

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 815**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011** **E 11156115 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015** **EP 2366379**

54 Título: **Formulación de cefdinir con tasa de disolución mejorada**

30 Prioridad:

25.02.2010 TR 201001417

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2015

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
ŞİRKETİ (100.0%)**
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul, TR

72 Inventor/es:

TOKSÖZ, AHMET;
CİFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALİ;
ÜZER, İBRAHİM MURAT y
PALANTÖKEN, ARZU

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 540 815 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

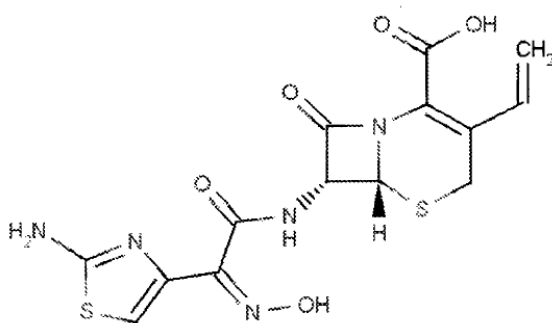
Formulación de cefdinir con tasa de disolución mejorada

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de cefdinir o una sal de cefdinir farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere más particularmente a formulaciones que permiten aumentar la tasa de disolución y la biodisponibilidad de cefdinir.

Antecedentes de la invención

Cefdinir, con el nombre químico ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxi-iminogloxilamido]-8-oxo-3-vinil-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carbónico, es una cefalosporina semisintética de amplio espectro. Su estructura química se ilustra con la fórmula I facilitada a continuación.



Fórmula I

Cefdinir se dio a conocer originariamente con la solicitud US 4.559.334.

La solicitud de patente EP 1 905 432 da a conocer una composición nanoparticulada estable, que comprende cefalosporina de un tamaño de diámetro de menos de 2000 nm y al menos un estabilizador de superficie adsorbido sobre la superficie de partículas, estando dicho estabilizador de superficie libre de entrecruzamientos intermoleculares.

La solicitud de patente WO2005060936 protege una formulación de suspensión oral que contiene cefdinir.

La patente EP 0 890 359 B1 protege una formulación de comprimido que contiene antibióticos de beta-lactama, que incluyen, entre otros, cefdinir. Según esta formulación, un comprimido contiene del 60 al 85% en peso de un antibiótico de beta-lactama, del 1 al 10% en peso de hidroxipropilcelulosa y/o polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

La patente US2006233878 da a conocer una formulación de liberación controlada que comprende antibiótico de beta-lactama y uno o más carbómeros.

El documento US2006122165 A1 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de cefdinir y procedimientos para prepararlas.

Cefdinir es un sólido, con un color blanco o amarillo blanquecino. Prácticamente es insoluble en agua. Su reducida solubilidad y tasa de disolución reducen la biodisponibilidad de cefdinir.

Se requiere un determinado periodo de tiempo para conseguir la eficacia de las formulaciones actuales. Considerando este problema, resulta evidente que es necesaria una novedad en la técnica relevante de las formulaciones que comprenden cefdinir.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una formulación de cefdinir que elimina todos los problemas mencionados anteriormente y proporciona ventajas adicionales con respecto a la técnica anterior relevante.

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es obtener una formulación de cefdinir estable con biodisponibilidad mejorada.

Otro objeto de la presente invención es obtener una formulación mediante la cual se potencie la solubilidad y la tasa de disolución de cefdinir.

Se ha desarrollado una formulación farmacéutica que comprende cefdinir o una sal o polimorfo de cefdinir farmacéuticamente aceptable para realizar todos los objetos a los que se hizo referencia anteriormente y que se desprende de la siguiente descripción detallada.

5 Según una realización preferida de la presente invención, dicha novedad se realiza con una sal o polimorfo de cefdinir farmacéuticamente aceptable, que está granulada en húmedo y tiene un tamaño medio de partícula de 10 μm como máximo, y carboximetilcelulosa cálcica. El tamaño de partícula de cefdinir es de entre 1 y 10 μm .

Según una realización preferida de la presente invención, la proporción en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa cálcica está en el intervalo de 3 a 17.

10 Según otra realización preferida de la presente invención, la proporción en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa cálcica está en el intervalo de 4 a 15.

