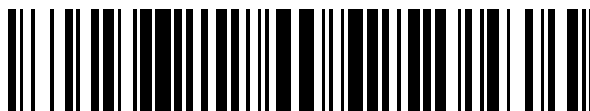


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 874**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2014** **PCT/EP2014/069852**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015** **WO15040093**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2014** **E 14766730 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3046548**

54 Título: **Comprimido que comprende crosopovidona**

30 Prioridad:

20.09.2013 EP 13185368

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.08.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LARDÉE, ABRAHAM CORNELIS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 780 874 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

Comprimido que comprende crosopovidona

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un comprimido dispersable que comprende crosopovidona, particularmente a un comprimido que comprende crosopovidona y un antibiótico tal como amoxicilina, a un método para preparar dicho comprimido y al uso de dicho comprimido.

10

Antecedentes de la invención

La crosopovidona, también denominada polivinilpirrolidona, PVPP, crosopolividona o E1202, es una modificación altamente reticulada de polivinilpirrolidona (PVP). La crosopovidona es insoluble en agua, aunque todavía absorbe agua y se hincha muy rápidamente generando una fuerza de hinchamiento. Esta propiedad la convierte en útil como disgregante que conduce a comprimidos dispersables. Además, la crosopovidona puede tener propiedades ventajosas tales como la absorción de ciertos compuestos como endotoxinas que pueden provocar diarrea. La crosopovidona tiene un código de número E, E1202, y se usa también como estabilizador.

15

20

25

30

El uso de crosopovidona como disgregante en formulaciones que comprenden antibióticos se conoce ampliamente. En comprimidos dispersables, la cantidad de disgregante presente normalmente es del 5-10% (p/p), en algunos casos se han notificado cantidades de tan solo el 2% (p/p). Este disgregante puede ser crosopovidona, pero también puede ser otros disgregantes tales como almidón o combinaciones de crosopovidona y otros disgregantes. Por ejemplo, el documento GB 1403584 describe un comprimido dispersable que comprende cerca del 10% (p/p) de disgregantes, concretamente el 8% (p/p) de almidón y menos del 1% (p/p) de crosopovidona. El documento WO 92/19227 describe un comprimido dispersable que comprende amoxicilina y ácido clavulánico y el 2,73-3,78% (p/p) de crosopovidona. Otras divulgaciones de comprimidos dispersables que comprenden un antibiótico y crosopovidona son el documento WO 91/07174 (18% de crosopovidona), el documento CN 101524333 (15% de crosopovidona), el documento ZA 9107789 (10% de crosopovidona), el documento CN 101502511 (6% de crosopovidona), el documento CN 1803135 (2-5% de crosopovidona) y el documento EP 578231 (1,7% de crosopovidona) aunque no se dan a conocer de manera inequívoca tiempos de disgregación exactos en estos documentos, haciendo difícil evaluar si de hecho los comprimidos dados a conocer son dispersables en periodos de tiempo aceptables tal como menos de dos o tres minutos.

35

El documento IN 185249B describe un proceso mejorado para la preparación de polvos rápidamente solubles de antibióticos betalactámicos, en el que se da a conocer una composición que comprende trihidrato de amoxicilina que comprende el 0,2-0,8% (p/p) de crosopovidona. Sin embargo, se refiere a un polvo, no a un comprimido adecuado para su disgregación rápida.

40

45

La presencia de cantidades bajas de crosopovidona en comprimidos también se da a conocer en el documento WO 98/35672, sin embargo este documento describe granulados, sobres, comprimidos no dispersables convencionales, comprimidos masticables, pero no comprimidos dispersables, aunque el mismo documento también defiende que los comprimidos dispersables tenderán a comprender una proporción relativamente mayor de disgregante extragranular, para ayudar al proceso de disolución. De manera similar, se dan a conocer cantidades bajas de crosopovidona en los documentos US 2002/168405 y WO 00/66169, pero de nuevo estos documentos se refieren a comprimidos bicapa masticables y no a comprimidos dispersables.

50

55

Finalmente, el documento US 5.262.171 da a conocer comprimidos que comprenden el 0,5-10% de ciertas polivinilpirrolidonas diseñadas con valores K específicos (de K-30 a K-120), sin embargo la idoneidad de este tipo de disgregante solo se mostró para principios activos farmacéuticos distintos de antibióticos tales como antibióticos β -lactámicos como amoxicilina, ampicilina, cefalexina y similares. En particular, el documento US 5.262.171 da a conocer comprimidos que comprenden acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, cloranfenicol, clorpromazina, hidroclorotiazida, metilparabeno, sulfatiazol y trimetoprim. Dado el hecho de que estos principios activos farmacéuticos son diferentes en el comportamiento químico y físico en comparación con los antibióticos β -lactámicos, la interacción con crosopovidona no puede extrapolarse o predecirse de otro modo, en particular en vista de la enorme cantidad de técnica anterior que defiende lo opuesto.

60

En vista del hecho de que hay una necesidad continua de comprimidos antibióticos con tan pocos componentes auxiliares como sean absolutamente necesarios, o tanto principio activo farmacéutico como sea posible, sigue habiendo una necesidad de comprimidos mejorados que comprendan un antibiótico y menos disgregante en comparación con lo que se ha notificado hasta el momento en la técnica anterior.

