



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112019012171-4 B1



(22) Data do Depósito: 15/12/2017

(45) Data de Concessão: 09/02/2021

(54) Título: NOVAS FORMAS DE DOSAGEM ORAL DE LIBERAÇÃO MODIFICADA E IMEDIATA DE TEBIPENEM PIVOXIL

(51) Int.Cl.: A61K 31/00; A61K 9/28.

(30) Prioridade Unionista: 15/12/2016 US 62/434,643; 22/12/2016 US 62/438,071.

(73) Titular(es): SPERO THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): JAIN, AKASH; LU, ENXIAN; LYU, SHAOQIONG; LI, SHOUFENG; KEUTZER, TIMOTHY; UTLEY, LUKE; FRACZKIEWICZ, GRAZYNA; MACWAN, JOYCE.

(86) Pedido PCT: PCT US2017066729 de 15/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/112372 de 21/06/2018

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/06/2019

(57) Resumo: Formas de dosagem oral de liberação imediata e modificada de tebipenem pivoxil incluindo núcleos de forma de dosagem são fornecidas. O núcleo da forma de dosagem inclui tebipenem pivoxil na forma de base ou sal livre, e excipientes incluindo um ligante, um lubrificante, opcionalmente um diluente, e excipientes adicionais opcionais. A razão de peso para peso de tebipenem pivoxil para os excipientes no núcleo da forma de dosagem é de 30:60 a 60:30. A divulgação inclui métodos de tratamento de infecções bacterianas, incluindo infecções complicadas do trato urinário.

NOVAS FORMAS DE DOSAGEM ORAL DE LIBERAÇÃO MODIFICADA E IMEDIATA DE TEBIPENEM PIVOXIL

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

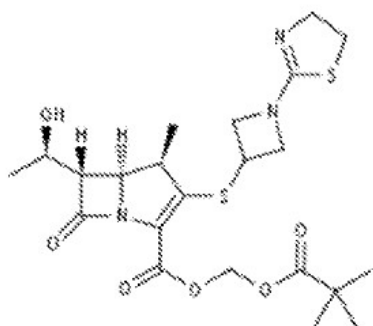
[001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório US 62/434.643, depositado em 15 de dezembro de 2016, e Pedido Provisório US 62/438.071, depositado em 22 de dezembro de 2016, ambos aqui incorporados por referência em sua totalidade.

CAMPO DA DIVULGAÇÃO

[002] Núcleos de forma de dosagem oral de tebipenem pivoxil de liberação imediata e modificada e formas de dosagem oral são fornecidos por esta divulgação. Métodos de tratamento de uma infecção do trato urinário em um paciente com uma forma de dosagem oral de liberação imediata ou modificada desta divulgação também estão incluídos.

ANTECEDENTES

[003] O tebipenem pivoxil é um pró-fármaco de pivaloiloimetil de Tebipenem administrado por via oral, um antibiótico do subgrupo de carbapenem dos antibióticos β lactâmicos:



tebipenem pivoxil

[004] O tebipenem pivoxil foi desenvolvido para tratar infecções bacterianas graves que adquiriram resistência antibiótica aos medicamentos anti-infecciosos comumente usados. Após a administração oral, as ligações de éster e acetal do pró-fármaco são clivadas para liberar o tebipenem ativo.

[005] Embora o pró-fármaco tenha uma alta solubilidade em fluidos simulados gastrointestinais (GI), ele se decompõe facilmente a pH 1 e pH 9 e é sensível às condições oxidativas.

[006] Assim, são necessárias formas de dosagem estáveis de tebipenem pivoxil tendo propriedades físicas e químicas consistentes e desejáveis. Esta divulgação fornece formas de dosagem que satisfazem esta necessidade e têm vantagens adicionais que são descritas na divulgação.

SUMÁRIO

[007] Esta divulgação fornece formas de dosagem oral de liberação imediata e modificada de tebipenem pivoxil. A divulgação fornece uma forma de dosagem oral sólida de liberação imediata e modificada compreendendo um núcleo de forma de dosagem, em que o núcleo da forma de dosagem compreende: tebipenem pivoxil ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e excipientes incluindo um ligante, um lubrificante e, opcionalmente, um diluente.

[008] A divulgação fornece uma forma de dosagem oral sólida de tebipenem pivoxil de liberação imediata, que fornece uma liberação *in vitro* de mais de 85% de tebipenem pivoxil em 15 minutos quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C.

[009] A divulgação também fornece uma forma de dosagem oral sólida de tebipenem pivoxil de liberação modificada, que fornece uma liberação *in vitro* de NMT (não mais do que) 50% de tebipenem pivoxil após 30 minutos quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C. Em certas modalidades, esta forma de dosagem de liberação modificada libera NLT (não menos do que) 85% de

tebipenem pivoxil total após 4 horas, quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C.

[0010] Esta divulgação também fornece uma forma de dosagem oral sólida de tebipenem pivoxil de liberação modificada de curta duração, que fornece uma liberação *in vitro* de NMT (não mais do que) 50% do tebipenem pivoxil após 30 minutos quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C. Em certas modalidades esta forma de dosagem de liberação modificada libera NLT (não menos do que) 85% do tebipenem pivoxil total após 2 horas, quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C.

[0011] A divulgação também fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um paciente compreendendo administrar uma forma de dosagem oral da divulgação ao paciente. Em certas modalidades, a infecção bacteriana é uma infecção do trato urinário, incluindo uma infecção complicada do trato urinário.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0012] Os aspectos e características acima e outros da presente divulgação se tornarão mais claros descrevendo-se as modalidades exemplificadas dos mesmos com referência aos desenhos anexos, nos quais:

[0013] A FIG. 1 mostra um perfil de dissolução de um núcleo de comprimido não revestido de tebipenem pivoxil de liberação imediata de 500 mg a pH 5. A formulação do núcleo de comprimido é fornecida no Exemplo 1.

[0014] A FIG. 2 mostra um perfil de dissolução de um núcleo de comprimido não revestido de liberação modificada de 500 mg de tebipenem

pivoxil a pH 5. A formulação da forma de dosagem de liberação modificada é fornecida no Exemplo 3.

[0015] A FIG. 3 mostra os perfis de dissolução de um comprimido de liberação imediata com revestimento entérico de 500 mg a pH 6,8. A composição do núcleo de comprimido é fornecida no Exemplo 1 e a composição do revestimento entérico é fornecida no Exemplo 2, Tabela 3.

[0016] A FIG. 4 é um gráfico de concentração (miligramas por litro, ug/mL) e massa (miligramas, mg) versus tempo de simulação (horas, h). O gráfico é um perfil farmacocinético simulado da dose humana administrada por via oral (PO) de um comprimido de 500 mg de tebipenem pivoxil.

[0017] A FIG. 5 é uma comparação dos perfis de dissolução do sal de tebipenem pivoxil HBr de liberação modificada (Tabela 12A) e base livre de tebipenem pivoxil de liberação modificada (Tabela 7) a pH 5,0.

[0018] A FIG. 6 é uma comparação dos perfis de dissolução do sal de tebipenem pivoxil HBr de liberação modificada (Tabela 12A) e base livre de tebipenem pivoxil de liberação modificada (Tabela 7) a pH 6,8.

[0019] A FIG. 7 mostra um perfil de dissolução de um núcleo de comprimido não revestido de liberação imediata de 300 mg de tebipenem pivoxil a pH 5. A formulação da forma de dosagem de liberação modificada é fornecida na Tabela 11B.

[0020] A FIG. 8 mostra um perfil de dissolução de um núcleo de comprimido não revestido de liberação modificada de 300 mg de tebipenem pivoxil a pH 5. A formulação da forma de dosagem de liberação modificada é fornecida na Tabela 12B.

[0021] A FIG. 9 mostra um perfil de dissolução de um núcleo de comprimido não revestido de liberação modificada de curta duração de 300 mg de tebipenem pivoxil a pH 5. A formulação da forma de dosagem de liberação modificada é fornecida na Tabela 13.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0022] A recitação de faixas de valores se destina apenas a servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado dentro da faixa, a menos que indicado de outro modo neste documento, e cada valor separado é incorporado no relatório descritivo como se fosse aqui individualmente recitado. Os pontos finais de todas as faixas estão incluídos dentro da faixa e são independentemente combináveis. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em uma ordem adequada, a menos que indicado de outro modo neste documento ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. O uso de quaisquer e todos os exemplos, ou linguagem que indique um exemplo (por exemplo, “tal como”), destina-se apenas a ilustração e não representa uma limitação ao escopo da invenção, salvo indicação em contrário. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado como essencial para a prática da invenção.

[0023] Os termos “um” e “uma” não denotam uma limitação de quantidade, mas denotam a presença de pelo menos um dos itens referenciados.

[0024] O termo “cerca de” é usado como sinônimo do termo “aproximadamente”. Como um versado na técnica entenderia, o limite exato de “cerca de” dependerá do componente da composição. Ilustrativamente, o uso do termo “cerca de” indica que valores ligeiramente fora dos valores citados, isto é, mais ou menos 0,1% a 10%, que também são eficazes e seguros, são incluídos no valor. Assim, composições ligeiramente fora das faixas citadas são também abrangidas pelo escopo das presentes reivindicações.

[0025] Os termos “compreendendo”, “incluindo” e “contendo” são não limitativos. Outros elementos não mencionados podem estar presentes em modalidades reivindicadas por estas frases de transição. Quando “compreendendo”, “contendo” ou “incluindo” são usados como frases de transição, outros elementos podem ser incluídos e ainda formam uma modalidade dentro do escopo da reivindicação. A frase transitória em aberto “compreendendo” engloba a frase transitória intermediária “que consiste essencialmente em” e a frase fechada “que consiste em”.