Según una realización adicional preferida de la presente invención, la proporción en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa cálcica está en el intervalo de 5 a 12.

Una realización preferida según la presente invención comprende además estearato de polioxietileno como agente tensioactivo.

15 Una realización preferida según la presente invención comprende además dióxido de sílica coloidal como fluidificante.

Una realización preferida según la presente invención comprende además estearato de magnesio como lubricante.

Una realización adicional preferida según la presente invención proporciona un método para preparar una formulación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

20 a. añadir carboximetilcelulosa cálcica y estearato de polioxietileno a cefdinir y mezclar la mezcla resultante,

b. formar una granulación en húmedo con alcohol y agua,

c. secar los gránulos,

d. añadir dióxido de sílica coloidal y mezclar la mezcla resultante,

e. tamizar los gránulos secados,

25 f. mezclar estearato de magnesio junto con los gránulos,

g. llenar cápsulas con los gránulos

en el que la proporción en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa cálcica está en el intervalo de 3 a 17.

En una realización adicional preferida de la presente invención, dicha formulación farmacéutica contiene sólo los siguientes componentes:

30 a. cefdinir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a del 50 al 90% en peso,

b. carboximetilcelulosa cálcica a del 5 al 20% en peso,

c. estearato de polioxietileno a del 0,1 al 5% en peso,

d. dióxido de sílica coloidal a del 0,5 al 5% en peso,

e. estearato de magnesio a del 0,5 al 3% en peso

35 en la que la proporción en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa cálcica está en el intervalo de 3 a 17.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo

Contenido	Cantidad (mg)
cefdinir	300
carboximetilcelulosa cálcica	44,25
estearato de polioxilo 40 (finamente tamizado)	2
dióxido de sílica coloidal	1,875
estearato de magnesio	1,875
peso total	350

Se añaden carboximetilcelulosa cálcica y estearato de polioxietileno a cefdinir y se mezcla la mezcla resultante. Se forma la granulación en húmedo con alcohol etílico y agua, entonces se secan los gránulos. Después, se añade dióxido de sílica coloidal a los gránulos y se mezclan. Entonces, se tamizan los gránulos secados y se añade estearato de magnesio y se mezcla junto con los gránulos. Finalmente, se llenan cápsulas con los gránulos.

- 5 Con esta formulación desarrollada se obtienen los resultados deseados gracias a que se mantiene el tamaño medio de partícula de cefdinir en la misma a 10 μm como máximo, se obtiene la formulación mediante granulación en húmedo y se mantiene la cantidad de carboximetilcelulosa cálcica en las proporciones especificadas.

A continuación en el presente documento se facilita la tasa de disolución de diferentes formulaciones que contienen cantidades variables de carboximetilcelulosa cálcica a pH 4,5 y medio de HCl 0,1 N.

Tiempo	Formulación que contiene 44,25 mg de carboximetilcelulosa cálcica	Formulación que contiene 27,20 mg de carboximetilcelulosa cálcica	Formulación que contiene 44,25 mg de carboximetilcelulosa cálcica	Formulación que contiene 27,20 mg de carboximetilcelulosa cálcica
(minuto)	pH: 4,5	pH: 4,5	HCl 0,1 N	HCl 0,1 N
0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	68,2	45,8	77,7	62,6
10	84,2	75,6	85,9	73,5
15	88,0	80,3	88,8	80,3
20	90,2	83,1	91,4	84,6
30	90,9	86,1	93,3	90,4
45	93,2	88,0	96,0	94,9

- 10 El uso de 44,25 a 60 mg de carboximetilcelulosa cálcica en la formulación da como resultado los mejores perfiles de disolución. Cuando se usan de 20 a 30 mg de carboximetilcelulosa cálcica en las formulaciones, se obtienen menores tasas de disolución, tal como se muestra en los resultados.

La diferencia en la tasa de disolución en el plazo de los primeros 15 minutos del estudio es extremadamente crítica con respecto a la $C_{\text{máx}}$, que es uno de los criterios de biodisponibilidad.