Descripción detallada de la invención

65

En el contexto de la presente invención, el término "disgregante" se refiere a un agente usado en la preparación de comprimidos farmacéuticos, que provoca que se disgreguen y liberen sus sustancias medicinales en contacto con

humedad. Los disgregantes se expanden y se disuelven cuando están húmedos, provocando que el comprimido se descomponga en el tracto digestivo, liberando los principios activos para su absorción. Los disgregantes garantizan que cuando el comprimido esté en contacto con agua, se rompa rápidamente en fragmentos más pequeños, facilitando su disolución. Los ejemplos de disgregantes incluyen alginatos, polímeros reticulados tales como crospovidona, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), formaldehído-caseína, almidón, resinas de intercambio iónico hinchables y glicolato de almidón sódico.

En el contexto de la presente invención, el término “comprimido” se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una mezcla de principios activos farmacéuticos y excipientes, habitualmente en forma de polvo, prensados o compactados a partir de un polvo para dar una dosis sólida. Los excipientes pueden incluir diluyentes, aglutinantes o agentes de granulación, deslizantes (adyuvantes de flujo) y lubricantes para garantizar una formación de comprimidos eficiente; disgregantes para promover la descomposición del comprimido en el tracto digestivo; edulcorantes o aromas para potenciar el sabor; y pigmentos para hacer que los comprimidos sean visualmente atractivos. A menudo se aplica un recubrimiento de polímero para hacer que el comprimido sea más liso y fácil de tragar, para controlar la tasa de liberación del principio activo, para hacerlo más resistente al entorno (prolongando su vida útil) o para potenciar el aspecto del comprimido. Los comprimidos pueden estar hechos en muchas formas y colores para ayudar a distinguir diferentes medicamentos. Los comprimidos están estampados a menudo con símbolos, letras y números, que posibilitan identificarlos. El tamaño de los comprimidos para tragar puede oscilar entre unos pocos milímetros y aproximadamente un centímetro. Algunos comprimidos están en forma de cápsulas y también se denominan “comprimidos oblongos”.

En el contexto de la presente invención, el término “comprimido dispersable” se refiere a comprimidos no recubiertos o recubiertos con película previstos para dispersarse en agua antes de la administración proporcionando una dispersión homogénea tal como se esboza en la revisión de la OMS del Monográfico sobre comprimidos (documento QAS/09.324/Final, marzo de 2011). Por consiguiente, los comprimidos dispersables se disgregan en el plazo de tres minutos cuando se examinan mediante la prueba de disgregación 5.3 para comprimidos y cápsulas tal como se describe en QAS/09.324/Final, pero usando agua R a 15-25°. La finura de una dispersión según QAS/09.324/Final se determina poniendo 2 comprimidos en 100 ml de agua R seguido por agitación hasta que estén completamente dispersados. Se produce una dispersión regular, que pasa a través de un tamiz de cribado con una apertura de malla nominal de 710 µm. Preferiblemente, los comprimidos dispersables se disgregan en el plazo de 120 segundos cuando se ponen en agua, más preferiblemente en el plazo de 10 a 90 segundos, lo más preferiblemente en el plazo de 30 a 60 segundos tras ponerse en agua. Los comprimidos dispersables son más convenientes para principios activos farmacéuticos con estabilidad insuficiente en agua. Pueden transportarse más fácilmente y generan menos costes de manipulación y transporte para la misma cantidad de principio activo (menos volumen, menos peso). Además, los comprimidos dispersables son habitualmente más fáciles de producir y los costes de producción son menores, lo que les convierte en más asequibles que las formulaciones líquidas estándar. Otras ventajas incluyen el uso para niños muy jóvenes (0 - 6 meses), facilidad de dispensación (requieren una manipulación mínima por parte de los profesionales de la salud y los padres antes de su uso, lo que minimiza el riesgo de errores), requieren una cantidad pequeña de agua para su administración y pueden dispersarse en leche materna. Tal como para formulaciones líquidas, el sabor de un comprimido dispersable es un parámetro crucial que condicionará la aceptabilidad, en particular por parte de los niños, y el cumplimiento del tratamiento. Puede obtenerse un enmascaramiento de sabor añadiendo aromas y/o edulcorantes a la formulación. Los comprimidos dispersables pueden estar protegidos de la humedad ambiental y pueden envasarse en blísteres (aluminio/aluminio) o frascos con un agente secante. Los comprimidos dispersables pueden estar dispersados en una cantidad pequeña (de 5 a 10 ml) de líquido (agua limpia o leche) y el líquido puede agitarse suavemente para ayudar a su dispersión antes de tragarlo.

En un primer aspecto de la invención, se da a conocer un comprimido dispersable que comprende un antibiótico β-lactámico y del 0,3-1,6% en peso del comprimido de crospovidona, y en el que dicho antibiótico β-lactámico es trihidrato de amoxicilina, y en el que dicho trihidrato de amoxicilina está presente en una cantidad de desde el 50% hasta el 97% en peso del comprimido. La cantidad de trihidrato de amoxicilina es preferiblemente de desde el 60% hasta el 96% en peso del comprimido, más preferiblemente desde el 70% hasta el 95% en peso del comprimido. Preferiblemente, dicha cantidad de crospovidona es de desde el 0,4 hasta el 1,5% en peso del comprimido, todavía más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 1,4% en peso del comprimido. Lo más preferiblemente, la cantidad de crospovidona es del 1,0±0,3% en peso del comprimido, todavía lo más preferiblemente del 0,9±0,1% en peso del comprimido y todavía lo más preferiblemente del 0,8±0,15% en peso del comprimido.

