



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2017 00339**

(22) Data de depozit: **01/12/2015**

(30) Prioritate:
01/12/2014 IN 3489/DEL/2014

(41) Data publicării cererii:
29/12/2017 BOPI nr. **12/2017**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **IB 2015/059254** 01/12/2015

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 2016/088041** 09/06/2016

(71) Solicitant:
• **SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED, SUN HOUSE, PLOT NO.201 B/1, WESTERN EXPRESS HIGHWAY, GOREGAON (E), MUMBAI, MAHARASHTRA, IN**

(72) Inventatori:
• **SINGH HARINDER, VILLAGE JALRIAN, P.O.GULER, TEHSIL DEHRA, KANGRA, HIMACHAL PRADESH, IN;**

• **ANAND RACHNA, HOUSE NO.WZ-307, A-196, NEAR CLOCK TOWER, HARI NAGAR, DELHI, IN;**
• **SHARMA VIVEK, 13/14, ALAKHNANDA NAGAR, UJJAIN, MADHYA PRADESH, IN;**
• **KUMAR VARINDER, HOUSE NO.724, SWASTIK VIHAR, ZIRAKPUR-PATIALA ROAD, ZIRAKPUR, MOHALI, PUNJAB, IN;**
• **KHURANA LALIT KUMAR, HOUSE NO.2571, SECTOR-37C, CHANDIGARH, CHANDIGARH, IN;**
• **SINGH ROMI BHARAT, A-14 BADSHAH BAGH, 221002, VARANASI, UTTAR PRADESH, IN;**
• **AHMAD SHAVEJ, B 1/31, SECTOR-D1, LDA COLONY, KANPUR ROAD, LUCKNOW, UTTAR PRADESH, IN**

(74) Mandatar:
INVENTA - AGENȚIE DE PROPRIETATE INTELECTUALĂ S.R.L., BD. CORNELIU COPOSU NR.7, BL.104, SC.2, AP.31, SECTOR 3, BUCUREȘTI

(54) **COMPOZIȚIE CU CEFPODOXIM PROXETIL CU ELIBERARE EXTINSĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de cefpodoximă proxetil, cu eliberare prelungită, pentru tratarea infecțiilor bacteriene, și la un procedeu pentru prepararea acesteia. Compoziția conform invenției cuprinde cefpodoximă proxetil, un stabilizator de tip combinație între un acid organic și dioxid de siliciu, și un agent pentru controlul eliberării, având o valoare pH în intervalul 2...4. Procedeu conform invenției constă în amestecarea cefpodoximei proxetil cu stabilizatorul și

unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, opțional, granularea amestecului, urmată de adăugarea agentului care controlează eliberarea, comprimarea amestecului final, pentru a forma o tabletă, urmată, eventual, de aplicarea unui înveliș polimeric și aditivi de acoperire a tabletei.

Revendicări: 17



COMPOZIȚIE DE CEFPODOXIMĂ PROXETIL CU ELIBERARE PRELUNGITĂ

Domeniul invenției

Prezenta invenție se referă la o compoziție stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă proxetil și la un procedeu pentru prepararea sa. Compoziția cuprinde cefpodoximă proxetil, un stabilizator, și un agent pentru controlarea eliberării, compoziția fiind caracterizată prin aceea că are un pH de mai puțin de aproximativ 4. Compoziția este adecvată pentru dozare o dată pe zi pentru tratarea infecțiilor bacteriene.

Bazele invenției

Cefpodoximă proxetil, un antibiotic cefalosporină de a treia generație, este cunoscută a avea slabă biodisponibilitate datorită naturii sale hidrofobe și slabei solubilități în apă. În plus, s-a raportat că cefpodoxima prezintă formare de gel și formează o masă gelatinoasă când este în contact cu mediu apos. Acești factori conduc la dizolvare lentă și neregulată a compozițiilor farmaceutice, ceea ce conduce la biodisponibilitate slabă. În afară de aceasta, cefpodoxima proxetil este susceptibilă la degradare în prezența umezelii, căldurii, și pH-ului alcalin.

Cefpodoximă proxetil a fost pe larg utilizată pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii gram-pozitive și bacterii gram-negative. Este disponibilă în forma unei tablete sau granule pentru suspensie orală cu un regim de dozare de două ori pe zi.

Scopul principal al unui regim de dozare cu antibiotice este de a maximiza timpul în care microorganismul este expus medicamentului, deoarece activitatea bactericidă se corelează mai mult cu durata peste concentrația inhibitorie minimă (CIM) decât cu mărirea dozei. În consecință, este de așteptat ca, concentrația de cefpodoximă peste CIM pentru o durată de 40% până la 60% din intervalul de dozare să obțină rezultate clinice optime.

Compozițiile cu eliberare prelungită de cefpodoximă proxetil rămân foarte dezirabile deoarece ele mențin concentrații terapeutice de antibiotic în plasmă pe o perioadă de timp prelungită, contribuind prin urmare la o acțiune terapeutică mai

bună. În plus, reducerea frecvenței de administrare a dozei conduce la o complianță amplificată a pacientului.

