

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 598**

51 Int. Cl.:

B01J 2/22 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2005 E 05756680 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1786548**

54 Título: **Gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama**

30 Prioridad:

30.06.2004 EP 04076894

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

17.03.2015

73 Titular/es:

**DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS
NETHERLANDS B.V. (100.0%)
Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft , NL**

72 Inventor/es:

**RIJKERS, MARINUS, PETRUS, WILHELMUS,
MARIA;
DUCHATEAU, ALEXANDER, LUCIA,
LEONARDUS;
MOMMERS, JOHANNES, HELENA, MICHAEL y
BOESTEN, JOZEF, MARIA, MATHIAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 531 598 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

Gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama

La presente invención se refiere a gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, a un procedimiento para la preparación de los mismos y al uso de un aparato para preparar los gránulos que comprenden el antibiótico de β -lactama.

La preparación de un antibiótico de β -lactama implica, típicamente, obtener el antibiótico de β -lactama en forma de un polvo cristalino, p. ej., cristalizando el antibiótico de β -lactama en una disolución, y secando los cristales resultantes en el polvo. Cuando se desean propiedades físicas mejoradas, p. ej., densidad aparente o fluidez, el polvo puede ser comprimido, p. ej., por compactación por rodillos para formar gránulos que comprenden polvo comprimido. La compactación por rodillos de un antibiótico de β -lactama se describe, p. ej., en el documento WO-A-9911261.

Se encontró que el procedimiento conocido para la preparación de gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama en forma comprimida resulta en un producto que tiene un olor desagradable. Es un objeto de la invención proporcionar gránulos que no huelan o que tengan un olor que sea al menos intenso.

Este objeto se consigue al proporcionar un procedimiento para preparar gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. El procedimiento se describe en detalle más adelante.

Los gránulos se pueden obtener mediante el procedimiento de la invención, en donde $C_{H_2S(72h)} < 50$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, en donde $C_{H_2S(72h)}$ es el volumen de gas H_2S por encima de dichos gránulos por kg de dicho antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 72 horas a presión atmosférica (1 bar).

Preferiblemente, los gránulos, que comprenden un antibiótico de β -lactama de acuerdo con la invención, tienen un $C_{H_2S(72h)} < 40$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente un $C_{H_2S(72h)} < 30$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente un $C_{H_2S(72h)} < 25$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente un $C_{H_2S(72h)} < 20$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 72 horas a presión atmosférica (1 bar). En una realización, los gránulos, que comprenden un antibiótico de β -lactama de acuerdo con la invención, tienen un $C_{H_2S(72h)} < 1$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama.

Tal como se utiliza en esta memoria, $C_{H_2S(72h)}$ se determina bajo las siguientes condiciones: una muestra de entre 3,5 y 4,5 gramos de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado (volumen de 20 ml) a una temperatura de 22°C durante 72 horas a la presión atmosférica (1 bar). Después de dichas 72 horas, se toma una muestra de aire del recipiente y se analiza mediante cromatografía de gases para determinar la fracción de volumen de H_2S en dicha muestra de aire. Dicha fracción de volumen de gas H_2S se multiplica por el volumen en fase gas encima de la muestra (es decir, volumen del recipiente, es decir, 20 ml, menos el volumen de la muestra), resultando en el volumen de gas H_2S en el recipiente. El valor calculado de dicho volumen de gas H_2S en el recipiente se divide por el peso de la muestra, resultando en $C_{H_2S(72h)}$.

La divulgación también proporciona gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, que se pueden obtener mediante el procedimiento de la invención, en donde $C_{H_2S(3h)} < 10$ μ l de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, en donde $C_{H_2S(3h)}$ es el volumen de gas H_2S por encima de dichos gránulos por kg de dicho antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 3 horas a presión atmosférica (1 bar).

En este último aspecto de la divulgación, $C_{H_2S(3h)}$ se determina bajo las siguientes condiciones: una muestra de entre 3,5 y 4,5 gramos de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado (volumen de 20 ml) a una temperatura de 22°C durante 3 horas a la presión atmosférica (1 bar). Después de dichas 3 horas, se toma una muestra de aire del recipiente y se analiza mediante cromatografía de gases para determinar la fracción de volumen de H_2S en dicha muestra de aire. Dicha fracción de volumen de gas H_2S se multiplica por el volumen en fase gas encima de la muestra (es decir, volumen del recipiente, es decir, 20 ml, menos el volumen de la muestra), resultando en el volumen de gas H_2S en el recipiente. El valor calculado de dicho volumen de gas H_2S en el recipiente se divide por el peso de la muestra, resultando en $C_{H_2S(3h)}$.