Tradicionalmente, la amoxicilina se prepara a partir de penicilina G o penicilina V tras conversiones químicas complejas que implican la formación intermedia de ácido 6-aminopenicilánico, véase, por ejemplo, J. Verweij *et al.* (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas (1993) 112, 66-81 y las referencias citadas en el mismo). Hay diversos inconvenientes asociados con este enfoque, siendo los principales el hecho de que tales procesos requieren productos químicos peligrosos y medioambientalmente nocivos. Tales productos químicos, en su mayoría disolventes tales como acetato de butilo, diclorometano, dimetilacetamida, isopropanol y/o piridina y productos químicos auxiliares tales como ácido píválico y trietilamina, acaban como contaminantes no deseados en el producto final. Los niveles de disolventes y productos químicos auxiliares residuales en la amoxicilina son a menudo significativos y no son poco frecuentes valores para contaminantes individuales que oscilan entre 300 y 2000 ppm. Un contaminante ampliamente conocido tal como diclorometano puede aparecer a menudo en intervalos de desde 1000 hasta 5000 ppm.

Afortunadamente, en las últimas dos décadas se han realizado mejoras importantes con la introducción de procesos catalizados por enzimas medioambientalmente benignos que se llevan a cabo en agua tal como se describe en A. Bruggink *et al.* (Org. Proc. Res. Dev. (1998) 2, 128-133 y las referencias citadas en el mismo). Por consiguiente, la mayoría de los antibióticos β -lactámicos hoy en día contienen rara vez disolventes orgánicos o productos químicos auxiliares peligrosos distintos de quizás trazas diminutas (menos de 300 ppm) de alcoholes con bajo contenido en carbono inocuos tales como etanol o metanol. Lo anterior es ciertamente también verdadero para la amoxicilina. Normalmente, el trihidrato de amoxicilina preparado mediante síntesis enzimática y usado para los comprimidos de la presente invención contiene menos de 500 ppm de un compuesto elegido de la lista que consiste en diclorometano, isopropanol, ácido píválico y trietilamina.

Por tanto, en una realización dicho trihidrato de amoxicilina se prepara mediante la condensación catalizada por enzimas de ácido 6-aminopenicilánico y un éster o una amida de 4-hidroxifenilglicina. Se encontró sorprendentemente que la aplicación de trihidrato de amoxicilina así obtenido conduce a comprimidos con buenas propiedades de disgregación en cantidades bajas sin precedentes hasta el momento de disgregantes.

En otra realización, el comprimido según la presente invención puede comprender un principio activo farmacéutico adicional. Este puede ser otro antibiótico tal como ampicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina o cefradina, pero también puede ser un inhibidor de β -lactamasas tal como ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam o sales de los mismos. Un principio activo farmacéutico adicional preferido es ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el comprimido de la presente invención puede comprender un aroma artificial tal como plátano, kiwi, mango, naranja, frambuesa, fresa y similares, o combinaciones de los mismos. Los aromas artificiales tienen habitualmente un efecto positivo sobre la facilidad de administración, particularmente en aplicaciones pediátricas. El comprimido de la presente invención puede estar recubierto o no recubierto. Cuando el comprimido de la presente invención está recubierto, pueden incorporarse aromas artificiales en la capa de recubrimiento.

Una de las ventajas más sorprendentes del comprimido de la presente invención son los tiempos de disgregación bajos sin precedentes de menos de 15 min, preferiblemente menos de 10 min, más preferiblemente menos de 5 min e incluso menos de 1 min a las concentraciones de crosopovidona bajas mencionadas anteriormente.

En un segundo aspecto de la invención se da a conocer un método para la preparación del comprimido del primer aspecto de la invención que comprende tamizar trihidrato de amoxicilina, crosopovidona y un primer grupo opcional de aditivos seguido del mezclado y la adición de un lubricante seguido por la formación de comprimidos. Por tanto, el segundo aspecto de la invención proporciona un método para la preparación de un comprimido que comprende las etapas de:

- (a) tamizar trihidrato de amoxicilina, crosopovidona y un primer grupo opcional de aditivos
- (b) mezclar los componentes obtenidos en la etapa (a);
- (c) añadir un lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (b);
- (d) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (c) para dar un comprimido,

en el que la cantidad de crosopovidona es del 0,1-1,6% en peso de dicho comprimido.

Tal como se esboza en el primer aspecto de la invención, el trihidrato de amoxicilina se prepara preferiblemente según procedimientos enzimáticos conocidos en entorno acuoso.

En el proceso de formación de comprimidos, tiene que ponerse la cantidad apropiada de principio activo en cada comprimido. Por tanto, en una realización preferida, todos los componentes se mezclan bien antes de la formación de comprimidos. Preferiblemente, con el fin de obtener una mezcla suficientemente homogénea de los componentes que garantice una distribución uniforme del compuesto activo en el comprimido final, granulación antes de la compresión para aplicarse. Para el experto en la técnica están disponibles dos técnicas básicas para granular polvos para la compresión para dar un comprimido: granulación en húmedo y granulación en seco. Los polvos que pueden mezclarse bien no requieren granulación y pueden comprimirse para dar comprimidos a través de compresión directa.

En la granulación en húmedo se usa un aglutinante líquido para aglomerar ligeramente la mezcla de polvo. La cantidad de líquido tiene que controlarse de manera apropiada, ya que una humectación en exceso o insuficiente provocará que los gránulos sean demasiado blandos o demasiado duros. Las disoluciones acuosas tienen la ventaja de ser más seguras de manejar que los sistemas a base de disolvente. Los procesos de granulación en húmedo de baja cizalladura usan un equipo de mezclado muy simple y pueden tardar un tiempo considerable en conseguir un estado mezclado uniformemente. Los procesos de granulación en húmedo de alta cizalladura usan un equipo que mezcla el polvo y el líquido a una tasa muy rápida, y por tanto acelera el proceso de fabricación. La granulación en lecho fluido

es un proceso de granulación en húmedo de múltiples etapas realizado en el mismo recipiente para precalentar, granular y secar los polvos. Puede usarse ventajosamente ya que permite un control estrecho del proceso de granulación.