[0026] O termo “liberação imediata” se refere a uma forma de dosagem sólida que libera o ingrediente ativo, tebipenem pivoxil, imediatamente após a administração oral.

[0027] O termo “liberação modificada” se refere a uma forma de dosagem oral sólida que permite a liberação do ingrediente ativo, tebipenem pivoxil, durante um período de tempo prolongado relativamente ao tempo para a formulação de liberação imediata liberar o agente ativo, para manter os níveis plasmáticos terapeuticamente eficazes. A formulação de liberação modificada pode ser uma formulação de liberação controlada, uma que exhibe uma cinética de liberação substancialmente de ordem zero. Pode também ser uma formulação de liberação prolongada, que exhibe cinética de primeira ordem.

[0028] “Sais farmacologicamente aceitáveis” incluem derivados de tebipenem pivoxil, em que o tebipenem pivoxil é modificado fazendo os sais de adição de ácido ou base dos mesmos, e se refere ainda a solvatos farmacologicamente aceitáveis, incluindo hidratos e co-cristais desses compostos e desses sais. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de adição de ácido minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais de adição alcali ou orgânicos de resíduos ácidos; e semelhantes e combinações

compreendendo um ou mais dos sais anteriores. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais não tóxicos e os sais de amônio quaternário do agente ativo, tebipenem pivoxil. Por exemplo, os sais ácidos não tóxicos incluem os derivados de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhantes; outros sais inorgânicos aceitáveis incluem sais metálicos tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de cério e semelhantes; e sais de metais alcalino-terrosos, tais como sal de cálcio, sal de magnésio e semelhantes, e combinações compreendendo um ou mais dos sais anteriores. Sais orgânicos farmacologicamente aceitáveis incluem sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidróxi maleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, oxálico, isetiônico, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, em que n é 0-4 e semelhantes; sais de amina orgânica tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlo-hexilamina, sal de N,N'-dibenziletlenodiamina e semelhantes; e sais de amino ácidos tais como arginato, asparginato, glutamato e semelhantes; e combinações compreendendo um ou mais dos sais anteriores; sais de amina orgânica tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlo-hexilamina, sal de N,N'-dibenziletlenodiamina e semelhantes; e sais de aminoácidos tais como arginato, asparginato, glutamato e semelhantes; e combinações compreendendo um ou mais dos sais anteriores. Todas as formas de tebipenem pivoxil estão incluídas na divulgação, incluindo todas as formas cristalinas, amorfas e polimórficas.

[0029] Quando um peso de tebipenem pivoxil que pode estar em uma forma de sal é dado, o valor se refere à quantidade de tebipenem pivoxil em vez do peso do sal de tebipenem pivoxil. Por exemplo, 500 mg de tebipenem pivoxil, onde o tebipenem pivoxil é um sal de bromidrato, indica que 581,2 g de bromidrato de tebipenem pivoxil estão presentes. A não ser que seja claro a partir do contexto que a base livre de tebipenem pivoxil se destina ou a que a base livre de tebipenem pivoxil é explicitamente especificada o termo “tebipenem pivoxil” inclui base livre de tebipenem pivoxil e os sais farmacologicamente aceitáveis de tebipenem pivoxil, por exemplo, tebipenem pivoxil HBr.

COMPOSIÇÃO DA FORMA DE DOSAGEM

[0030] Foram desenvolvidas novas formas de dosagem sólidas de liberação imediata e modificada de tebipenem pivoxil. As formas de dosagem podem ser uma cápsula, um grânulo, um núcleo de comprimido, um pó, mas não estão limitadas a isso. As formas de dosagem têm um núcleo incluindo o tebipenem pivoxil como ingrediente ativo e um ou mais excipientes. Embora as formas de dosagem de tebipenem pivoxil possam conter uma faixa de tebipenem pivoxil, por exemplo, de 100 a 1.200 miligramas (mg) ou 100 a 600 mg de tebipenem pivoxil, são exemplificados comprimidos contendo 100 mg, 300 mg e 500 mg de tebipenem pivoxil.

[0031] A divulgação fornece formas de dosagem oral sólida de liberação imediata ou modificada compreendendo um núcleo de forma de dosagem, em que o núcleo da forma de dosagem compreende: tebipenem pivoxil ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e excipientes incluindo um ligante, um lubrificante e, opcionalmente, um diluente. A razão de peso para peso de tebipenem pivoxil (como base livre) para os excipientes no núcleo é de 30:60 a 60:30, ou em algumas modalidades de 30:45 a 45:30, ou cerca de 50:50, ou cerca de 30:40.

[0032] A divulgação inclui formas de dosagem oral de liberação imediata e modificada de tebipenem pivoxil, tais como formas de dosagem de comprimido.

[0033] As formas de dosagem de tebipenem pivoxil desta divulgação têm várias propriedades desejáveis. Por exemplo, algumas das novas formas de dosagem de liberação modificada são eficazes durante pelo menos 6 horas, permitindo uma administração menos frequente do que a forma de liberação imediata e, em algumas modalidades, permitindo uma administração duas vezes por dia. A dosagem de tebipenem pivoxil de liberação modificada apresenta uma $C_{m\acute{a}x}$ plasmática mais baixa e uma $C_{m\acute{i}n}$ plasmática mais alta que as formas farmacêuticas anteriores, resultando em uma duração aumentada da concentração eficaz, eficácia aumentada, duração aumentada do efeito em comparação com as formas de dosagem imediata. Uma vez liberada, a forma farmacêutica de liberação modificada fornece alta absorção do tebipenem pivoxil do trato digestivo. As formas de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação modificada desta divulgação atingem $C_{m\acute{a}x}$ 1 a 4 horas após a administração oral, em certas modalidades, as formas de dosagem de liberação modificada de tebipenem pivoxil da divulgação atingem $C_{m\acute{a}x}$ plasmática 2 a 4 horas após a administração oral, e em outras modalidades, as formas de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação modificada desta divulgação atingem a $C_{m\acute{a}x}$ plasmática 1 a 2,5 horas após a administração oral.

[0034] A nova forma de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação imediata é muito rapidamente solúvel em água ou em solução aquosa e também fornece alta absorção de tebipenem pivoxil do trato digestivo. Assim, a forma de dosagem de liberação imediata fornece um início rápido da ação de fármaco e um benefício terapêutico rápido. A forma de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação imediata desta divulgação atinge a $C_{m\acute{a}x}$

plasmática dentro de 0,5 a 2 horas ou 0,5 a 1,5 hora após administração oral. Quando o sal de HBr é usado, a forma de dosagem de liberação imediata desta divulgação atinge a $C_{m\acute{a}x}$ plasmática em menos de 1,5 hora.

[0035] A forma de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação imediata e modificada tem uma estabilidade ao armazenamento de pelo menos 12 meses e, de preferência, pelo menos 24 meses à temperatura ambiente.

[0036] As formas de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação imediata e modificada têm perfis de dissolução que são independentes da força dosagem de 100 a 1.000 mg de tebipenem pivoxil.

[0037] Em certas modalidades, a forma de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação modificada fornece um $T_{m\acute{a}x}$ plasmático *in vivo* de 3 a 8, 3 a 6 ou 3 a 4 horas após a administração.

Em certas modalidades, a forma de dosagem de tebipenem pivoxil de liberação modificada de curta duração fornece um $T_{m\acute{a}x}$ plasmático *in vivo* de 0,5 a 4, de 1 a 3 ou de 1 a 2,5 horas após a administração.

[0038] A divulgação inclui formulações de comprimidos de tebipenem pivoxil em que pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, ou pelo menos 65% em peso do comprimido é tebipenem pivoxil. A divulgação inclui formas de dosagem de tebipenem pivoxil em que o tebipenem pivoxil é de 30% a 70% ou 40% a 60% em peso do núcleo de comprimido e os excipientes incluem 70% a 30% ou 60% a 40% em peso do núcleo de comprimido. Em certas modalidades, o tebipenem pivoxil inclui de 45% a 55% em peso do núcleo de comprimido e os excipientes incluem de 55% a 45% em peso do núcleo de comprimido. Em algumas outras modalidades, o tebipenem pivoxil inclui 50% do núcleo de comprimido e os excipientes incluem 50% do núcleo de comprimido. Em algumas modalidades, o tebipenem pivoxil inclui 40% do núcleo de comprimido.

[0039] Os excipientes incluem, mas não se limitam a, um ou mais de um ligante, um agente de controle de liberação, um desintegrante, um diluente ou um lubrificante. Os excipientes podem ainda incluir um deslizante, um solvente, um agente de viscosidade, um emulsionante, um tampão, um agente de volume, um agente corante, um agente melhorador de sabor, um agente de fluxo, um absorvente, mas não estão limitados a estes.

[0040] A divulgação inclui núcleos de dosagem e comprimidos revestidos contendo um ligante. Por exemplo, o ligante pode ser celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, etilcelulose, lactose, amido, gelatina ou qualquer combinação de quaisquer dois dos anteriores. O ligante pode estar presente no núcleo de comprimido ou comprimido revestido em uma quantidade (% p/p) de 1% a 50% ou de 5% a 40%, ou de 10% a 20%, ou 15%. Em certas modalidades, o Avicel PH102, um tipo de celulose microcristalina, é o ligante.