5 En un aspecto preferido, la divulgación también proporciona gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, que se pueden obtener mediante el procedimiento de la invención, en donde $C_{H_2S(3h)} < 9 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 8 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 7 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 6 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 5 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 3 horas a presión atmosférica (1 bar). En una realización, los gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama de acuerdo con la invención tienen una $C_{H_2S(3h)} > 1 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama.

10 Los gránulos, obtenidos mediante un procedimiento de acuerdo con la invención, pueden comprender agentes auxiliares o pueden estar libres de agentes auxiliares. Los gránulos de acuerdo con la invención pueden comprender antibiótico de β -lactama comprimido, por ejemplo antibiótico de β -lactama comprimido mediante compactación por rodillos. Los gránulos de acuerdo con la invención se obtienen preferiblemente mediante compactación por rodillos.
15 Los gránulos de acuerdo con la invención tienen una densidad aparente de entre 0,4 y 1,0 g/ml, por ejemplo entre 0,45 y 0,8 g/ml. Tal como se utiliza en esta memoria, la densidad aparente se determina preferiblemente utilizando el método I de USP 24 (página 1913). Preferiblemente, la densidad aparente se determina utilizando el método de la Farmacopea Europea 5.0, sección 2.9.15.

20 Como agentes auxiliares se pueden utilizar, por ejemplo, cargas, aglutinantes secos, desintegrantes, agentes humectantes, aglutinantes húmedos, lubricantes, agentes de flujo y similares. Ejemplos de agentes auxiliares son lactosa, almidones, bentonita, carbonato cálcico, manitol, celulosa microcristalina, polisorbato, lauril-sulfato de sodio, carboximetilcelulosa de Na, alginato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco. Preferiblemente, los gránulos de acuerdo con la invención están exentos de agentes auxiliares.

La invención también proporciona un procedimiento para preparar gránulos de acuerdo con la invención.

25 La invención proporciona un procedimiento para preparar gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a un compactador de rodillos para formar productos comprimidos, reducir en tamaño, p. ej. moler los productos comprimidos para producir gránulos, en donde la temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta al compactador de rodillos es inferior a 20°C, y en donde $C_{H_2S(72h)} < 50 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 40 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 30 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 25 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 20 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 72 horas a presión atmosférica (1 bar).
30

35 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a un compactador de rodillos para formar productos comprimidos, reducir en tamaño, p. ej. moler los productos comprimidos para producir gránulos, en donde la temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta al compactador de rodillos es inferior a 20°C, y en donde $C_{H_2S(3h)} < 10 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 9 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 8 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 7 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 6 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 5 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 3 horas a presión atmosférica (1 bar).
40

45 Sorprendentemente se encontró que mediante el enfriamiento del antibiótico a una temperatura por debajo de 20°C antes de alimentar al compactador de rodillos disminuye $C_{H_2S(72h)}$ y $C_{H_2S(3h)}$.

50 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a un compactador de rodillos para formar productos comprimidos, reducir en tamaño, p. ej., moler los productos comprimidos para producir gránulos, en donde dicho antibiótico de β -lactama se enfría antes de dicha alimentación.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar gránulos que comprenden un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, alimentar dicho antibiótico de β -lactama a un compactador de rodillos para formar productos comprimidos, reducir en tamaño, p. ej., moler los productos comprimidos para producir gránulos, en donde la temperatura del antibiótico de

β -lactama que se alimenta a dicho compactador de rodillos está por debajo de de 18°C, preferiblemente por debajo de 15°C.

5 El antibiótico de β -lactama se alimenta preferiblemente a la compactador de rodillos en forma de un polvo cristalino del antibiótico de β -lactama, preferiblemente sin agentes auxiliares. Sin embargo, también es posible alimentar una mezcla que comprende un polvo cristalino y agentes auxiliares al compactador de rodillos.

Como agentes auxiliares pueden utilizarse, por ejemplo, cargas, aglutinantes secos, desintegrantes, agentes humectantes, aglutinantes húmedos, lubricantes, agentes de flujo y similares. Ejemplos de agentes auxiliares son lactosa, almidones, bentonita, carbonato cálcico, manitol, celulosa microcristalina, polisorbato, lauril-sulfato de sodio, carboximetilcelulosa de Na, alginato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco.