En la granulación en seco, se crean gránulos compactando la combinación de polvo a baja presión. Los productos compactos así formados se rompen poco a poco para producir gránulos (aglomerados). Este proceso se usa ventajosamente cuando el producto que debe granularse es sensible a la humedad y al calor. La granulación en seco puede llevarse a cabo en una prensa de comprimidos que usa herramientas de impacto o en una prensa de rodillos denominada compactador de rodillos. El equipo de granulación en seco ofrece un amplio intervalo de presiones para alcanzar una densificación y formación de gránulos apropiadas. La granulación en seco tiene la ventaja de ser más simple que la granulación en húmedo. La granulación en seco requiere fármacos o excipientes con propiedades de cohesión y en una realización puede ser necesario añadir un aglutinante seco a la formulación para facilitar la formación de gránulos. Sorprendentemente, puede obtenerse un comprimido dispersable mediante el mezclado en seco del principio activo farmacéutico con cantidades muy bajas de un disgregante y excipientes funcionales restantes.

En otra realización, tras la granulación, puede usarse una etapa de lubricación. Esto puede impedir un pegado no deseado de la combinación para formación de comprimidos al equipo durante el proceso de formación de comprimidos. Esto implica habitualmente una combinación de baja cizalladura de los gránulos con un lubricante en polvo. Lubricantes adecuados son estearato de magnesio o ácido esteárico.

En una realización, el proceso del segundo aspecto de la invención comprende mezclar trihidrato de amoxicilina y opcionalmente un inhibidor de β -lactamasas en las cantidades apropiadas y posteriormente mezclados con los otros excipientes excluyendo el lubricante. El mezclado puede realizarse de una manera estándar conocida en el campo tal como por medio de mezclado en tambor o mezclado de (alta) cizalladura. Cuando se ha realizado el mezclado, se añade la cantidad final de lubricante tal como estearato de magnesio. Esto se realiza preferiblemente en la segunda fase para asegurarse de que el estearato de magnesio, o cualquier derivado de ácido esteárico alternativo, está actuando apropiadamente como deslizante durante la formación de comprimidos. La mezcla resultante puede alimentarse a una prensa de comprimidos como la máquina Fette RoTab T, M o MinTab T suministrada por Kg-Pharma. En una realización, los comprimidos se elaboran usando una herramienta de múltiples puntas. Una herramienta de múltiples puntas es un cuerpo de punzones que aloja más de una punta por punzón, permitiendo así la producción de más de un comprimido por estación en la torreta de prensa. Esto significa que es posible producir varias veces el rendimiento de una prensa que funciona con punzones de punta única estándar. Cada punzón está equipado con la cantidad requerida de puntas. El número de puntas cambia con el tamaño de los comprimidos. Por ejemplo, una punta de 2 mm de categoría B tiene 16 puntas por punzón, la herramienta de tipo D tiene 35 puntas. Estos punzones se suministran por muchas empresas. Ejemplos adecuados son los punzones Fette, como Fette 441. El polvo se forma en comprimidos hasta la concentración requerida, que puede fijarse en la prensa de comprimidos y medirse después. Un equipo adecuado para pruebas puede ser un dispositivo de prueba de dureza de comprimidos DIYTrade YD-1, un dispositivo de prueba de dureza ERWEKA TBH-28 o un dispositivo de prueba de dureza de comprimidos Casburt C53. Además puede medirse la friabilidad, por ejemplo, usando un dispositivo de prueba de friabilidad Key International Inc Ft-400 o un dispositivo de prueba de friabilidad ERWEKA TA-UZ.

La disgregación del comprimido puede someterse a prueba según la Farmacopea europea y japonesa. El aparato consiste en un conjunto de cesta-estante que se sumerge en un líquido de temperatura controlada, en este caso agua de grifo. La cesta se hace ascender y descender en el líquido a una frecuencia constante de entre 29 y 32 ciclos por minuto a lo largo de una distancia de entre 53 y 57 mm. El volumen del fluido en el recipiente es tal que en el punto más alto de la carrera ascendente la malla de alambre de la cesta permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende hasta no más de 25 mm de la base del recipiente en la carrera descendente. En la cesta está presente un estante que consiste en seis tubos de extremo abierto en los que se ponen los comprimidos cuando se miden las tasas de disgregación. La malla debe ser tal, que los comprimidos no puedan caerse de la base del tubo durante el movimiento del dispositivo. La disgregación puede medirse usando agua de grifo de $37 \pm 2^\circ\text{C}$. El tiempo hasta la disgregación completa se monitoriza registrando el momento en el que el comprimido ha desaparecido completamente del tubo. Las partes insolubles de la formulación caerán a través de la malla debajo del tubo en el que se pusieron los comprimidos.

Independientemente del proceso usado para la preparación de la combinación de formación de comprimidos, el proceso de elaboración de un comprimido mediante compactación de polvo puede realizarse, en resumen, tal como sigue. En primer lugar, el polvo se llena en un contenedor tal como un molde de matriz. La masa de polvo se determina mediante la posición del punzón inferior en la matriz, el área de sección transversal de la matriz y la densidad de polvo. En esta fase, normalmente se hacen ajustes en el peso del comprimido mediante la recolocación del punzón inferior. Tras el llenado de la matriz, el punzón superior se hace descender al interior de la matriz y se comprime el polvo, preferiblemente uniaxialmente, hasta una porosidad de entre el 5 y el 20%. La compresión puede tener lugar en múltiples fases (compresión principal y en ocasiones precompresión o empaquetadura). Finalmente, se eleva el punzón superior y se extrae de la matriz (descompresión), y se expulsa el comprimido de la matriz subiendo el punzón inferior hasta que su superficie superior está a ras con la cara superior de la matriz. Este proceso se repite para cada comprimido.

