir están expuestos a condiciones con humedad relativa superior al 65%. Habitualmente, minutos de exposición a alta humedad y segundos de exposición a agua, tal como dentro de una suspensión, son suficientes para esta transformación. Tales condiciones se encuentran, por ejemplo, durante la producción farmacéutica en países con un clima húmedo.

5 La transformación descrita anteriormente de forma cristalina B de cefdinir en una forma polimórfica diferente puede concluirse a partir de la figura 1 que muestra que la masa de una muestra de prueba de forma cristalina B de cefdinir cambia cuando se expone a valores crecientes de humedad relativa; en particular, un cambio drástico en el contenido en agua observado a una humedad relativa de aproximadamente el 60% al 70% parece reflejar dicha transformación de la forma cristalina B de cefdinir en una forma polimórfica diferente. El patrón de difracción de rayos X de polvo también cambió a una alta humedad relativa.

10 La presente invención se refiere, por tanto, a una composición farmacéutica que comprende cefdinir en la que más del 95% del cefdinir presente en dicha composición está presente de manera estable como forma cristalina B de cefdinir, más preferiblemente a composiciones farmacéuticas que comprenden cefdinir en las que el cefdinir presente en dicha composición no muestra picos de XRPD en los ángulos de difracción [2θ ($^\circ$)] de aproximadamente 14,7, 17,8 ó 10,6. En particular, la presente invención se refiere a tales composiciones farmacéuticas en las que la forma cristalina B de cefdinir es la única forma cristalina detectable de cefdinir.

15 “Presente de manera estable” tal como se define en el presente documento significa que incluso tras el almacenamiento de la composición farmacéutica durante 180 días, y preferiblemente incluso tras el almacenamiento durante dos años, la forma cristalina B de cefdinir comprendida inicialmente en la composición farmacéutica todavía está presente como forma cristalina B de cefdinir tras el almacenamiento durante el periodo indicado. Tales composiciones pueden producirse evitando las condiciones húmedas, tales como alta humedad relativa del aire, durante las etapas de formulación. Además, las condiciones húmedas identificadas anteriormente han de evitarse durante el almacenamiento con el fin de conservar la composición farmacéutica de la invención.

20 En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende la forma cristalina B de cefdinir como la única forma detectable de cefdinir. Los análisis del estado polimórfico de cefdinir en una composición farmacéutica pueden realizarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo mediante XRPD.

25 La composición farmacéutica de la invención muestra una humedad relativa de equilibrio inferior al 65% cuando se mide a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, preferiblemente de desde el 3% hasta el 60%, más preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%, preferiblemente desde el 15% hasta el 60%, en particular más preferiblemente de desde el 15% hasta el 30% o desde el 30% hasta el 60%, durante al menos 180 días, preferiblemente durante al menos dos años.

30 La humedad relativa de equilibrio de las composiciones farmacéuticas o de la forma cristalina B de cefdinir tal como se describen en el presente documento se mide determinando la humedad relativa en % en el aire por encima de una muestra de prueba, por ejemplo una composición farmacéutica de la invención, tras el establecimiento de un equilibrio de humedad en un sistema cerrado a una temperatura constante según el siguiente método: el equipo usado es la cámara de medición disponible comercialmente Rotronic AWVC que comprende un higrómetro del tipo BT-RS1. La muestra de prueba, por ejemplo una composición farmacéutica de la invención, se llena en una placa de toma de muestras que se coloca en la cámara de medición que se ha termostatizado hasta una temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$, posteriormente se cierra y se sella dicha cámara. Tras el establecimiento de un equilibrio de la humedad relativa cuyo estado se muestra normalmente por la desaparición de una indicación de tendencia, el valor de la humedad relativa en % se lee del higrómetro. La humedad relativa se define como la humedad relativa de equilibrio de las composiciones farmacéuticas tal como se mide tal como se describe en el presente documento. El llenado de la cámara ha de realizarse de tal manera que se proporcione un llenado completo de dicha cámara según las instrucciones de los fabricantes. En caso de que la muestra de prueba sea un polvo o gránulos para suspensión oral, o una suspensión líquida, dicha muestra se coloca directamente en la placa de toma de muestras mencionada anteriormente. En caso de que la muestra de prueba sea una cápsula, se abre el número apropiado de cápsulas y se llena su contenido en la placa de toma de muestras. En caso de que la muestra de prueba sea un comprimido, se tritura el número apropiado de comprimidos usando un mortero y se llenan en la placa de toma de muestras. En casos en los que se espera que la humedad de equilibrio sea inferior al 20%, la preparación descrita anteriormente de las muestras de prueba antes de la medición y la medición por sí misma tal como se describen en el presente documento han de realizarse en una cámara sellada con guantes que está equipada con un higrómetro en la que ha de establecerse una humedad relativa de aproximadamente el 5%, por ejemplo purgando con nitrógeno o aire seco. El método descrito anteriormente para la medición de la humedad relativa de equilibrio de las composiciones farmacéuticas de la invención también se denomina en el presente documento método ERH.