Stadiul anterior al tehnicii divulgă compoziții cu eliberare prelungită de cefpodoximă proxetil cu dizolvare și biodisponibilitate îmbunătățite.

Publicația PCT nr. WO 2004/019901 divulgă o compoziție farmaceutică cu eliberare susținută a unui antibiotic beta lactamic, cum ar fi cefpodoximă proxetil; un amestec de polimeri cuprinzând un copolimer N-vinil-2-pirolidonă/acetat de vinil solubil în apă și polizaharidă(e); intensificator(i) de eliberare; și alți excipienți acceptabili farmaceutic.

Publicația PCT nr. WO 2008/010784 divulgă o compoziție de nanoparticule de cefalosporină cu eliberare controlată, cum ar fi cefpodoximă proxetil, cuprinzând particule de cefalosporină cu o dimensiune medie eficace a particulei mai mică de 2000 nm și cel puțin un stabilizator de suprafață.

Rămâne o necesitate în domeniu aceea de a formula compoziții alternative de cefpodoximă proxetil cu eliberare prelungită care sunt simple, ușor de fabricat și rentabile.

Prezenta invenție furnizează compoziții cu eliberare prelungită de cefpodoximă proxetil care mențin nivelul în plasmă pe o perioadă de timp prelungită. Compozițiile cu eliberare prelungită sunt furnizate cu un regim de dozare o dată pe zi, care este simplu și convenabil de utilizat. În plus, compozițiile cu eliberare prelungită sunt prevăzute cu dizolvare îmbunătățită a cefpodoximei proxetil și formare redusă de gel, ceea ce conduce la o biodisponibilitate și o stabilitate sporită.

Rezumatul invenției

Prezenta invenție se referă la o compoziție stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă cuprinzând cefpodoximă proxetil, un stabilizator, și un agent pentru controlarea eliberării, compoziția fiind caracterizată prin aceea că are un pH mai mic de aproximativ 4. Invenția se referă de asemenea la un procedeu pentru prepararea acesteia. În plus, compoziția cu eliberare prelungită este adecvată pentru dozare o dată pe zi, ceea ce rezolvă problema administrărilor multiple, conferind prin urmare complianță îmbunătățită a pacientului.

Descriere detaliată a invenției

Un prim aspect din prezenta invenție furnizează o compoziție stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă cuprinzând cefpodoximă proxetil, un stabilizator, și un agent pentru controlarea eliberării, compoziția fiind caracterizată prin aceea că are un pH mai mic de aproximativ 4.

Într-o realizare a aspectului de mai sus, pH-ul compoziției este într-un interval de la aproximativ 2 până la aproximativ 4. Într-o realizare preferată a acestui aspect, pH-ul compoziției este într-un interval de aproximativ 3 până la aproximativ 4.

Un al doilea aspect al prezentei invenții furnizează o compoziție stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă cuprinzând cefpodoximă proxetil, un stabilizator, și un agent pentru controlarea eliberării, compoziția fiind caracterizată prin aceea că are un profil de eliberare prin dizolvare *in vitro*, determinat de aparatul USP de tip II la 100 r.p.m., în 900 mL de tampon glicină (pH 3) cu 0,5% lauril sulfat de sodiu la 37°C după cum urmează:

- nu mai mult de 50% din cefpodoximă eliberată la 1 oră,
- nu mai mult de 65% din cefpodoximă eliberată la 4 ore,
- mai mult de 75% din cefpodoximă eliberată la 16 ore.

Un al treilea aspect din prezenta invenție furnizează o compoziție stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă cuprinzând cefpodoximă proxetil, un stabilizator, și un agent pentru controlarea eliberării, în care cefpodoximă proxetil este prezentă într-o cantitate nu mai mare de aproximativ 55% g/g din masa totală a compoziției.

Într-o realizare a aspectelor de mai sus, stabilizatorul este o combinație a unui acid organic cu dioxid de siliciu.

În o altă realizare a aspectelor de mai sus, acidul organic și dioxidul de siliciu sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:1 până la 1:5.

Într-o altă realizare a aspectelor de mai sus, dioxidul de siliciu și cefpodoxima proxetil sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:1 până la aproximativ 1:10.

În o altă realizare a aspectelor de mai sus, acidul organic și cefpodoxima proxetil sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:5 până la aproximativ 1:20.

Într-o altă realizare a aspectelor de mai sus, compoziția stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă cuprinde în plus unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

În o altă realizare a aspectelor de mai sus, compoziția stabilă cu eliberare prelungită de cefpodoximă este administrată o dată pe zi pentru tratarea infecțiilor bacteriene.

Un al patrulea aspect din prezenta invenție furnizează un procedeu pentru prepararea unei compoziții cu eliberare prelungită de cefpodoximă cuprinzând:

- (i) amestecarea cefpodoximei proxetil, unui dioxid de siliciu, unui acid organic și a unuia sau mai multor excipienți acceptabili farmaceutic;
- (ii) opțional granularea amestecului din etapa (i);
- (iii) amestecarea unuia sau mai multor agenți pentru controlarea eliberării cu amestecul din etapa (i) sau cu granulele din etapa (ii);
- (iv) comprimarea amestecului din etapa (iii) pentru a forma o tabletă; și
- (v) opțional aplicarea unei acoperiri cuprinzând unul sau mai mulți polimeri care formează peliculă și aditivi de acoperire pe tableta din etapa (iv).