En un tercer aspecto de la invención se da a conocer el comprimido del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas. Por ejemplo, pueden usarse comprimidos que comprenden amoxicilina en el tratamiento de varias infecciones, incluyendo otitis media aguda, faringitis estreptocócica, neumonía, infecciones cutáneas, infecciones del tracto urinario, *Salmonella*, enfermedad de Lyme e infecciones por clamidia. Los comprimidos que comprenden amoxicilina también pueden usarse para prevenir la endocarditis bacteriana en personas de alto riesgo tras un tratamiento dental con el objetivo de prevenir infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y otras infecciones por bacterias encapsuladas en aquellas sin bazo, tales como personas con anemia falciforme, y para tanto la prevención como el tratamiento del ántrax. La amoxicilina y el clavulanato de amoxicilina se recomiendan según las directrices como el fármaco de primera elección para la sinusitis bacteriana. Los comprimidos que comprenden amoxicilina pueden usarse para el tratamiento de infecciones cutáneas, tales como el acné común.

En un cuarto aspecto de la invención se da a conocer un envase que comprende el comprimido del primer aspecto de la invención. Envases adecuados son los denominados envases de blíster. Cuando los comprimidos son los denominados minicomprimidos, también pueden envasarse en sobres. Los sobres que comprenden una multitud de minicomprimidos son útiles para la aplicación de los comprimidos sobre o en un producto alimenticio, lo que facilita la aplicación pediátrica.

En un quinto aspecto de la invención se da a conocer el uso de crospovidona en la preparación de un comprimido dispersable tal como se define en la reivindicación 1.

Leyenda de las figuras

La Figura 1 representa la disolución de un comprimido de 500 mg de amoxicilina en agua de grifo holandesa. El comprimido comprende trihidrato de amoxicilina (574 mg), aspartamo (10 mg), crospovidona (6,0 mg), estearato de magnesio (4,7 mg), celulosa microcristalina (80 mg) y aroma de fresa (6,3 mg). Panel A: Comprimido antes de entrar en contacto con agua junto una regla con líneas de división numeradas principales en cm; Panel B: Comprimido, 10 segundos tras sumergirlo en agua; Panel C: Comprimido, 30 segundos tras sumergirlo en agua; Panel D: Comprimido, 60 segundos tras sumergirlo en agua.

La Figura 2 representa la disolución de un comprimido de 750 mg de amoxicilina en agua de grifo holandesa. El comprimido comprende trihidrato de amoxicilina (861 mg), aspartamo (15 mg), crospovidona (9,0 mg), estearato de magnesio (7,0 mg), celulosa microcristalina (121 mg) y aroma de fresa (9,4 mg). Paneles A-D tal como se esbozó para la Figura 1.

La Figura 3 representa la disolución de un comprimido de 1000 mg de amoxicilina en agua de grifo holandesa. El comprimido comprende trihidrato de amoxicilina (1148 mg), aspartamo (20 mg), crospovidona (12 mg), estearato de magnesio (9,4 mg), celulosa microcristalina (161 mg) y aroma de fresa (13 mg). Paneles A-D tal como se esbozó para la Figura 1.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos de 500 mg, 750 mg y 1000 mg de amoxicilina

A 25°C y una humedad relativa del 55%, se pesaron trihidrato de amoxicilina, crospovidona, aspartamo, celulosa microcristalina, aroma de fresa y estearato de magnesio en cantidades adecuadas en contenedores independientes. Se tamizó el trihidrato de amoxicilina a través de un tamiz según la norma ASTM n.º 30 (600 µm) y se molieron los restos con un granulador oscilante usando un tamiz de 430 µm. Las fracciones de trihidrato de amoxicilina tamizadas y molidas se mezclaron en una mezcladora durante 5 min. Se la cantidad requerida de trihidrato de amoxicilina y se transfirió a una mezcladora, junto con la cantidad apropiada (véase la tabla 1) de crospovidona, aspartamo, celulosa microcristalina y aroma de fresa, tamizados a través de un tamiz según la norma ASTM n.º 30 (600 µm).

Tabla 1 Composición unitaria de comprimidos de amoxicilina

Componente	Categoría funcional	Cantidad por comprimido (mg)			Cantidad por comprimido (% p/p)
		comprimido de 500 mg	comprimido de 750 mg	comprimido de 1000 mg	
Trihidrato de amoxicilina	Componente farmacéutico activo	574,00	861,00	1148,00	84,25
Crospovidona	Disgregante	6,02	9,02	12,03	0,88
Celulosa, microcristalina	Diluyente	80,39	120,58	160,77	11,80

Componente	Categoría funcional	Cantidad por comprimido (mg)			Cantidad por comprimido (% p/p)
		comprimido de 500 mg	comprimido de 750 mg	comprimido de 1000 mg	
Aspartamo	Edulcorante	10,00	15,00	20,00	1,47
Aroma de fresa	Agente aromatizante	6,25	9,38	12,50	0,92
Estearato de magnesio	Lubricante	4,69	7,03	9,37	0,69
Comprimido de núcleo total		681,35	1022,01	1362,67	100,00

Se mezcló la mezcla en la mezcladora durante 10 min. Se tamizó estearato de magnesio a través de un tamiz según la norma ASTM n.º 60 (250 µm) y se transfirió a la mezcladora, tras lo cual se continuó con el mezclado durante otros 5 min. Se comprimió la combinación lubricada resultante con los parámetros y resultados tal como se esboza en la tabla 2.