[0041] A divulgação inclui formas de dosagem oral de liberação modificada, incluindo núcleos de dosagem e comprimidos revestidos contendo um agente de controle de liberação. Um agente de controle de liberação é um agente que auxilia no fornecimento do ingrediente ativo durante um período de tempo desejado. O agente de controle de liberação pode estar presente no núcleo de comprimido ou comprimido revestido em uma quantidade (% p/p) de 1% a 50% ou de 5% a 40%, ou de 10% a 20%, ou 15%. Em certas modalidades, a hidroxipropil metilcelulose (HPMC) é incluída como um agente de controle de liberação. Os produtos de HPMC de grau K têm um grau de substituição de metoxila de 1,4, aproximadamente 22% do teor de metoxila e um teor de hidroxipropila de aproximadamente 8,1%. Os produtos de HPMC de grau E têm um grau de substituição de metoxila de 1,9, aproximadamente 29% de teor de metoxila, e

aproximadamente 8,5% de teor de hidroxipropila. O HPMC K4M é usado como um agente de controle de liberação em algumas formas de dosagem de liberação modificada de tebipenem pivoxil da presente divulgação. Em certas modalidades, o HPMC K4M é uma hidroxipropil metil celulose com uma faixa de tamanho de partícula de 170 a 250 micrômetros e uma faixa de viscosidade de 2.700 a 5.050 cps a 40°C ou cerca de 4.000 mPa.s a 2% em água a 20°C. O HPMC E50 LV e HPMC E3 são também usados como agentes de controle de liberação em algumas modalidades desta divulgação. O HPMC E50 LV tem viscosidade de 35 a 65 cps a 40°C ou cerca de 50 mPa.s a 2% em água a 20°C e HPMC E3 e tem uma viscosidade de cerca de 3 mPa.s a 2% em água a 20°C. Em certas modalidades tais como a forma de dosagem de liberação modificada de 2 horas o agente de controle de liberação adequado é polivinil pirrolidona tal como PVP K12, que tem um peso molecular médio de 3.500 a 6.000 e é ligeiramente (5%) solúvel em água. Outros agentes de controle de liberação adequados incluem hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, succinato acetato de hipromelose, polivinil pirrolidona e copovidona.

[0042] A divulgação inclui núcleos de dosagem e comprimidos revestidos contendo um diluente. Por exemplo, o diluente pode ser amido, sacarose, lactose mono-hidratada, manitol, sorbitol ou qualquer combinação de quaisquer dois dos anteriores. O diluente pode estar presente no núcleo de comprimido ou comprimido revestido em uma quantidade (% p/p) de 1% a 50% ou de 5% a 40%, ou de 10% a 20%, ou 15%. Em algumas modalidades, os diluentes são lactose monohidratada e manitol.

[0043] A divulgação inclui formas de dosagem, incluindo núcleos de forma de dosagem e comprimidos revestidos contendo um desintegrante. Por exemplo, o desintegrante pode ser croscarmelose sódica, crospovidona (também chamada copovidona), amido glicolato de sódio, ou qualquer

combinação de quaisquer dois ou mais dos anteriores. O desintegrante pode estar presente no núcleo de comprimido ou comprimido revestido em uma quantidade (% p/p) de 1% a 50% ou de 5% a 40%, ou de 10% a 20%, ou 15%. Em algumas modalidades, o PVPP XL-10, um tipo de crospovidona, é o desintegrante. O PVPP XL-10 é uma polivinil pirrolidona reticulada com um tamanho médio de partículas de 30 µm. Outros desintegrantes adequados incluem croscarmelose sólida, amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio, manitol, amido de milho, amido de batata, ácido algínico e amido de trigo.

[0044] A divulgação inclui núcleos de dosagem e comprimidos revestidos contendo um lubrificante. O tipo e a quantidade de lubrificante não são limitados desde que dentro das faixas aceitáveis para uso farmacêutico. Por exemplo, o lubrificante pode ser um éster de ácido graxo, ácido esteárico, estearato de magnésio, beenato de glicerila, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, benzoato de sódio, talco, óleo hidrogenado, cera de carnaúba ou uma combinação de quaisquer dois ou mais dos anteriores. O lubrificante pode estar presente no núcleo de comprimido ou comprimido revestido em uma quantidade (% p/p) de 0,1% a 5%, 0,1% a 2,0%, ou de 0,1% a 1,0%, ou de 0,25% a 0,5%, ou 0,375%. Em certas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio.

[0045] Em uma modalidade, o núcleo de comprimido pode ser um núcleo de comprimido de liberação modificada, que inclui tebipenem pivoxil como um ingrediente ativo, hidroxipropil metil celulose como agente de controle de liberação, manitol como um diluente, celulose microcristalina como um ligante e estearato de magnésio como lubrificante. Por exemplo, o núcleo de comprimido pode incluir 40 a 60 por cento em peso de tebipenem pivoxil, 10 a 30 por cento em peso de hidroxipropil metil celulose, 10 a 20

por cento em peso de manitol, 10 a 20 por cento em peso de celulose microcristalina e 0,1 a 5 por cento em peso de estearato de magnésio.

[0046] O núcleo de comprimido de tebipenem pivoxil de liberação imediata pode liberar pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, ou pelo menos 95% da quantidade total de tebipenem pivoxil em um tampão a pH 5,0 a 37°C com uma velocidade de pá de 50 rotações por minuto (rpm) em 30 minutos, em 15 minutos, ou em 10 minutos. Em certas modalidades, o núcleo de comprimido de liberação imediata de tebipenem pivoxil pode liberar pelo menos 95% da quantidade total de tebipenem pivoxil em um tampão a pH 5,0 a 37°C com uma velocidade de pá de 50 rotações por minuto (rpm) em 15 minutos. O núcleo de comprimido de tebipenem pivoxil de liberação imediata pode liberar substancialmente o tebipenem pivoxil como mostrado no perfil de dissolução da FIG. 1 a FIG 7, quando o tebipenem pivoxil está na forma de tebipenem pivoxil HBr.

[0047] O núcleo de comprimido de tebipenem pivoxil de liberação modificada pode liberar entre 30% e 50%, ou entre 35% e 45%, ou NMT que 50% da quantidade total de tebipenem pivoxil após 30 minutos em um tampão de pH 5,0 a 37°C com um velocidade de pá de 50 rotações por minuto (rpm). O núcleo de comprimido de tebipenem pivoxil de liberação modificada pode liberar entre 50% e 70%, ou entre 55% e 65%, da quantidade total de tebipenem pivoxil após 60 minutos em um tampão de pH 5,0 a 37°C com uma velocidade de pá de 50 rotações por minuto (rpm). O núcleo de comprimido de tebipenem pivoxil também pode liberar NLT 85%, ou NLT 90%, da quantidade total de tebipenem pivoxil após 4 horas em um tampão a pH 5,0 a 37°C com uma velocidade de pá de 50 rpm. O núcleo de comprimido de liberação modificada pode liberar tebipenem pivoxil substancialmente como mostrado no perfil de dissolução da FIG. 2 a FIG 8 (para a formulação de sal de HBr divulgada na Tabela 12B).

REVESTIMENTOS

[0048] A forma de dosagem pode ainda incluir um revestimento.

[0049] Em certas modalidades, o revestimento é um revestimento entérico. Tais revestimentos são insolúveis no pH ácido do fluido gástrico, por exemplo, menor que pH 3, mas facilmente solúvel no pH neutro ou quase neutro do trato gastrointestinal, por exemplo, a pH 6,8 a pH 7,4.

[0050] O núcleo da forma de dosagem de tebipenem pivoxil pode ser revestido com um revestimento entérico, tal como um revestimento entérico de liberação imediata ou de liberação modificada, para formar uma forma de dosagem com revestimento entérico. Um revestimento entérico é projetado para ser resistente ao ácido do estômago e não se dissolverá até que o comprimido atinja o intestino delgado. O revestimento dependente de pH pode proteger um tebipenem pivoxil sensível ao ácido de baixo pH do fluido gástrico. Quando a forma de dosagem de tebipenem pivoxil com revestimento entérico atinge o ambiente neutro do intestino, os seus ingredientes ativos são, então, dissolvidos e ficam disponíveis para absorção na corrente sanguínea. Em uma modalidade, um revestimento entérico pode ser um polímero aplicado no núcleo de tebipenem pivoxil. O polímero pode ser selecionado de um poli(acrilato), um poli(metacrilato), um copolímero de acrilato de metila-ácido metacrílico, um copolímero de metacrilato de metila-ácido metacrílico, goma-laca, acetato ftalato de celulose (CAP), acetato succinato de celulose, hidroxipropil metil celulose ftalato, succinato acetato de hidroxipropil metil celulose (succinato acetato de hipermelose), ftalato acetato de polivinila (PVAP), trimelitato acetato de celulose, alginato de sódio, zeína e uma combinação dos mesmos. O revestimento entérico pode ainda incluir uma base tal como um hidróxido de metal alcalino, um carbonato de metal alcalino, um hidrocarbonato de metal alcalino, uma combinação dos mesmos, mas não está limitado a estes.

[0051] Em certas modalidades, o revestimento entérico de liberação imediata compreende um poli(metacrilato) e uma base. Em uma modalidade, a base pode ser um hidróxido de metal, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Em outra modalidade, a base pode ser um carbonato de metal, por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou um hidrocarbonato de metal, por exemplo, hidrocarbonato de sódio ou hidrocarbonato de potássio. Outros revestimentos adequados incluem álcool polivinílico, certos graus de hidroxipropil metilcelulose e misturas de HPMC e polietileno glicol (PEG). O revestimento pode adicionalmente incluir um plastificante. No entanto, o revestimento de liberação imediata não se limita a isso e qualquer revestimento convencional que seja insolúvel a pH baixo (pH menor que cerca de 3) mas que liberará imediatamente o ingrediente ativo a pH neutro ou básico também pode ser usado. O revestimento entérico de liberação imediata pode ter uma espessura de cerca de 20 micrômetros a cerca de 100 micrômetros. O ganho de peso do revestimento pode ser de cerca de 0,1 a 100% de ganho de peso com base no peso do núcleo de comprimido, ou cerca de 2% a cerca de 75%, cerca de 2 a cerca de 50%, cerca de 2% a cerca de 15%, cerca de 2% a cerca de 10%, ou cerca de 4% a cerca de 8%.