Termenul "cu eliberare prelungită", așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la eliberarea cefpodoximei pe o perioadă de timp mai lungă decât este cea obișnuită după administrarea unei formulări corespunzătoare de cefpodoximă proxetil cu eliberare imediată. În particular, termenul "cu eliberare prelungită" așa cum s-a utilizat în acest document se referă la eliberarea cefpodoximei într-o perioadă de 6, 8, 12, 16, sau 24 ore.

Termenul "aproximativ", așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la orice valoare care se încadrează în intervalul definit de o variație de până la $\pm 10\%$ din valoare.

Termenul "cefpodoximă proxetil", așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la (+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{{(Z)metoxiimino}acetamido}-3-metoximetil-8-oxo-5-tia-1-azabiclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilat de (RS)-1(izopropoxicarboniloxi)etil. Cefpodoxima proxetil utilizată în compoziția cu eliberare prelungită a prezentei invenții este prezentă într-o cantitate nu mai mare de aproximativ 55% g/g din masa totală a compoziției. În special, este prezentă într-un interval de aproximativ 25% până la aproximativ 55% g/g din masa totală a compoziției.

Termenul "stabilizator", așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă un compus care previne degradarea cefpodoximei proxetil. Stabilizatorul așa cum s-a utilizat în acest document este o combinație a unui acid organic și a dioxidului de siliciu. Acidul organic și dioxidul de siliciu sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:1 până la 1:5.

Termenul "acid organic" așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la un compus organic acceptabil farmaceutic care are proprietăți acide. Acidul organic creează un micromediu acid în jurul particulei de cefpodoximă proxetil. Acest mediu acid ajută la prevenirea degradării și îmbunătățește dizolvarea. Exemplele adecvate de acizi organici sunt selectate din grupul cuprinzând acid fumaric, acid citric, acid tartric, acid oxalic, acid malic, acid succinic, acid ascorbic, acid piruvic, acid malonic, acid glutaric, acid adipic, acid gluconic, acid lactic, și amestecuri ale acestora. Procentul de acid organic utilizat în compoziția cu eliberare prelungită conform prezentei invenții variază de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 15% g/g, din masa totală a compoziției. În plus, acidul organic și cefpodoxima proxetil sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:5 până la aproximativ 1:20.

Termenul "dioxid de siliciu", așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la un compus chimic care este un oxid de siliciu. Dioxidul de siliciu previne formarea gelului de cefpodoximă proxetil deoarece particulele de dioxid de siliciu se distribuie uniform între particulele de cefpodoximă proxetil, reducând prin urmare încărcarea electrică și minimizând forțele de atracție responsabile de gelifiere. În plus, dioxidul de siliciu creează un micromediu acid în jurul particulelor de cefpodoximă proxetil, prevenind astfel degradarea. Oxidul de siliciu include atât forme hidratate cât și anhidre de dioxid de siliciu. Dioxidul de siliciu poate fi selectat dintre diferite forme disponibile cum ar fi dioxid de siliciu coloidal, silice pirogenică, silice precipitată, acid silicic slab anhidru, anhidridă silicică, silicat de aluminiu-magneziu și amestecuri ale acestora. Procentul de dioxid de siliciu utilizat în compoziția cu eliberare prelungită conform prezentei invenții variază de la aproximativ 1% până la aproximativ 15% g/g, din masa totală a compoziției. În plus, dioxidul de siliciu și cefpodoxima proxetil sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:1 până la aproximativ 1:10.

Termenul "stabil", așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă că nu mai mult de 10% g/g de substanțe totale înrudite sunt formate la depozitare la o temperatură de 40 °C și o umiditate relativă de 75% sau la o temperatură de 25 °C și o umiditate relativă de 60% pe o perioadă de cel puțin trei luni până la perioada

necesară pentru vânzarea și utilizarea compoziției de cefpodoximă cu eliberare prelungită.

În prezenta invenție, amestecarea cefpodoximei proxetil cu un dioxid de siliciu și un acid organic este făcută prin metode convenționale cunoscute în domeniu.

Termenul "agent pentru controlarea eliberării", așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la un agent care ajută la controlarea eliberării cefpodoximei proxetil. Exemple adecvate de agenți care controlează eliberarea sunt selectați din grupul cuprinzând polimeri celulozici cum ar fi hidroxipropilmetil celuloză de exemplu, Hipromeloză K4M și Hipromeloză K100 LVCR, metil celuloză, hidroxipropil celuloză, etil celuloză, hidroxietil celuloză, hidroxietilmetil celuloză, carboxi metilceluloză, acetat ftalat de celuloză, ftalat de hidroxipropilmetil celuloză, acetat succinat de hidroxipropilmetil de celuloză, acetat butirat de celuloză, acetat de celuloză, și trimelitat acetat de celuloză; copolimeri acrilici cum ar fi copolimeri de acid metacrilic, de exemplu, Eudragit® RS, Eudragit® RL, și Eudragit® NE 30 D; alcool polivinilic; polivinil acetat; polialchilen glicol cum ar fi polietilen glicol; trigliceride; ceruri, de exemplu, Compritol®, Lubritab®, și Gelucire®; lipide; acizi grași sau sărurile/derivați ai lor; un amestec de polivinil acetat și polivinil pirolidonă, de exemplu, Kollidon® SR; și amestecuri ale acestora. Agentul de control al eliberării poate controla eliberarea cefpodoximei proxetil pe baza unei matrice sau a unui sistem rezervor. Procentul de agent pentru controlul eliberării utilizat în compoziția cu eliberare prelungită a prezentei invenții variază de la aproximativ 5% până la aproximativ 30% g/g, în raport cu masa totală a compoziției.