10 El compactador de rodillos puede hacerse funcionar a cualquier presión del rodillo adecuada, por ejemplo, entre 10 y 250 kN, por ejemplo, entre 50-200 kN.

15 La divulgación también proporciona un procedimiento para comprimir un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a una etapa en la que el antibiótico de β -lactama se comprime para formar antibiótico de β -lactama comprimido, en el que la temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta a dicha etapa es lo suficientemente baja de manera que $C_{H_2S(72h)} < 50 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 40 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 30 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 25 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(72h)} < 20 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 72 horas a presión atmosférica (1 bar).

25 La divulgación también proporciona un procedimiento para comprimir un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a una etapa en la que el antibiótico de β -lactama se comprime para formar antibiótico de β -lactama comprimido, en el que la temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta a dicha etapa es lo suficientemente baja de manera que $C_{H_2S(3h)} < 10 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 9 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 8 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 7 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 6 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, preferiblemente $C_{H_2S(3h)} < 5 \mu\text{l}$ de gas H_2S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 3 horas a presión atmosférica (1 bar).

30 En un aspecto, el procedimiento comprende el enfriamiento del antibiótico de β -lactama antes de dicha alimentación.

En un aspecto, el procedimiento comprende alimentar dicho antibiótico de β -lactama a una etapa en la que el antibiótico de β -lactama se comprime para formar antibiótico de β -lactama comprimido, en el que el antibiótico de β -lactama se enfría antes de dicha alimentación.

35 La temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta a dicha etapa está por debajo de 20°C, preferiblemente por debajo de 18°C, más preferiblemente por debajo de 15°C.

La invención también proporciona el uso de un aparato para la preparación de los gránulos obtenidos mediante el procedimiento de la invención, que comprende

- (i) un refrigerador para enfriar un antibiótico; y
- 40 (ii) medios para comprimir el antibiótico enfriado,

en donde dicho (i) refrigerador está dispuesto de manera que el antibiótico se enfría hasta una temperatura por debajo de 20°C antes de alimentar el antibiótico a (ii) los medios para comprimir el antibiótico.

45 Preferiblemente, dichos medios para comprimir el antibiótico son un compactador de rodillos. Preferiblemente, dicho aparato comprende, además, un secador para secar el antibiótico de β -lactama, estando dicho secador dispuesto de tal manera que el antibiótico secado puede ser alimentado al refrigerador.

El antibiótico de β -lactama no se limita a un tipo específico de antibiótico de β -lactama. Puede ser, por ejemplo, una penicilina, por ejemplo ampicilina o amoxicilina, o una cefalosporina, por ejemplo, cefalexina, cefadroxilo, cefradina o cefaclor.

5 Cefalexina puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma de un hidrato, por ejemplo monohidrato de cefalexina.

Cefadroxilo puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma de un hidrato, por ejemplo monohidrato de cefadroxilo.

Cefradina puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma de un hidrato, por ejemplo monohidrato de cefradina.

10 Cefaclor puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma de un hidrato, por ejemplo monohidrato de cefaclor.

La amoxicilina puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma de un hidrato, por ejemplo trihidrato de amoxicilina.

15 La ampicilina puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma de un hidrato, por ejemplo trihidrato de ampicilina.

El antibiótico de β -lactama se puede preparar en cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo utilizando un proceso químico o un proceso enzimático.

EJEMPLOS

Materiales

20 En el experimento comparativo A y el Ejemplo 1, cefalexina se preparó y se recuperó utilizando el procedimiento tal como se describe en el documento WO-A-9623796. Los cristales de cefalexina (monohidrato) obtenidos se lavaron con agua y subsiguientemente con una mezcla de agua-acetona que contiene 80% en vol. de acetona. La torta húmeda resultante contenía 8% en peso de agua libre y 8% en peso de acetona.

Además una muestra de los gránulos de cefalexina en el experimento comparativo A se obtuvo de la compañía A.