[0052] O revestimento pode ser um revestimento de liberação imediata ou em algumas modalidades o revestimento é um revestimento de liberação modificada. Os revestimentos adequados incluem hipromelose ou hipromelose USP, também conhecida como hidroxipropil metilcelulose (HPMC). O HPMC é um excipiente solúvel em água que pode ser usado como agente de revestimento de filme, embora certos graus de HPMC sejam mais comumente usados como ligantes. PHARMACOAT (ShinEtsu Chemical-Co., Ltd.). O PHARMACOAT 603 é de um grau de hipermelose com um tipo de substituição 2910 e uma viscosidade marcada de 3 mPa.s

que é adequada para uso como um revestimento de filme. O nome comercial OPADRY é usado para uma variedade de revestimentos farmacêuticos e inclui revestimentos de liberação imediata compostos principalmente por HPMC (hidroxipropil metilcelulose ou hipromelose) ou PVA (álcool polivinílico) e PEG (polietileno glicol). O PEG pode ser usado como um plastificante em revestimentos de OPADRY. Os EUDRAGITs, como o EUDRAGIT L 100-55, são outra classe adequada de revestimentos. EUDRAGITs são copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, com grupos funcionais adicionais em alguns casos.

[0053] O revestimento pode incluir excipientes adicionais, tais como formadores de filme, tintas de impressão, agentes tamponantes, ajustadores de pH, conservantes, corantes e aromatizantes. Em alguns casos, um único material incluirá dois ou mais de quaisquer dos excipientes acima mencionados.

[0054] Uma quantidade de tebipenem pivoxil no comprimido não revestido pode ser de 100 mg e o peso do comprimido não revestido pode ser de 200 mg. Em outro exemplo, uma quantidade de tebipenem pivoxil no comprimido não revestido pode ser de 500 mg e o peso do comprimido não revestido pode ser de 1.000 mg. Em outro exemplo, o peso de tebipenem pivoxil HBr no comprimido não revestido pode ser de 348,9 mg, o peso de tebipenem pivoxil no comprimido não revestido pode ser de 300 mg e o peso total do comprimido não revestido pode ser de 750 mg. Uma espessura do comprimido de 500 mg pode ser de 5,00 a 8,00 milímetros (mm), ou de 6,00 a 7,00 mm, ou de 6,50 a 7,00 mm, ou de 6,75 a 7,00 mm. Uma quantidade do revestimento do comprimido é de 1 a 5 por cento em peso do peso total do comprimido, por exemplo, de 2 a 3 por cento em peso do peso total do comprimido.

[0055] As modalidades podem ser combinadas contanto que seja uma formulação sólida estável ou resulte no seu núcleo. “Uma combinação de qualquer um dos anteriores” inclui apenas combinações que resultam em um núcleo de comprimento ou comprimento estável.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[0056] A divulgação inclui um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo através da administração de uma forma de dosagem da divulgação a um indivíduo em risco de ter infecção bacteriana ou que sofre de uma infecção bacteriana.

[0057] O tratamento de pacientes humanos é particularmente contemplado. No entanto, o tratamento de indivíduos não humanos, tais como animais de agropecuária ou companhia, está dentro do escopo da divulgação.

[0058] Em algumas modalidades, a infecção bacteriana ou a infecção resistente a antibiótico ou tolerante a antibiótico é causada por uma bactéria Gram-negativa.

[0059] A forma de dosagem oral de tebipenem pivoxil de liberação prolongada desta divulgação pode ser administrada isoladamente, de modo que o tebipenem pivoxil seja o único agente ativo administrado ao sujeito ou a forma de dosagem pode ser administrada em combinação com um ou mais agentes ativos adicionais. A administração combinada inclui a administração concorrente ou sequencial de agentes ativos.

[0060] Em uma modalidade de qualquer um dos métodos desta divulgação, a infecção microbiana é o resultado de uma infecção bacteriana patogênica. Exemplos de bactérias patogênicas incluem, sem limitação, bactérias dentro dos gêneros *Aerobacter*, *Aeromonas*, *Acinetobacter*, *Agrobacterium*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bartonella*, *Bordetella*, *Brucella*,

Burkholderia, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Francisella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Hafnia*, *Helicobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Listeria*, *Morganella*, *Moraxella*, *Porphyromonas*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Estafilococo*, *Streptococcus*, *Treponema*, *Xanthomonas*, *Vibrio* e *Yersinia*. Exemplos específicos de tais bactérias incluem *Vibrio harveyi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Pseudomonas phosphoreum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Yersinia pestis*, *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, e *Staphylococcus aureus*.

[0061] Em algumas modalidades, a bactéria Gram-negativa é uma *Pseudomonas*, por exemplo, *P. aeruginosa*, *Burkholderia*, ou uma *Acinetobacter*, por exemplo, *A. baumannii*.

[0062] Em algumas modalidades, a bactéria Gram-negativa é uma Enterobacteriaceae, por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*, por exemplo, *Escherichia coli*, por exemplo, *Enterobacter cloacae*, por exemplo, *Serratia marcescens*, por exemplo, *Salmonella typhimurium*, por exemplo, *Shigella dysenteriae*, por exemplo, *Proteus mirabilis*, por exemplo, *Citrobacter freundii*, por exemplo, *Yersinia pestis*.

[0063] Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção polimicrobiana, por exemplo, uma infecção compreendendo mais do que um

organismo. Em algumas modalidades, a infecção compreende pelo menos um dos organismos listados acima, por exemplo, um ou mais dos *Pseudomonas*, por exemplo, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, por exemplo, *Klebsiella pneumoniae* e/ou *Acinetobacter*, por exemplo, *A. baumannii*.

[0064] Em algumas modalidades, os métodos incluem ainda a administração de um agente ativo adicional em combinação com a forma de dosagem sólida de liberação modificada da divulgação, tal como um antibiótico selecionado do grupo que consiste em: cefamicinas, carbapenemos, monobactamas, quinolonas incluindo fluoroquinolonas e inibidores de síntese de DNA semelhantes, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, glicopeptídeos, cloranfenicóis, glicilciclina, lincosamidas, lipopeptídeos, lipodepsipeptídeos, tais como daptomicina e oxazolidinonas.

[0065] Em algumas modalidades, a infecção bacteriana é uma infecção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, bacteremia, uma infecção sistêmica, sepse e choque séptico, uma infecção do trato urinário, uma infecção gastrointestinal, endocardite, uma infecção óssea, infecções do sistema nervoso central, como meningite, ou uma infecção da pele e tecidos moles. A divulgação inclui um método de tratamento de *C. difficile* administrando uma forma de dosagem da divulgação a um paciente com necessidade de tal tratamento. A divulgação inclui particularmente um método para tratar uma infecção complicada do trato urinário em um paciente. Uma “infecção complicada do trato urinário” é uma síndrome clínica caracterizada por piúria e um patógeno microbiano documentado em cultura de sangue na urina, acompanhada por sinais e sintomas locais e sistêmicos, incluindo febre (temperatura oral ou timpânica maior que 38 graus Celsius), calafrios, mal-estar, dor no flanco, dor nas costas e/ou dor ou sensibilidade no ângulo costovertebral, que ocorrem na presença de uma anormalidade funcional ou anatômica do trato urinário ou na presença de

cateterismo. Pacientes com pielonefrite, independentemente de anormalidades subjacentes do trato urinário, são considerados um subgrupo de pacientes com cUTIs.

[0066] Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero, por exemplo, um mamífero humano ou não humano. Em algumas modalidades, os métodos incluem o tratamento de uma ou mais células, por exemplo, células em uma placa de cultura.

[0067] Em um aspecto, a presente divulgação apresenta um método de tratamento de uma infecção Gram-negativa em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao referido sujeito com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito.

[0068] Em algumas modalidades, a infecção por Gram-negativo é causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0069] Em outras modalidades, a divulgação inclui tratar uma infecção causada por bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*.

[0070] Em algumas modalidades, o sujeito é um paciente com trauma ou um paciente queimado sofrendo de uma queimadura ou ferida na pele.

[0071] Em outro aspecto, a presente divulgação caracteriza um método de redução da tolerância bacteriana em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito.

[0072] Em algumas modalidades, o método inclui ainda a identificação do referido indivíduo que sofre de uma infecção com bactérias resistentes à terapia antimicrobiana.

EXEMPLOS FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDO

[0073] Os comprimidos de tebipenem pivoxil usam uma mistura comum que é fabricada via granulação a seco, como compactação por rolo seguida de moagem. Equipamentos e processos convencionais de mistura/moagem e compactação são usados. Equipamentos e processos de revestimento de filme convencionais podem ser usados para revestir os núcleos dos comprimidos.

[0074] As misturas de tebipenem pivoxil podem ser preparadas por uma variedade de processos de granulação, incluindo secagem por pulverização, granulação por via úmida em solvente, granulação por via úmida aquosa e granulação a seco utilizando compactação por rolos; no entanto, a granulação a seco utilizando compactação por rolos produz eficientemente misturas de comprimido de tebipenem pivoxil com propriedades desejáveis de densidade e fluxo em massa.