Termenul "compoziție", așa cum s-a utilizat în acest document, include tablete, granule, pulberi, capsule, granule, și sferoizi, în special tablete.

Termenul "excipienți acceptabili farmaceutic", așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la excipienți care sunt utilizați în mod obișnuit în compoziții farmaceutice. Excipienții acceptabili farmaceutic pot cuprinde umpluturi, lianți, agenți reologici, dezintegranti, lubrifianți, agenți de umectare, și combinații ale acestora.

Umpluturile adecvate sunt selectate din grupul cuprinzând celuloză microcristalină, manitol, sorbitol, lactoză, fosfat de calciu dibazic, fosfat de sodiu, caolin, carbonat de calciu, carbonat de sodiu, sulfat de calciu, amidon, oxid de magneziu, acetat de celuloză, dextrați, dextrină, eritritol, maltodextrină, maltoză, clorură de sodiu, și amestecuri ale acestora.

Lianții adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând polivinil pirolidonă; celulo-

ză, de exemplu, metil celuloză, hidroxipropil celuloză, hidroxietil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză, etil celuloză, și carboxi metil celuloză de sodiu; polimetacrilati; polimeri carboxivinilici; gume, de exemplu, acacia, acid alginic, alginat de sodiu, tragacanth, și gumă guar; zaharuri, de exemplu, lactoză, lichid glucoză, zaharoză, și dextrină; polidextroze; amidon sau derivații săi; caolin; povidonă; copovidonă; oxid de polietilenă; alcool polivinilic; poli-N-vinil amidă; polietilen glicol; gelatină; polipropilen glicol; behenat de gliceril; uleiuri, de exemplu, ulei vegetal hidrogenat, ulei de ricin, și ulei de floarea soarelui; zeină; parafină; alcooli alifatici superiori; acizi alifatici superiori; esteri de acid gras; gliceride de acid gras; agar; chitosan; maltodextrină; silicat de magneziu și aluminiu; inulină; ceruri; și amestecuri ale acestora.

Agenții reologici/lubrifiantii adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând stearil fumarat de sodiu, stearil fumarat de calciu, stearat de magneziu, stearat de aluminiu, stearat de calciu, stearat de zinc, silice, silicat de calciu, silicat de magneziu, silicat de aluminiu, dioxid de siliciu coloidal, polietilen glicol, poloxamer, amidon de porumb, talc, alcool polivinilic, behenat de gliceril, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, benzoat de potasiu, benzoat de sodiu, ulei mineral, acid palmitic, acid miristic, acid stearic, ulei vegetal hidrogenat, lauril sulfat de sodiu, și amestecuri ale acestora.

Dezintegrantii adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând polivinil pirolidonă reticulată (crospovidonă); amidonuri, de ex, amidon, amidon pregelatinizat, hidroxipropil amidon, amidon carboximetil de sodiu, și amidon glicolat de sodiu; celuloză sau derivații săi, de exemplu, hidroxipropil celuloză slab substituită, carboximetil celuloză de sodiu reticulată, carboximetil celuloză de calciu, și celuloză microcristalină; gume, de exemplu, gumă guar, alginat de sodiu, alginat de calciu, și acid alginic; rășini schimbătoare de ioni, de exemplu, polacrilin de potasiu; argile, de exemplu, bentonită și veegum; povidonă; polivinil pirolidonă reticulată; formalin-cazeină; chitosan; silicat de magneziu și aluminiu; dioxid de siliciu coloidal; și amestecuri ale acestora.

Agenții de umectare adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând surfactanți cum ar fi surfactanți neionici, cationici, anionici, și amfionici. Surfactanții anionici adecvați îi includ pe cei conținând ioni carboxilat, sulfonat, și sulfat cum ar fi lauril sulfat de sodiu, laurat de sodiu, dialchil sulfosuccinați de sodiu, în special bis-(2-etilhexil) sulfosuccinat de sodiu, stearat de sodiu, stearat de potasiu, și oleat de sodiu. Surfactanții cationici adecvați îi includ pe cei conținând cationi cu catena mare,

cum ar fi clorură de benzalconiu și bis-2-hidroxietil oleil amină. Surfactanții neionici adecvați includ esteri de acid gras cu polioxietilen sorbitan; alcooli grași cum ar fi lauril, cetil, și stearil alcooli; gliceril esteri cum ar fi mono-, di-, și tri-gliceridele naturale; esteri ai unui acid gras cu alcooli grași și alți alcooli cum ar fi propilen glicol, polietilen glicol, sorbitan, zaharoză, și colesterol.