Tabla 2 Parámetros en proceso

Concentración	Comprimido de 500 mg	Comprimido de 750 mg	Comprimido de 1000 mg
Parámetros en proceso para comprimidos dispersables de amoxicilina y comprimidos de amoxicilina			
Aspecto	Comprimidos de blancos a blanquecinos, con forma de cápsula	Comprimidos de blancos a blanquecinos, con forma de cápsula modificada	Comprimidos de blancos a blanquecinos, con forma de comprimido oblongo
Peso promedio (mg)	681,35±2%	1022,01±2%	1362,67±2%
Dureza (Kp)	11-17	13-19	13-19
Grosor (mm)	5,2±0,2%	7,2±0,2%	7,4±0,2%
Friabilidad (% p/p)	1,0	1,0	1,0
Parámetros en proceso adicionales para comprimidos dispersables de amoxicilina			
Tiempo de disgregación a 15-25°C (min) (véase también el ejemplo 2)	<3	<3	<3
Parámetros en proceso adicionales para comprimidos de amoxicilina			
Tiempo de disgregación a 15-25°C (min)	15	15	15

Ejemplo 2

Disgregación de comprimidos de amoxicilina en agua

Se sumergieron los comprimidos que comprenden 500 mg, 750 mg y 1000 mg de amoxicilina del ejemplo 1 (tabla 1) en agua y se observó la disgregación en función del tiempo. Los resultados son tal como se esbozan en la tabla 3. A partir de esta tabla se concluyó que la disgregación para los tres comprimidos se produjo rápidamente y era completa en el plazo de un minuto.

Tabla 3 Disgregación de comprimidos de amoxicilina en agua (+ = disgregación superficial; ++ = disgregación sustancial; +++ = disgregación sustancial con cavidades significativas en el comprimido; ++++ = disgregación completa)

Tiempo (segundos)	Comprimido de 500 mg	Comprimido de 750 mg	Comprimido de 1000 mg
10	+	+	+
30	+++	+++	++
60	++++	++++	++++

REIVINDICACIONES

1.- Un comprimido dispersable que comprende un antibiótico β -lactámico y del 0,3-1,6% en peso del comprimido de crospovidona,

y en el que dicho antibiótico β -lactámico es trihidrato de amoxicilina,

y en el que dicho trihidrato de amoxicilina está presente en una cantidad de desde el 50% hasta el 97% en peso del comprimido.

2.- Comprimido según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido dispersable se disgrega en el plazo de 3 minutos cuando se pone en agua, usando el método de prueba de la prueba de disgregación 5.3 para comprimidos y cápsulas tal como se describe en la revisión de la OMS del Monográfico sobre comprimidos, documento QAS/09.324/Final, marzo de 2011, usando agua R a 15-25°C.

3.- Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho comprimido dispersable comprende menos de 500 ppm de un compuesto elegido de la lista que consiste en diclorometano, isopropanol, ácido píválico y trietilamina.

4.- Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho comprimido dispersable comprende además un aditivo.

5.- Comprimido según la reivindicación 4, en el que dicho aditivo es un inhibidor de β -lactamasas y/o un aroma artificial.

6.- Comprimido según la reivindicación 5, en el que dicho inhibidor de β -lactamasas es ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.- Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha cantidad de crospovidona es el 0,8 $\pm$ 0,15% en peso del comprimido.

8.- Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 7, en el que dicho comprimido se disgrega en el plazo de desde 30 hasta 120 segundos en agua, usando el método de prueba de la prueba de disgregación 5.3 para comprimidos y cápsulas tal como se describe en la revisión de la OMS del Monográfico sobre comprimidos, documento QAS/09.324/Final, marzo de 2011, usando agua R a 15-25°C.

9.- Método para la preparación de un comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende las etapas de:

(a) tamizar un antibiótico β -lactámico, crospovidona y un primer grupo opcional de aditivos

(b) mezclar los componentes obtenidos en la etapa (a);

(c) añadir un lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (b);

(d) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (c) para dar un comprimido,

en el que la cantidad de crospovidona es del 0,3-1,6% en peso de dicho comprimido; y

en el que dicho antibiótico β -lactámico es trihidrato de amoxicilina; y

en el que dicho trihidrato de amoxicilina está presente en una cantidad de desde el 50% hasta el 97% en peso del comprimido.

10.- Método según la reivindicación 9, en el que dicho lubricante es estearato de magnesio.

11.- Un envase que comprende el comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12.- Uso de crospovidona en la preparación de un comprimido dispersable que comprende un antibiótico β -lactámico, en el que la cantidad de crospovidona es del 0,3-1,6% en peso de dicho comprimido dispersable, y

en el que dicho antibiótico β -lactámico es trihidrato de amoxicilina; y

en el que dicho trihidrato de amoxicilina está presente en una cantidad de desde el 50% hasta el 97% en peso del comprimido.