[0075] O processo de fabricação dos comprimidos de tebipenem pivoxil é melhorado através da avaliação das propriedades físicas da mistura e do comprimido, incluindo medição do volume e da densidade compactada, análise de fluxo, análise de rastreio e uniformidade da mistura; testes de peso, espessura, dureza, friabilidade, potência, desintegração, dissolução e uniformidade de conteúdo nos núcleos e comprimidos e comprimidos.

EXEMPLO 1 NÚCLEOS DE COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE TEBIPENEM PIVOXIL

[0076] Tebipenem pivoxil, crospovidona (PVPP XL-10), lactose monohidratada e celulose microcristalina (Avicel PH102) são pesados e colocados em um recipiente. Estes ingredientes são então peneirados através de uma peneira de malha 30.

[0077] Os ingredientes peneirados são misturados durante 10 minutos a 20 rpm usando uma máquina de mistura de tremonha fixa de braço único.

[0078] À mistura resultante dos ingredientes misturados, o estearato de magnésio é adicionado na máquina de mistura, a mistura é ainda misturada durante 5 minutos a 20 rpm.

[0079] A mistura é compactada em comprimidos com furos redondos de 9 mm de diâmetro usando prensa de comprimidos de furo único.

[0080] As composições dos núcleos de comprimidos de liberação imediata de 500 mg e 100 mg estão listadas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. O perfil de dissolução do comprimido de 500 mg de tebipenem pivoxil de liberação imediata a pH 5,0 é mostrado na FIG. 1.

TABELA 1			
Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 500 mg (mg)
tebipenem pivoxil (base livre)	Ativo	50,0	500,0
Crospovidona (PVPP XL-10)	Desintegrante	5,0	50,0
Lactose monohidratada	Diluyente	21,5	215,0
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	21,5	215,0

Estearato de magnésio	Lubrificante	2,0	20,0
Total		100,00	1.000

TABELA 2			
Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 100 mg (mg)
tebipenem pivoxil (base livre)	Ativo	50,0	100,0
Crospovidona (PVPP XL-10)	Desintegrante	5,0	10,0
Lactose monohidratada	Diluyente	21,0	42,0
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	21,0	42,0
Estearato de magnésio	Lubrificante	2,0	4,0
SiO ₂	Carga	1,0	2,0
Total do núcleo do comprimido		100,00	200

Revestimento de Filme	(ver abaixo)	7,0	14,0
Peso do Comprimido		107,0	214,0

EXEMPLO 2 FORMULAÇÃO E PROCESSO DE REVESTIMENTO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

[0081] Os núcleos de comprimido de tebipenem pivoxil de liberação imediata, tais como os divulgados nas Tabelas 1 e 2, podem ser revestidos com formulações de revestimento listadas nas Tabelas 3 e 4. O perfil de dissolução de um tebipenem pivoxil de liberação imediata com revestimento entérico de 500 mg é fornecido na FIG. 3. A formulação do núcleo de comprimido é fornecida no Exemplo 1 e a formulação do revestimento entérico é fornecida na Tabela 3. A forma de dosagem revestida entericamente resultante pode liberar 100% do tebipenem pivoxil a pH 6,8 em 45 minutos, mas libera menos de 5% do tebipenem pivoxil a pH 1,2 em 45 minutos. As seguintes abreviaturas são usadas: GMS (monoestearato de glicerol) e TEC (Citrato de Trietila).

TABELA 3		
Dispersão de Eudragit (a)	Composição Ingredientes (g)	
	Eudragit L 100-55	225
	Hidróxido de sódio (aq) (4%)	75
	Água	450
	Total	750

TABELA 4		
Dispersão de Eudragit b)	Composição	
	Ingredientes (g)	
	Dispersão de Eudragit (a)	750
	GMS	11,25
	TEC	22,5
	Tween 80	4,5
	Água	245
	Total	1033,25
	Teor de sólido	22,9%

[0082] A Dispersão de Eudragit (a) é preparada como segue. O Eudragit L100-55 é pesado e adicionado lentamente na água sob agitação que forma um vórtice. A mistura é agitada durante 10 minutos para tornar o polímero completamente úmido. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% é adicionada durante um período de 5 minutos à dispersão resultante em gotas, e a mistura resultante é ainda agitada durante 30 minutos.

[0083] A Dispersão de Eudragit (b) é preparada como segue. Uma mistura de Tween 80, TEC e GMS foi adicionada à água aquecida a 80°C, e a mistura resultante foi homogeneizada durante 10 minutos a uma velocidade de 5.000 rpm. Água adicional (25% da quantidade original) é adicionada à dispersão sob agitação. A mistura resultante é resfriada até a temperatura ambiente. A dispersão preparada é então adicionada à Dispersão de Eudragit (a) preparada como descrito acima sob agitação. Após 10 minutos de agitação, a mistura resultante é passada através de uma peneira de malha 80. A dispersão resultante pode ser usada para

revestir os núcleos de comprimidos de liberação imediata de tebipenem pivoxil (ganho de peso de 7%) de acordo com os parâmetros listados na Tabela 5. Perfis de dissolução do núcleo de comprimido de liberação imediata de tebipenem pivoxil (formulação no Exemplo 1) e de tebipenem pivoxil com revestimento entérico.

TABELA 5	
Temperatura (entrada)	45-55°C
Temperatura (material)	33-35°C
Frequência do ventilador (entrada)	900Hz
Frequência do ventilador (saída)	1.500 Hz
Vazão de fluxo	2 a 5 g/min
Pressão de atomização	2,5 bar
Velocidade da bandeja	7 a 15 rpm

EXEMPLO 3 COMPOSIÇÃO DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE TEBIPENEM PIVOXIL

[0084] Os núcleos de comprimido de tebipenem pivoxil de liberação modificada das Tabelas 6 e 7 são fabricados como segue. Primeiramente, uma metade da porção de hidroxipropil metilcelulose (HPMC E50 LV) é carregada em um misturador, tal como um misturador em V ou misturador bin, seguido pela adição de tebipenem pivoxil e então da metade restante de hidroxipropil metilcelulose e depois misturando os materiais.

[0085] O estearato de magnésio pode ser rastreado para quebrar quaisquer aglomerados, tal como através de uma peneira de malha 20. O estearato de magnésio peneirado é adicionado ao misturador contendo a mistura de agente de controle de liberação de tebipenem pivoxil e misturado

durante vários minutos. A mistura de tebipenem pivoxil/agente de controle de liberação/estearato de magnésio do misturador é descarregada.

[0086] O material descarregado do misturador é compactado por rolo para formar fitas compactadas por rolo ou compactos. O material compactado por rolos é então passado através de um moinho, tal como um moinho oscilante, um moinho de impacto ou um moinho de peneiramento. Por exemplo, um QUADRO COMIL (Quadro Engineering, Ontário, Canadá) equipado com uma tela de malha 20 pode ser usado. O material moído é coletado e depois carregado no misturador. Celulose microcristalina (Avicel PH102) e manitol (Mannitol 200 SD) são adicionados e os materiais são misturados.

[0087] O estearato de magnésio pode ser rastreado para quebrar quaisquer aglomerados, tais como através de uma peneira de malha 20, no misturador e misturado durante alguns minutos.

[0088] O conteúdo do misturador é então descarregado em um recipiente apropriadamente rotulado, forrado duplamente com sacos de polietileno com um dessecante entre as duas camadas de sacos.

[0089] Os núcleos de comprimidos são então formados em uma prensa de comprimidos rotativa. Os núcleos de comprimidos podem ser revestidos em um revestidor de filme.

[0090] As composições dos núcleos de comprimidos de liberação modificada de 500 mg (peso total de 1000 mg) e de 100 mg (peso total de 200 mg) estão listadas nas Tabelas 6 e 7, respectivamente.

TABELA 6			
Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido

			de 1.000 mg (mg)
tebipenem pivoxil	Ativo	50,0	500,0
HPMCE50LV	Liberção Agente de Controle	20,0	200,0
Mannitol 200 SD	Diluyente	14,0	140,0
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	14,0	140,0
Estearato de magnésio	Lubrificante	2,0	20,0
Total		100,00	1.000

TABELA 7

Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 200 mg (mg)
tebipenem pivoxil (base livre)	Ativo	50,0	100,0
HPMCE50LV	Agente de Controle de	20,0	40,0

	Liberação		
Mannitol 200 SD	Diluyente	14,0	28,0
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	14,0	28,0
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,0	2,0
SiO ₂	Carga	1,0	2,0
Total		100,00	200

[0091] O comprimido foi preparado por uma compressão direta. O tamanho do ferramental foi de 18,9 por 11,0 mm. A espessura do comprimido foi de 6,83 a 6,90 mm.

EXEMPLO 4 DISSOLUÇÃO

[0092] Os parâmetros do método de dissolução estão listados na Tabela 8.