Compozițiile cu eliberare prelungită ale prezentei invenții pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniu, cum ar fi amestecare, granulare uscată, granulare umedă, comprimare directă, granulare din topitură, sau extrudare-sferonizare.

Compozițiile cu eliberare prelungită ale prezentei invenții pot cuprinde suplimentar o parte de cefpodoximă proxetil cu eliberare imediată.

Tabletele din prezenta invenție pot fi acoperite cu unul sau mai multe straturi de acoperire nefuncționale. Stratul de acoperire nefuncțional cuprinde unul sau mai mulți polimeri care formează peliculă și aditivi de acoperire.

Polimerii care formează peliculă adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând celuloză sau derivații săi, de exemplu, hidroxipropilmetil celuloză, hidroxipropil celuloză, etil celuloză, metil celuloză, carboximetil celuloză, hidroximetil celuloză, hidroxietil celuloză, acetat de celuloză, ftalat de hidroxipropilmetil celuloză, acetat ftalat de celuloză, și trimelitat acetat de celuloză; ceruri, de exemplu, polietilen glicol; polimeri ai acidului metacrilic, de exemplu, Eudragit®; și polivinil pirolidonă. Alternativ, pot fi de asemenea utilizate compoziții de acoperire disponibile comercial cuprinzând polimeri care formează pelicule comercializați sub diferite denumiri comerciale, cum ar fi Opadry®.

Aditivii de acoperire acceptabili farmaceutic pot fi selectați din grupul constând din polimeri care formează pelicule, lianți, diluanți, plastifianți, opacifianți, agenți de colorare, lubrifianti, și formatori de pori.

Plastifianții adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând trietil citrat, dibutil sebacat, triacetină acetilată, tributil citrat, glicerol tributirat, acetil tributil citrat, monogliceridă diacetilată, ulei de semințe de rapiță, ulei de măsline, ulei de susan, glicerină, sorbitol, dietil oxalat, dietil ftalat, dietil malat, dietil fumarat, dibutil succinat, dietil malonat, dioctil ftalat, și combinații ale acestora.

Opacifianții adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând dioxid de titani, dioxid de mangan, oxid de fier, dioxid de siliciu, și combinații ale acestora.

Formatorii de pori adecvați sunt selectați din grupul cuprinzând polietilen glicoli, de ex, polietilen glicol 6000 și polietilen glicol 400; celuloze, de exemplu, hidroxipropilmetil celuloză, hidroxipropil celuloză, și metil celuloză; polizaharide, de exemplu, algi-nați, gumă xantan, chitosan, carrageenan, și dextran; polialchilen oxizi, de exemplu, polietilen oxid; copolimeri de vinil acetat; copolimeri de acid metacrilic; copolimeri anhidridă maleică/metil vinil eter; polimeri carboxivinil; și combinații ale acestora.

Acoperirea poate fi efectuată prin aplicarea compoziției de acoperire ca soluție/suspensie/amestec utilizând orice tehnică de acoperire convențională cunoscută în domeniu, cum ar fi acoperire prin pulverizare într-un vas pentru acoperire sau procesor cu pat fluidizat, acoperire prin imersie sau acoperire prin comprimare.

Exemplele de solvenți utilizați pentru prepararea soluției/dispersiei de substanțe pentru acoperire și pentru granulare includ clorură de metilen, alcool izopropilic, acetonă, metanol, etanol, apă purificată, și alții asemenea.

Compoziția cu eliberare prelungită conform prezentei invenții menține concentrația medicamentului în sânge mai mare decât CIM pentru mai mult de 40% din intervalul de dozare așa încât se obține efectul clinic dorit.

Invenția poate fi ilustrată în plus de următoarele exemple, care sunt numai pentru scopuri ilustrative și nu trebuie să fie interpretate ca limitând în nici un fel domeniul de aplicare al invenției.

EXAMPLE

Exemplul 1

Ingrediente	Cantitate (mg/tabletă)
Intrgranular	
Cefpodoximă proxetil	521,79
Celuloză microcristalină	78,21
Acid fumaric	40,00
Dioxid de siliciu coloidal	84,00
Lauril sulfat de sodiu	30,00



Stearil fumarat de sodiu	6,00
Extragranular	
Crospovidonă	150,00
Hipromeloză K4M	140,00
Hipromeloză K100 LVCR	40,00
Polivinil pirolidonă	10,00
Manitol	94,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00
Masa tabletei	1200,00
Acoperire	
Opadry®	48,00
Apă purificată	q.s.
Masa tabletei acoperite	1248,00
pH	3,21

Procedeu:

1. Cefpodoximă proxetil, celuloză microcristalină, acid fumaric, dioxid de siliciu coloidal, lauril sulfat de sodiu, și stearil fumarat de sodiu s-au cernut și s-au amestecat.
2. Amestecul din etapa 1 a fost compactat și măcinat pentru a forma granule.
3. Crospovidonă, hidroxipropilmetil celuloză (Hipromeloză K4M CR și Hipromeloză K100 LVCR), polivinil pirolidonă, și manitol s-au cernut și s-au amestecat.
4. Amestecul din etapa 3 a fost amestecat cu granulele din etapa 2.
5. Stearil fumaratul de sodiu a fost cernut și amestecat cu amestecul din etapa 4.
6. Amestecul din etapa 5 a fost comprimat într-o tabletă.
7. Opadry® a fost dispersat în apă purificată și agitat pentru a forma o dispersie.
8. Tableta din etapa 6 a fost acoperită cu dispersia din etapa 7.