15 Tabla 1

Lote 1

CEFDINIR DE 10 MICRÓMETROS (GRANULACIÓN EN HÚMEDO)	
Cefdinir	300 mg
CMC Ca	44,25 mg
Estearato de polioxilo 40	2 mg
Aerosil 200	1,875 mg
Estearato de Mg	1,875 mg
TOTAL	350 mg

Lote 2

CEFDINIR DE 70 MICRÓMETROS (COMPRESIÓN DE TABLOIDES)	
Cefdinir	300 mg
CMC Ca	44,25 mg
Estearato de polioxilo 40	2 mg
Aerosil 200	1,875 mg
Estearato de Mg	1,875 mg
TOTAL	350 mg

Tabla 2

Lote 1

CEFDINIR DE 10 MICRÓMETROS (GRANULACIÓN EN HÚMEDO)	
Tiempo (minuto)	Tasa de disolución
5	71%
10	86%
15	89%
20	91%
30	92%
45	94%

Lote 2

CEFDINIR DE 70 MICRÓMETROS (COMPRESIÓN DE TABLOIDES)	
Tiempo (minuto)	Tasa de disolución
5	43,6%
10	63,3%
15	72,8%
20	76,4%
30	82,2%
45	85,6%
60	87,2%

Lote 1: formulación granulada en húmedo de 10 μm .

Lote 2: formulación de compresión de tabloides de 70 μm .

El lote 1 cubre cefdinir de 10 μm . Se fabrica mediante granulación en húmedo.

- 20 El lote 2 cubre cefdinir de 70 μm . Se fabrica mediante compresión de tabloides.

Se llevaron a cabo las pruebas de disolución en estas condiciones; HCl 0,1 N; 900 ml; cesta; 50 rpm; 37°C. Como resultado de este estudio comparativo, se encontró sorprendentemente que los resultados de disolución del lote 1 son mejores que los resultados de disolución del lote 2.

- 5 Con la invención llevada a cabo, pueden obtenerse formulaciones de cefdinir estables que tienen una solubilidad y tasas de disolución sorprendentemente buenas, y por tanto una alta biodisponibilidad.

Esta formulación se usa en el tratamiento de bronquitis, faringitis, otitis media, neumonía, sinusitis, amigdalitis, vaginosis bacteriana y enfermedades infecciosas de los tejidos.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica en forma de una c3psula, que comprende una sal o polimorfo de cefdinir farmac3uticamente aceptable, que est3 granulada en h3medo y tiene un tama1o medio de part3cula en el intervalo de 1-10 μm , y carboximetilcelulosa c3lcica, en la que la proporci3n en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa c3lcica est3 en el intervalo de 3 a 17.
2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la proporci3n en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa c3lcica est3 en el intervalo de 4 a 15.
3. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporci3n en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa c3lcica est3 en el intervalo de 5 a 12.
4. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adem3s estearato de polioxietileno, como agente tensioactivo.
5. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adem3s di3xido de silicona coloidal, como fluidificante.
6. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende estearato de magnesio, como lubricante.
7. M3todo para preparar una formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de
 - a. a1adir carboximetilcelulosa c3lcica y estearato de polioxietileno a cefdinir que tiene un tama1o medio de part3cula en el intervalo de 1-10 μm , y mezclar la mezcla resultante, en la que la proporci3n en peso de cefdinir con respecto a carboximetilcelulosa c3lcica est3 prevista en el intervalo de 3 a 17,
 - b. formar una granulaci3n en h3medo con alcohol y agua,
 - c. secar los gr3nulos,
 - d. a1adir di3xido de silicona coloidal y mezclar la mezcla resultante,
 - e. tamizar los gr3nulos secados,
 - f. mezclar estearato de magnesio junto con los gr3nulos,
 - g. llenar c3psulas con los gr3nulos.
8. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que s3lo comprende los siguientes componentes:
 - a. cefdinir o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo a del 50 al 90% en peso,
 - b. carboximetilcelulosa c3lcica a del 5 al 20% en peso,
 - c. estearato de polioxietileno a del 0,1 al 5% en peso,
 - d. di3xido de silicona a del 0,5 al 5% en peso,
 - e. estearato de magnesio a del 0,5 al 3% en peso.
9. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como medicamento para el tratamiento de bronquitis, faringitis, otitis media, neumon3a, sinusitis, amigdalitis, vaginosis bacteriana y enfermedades infecciosas de los tejidos.