35 40 45 50 55 La composición farmacéutica de la presente invención se almacena preferiblemente en un entorno relativamente seco, y preferiblemente ha de garantizarse que el entorno de almacenamiento permanezca relativamente seco durante la vida útil de la composición farmacéutica.

5 Por tanto, la invención también se refiere a un envase que comprende una composición farmacéutica de la invención, envase que puede mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%, más preferiblemente a desde el 15% hasta el 60%, durante al menos 180 días, más preferiblemente durante al menos dos años. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de un envase sellado herméticamente, o equipando el envase con medios para mantener la composición relativamente seca.

10 Tales medio de secado pueden ser, por ejemplo, bolsas de desecante, por ejemplo como las disponibles comercialmente con el nombre comercial MINIPAX y que contienen 2 g de tamiz molecular de 4 ángstrom; o cartuchos de desecante, por ejemplo como los disponibles con el nombre comercial SORBIT y que contienen 1 g de gel de sílice; cápsulas de desecante, por ejemplo como las disponibles con el nombre comercial DRICAP y que contienen 0,9 g de gel de sílice o tapones de desecante que contienen 2 g de gel de sílice.

15 Los productos o productos intermedios obtenidos en las diversas etapas de los procedimientos descritos en el presente documento se almacenan preferiblemente a una humedad relativa ambiental inferior al 65%. Dichos productos pueden almacenarse, por tanto, en barriles o tambores de aluminio, en los denominados tambores Nirosta®, tales como los disponibles comercialmente como tambores Müller®. Dichos tambores pueden fabricarse herméticos a los gases, por ejemplo herméticos al aire aplicando medios sellantes, tales como anillos sellantes a la tapa de los mismos. Dichos productos pueden almacenarse también en envases fabricados de aluminio o material Nirosta® tal como se mencionó anteriormente, cuyos cierres o tapas están provistos de medios sellantes, tales como un anillo sellante.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan o se llenan preferiblemente en envases tal como se describe en el presente documento a una humedad relativa ambiental inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%. Posteriormente, dichos envases se cierran herméticamente tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, dichos envases se usan para el almacenamiento estable de las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo a temperatura ambiente, tal como a una temperatura de
25 aproximadamente 20°C a 30°C, por ejemplo a aproximadamente 25°C, durante un periodo prolongado, por ejemplo durante al menos 6 meses, preferiblemente al menos aproximadamente 24 meses, por ejemplo durante hasta al menos 24 meses, por ejemplo durante hasta al menos aproximadamente 30 meses, tal como durante hasta aproximadamente 60 meses.

30 Un envase preferido es una botella, por ejemplo una botella de vidrio o plástico, por ejemplo unas botellas de polietileno, tales como las conocidas como Securitainer, que tienen por ejemplo un cierre roscado, o es un envase tipo blíster, por ejemplo una tira o un envase tipo blíster de aluminio, por ejemplo un envase tipo blíster que consiste en 2 láminas o tiras de aluminio, o un envase tipo blíster que comprende una lámina Aclar® y una lámina de cubierta de aluminio, o puede ser cualquier otro envase adecuado. Más preferiblemente, dicho envase es un envase hermético a los gases, tal como un envase hermético al aire.

35 Envases preferidos son botellas de vidrio o plástico selladas con una membrana de aluminio, tiras o envases tipo blíster de alu-alu, o envases tipo blíster que comprenden una lámina Aclar® y una lámina de cubierta de aluminio. El envase según la invención se obtiene llenando las composiciones farmacéuticas de la invención en dicho envase en las condiciones descritas en el presente documento.