Determinarea pH-ului

pH-ul tabletei de Cefpodoximă proxetil cu eliberare prelungită preparată ca în

Exemplul 1 a fost determinat prin strivirea tabletei cu eliberare prelungită utilizând un morjar și pistil. Pulberea zdrobită a fost transferată într-un flacon conținând 100 mL de apă purificată. Flaconul a fost agitat timp de 5 minute și a fost măsurat pH-ul mediului. pH-ul compoziției preparate ca în Exemplul 1 a fost găsit ca fiind 3,21.

Studii de eliberare *in vitro*

Profilele de dizolvare *in vitro* ale tabletei de Cefpodoximă proxetil cu eliberare prelungită preparate ca în Exemplul 1 au fost determinate utilizând un aparat USP tip II la 100 r.p.m., în 900 mL de tampon glicină (pH 3) + 0,5% lauril sulfat de sodiu utilizând plase de 10 mesh la 37°C. Rezultatele studiilor de eliberare sunt reprezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Procentul (%) de eliberare a Cefpodoximei *in vitro* în aparatul USP Tip II (Mediu: tampon glicină (pH 3) + 0,5% lauril sulfat de sodiu, 900 mL, la 100 r.p.m.)

Timp (ore)	Procentul (%) de eliberare a Cefpodoximei
1	36
4	56
10	79
16	93

Stabilitate

Tabletele de Cefpodoximă proxetil cu eliberare prelungită preparate ca în Exemplul 1 au fost depozitate la o temperatură de 40°C și o umiditate relativă (RH) de 75% pentru o perioadă de trei și șase luni, și analizate pentru conținutul de cefpodoximă printr-o metodă HPLC. Rezultatele analizei sunt reprezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Date de stabilitate pentru tabletele de cefpodoximă proxetil cu eliberare prelungită

Condiții (40°C/75% RH)	Analiză (%)	Substanțe înrudite (% g/g)
Inițial	100,9	4,2
3 Luni	95,0	5,5
6 Luni	97,7	6,4

Exemplul 2

Ingrediente	Cantitate (mg/tabletă)
Intragranular	
Cefpodoximă proxetil	521,79
Celuloză microcristalină	78,21
Acid fumaric	40,00
Dioxid de siliciu coloidal	84,00
Lauril sulfat de sodiu	30,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00
Extragranular	
Crospovidonă	150,00
Hidroxipropilmetil celuloză	180,00
Polivinil pirolidonă	10,00
Manitol	94,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00
Masa miezului tabletei	1200,00
Opadry®	48,00
Apă purificată	q.s.
Masa tabletei	1248,00

Procedeu:

1. Cefpodoximă proxetil, celuloză microcristalină, acid fumaric, dioxid de siliciu coloidal, lauril sulfat de sodiu, și stearil fumarat de sodiu s-au cernut și s-au

amestecat.

2. Amestecul din etapa 1 a fost compactat și măcinat pentru a forma granule.
3. Crospovidonă, hidroxipropilmetil celuloză, polivinil pirolidonă, și manitol s-au cernut și s-au amestecat.
4. Amestecul din etapa 3 a fost amestecat cu granule din etapa 2.
5. Stearil fumarat de sodiu a fost cernut și amestecat cu amestecul din etapa 4.
6. Amestecul din etapa 5 a fost comprimat într-o tabletă.
7. Opadry® a fost dispersat în apă purificată și agitat pentru a forma o dispersie.
8. Tableta din etapa 6 a fost acoperită cu dispersia din etapa 7.

Exemplele 3-6

Exemplu	3	4	5	6
Ingrediente	Cantitate (mg/tabletă)			
Intragranular				
Cefpodoximă proxetil	521,79	521,79	521,79	521,79
Celuloză microcristalină	78,21	78,21	78,21	78,21
Acid fumaric	62,00	62,00	62,00	62,00
Dioxid de siliciu coloidal	63,00	63,00	63,00	63,00
Lauril sulfat de sodiu	29,00	29,00	29,00	29,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00	6,00	6,00	6,00
Extragranular				
Crospovidonă	150,00	150,00	150,00	150,00
Hipromeloză K4M	80,00	80,00	100,00	150,00
Hipromeloză K100 LVCR	120,00	100,00	50,00	34,47
Polivinil pirolidonă	40,00	40,00	70,00	50,00
Manitol	44,47	64,47	64,47	50,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00	6,00	6,00	6,00
Masa miezului tabletei	1200,47	1200,47	1200,47	1200,47

Procedeu:

1. Cefpodoximă proxetil, celuloză microcristalină, acid fumaric, dioxid de siliciu

coloidal, lauril sulfat de sodiu, și sodiu stearil fumarat s-au cernut și s-au amestecat.