TABELA 8	
Produto/Formulação do Fármaco	tebipenem pivoxil
	Comprimido: 1.000 mg de API total do peso do núcleo: 500mg

Meio de Dissolução	Tampão de acetato de pH 5,0
Tamanho médio	900mL
Volume de Substituição	5mL
Velocidade da pá	50 rpm (3-4 h, 200 rpm)
Pontos de Tempo de Amostragem	0,5, 1, 2, 3 e 4 horas
Diluyente para Solução Padrão	tampão a pH 5,0
Concentração Padrão	100 µg/mL
Faixa de concentração da amostra	11,11 a 111,11 µg/mL (10% a 100% de liberação do fármaco)
Coluna	Welch Ultisil, XB-C18, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; Lote n°. 2101.102; Peça # 00210-31043; Série # 211603926
Fase Móvel	Acetato de amônio/acetonitrila/trietilamina 50 mM (58:40: 2, v/v/v), pH 3,5 (ajustado por ácido fosfórico)
Taxa de fluxo, mL/min	0,8

Comprimento de onda UV, nm	330
Volume de injeção, µL	10
Temperatura da Coluna, °C	25
Temperatura do Amostrador automático, °C	RT
Tempo de execução, min	7

EXEMPLO 5 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE TEBIPENEM PIVOXIL SIMULADOS EM HUMANO PARA FORMA DE DOSAGEM DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

[0093] Os parâmetros farmacocinéticos mostrados nas Tabelas 9 e 10 foram obtidos a partir de um estudo simulado da dose administrada por via oral (PO) em humano do comprimido de 500 mg de tebipenem pivoxil de liberação imediata. A formulação deste núcleo de comprimido é fornecida no Exemplo 1. A simulação pressupõe que a dissolução *in vivo* do comprimido de Tebipenem Pivoxil é semelhante à dissolução *in vitro* medida.

[0094] O perfil farmacocinético simulado da dose administrada por via oral (PO) em humano de 500 mg de comprimido de Tebipenem Pivoxil é mostrado na FIG. 4. A simulação mostra a concentração plasmática de tebipenem (forma livre) no retorno venoso, ou seja, a concentração plasmática de tebipenem no compartimento venoso ou circulação sistêmica.

TABELA 9	
Tempo (horas)	Quantidade Dissolvida (%)
0,08	86,4
0,17	98,7
0,25	98,5
0,33	98,9
0,50	98,6
0,75	97,7

TABELA 10				
C _{máx} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	C ₆ (µg/mL)	C ₁₂ (µg/mL)
12,54	22,20	22,58	0,087	0,031

EXEMPLO 6 COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE TEBIPENEM PIVOXIL HBR

[0095] Os comprimidos de tebipenem pivoxil HBr de liberação imediata são fabricados pelo método apresentado no Exemplo 1. A base livre de tebipenem pivoxil é substituída pelo sal de HBr. Menos lactose e Avicel PH102 são usados para explicar o maior peso do sal de tebipenem pivoxil.

A composição de comprimidos de liberação imediata de tebipenem pivoxil HBr não revestidos é dada nas Tabelas 11A e 11B. Verificou-se que o núcleo de comprimido de 750 mg (peso total) divulgado na Tabela 11B liberava 95,0% do tebipenem pivoxil em 5 minutos e aproximadamente 95,2% do tebipenem pivoxil em 15 minutos quando medido pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C. O perfil de dissolução é fornecido na FIG. 7. O núcleo de comprimido na Tabela 11B contém 300 mg de tebipenem pivoxil.

TABELA 11A			
Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 100 mg (mg)
tebipenem pivoxil HBr	Ativo	58,2	116,3
Crospovidona (PVPP XL-10)	Desintegrante	5,0	10,0
Lactose mono-hidratada	Diluyente	16,9	33,8
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	17,0	42,0

Estearato de magnésio	Lubrificante	2,0	4,0
SiO ₂	Carga	1,0	2,0
Total do núcleo do comprimido		100,00	200

TABELA 11B

Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 300 mg (750 peso total)
tebipenem pivoxil HBr	Ativo	46,5 (40% de base livre)	348,9
PVPP XL-10 (crospovidona)	Desintegrante	5,0	37,5

TABELA 11B

Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 300 mg (750 peso total)
-------------	--------	----------------	--

Mannitol 200 SD	Diluyente	23,2	174,3
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	23,2	174,3
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,0	7,5
SiO ₂	Carga	1,0	7,5
Total		100,0	750,0

EXEMPLO 7 COMPRIMIDOS DE TEBIPENEM PIVOXIL HBR DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

[0096] Os comprimidos de tebipenem pivoxil HBr de liberação modificada são fabricados pelo método apresentado no Exemplo 2. A base livre de tebipenem pivoxil é substituída pelo sal de HBr. Menos lactose e Avicel PH102 são usados para explicar o maior peso do sal de tebipenem pivoxil. A composição dos exemplos de comprimidos de liberação modificada de tebipenem pivoxil HBr é apresentada nas Tabelas 12A e 12B. O perfil de dissolução do comprimido de tebipenem pivoxil de liberação modificada não revestido na Tabela 12A a pH 5,0 e pH 6,8 é comparado com o da base livre na FIG. 5 e na FIG 6. O sal de HBr exibiu uma liberação ligeiramente mais lenta do que a base livre a pH 5,0 e uma liberação ligeiramente mais rápida do que a base livre a pH 6,8.

TABELA 12A

Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por Comprimido de 200 mg (mg)
tebipenem pivoxil HBr	Ativo	58,2	116,3
HPMCK4M	Controle de Liberação Agente	20,0	40,0
Mannitol 200 SD	Diluyente	14,0	19,9
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	14,0	19,8
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,0	2,0
SiO ₂	Carga	1,0	2,0
Total		100,00	200,00

TABELA 12B

Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por 300 mg de comprimido
-------------	--------	----------------	-------------------------------------

			(750 de peso total)
tebipenem pivoxil HBr	Ativo	46,5 (40% de base livre)	348,9
HPMCE3	Agente de Controle de Liberação	35,0	262,5
Mannitol 200 SD	Diluente	8,2	61,8
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	8,2	61,8
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,0	7,5
SiO ₂	Carga	1,0	7,5
Total		100,00	750,0

[0097] Verificou-se que o núcleo de comprimido de 750 mg divulgado na Tabela 12B liberava 21,9% do tebipenem pivoxil em 30 minutos, 40,9% do tebipenem pivoxil em 1 hora, 70,7% do tebipenem pivoxil em 2 horas, 88,7% do tebipenem pivoxil em 3 horas, e 100% do tebipenem pivoxil em 4 horas quando medido pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de

tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C. O perfil de dissolução é fornecido na FIG. 8.

EXEMPLO 8 FORMULAÇÃO DE TEBIPENEM PIVOXIL HBR DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE CURTA DURAÇÃO

[0098] Comprimidos de tebipenem pivoxil de liberação modificada de curta duração são fabricados pelo método apresentado no Exemplo 2. Esta formulação libera NLT 85% do tebipenem pivoxil do núcleo da forma de dosagem em 2 horas quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C. A base livre de tebipenem pivoxil é substituída pelo sal de HBr. A composição dos exemplos de comprimidos de liberação modificada de tebipenem pivoxil HBr não revestidos é apresentada na Tabela 13. Verificou-se que o núcleo de comprimido de 750 mg divulgado na Tabela 13 liberava 37,5% do tebipenem pivoxil em 30 minutos, 69,8% do tebipenem pivoxil em 1 hora, 99,9% do tebipenem pivoxil em 2 horas e 100,0% do tebipenem pivoxil em 3 horas quando medida pelo método de Pá da USP a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C. O perfil de dissolução dos comprimidos de liberação de curta duração modificada de tebipenem pivoxil HBr é apresentado na FIG. 9.

TABELA 13			
Componentes	Função	Quantidade (%)	Quantidade por comprimido de 300 mg (750 peso total)

tebipenem pivoxil HBr	Ativo	46,5 (40% de base livre)	348,9
PVP K12	Agente de Controle de Liberação	30,0	225,0
Mannitol 200 SD	Diluyente	10,7	80,5
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	Ligante	10,7	80,6
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,0	7,5
SiO ₂	Carga	1,0	7,5
Total		100,00	750,0

EXEMPLO 9. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL AOS MACACOS

[0099] Os comprimidos de base livre de tebipenem pivoxil (base livre de IR) e de HBr (HBr de RI) de liberação imediata de 100 mg dos Exemplos 1 e 6 e o comprimido de 100 mg de tebipenem pivoxil HBr de liberação modificada do Exemplo 7 (HBr de MR) foram administrados oralmente a macacos Cinomolgos (N = 4 animais/forma de dosagem testada). Cada animal recebeu uma semana de lavagem antes da próxima dose e cada um serviu como seu próprio controle. Amostras de sangue foram coletadas em tubos de K₂EDTA antes do processamento para plasma.

As amostras foram obtidas aos 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 16 horas e 24 horas após a administração. As amostras de plasma foram analisadas para o pró-fármaco, o tebipenem pivoxil e o tebipenem através de um método de LCMS em série. A análise não compartimental usada para derivar parâmetros farmacocinéticos dos perfis de tempo versus concentração do compósito foi realizada para cada nível de dose usando Phoenix Winnonlin v. 6.4. A concentração plasmática de tebipenem para cada ponto de tempo foi determinada por HPLC. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) para as formas farmacêuticas de liberação imediata e de liberação prolongada estão listados na Tabela 14.

[00100] As concentrações máximas de tebipenem foram observadas em aproximadamente 1,5 a 2 horas nos grupos de liberação imediata de base livre e de HBr. A $C_{máx}$ foi reduzida com a formulação de liberação modificada em comparação com a formulação de liberação imediata (base livre e HBr), mas a AUC_{total} foi relativamente constante entre as formulações. A AUC_{inf} não pôde ser calculada devido à variabilidade no perfil de eliminação terminal. Usando os dados de IV previamente gerados (13,06 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ para dose de 10 mg/kg), a biodisponibilidade do tebipenem foi estimada em 39 a 50%. O tempo médio de residência foi aumentado na formulação de liberação prolongada.