40 Por tanto, la presente invención también se refiere a un envase tal como se describió anteriormente, pudiendo el envase en combinación con los medios de secado mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición farmacéutica de la invención comprendida en el mismo inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%, durante al menos 6 meses, preferiblemente durante al menos dos años. En una realización preferida el envase encierra adicionalmente una atmósfera gaseosa con una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%. Equipar el envase con una atmósfera gaseosa seca, por ejemplo aire seco o gas nitrógeno
45 seco, puede realizarse tal como se conoce en la técnica.

Combinaciones preferidas de envase y medios de secado son botellas de polietileno (botellas de PE) selladas con lámina de aluminio que contienen cápsulas y/o cartuchos de desecante o botellas de vidrio con tapones de desecante.

50 Tal como se mencionó anteriormente, debe tenerse especial cuidado con respecto a la humedad ambiental relativa y con respecto a la humedad relativa de equilibrio de la composición durante la producción de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención, que comprende las etapas de

a) mezclar la forma cristalina B de cefdinir con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%;

b) granular opcionalmente la mezcla obtenida en la etapa a) a una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%; y

5 c) procesar adicionalmente la mezcla obtenida en la etapa a) o el granulado obtenido en la etapa b) a una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%, para obtener una composición farmacéutica de la invención. Se prefiere que la composición farmacéutica obtenida de la invención muestre una humedad relativa de equilibrio inferior al 65%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%, más preferiblemente de desde el 15% hasta el 30% o de desde el 30% hasta el 60%.

10 La mezcla obtenida a partir de la etapa a) o el granulado obtenido a partir de la etapa b) tal como se describieron anteriormente se procesa preferiblemente para dar una forma farmacéutica oral, como una cápsula o un comprimido, o gránulos para suspensión oral, o un polvo para suspensión oral.

15 En una realización preferida, la composición farmacéutica obtenida que tiene una humedad relativa de equilibrio inferior a aproximadamente el 65%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%, se llena en un envase que puede mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición farmacéutica inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%, durante al menos 6 meses, por ejemplo los envases mencionados anteriormente, que pueden comprender además opcionalmente medios de secado suficientes para mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición farmacéutica inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%.

20 Tal como se explicó anteriormente, las condiciones de almacenamiento apropiadas para las composiciones farmacéuticas de la invención son importantes para mantener las composiciones en la forma deseada. Por tanto, la presente invención se refiere además al uso de un envase que puede mantener una atmósfera gaseosa a una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%, durante al menos 6 meses para el almacenamiento de una composición farmacéutica de la invención. Además, la presente invención da a conocer el uso de una atmósfera gaseosa que tiene una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente a desde el 10% hasta el 60%, para estabilizar la forma cristalina B de cefdinir.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en cargas, edulcorantes, agentes tamponantes, deslizantes, agentes de flujo, agentes aromatizantes, lubricantes, conservantes, tensioactivos, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes y espesantes. También pueden usarse otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender una combinación de 2 o más excipientes también dentro de uno de los miembros del grupo mencionado anteriormente. Preferiblemente, las cargas son también edulcorantes.

35 Cargas preferidas son sacarosa, manitol y celulosa. Edulcorantes preferidos son sacarosa y aspartamo. Agentes tamponantes preferidos son ácido cítrico y citrato de sodio. Un deslizante o agente de flujo preferido es sílice coloidal, por ejemplo Aerosil®. Aromas preferidos son a fresa y a frambuesa. Un lubricante y/o agente humectante preferido es estearato de magnesio. Un conservante preferido es benzoato de sodio. Un tensioactivo preferido es laurilsulfato de sodio. Disgregantes preferidos son polivinilpirrolidonas reticuladas, por ejemplo crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, por ejemplo, croscarmelosa sódica y croscarmelosa cálcica. Espesantes preferidos son goma xantana y goma guar. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidones y almidones modificados, por ejemplo, almidón pregelatinizado, celulosas, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y polivinilpirrolidona, por ejemplo, povidona.

40 Dos composiciones farmacéuticas particularmente preferidas de la invención se describen en la sección de ejemplos y se prepararon y almacenaron a una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%.