25 En el experimento comparativo B, una muestra de gránulos de cefradina se obtuvo de la compañía B.

En el Ejemplo 2, cefradina se preparó y se recuperó de acuerdo con el método según se describe en el documento WO 2005/003367, utilizando mutante de PenG acilasa Phe-Ala-24. Los cristales de hidrato de cefradina obtenidos se lavaron con agua y subsiguientemente con una mezcla de agua-acetona que contiene 80% en vol. de acetona. La torta húmeda resultante contenía 8% en peso de agua libre y 8% en peso de acetona.

Experimento comparativo A

35 La torta húmeda de cefalexina se secó utilizando un secador de palas / de vacío tipo SHV-3000 suministrado por Bachiller S.A., España. El secador se cargó con 600 kg de torta húmeda de cefalexina producida según se describe arriba, que contiene 8% en peso de agua libre y 8% en peso de acetona. Las paredes se calentaron a una temperatura de 70°C (temperatura del producto 40°C). La presión final era 20 mbar. Durante el secado, la torta húmeda se agitó a una velocidad de 7 rpm. Después de 2 horas y 40 minutos de secado, el producto se desechó. El contenido de agua era de 5,2% en peso (Karl Fisher).

40 El polvo resultante, que tiene una temperatura entre 20-25°C, se alimentó a un compactador de rodillos producido por Hosokawa-Bepex, tipo K200/100 hecho funcionar a una velocidad del rodillo de 12 rpm y una presión del rodillo de 130 kN. El producto compactado resultante se trituró para obtener gránulos que tienen una densidad aparente por encima de 0,45 g/ml y una densidad compactada por encima de 0,75 g/ml. Las densidades se determinaron utilizando el método de la Farmacopea Europea 5,0, sección 2.9.15 (con la diferencia de que se utilizó un cilindro de 100 ml).

El producto resultante se analizó en cuanto al contenido de H₂S utilizando un cromatógrafo de gases HP 6890, y un azufre Supelco SPB-1, columna de 30 m x 0,32 mm x 4,00 μ m. Se llevaron a cabo 3 experimentos de referencia

utilizando gases que contenían concentraciones conocidas en volumen de H₂S en N₂: (0,5 ppm vol, 1,5 ppm y 5,6 ppm). Utilizando estos experimentos de referencia se construyó una curva de calibración.

A.1. Determinación C_{H₂S(3h)}

Después de esto, se determinó el C_{H₂S(3h)} de los gránulos de cefalexina.

- 5 Una muestra (4,04 gramos) se introdujo en un vial que tenía un volumen de 20 ml. La muestra se equilibró a temperatura ambiente (22°C) durante 3 horas. Después de dichas 3 horas, se analizó una muestra de aire (300 µl de volumen de inyección) del vial. Las ppm en vol. de H₂S en dicha muestra eran 3,2 ppm. El volumen de la fase de gas por encima de la muestra era 14,5 ml (es decir, el volumen de la muestra era 5,5 ml). Por lo tanto, C_{H₂S(3h)} = 11 µl de gas H₂S por kg de antibiótico de β-lactama. Este experimento se repitió 3 veces, dando como resultado un valor medio para C_{H₂S(3h)} de 10 µl de gas H₂S por kg de antibiótico de β-lactama.
- 10

A.2. Determinación C_{H₂S(72h)} de gránulos de cefalexina de la compañía A

- El C_{H₂S(72h)} de los gránulos de cefalexina de la compañía A se determinó pesando una muestra de 3.5 a 4.5 g de los gránulos de cefalexina en un vial de 20 ml. El contenido de H₂S se analizó tal como se describe anteriormente en § A.1., con la diferencia de que la muestra se equilibró a la temperatura ambiente durante 72 h. El valor medio para C_{H₂S(72h)} de gránulos de cefalexina de la compañía A era de 73 µl de gas H₂S por kg de antibiótico de β-lactama.
- 15

Ejemplo 1

Se repitió el Experimento comparativo A, con la diferencia de que el polvo se enfrió después del secado.