2. Amestecul din etapa 1 a fost compactat și măcinat pentru a forma granule.
3. Crospovidonă, hidroxipropilmetil celuloză (Hipromeloză K4M CR și Hipromeloză K100 LVCR), polivinil pirolidonă, și manitol s-au cernut și s-au amestecat.
4. Amestecul din etapa 3 a fost amestecat cu granule din etapa 2.
5. Stearil fumarat de sodiu a fost cernut și amestecat cu amestecul din etapa 4.
6. Amestecul din etapa 5 a fost comprimat într-o tabletă.

Exemplele 7-8

Exemplu	7	8
Ingrediente	Cantitate (mg/tabletă)	
Intragranular		
Cefpodoximă proxetil	521,79	521,79
Celuloză microcristalină	78,21	78,21
Acid tartric	40,00	40,00
Dioxid de siliciu coloidal	84,00	-
Silicat de aluminiu și magneziu	-	84,00
Lauril sulfat de sodiu	30,00	30,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00	6,00
Extragranular		
Crospovidonă	150,00	150,00
Hipromeloză K4M	150,00	150,00
Hipromeloză K100 LVCR	60,00	60,00
Polivinil pirolidonă	10,00	10,00
Manitol	64,00	64,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00	6,00
Masă totală	1200,00	1200,00
pH	3,03	3,63

Procedeu:

1. Cefpodoximă proxetil, celuloză microcristalină, acid tartric, dioxid de siliciu coloidal/silicat de aluminiu magneziu, lauril sulfat de sodiu, și stearil fumarat de sodiu s-au cernut și s-au amestecat.
2. Amestecul din etapa 1 a fost compactat și măcinat pentru a forma granule.
3. Crospovidonă, hidroxipropilmetil celuloză (Hipromeloză K4M CR și Hipromeloză K100LVCR), polivinil pirolidonă, și manitol s-au cernut și s-au amestecat.
4. Amestecul din etapa 3 a fost amestecat cu granulele din etapa 2.
5. Stearil fumaratul de sodiu a fost cernut și amestecat cu amestecul din etapa 4.
6. Amestecul din etapa 5 a fost comprimat într-o tabletă.

Exemplele 9-13

Exemplu	9	10	11	12	13
Ingrediente	Cantitate (mg/tabletă)				
Cefpodoximă proxetil	521,79	260,89	260,89	260,89	260,89
Celuloză microcristalină	78,21	39,11	39,11	39,11	39,11
Acid fumaric	40,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Dioxid de siliciu coloidal	84,00	42,00	42,00	42,00	42,00
Lauril sulfat de sodiu	30,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Extragranular					
Crospovidonă	150,00	190,18	200,10	210,10	210,10
Hipromeloză K4M	140,00	99,90	99,90	89,90	89,90
Hipromeloză K100 LVCR	40,00	79,92	70,00	70,00	60,00
Polivinil pirolidonă	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Manitol	94,00	134,00	134,00	134,00	144,00
Stearil fumarat de sodiu	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Masa tabletei	1200,00	900,00	900,00	900,00	900,00
Acoperire					
Opadry®	48,00	27,00	27,00	27,00	27,00
Apă purificată	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.



Masa tabletei acoperite	1248,00	927,00	927,00	927,00	927,00
-------------------------	---------	--------	--------	--------	--------

Procedeu:

1. Cefpodoximă proxetil, celuloză microcristalină, acid fumaric, dioxid de siliciu coloidal, lauril sulfat de sodiu, și sodiu stearil fumarat s-au cernut și s-au amestecat.
2. Amestecul din etapa 1 a fost compactat și măcinat pentru a forma granule.
3. Crospovidonă, hidroxipropilmetil celuloză (Hipromeloză K4M CR și Hipromeloză K100LVCR), polivinil pirolidonă, și manitol s-au cernut și s-au amestecat
4. Amestecul din etapa 3 a fost amestecat cu granulele din etapa 2.
5. Stearil fumaratul de sodiu a fost cernut și amestecat cu amestecul din etapa 4.
6. Amestecul din etapa 5 a fost comprimat într-o tabletă.
7. Opadry® a fost dispersat în apă purificată și agitat pentru a forma o dispersie.
8. Tableta din etapa 6 a fost acoperită cu dispersia din etapa 7.

Studii de eliberare *in vitro*

Profilele de dizolvare *in vitro* ale tabletelor de cefpodoximă proxetil cu eliberare prelungită preparate ca în Exemplele 9-13 au fost determinate utilizând un aparat USP tip II la 100 r.p.m., în 900 mL de tampon glicină (pH 3) + 0,5% lauril sulfat de sodiu utilizând plase de 10 mesh la 37°C. Rezultatele studiilor de eliberare sunt reprezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Procentul (%) de eliberare a cefpodoximei *in vitro* în aparatul USP Tip II (Mediu: tampon glicină (pH 3) + 0,5% lauril sulfat de sodiu, 900 mL, și 100 r.p.m.)