45 Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender un recubrimiento que comprende como agente formador de película tal como por ejemplo celulosa y derivados de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona o agentes formadores de película entéricos tales como ftalatos de celulosa, poli(met)acrilatos y poli(acetato-ftalato de vinilo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención son preferiblemente formas para administración oral, y pueden estar en forma de un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, gránulos para suspensión oral, un polvo para suspensión oral, un comprimido dispersable o en forma de una suspensión líquida.

50 Después que se hayan llenado las composiciones farmacéuticas de la invención en los envases mencionados en el presente documento, dichos envases preferiblemente se cierran herméticamente, por ejemplo se sellan de manera estanca o herméticamente, por ejemplo de modo que se evite que cualquier atmósfera gaseosa difunda a través de las paredes y/o el cierre de dichos envases. Se conocen métodos de cierre y/o sellado hermético de dichos envases, tales como sellado de botellas de vidrio o plástico aplicando una membrana de aluminio a la abertura de botella de

dicha botella mediante sellado por inducción y aplicando un cierre, por ejemplo un cierre roscado, o tal como sellado de tiras o envases tipo blíster de alu-alu, de envases tipo blíster que comprenden una lámina Aclar® y una lámina de cubierta de aluminio mediante termosellado según, por ejemplo de manera análoga a métodos conocidos.

5 Dentro de dicho envase preferiblemente sellado herméticamente que comprende una atmósfera gaseosa, preferiblemente aire, que tiene una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%, se mantiene estable durante al menos 6 meses, preferiblemente al menos 24 meses. De ese modo, la forma cristalina B de cefdinir comprendida en las composiciones farmacéuticas de la invención se estabiliza en su forma tal como se define en el presente documento a lo largo de un periodo de al menos 6 meses, preferiblemente durante al menos 24 meses, tal como durante aproximadamente 36 meses.

10 Por tanto, la presente invención también proporciona el uso de un envase que puede mantener una atmósfera gaseosa a una humedad relativa inferior al 65%, preferiblemente de desde el 10% hasta el 60%, durante al menos 6 meses para el almacenamiento de una composición farmacéutica de la invención.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina B de cefdinir que puede obtenerse mediante los procedimientos descritos en el presente documento preferiblemente en las condiciones descritas en el presente documento con respecto al material de partida, la humedad relativa y el procesamiento adicional. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden envasarse y/o almacenarse en las condiciones y durante el periodo de tiempo descritos en el presente documento.

20 La temperatura aplicada durante los procedimientos descritos en el presente documento es preferiblemente temperatura ambiente, por ejemplo es una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, tal como aproximadamente 25°C.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden normalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de forma cristalina B de cefdinir. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender, por ejemplo, dosis unitarias de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg de cefdinir, preferiblemente de desde 100 mg hasta 1000 mg de cefdinir.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse como medicamento, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por gérmenes que son sensibles a cefdinir. Dichas enfermedades son, por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias altas y bajas e infecciones de la piel y los tejidos blandos.

30 En otro aspecto de la invención, pueden usarse composiciones farmacéuticas de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades infecciosas mencionadas en el presente documento.

También se proporciona un método de tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por gérmenes sensibles a cefdinir administrando las composiciones farmacéuticas de la invención a un mamífero, por ejemplo un paciente humano, que lo necesita.

35 La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos en modo alguno para la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de una suspensión seca que comprende la forma cristalina B de cefdinir

Componente	Cantidad por dosis unitaria*
Cefdinir monohidratado	261,5 mg (correspondiente a 250 mg de cefdinir)
Sacarosa	2671 mg
Goma xantana	4 mg
Goma guar	8 mg
Ácido cítrico	3 mg

(continuación)

Componente	Cantidad por dosis unitaria*
Citrato de sodio	3 mg
Aerosil®	10 mg
Estearato de magnesio	15 mg
Benzoato de sodio	5 mg
Aroma a fresa	20 mg

* dosis unitaria por 5 ml de suspensión ya preparada, es decir suspensión seca más agua añadida en una cantidad tal como para obtener 5 ml de suspensión

- 5 Se mezcla cefdinir B con la mitad de la cantidad indicada de la sacarosa y del estearato de magnesio, y con la cantidad completa de la goma xantana, la goma guar y el benzoato de sodio. Se procesa posteriormente la mezcla obtenida mediante granulación en seco usando un compactador. Se rompen y se muelen las costras compactadas resultantes. Se añaden las cantidades indicadas de ácido cítrico, citrato de trisodio, Aerosil® y aroma a fresa y la parte restante de la sacarosa y el estearato de magnesio al granulado resultante y se mezclan meticulosamente. Se
- 10 llena entonces la mezcla resultante en botellas de vidrio en una cantidad correspondiente al número deseado de dosis unitarias. Posteriormente se cierran herméticamente las botellas llenadas aplicando una membrana de aluminio sobre la abertura de botella mediante sellado por inducción y aplicando un cierre roscado. El procedimiento global tiene lugar a aproximadamente el 45% de humedad relativa del aire.