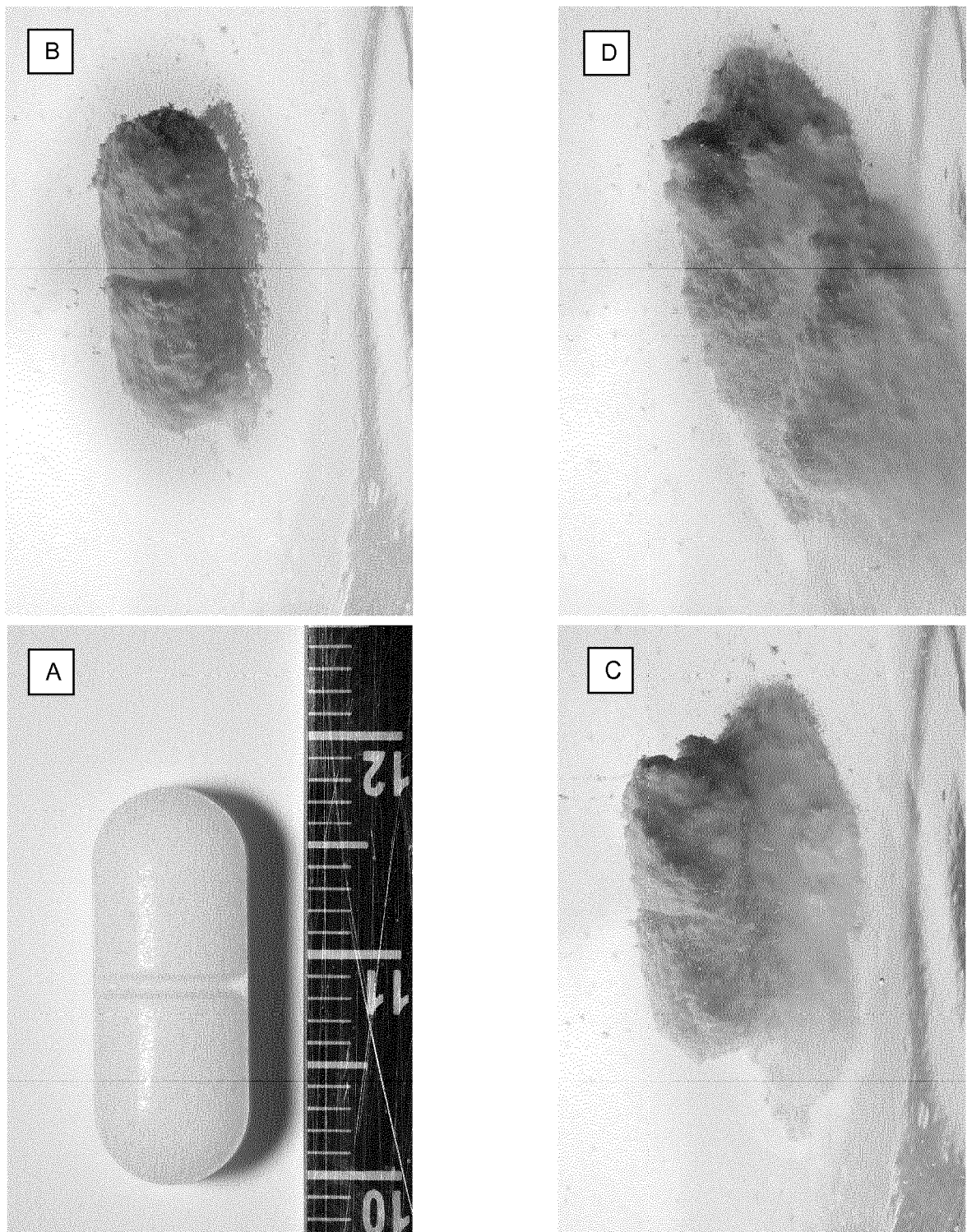


Fig 1

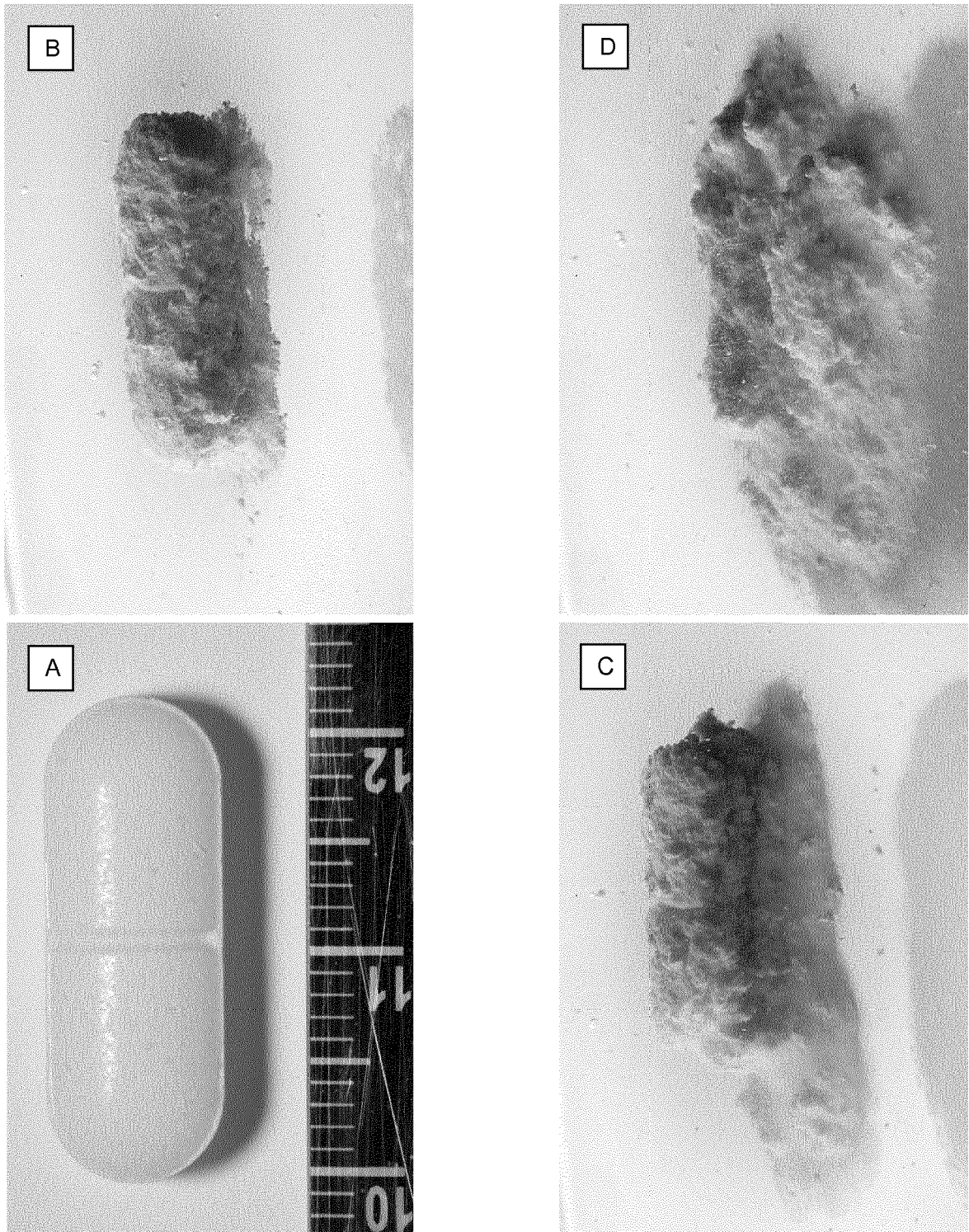