Exemplu	9	10	11	12	13
Timp (ore)	Procent (%) de eliberare a cefpodoximei				
1	33	23	25	30	33
2	44	35	34	42	44
4	58	51	50	58	60
6	-	64	62	70	73



8	79	76	73	82	84
12	93	91	89	94	94
16	98	96	94	98	97



Revendicări:

1. O compoziție stabilă de cefpodoximă cu eliberare prelungită cuprinzând cefpodoximă proxetil, un stabilizator, și un agent pentru controlarea eliberării, compoziția fiind **caracterizată prin aceea că** are un pH mai mic de aproximativ 4.

2. O compoziție stabilă de cefpodoximă cu eliberare prelungită cuprinzând cefpodoximă proxetil, un stabilizator și un agent pentru controlarea eliberării, compoziția fiind **caracterizată prin aceea că** are un profil de eliberare prin dizolvare *in vitro* așa cum s-a determinat cu aparatul USP tip II la 100 r.p.m., în 900 mL de tampon glicină (pH 3) cu 0,5% lauril sulfat de sodiu la 37°C, după cum urmează:

- nu mai mult de 50% din cefpodoximă eliberată la 1 oră,
- nu mai mult de 65% din cefpodoximă eliberată la 4 ore,
- mai mult de 75% din cefpodoximă eliberată la 16 ore.

3. O compoziție stabilă de cefpodoximă cu eliberare prelungită **caracterizată prin aceea că** ea cuprinde cefpodoximă proxetil, un stabilizator și un agent pentru controlarea eliberării, cefpodoxima proxetil fiind prezentă într-o cantitate nu mai mare de aproximativ 55% g/g raportată la masa totală a compoziției.

4. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** pH-ul compoziției este într-un interval de aproximativ 2 până la aproximativ 4.

5. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, sau 3, **caracterizată prin aceea că** stabilizatorul este o combinație între un acid organic și un dioxid de siliciu.

6. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** acidul organic și dioxidul de siliciu sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:1 până la aproximativ 1:5.

7. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** acidul organic este selectat din grupul cuprinzând acid fumaric, acid citric, acid tartric, acid oxalic, acid malic, acid succinic, acid ascorbic, acid piruvic, acid malonic, acid glutaric, acid adipic, acid gluconic, acid lactic, și amestecuri ale acestora.

8. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** dioxidul de siliciu este selectat din grupul cuprinzând dioxid de siliciu coloidal, silice pirogenică, silice precipitată, acid silicic slab anhidru, anhidridă silicică, silicat de aluminiu și magneziu, și amestecuri ale acestora.

9. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** acidul organic și cefpodoxima proxetil sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:5 până la aproximativ 1:20.

10. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** dioxidul de siliciu și cefpodoxima proxetil sunt prezente într-un raport de masă de aproximativ 1:1 până la aproximativ 1:10.

11. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, sau 3, **caracterizată prin aceea că** agentul care controlează eliberarea este selectat din grupul cuprinzând polimeri celulozici cum ar fi hidroxipropilmetil celuloză, metil celuloză, hidroxipropil celuloză, etil celuloză, hidroxietil celuloză, hidroxietilmetil celuloză, carboxi metilceluloză, acetat ftalat de celuloză, ftalat de hidroxipropilmetil celuloză, acetat succinat de hidroxipropilmetil celuloză, acetat butirat de celuloză, acetat de celuloză, și trimelitat acetat de celuloză; copolimeri acrilici cum ar fi copolimeri de acid metacrilic; alcool polivinilic; polivinil acetat; polialchilen glicol cum ar fi polietilen glicol; trigliceride; ceruri; lipide; acizi grași sau săruri/derivați ai lor; un amestec de polivinil acetat și polivinil pirolidonă; și amestecuri ale acestora.

12. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** ea cuprinde în plus unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic selectați din grupul cuprinzând umpluturi, lianți,

agenți reologici, dezintegranți, lubrifianți, agenți de umectare, și combinații ale acestora.

13. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită din oricare dintre revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** este în forma unei tablete, granule, pulberi, capsule, pelet, sau sferoid.

14. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 13, **caracterizată prin aceea că** este o tabletă.

15. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform revendicării 14, **caracterizată prin aceea că** tableta este acoperită suplimentar cu o acoperire nefuncțională cuprinzând un polimer care formează peliculă și aditivi de acoperire.

16. Compoziția stabilă cu eliberare prelungită conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, sau 3, **caracterizată prin aceea că** este administrată o dată pe zi pentru tratarea infecțiilor bacteriene.

17. Un procedeu pentru prepararea compoziției cu eliberare prelungită conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, sau 3, **caracterizat prin aceea că** el cuprinde:

- (i) amestecarea cefpodoximei proxetil, unui dioxid de siliciu, unui acid organic, și a unuia sau mai multor excipienți acceptabili farmaceutic;
- (ii) opțional granularea amestecului din etapa (i);
- (iii) amestecarea unuia sau mai multor agenți care controlează eliberarea cu amestecul din etapa (i) sau cu granulele din etapa (ii);
- (iv) comprimarea amestecului din etapa (iii) pentru a forma o tabletă; și
- (v) opțional aplicarea unui înveliș cuprinzând unul sau mai mulți polimeri care formează peliculă și aditivi de acoperire pe tableta din etapa (iv).