Ejemplo 2

Preparación de cápsulas que comprenden la forma cristalina B de cefdinir

Componente	Cantidad por cápsula
Cefdinir monohidratado	313,8 mg (correspondiente a 300 mg de cefdinir)
Estearato de magnesio	5 mg
Aerosil®	1 mg
Myrj® 52	2 mg
Croscarmelosa cálcica	58 mg

- 15 Se mezcla la forma B de cefdinir con la cantidad completa de Aerosil®, croscarmelosa cálcica y Myrj® 52 (estearato de polioxietileno-40) y con una primera parte de estearato de magnesio. Se compacta posteriormente la mezcla resultante en un compactador, se rompen y se muelen las costras compactadas obtenidas. Se mezcla posteriormente el granulado resultante con la parte restante del estearato de magnesio, y se llena la mezcla obtenida en cápsulas de gelatina dura que tienen el tamaño apropiado. Se llenan posteriormente las cápsulas en
- 20 botellas de polietileno (PE) y se añaden cartuchos de desecante SORBIT. Entonces se cierran herméticamente dichas botellas de PE aplicando una membrana de aluminio sobre la abertura de botella mediante sellado por inducción y aplicando el cierre roscado. El procedimiento global tiene lugar a aproximadamente el 45% de humedad relativa del aire.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende cefdinir, en la que más del 95% del cefdinir está presente de manera estable como forma cristalina B de cefdinir, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo de dicha forma cristalina B de cefdinir obtenido con radiación $K\alpha$ de Cu comprende picos característicos en los ángulos de difracción 2θ de $11,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,3$, $21,2 \pm 0,3$, $22,3 \pm 0,1$ y $24,4 \pm 0,1$, y en la que la humedad relativa de equilibrio de la composición es inferior al 65% cuando se mide a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la humedad relativa de equilibrio de la composición es de desde el 10% hasta el 60%.
- 10 3. Envase que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 1, y medios para mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición inferior al 65%.
4. Envase según la reivindicación 3, en el que el envase en combinación con los medios para mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición inferior al 65% puede mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición inferior al 65% durante al menos 6 meses.
- 15 5. Envase según la reivindicación 3, en el que el envase encierra además una atmósfera gaseosa con una humedad relativa inferior al 65%.
6. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende las etapas de
 - a) mezclar la forma cristalina B de cefdinir, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo de dicha forma cristalina B de cefdinir obtenido con radiación $K\alpha$ de Cu comprende picos característicos en los ángulos de difracción 2θ de $11,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,3$, $21,2 \pm 0,3$, $22,3 \pm 0,1$ y $24,4 \pm 0,1$, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a una humedad relativa inferior al 65%;
 - b) granular opcionalmente la mezcla obtenida en la etapa a) a una humedad relativa inferior al 65%; y
 - c) procesar adicionalmente la mezcla obtenida en la etapa a) o el granulado obtenido en la etapa b) a una humedad relativa inferior al 65% para obtener una composición farmacéutica según la reivindicación 1.
- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la mezcla o el granulado se procesa para dar una forma farmacéutica oral.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la forma farmacéutica oral es una cápsula o un comprimido.
- 30 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende la etapa adicional de llenar la composición farmacéutica obtenida que tiene una humedad relativa de equilibrio inferior al 65% cuando se mide a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ en un envase que puede mantener la humedad relativa de equilibrio de la composición farmacéutica inferior al 65% cuando se mide a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ durante al menos 6 meses.
10. Uso de un envase que puede mantener una atmósfera gaseosa a una humedad relativa inferior al 65% durante al menos 6 meses para el almacenamiento de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

Figura 1:
Isotherma de sorción