- Un refrigerador (mezclador cónico vertical, tipo MCV-3000-N, producido por Bachiller S.A.) se cargó con 550 kg de polvo de cefalexina. La temperatura de la pared del mezclador se mantuvo a una temperatura de 5°C. La cefalexina se enfrió en el refrigerador bajo mezcla durante 2 horas hasta que se alcanzó la temperatura del producto justo por debajo de 15°C.
- 20

1.1. Determinación C_{H₂S(3h)}

- El polvo resultante se compactó mediante rodillos según se describe arriba, y se determinó el C_{H₂S(3h)} de los gránulos de cefalexina así preparados. Debido a la refrigeración el olor del producto resultante era significativamente menos intenso.
- 25

1.2. Determinación C_{H₂S(72h)}

- Además, se determinó el C_{H₂S(72h)} de los gránulos de cefalexina, tal como se preparan en § 1.1. Se analizó una muestra de 3,5 a 4,5 g de los gránulos de cefalexina en cuanto al contenido de H₂S de acuerdo con el método según se describe en el experimento comparativo A.2., en donde la muestra se equilibró a temperatura ambiente (22°C) durante 72 h. El valor medio para C_{H₂S(72h)} era de 21 µl de gas H₂S por kg de antibiótico de β-lactama.
- 30

Experimento comparativo B

Se determinó el C_{H₂S(72h)} de gránulos de cefradina del competidor B. Se analizó una muestra de 3,5 a 4,5 g de gránulos de cefradina del competidor B en cuanto al contenido de H₂S de acuerdo con el método según se describe en el experimento comparativo A, en donde la muestra se equilibró a temperatura ambiente durante 72 h.

- 35 El valor medio para C_{H₂S(72h)} de gránulos de cefradina del competidor B era de 28 µl de gas H₂S por kg de antibiótico de β-lactama..

Ejemplo 2

- La torta húmeda de cefradina se secó y se compactó de acuerdo con el método según se describe en el experimento comparativo A, con la diferencia de que después de secar el producto se enfrió según se describe en el Ejemplo 1. Subsiguientemente, se determinó el C_{H₂S(72h)} según se describe en el experimento comparativo A.2. El valor medio para C_{H₂S(72h)} era de 18 µl de gas H₂S por kg de antibiótico de β-lactama.
- 40

Los resultados en los Ejemplos 1 a 2 demuestran que el enfriamiento antes de la compactación resulta en concentraciones reducidas de H₂S.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar gránulos que tienen una densidad aparente entre 0,4 y 1,0 g/ml que comprenden un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a un compactador de rodillos para formar productos comprimidos, reducir en tamaño, p. ej. moler los productos comprimidos para producir gránulos, en donde la temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta a dicho compactador de rodillos es inferior a 20°C, y en donde $C_{H_2S(72)} < 50$ μ l de gas H₂S por kg de antibiótico de β -lactama, en donde $C_{H_2S(72h)}$ es el volumen de gas H₂S por encima de dichos gránulos por kg de dicho antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 72 horas a presión atmosférica (1 bar).
2. Procedimiento para preparar gránulos que tienen una densidad aparente entre 0,4 y 1,0 g/ml que comprenden un antibiótico de β -lactama, comprendiendo dicho procedimiento alimentar dicho antibiótico de β -lactama a un compactador de rodillos para formar productos comprimidos, reducir en tamaño, p. ej. moler los productos comprimidos para producir gránulos, en donde la temperatura del antibiótico de β -lactama que se alimenta a dicho compactador de rodillos es inferior a 20°C, y en donde $C_{H_2S(3h)} < 10$ μ l de gas H₂S por kg de antibiótico de β -lactama, cuando una muestra de entre 3,5 y 4,5 g de dichos gránulos se mantiene en un recipiente cerrado que tiene un volumen de 20 ml a una temperatura de 22°C durante 3 horas a presión atmosférica (1 bar).
3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho antibiótico de β -lactama es una cefalosporina, seleccionada del grupo que consiste en cefaclor, cefadroxilo, cefalexina y cefradina, o una penicilina seleccionada del grupo que consiste en amoxicilina y ampicilina.
4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el procedimiento comprende enfriar el antibiótico de β -lactama antes de dicha alimentación.
5. Gránulos, obtenibles mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Uso de un aparato para la preparación de los gránulos de acuerdo con la reivindicación 5, comprendiendo dicho aparato
- (i) un refrigerador para enfriar un antibiótico de β -lactama; y
- (ii) medios para comprimir el antibiótico enfriado,
- en donde el refrigerador está dispuesto de manera que el antibiótico de β -lactama se enfría hasta una temperatura por debajo de 20°C antes de alimentar el antibiótico de β -lactama a los medios para comprimir el antibiótico de β -lactama enfriado.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho aparato comprende, además, un secador para secar el antibiótico de β -lactama, estando dicho secador dispuesto de tal manera que el antibiótico seco puede ser alimentado al refrigerador.