Fig 2

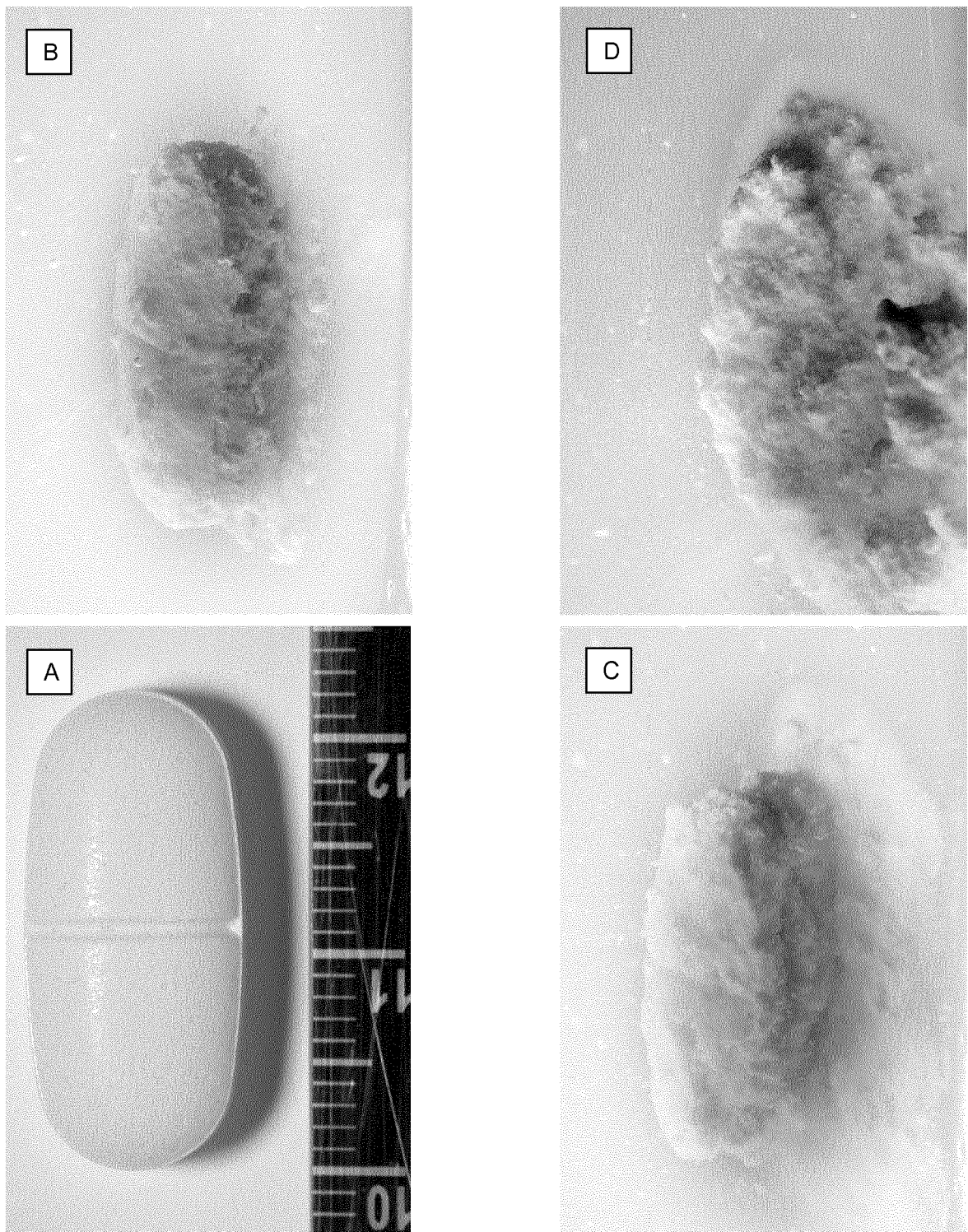


Fig 3