TABELA 14										
Forma de Dosagem	$MRT_{\text{último}}$ (h)		$T_{máx}$ (h)		$C_{máx}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		C_{12h} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	Média	SD	Média	SD	Média	SD	Média	SD	Média	SD
Base Livre de	1,89	1,0	1,63	1,6	12,2	9,2	0,0393	NA	17,5	5,4

IR										
HBr de IR	1,55	0,82	1,0	0,0	13,6	9,2	0,0178	NA	19,1	6,2
HBr de MR (4 h)	2,86	1,3	2,25	1,3	6,04	4			14,4	5,5

[00101] O presente conceito inventivo foi descrito em termos de princípios exemplificados e modalidades, mas os versados na técnica reconhecerão que podem ser feitas variações e equivalentes substituídos pelo que é descrito sem se afastar do escopo e espírito da divulgação como definido pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral sólida de liberação imediata, compreendendo um núcleo de forma de dosagem, o núcleo da forma de dosagem caracterizado pelo fato de que compreende:

tebipenem pivoxil HBr

e excipientes incluindo um ligante, um lubrificante, e opcionalmente um diluente.

em que a proporção peso / peso do tebipenem pivoxil em relação aos excipientes no núcleo é de 1:2 a 2:1.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo menos 45% em peso da forma de dosagem oral é tebipenem pivoxil.

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação imediata e libera mais de 85% do sal de tebipenem pivoxil HBr em 15 minutos quando medida pelo método de USP Paddle a 50 rpm em 900 mL de tampão de acetato 50 mM, pH 5,0 a 37°C.

4. Forma de dosagem de liberação imediata de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os excipientes compreendem adicionalmente um desintegrante.

5. Forma de dosagem de liberação imediata, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o desintegrante é croscarmelose sódica, crospovidona, amidoglicolato de sódio ou qualquer combinação de quaisquer dois ou mais dos anteriores.

6. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o ligante é celulose

microcristalina, celulose microcristalina silicificada, etilcelulose, lactose ou qualquer combinação de quaisquer dois ou mais dos anteriores.

7. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem compreende um ou mais dos seguintes:

(a) um diluente e o diluente é amido, sacarose, lactose monohidratada, manitol, sorbitol ou qualquer combinação de quaisquer dois ou mais dos anteriores e/ou

(b) um lubrificante e o lubrificante é um éster de ácido graxo, ácido esteárico, estearato de magnésio, behenato de gliceril, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, benzoato de sódio, talco, óleo hidrogenado, cera de Carnaúba ou qualquer combinação de quaisquer dois ou mais dos itens anteriores; e

(c) um revestimento.

8. Forma de dosagem de liberação imediata, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o núcleo da forma de dosagem compreende 30% a 60% (p%/p) de tebipenem pivoxil HBr, 1% a 10% de crospovidona, 15% a 25% de lactose monohidratada ou manitol, 15% a 25% de celulose microcristalina e 0,1% a 5% de estearato de magnésio.

9. Forma de dosagem de liberação imediata, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o desintegrante é crospovidona e a razão peso / peso de tebipenem pivoxil para crospovidona é 20:1 a 5:1.

10. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que as dosagens do

núcleo compreendem 100, 300, 500, 600, 900 ou 1.000 miligramas de tebipenem pivoxil.

11. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a forma de dosagem do núcleo é um núcleo de comprimido.

12. Comprimido de núcleo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o comprimido de núcleo é revestido para formar um comprimido revestido, e o comprimido revestido tem uma espessura de 6,00 a 7,00 milímetros.

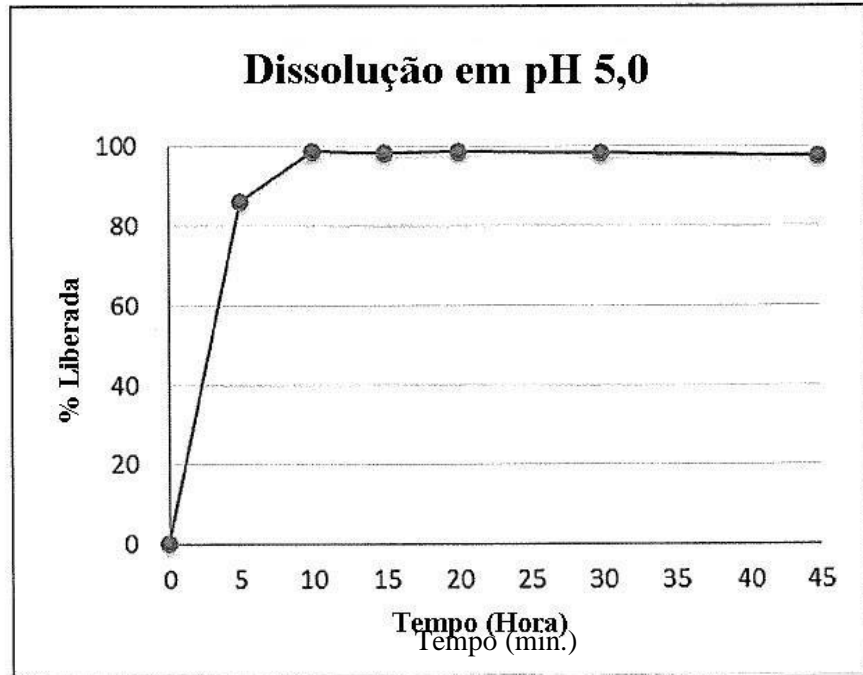
13. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o comprimido de núcleo é revestido com um revestimento que compreende de 2% a 5% (%p/p) do peso total do comprimido revestido.

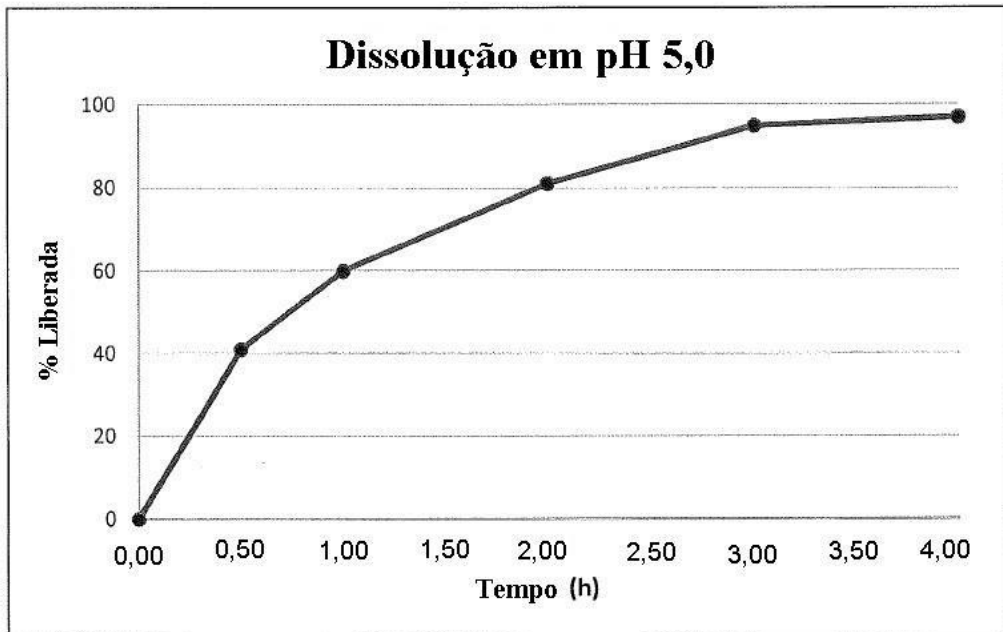
14. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a dosagem é formulada para administração duas vezes por dia ou três vezes por dia.

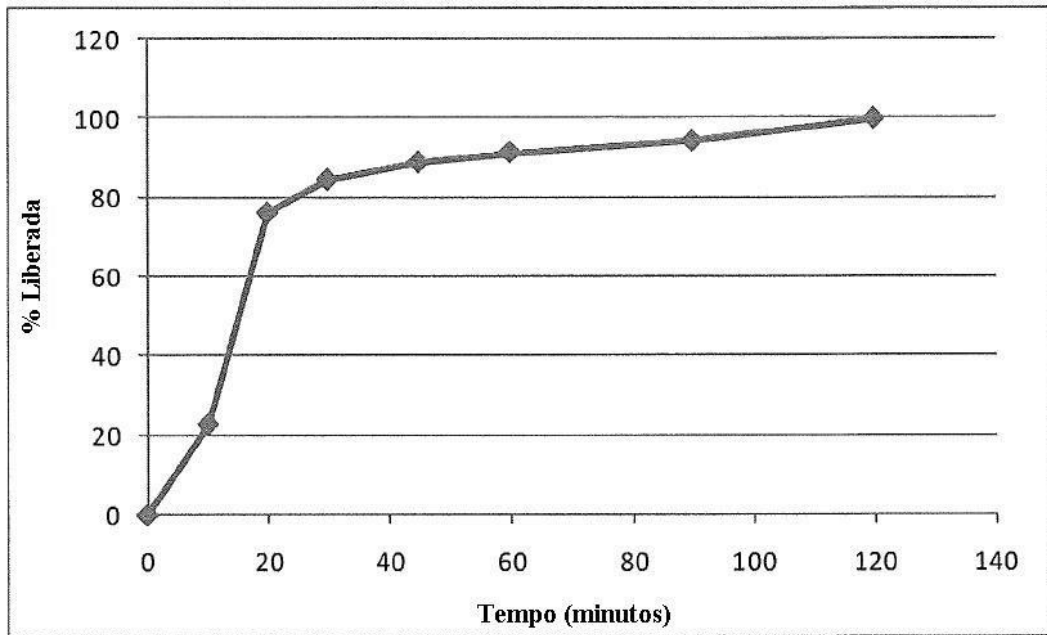
15. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, para o tratamento de uma infecção do trato urinário em um paciente.

16. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 para o tratamento de uma infecção bacteriana em um paciente.

17. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 para o tratamento de uma infecção de *Mycobacterium tuberculosis* em um paciente.

**FIGURA 1**

**FIGURA 2**

**FIGURA 3**

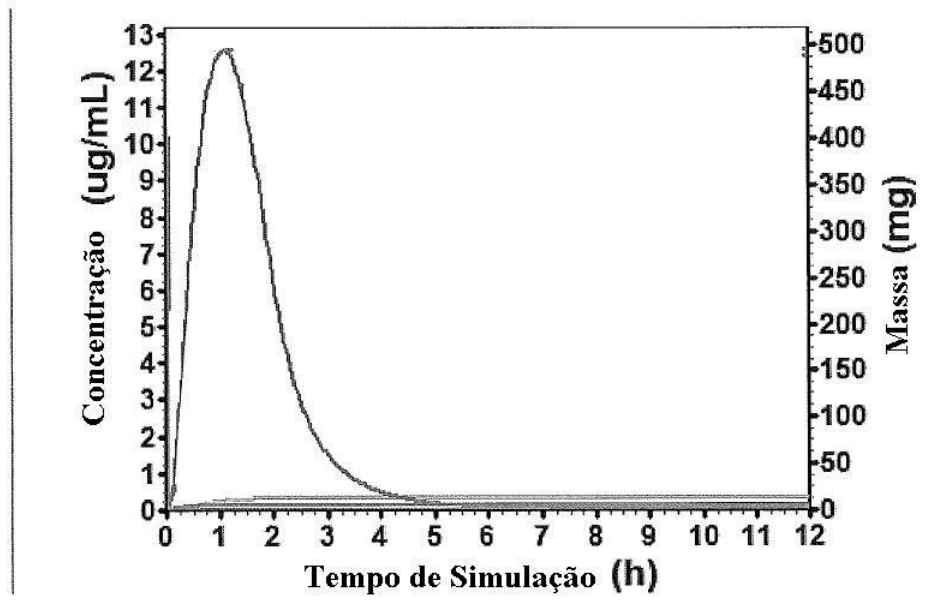


FIGURA 4

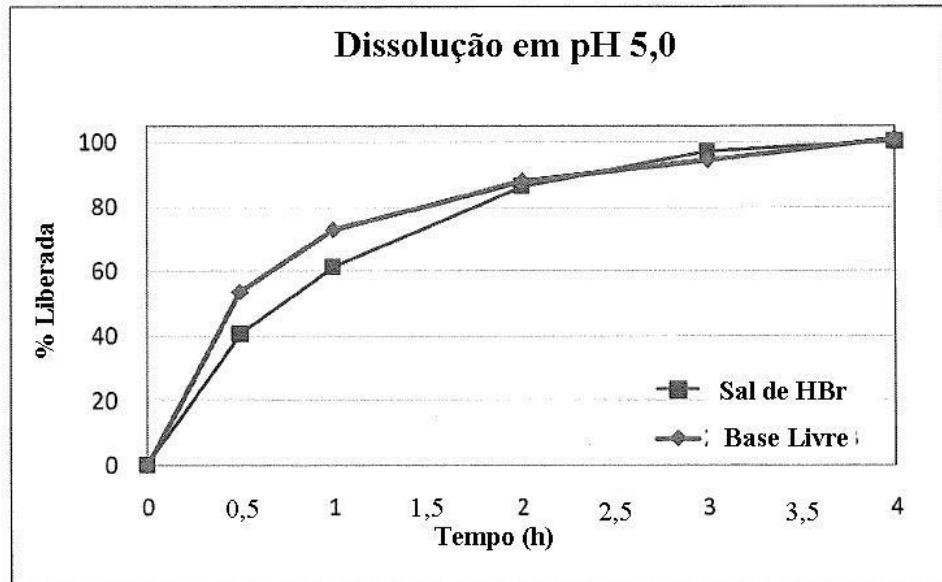


FIGURA 5

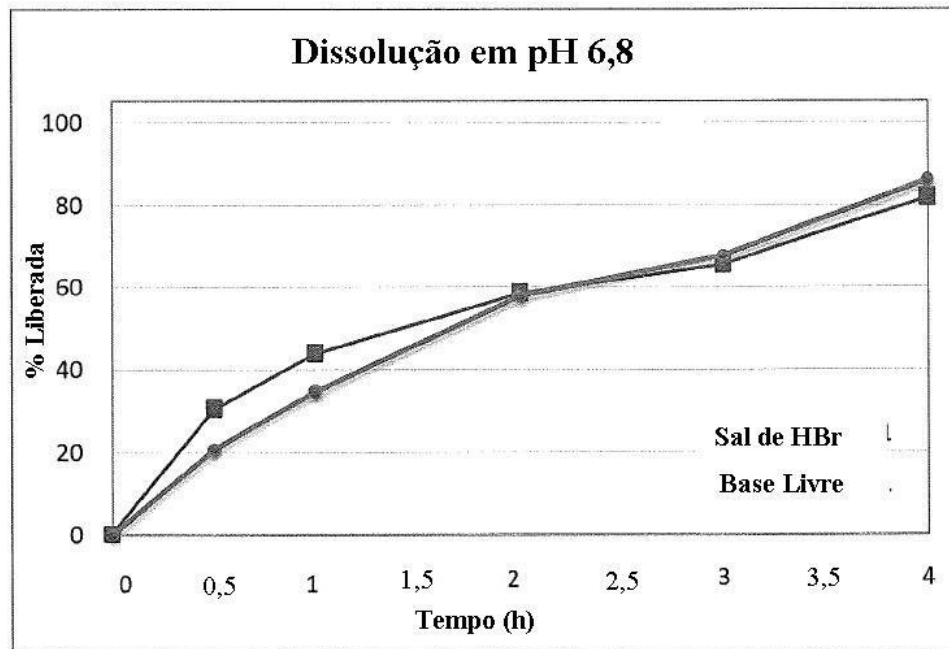


FIGURA 6

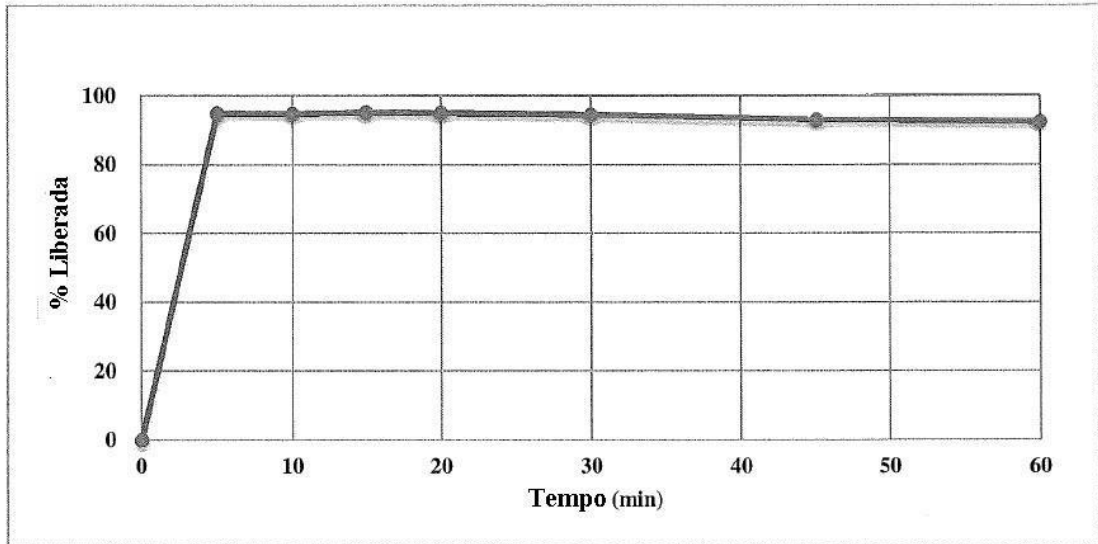


FIGURA 7

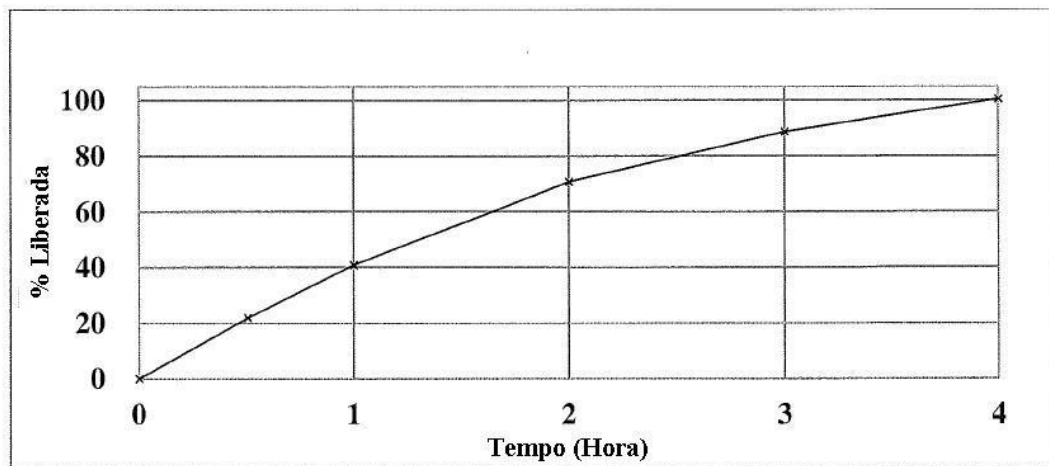
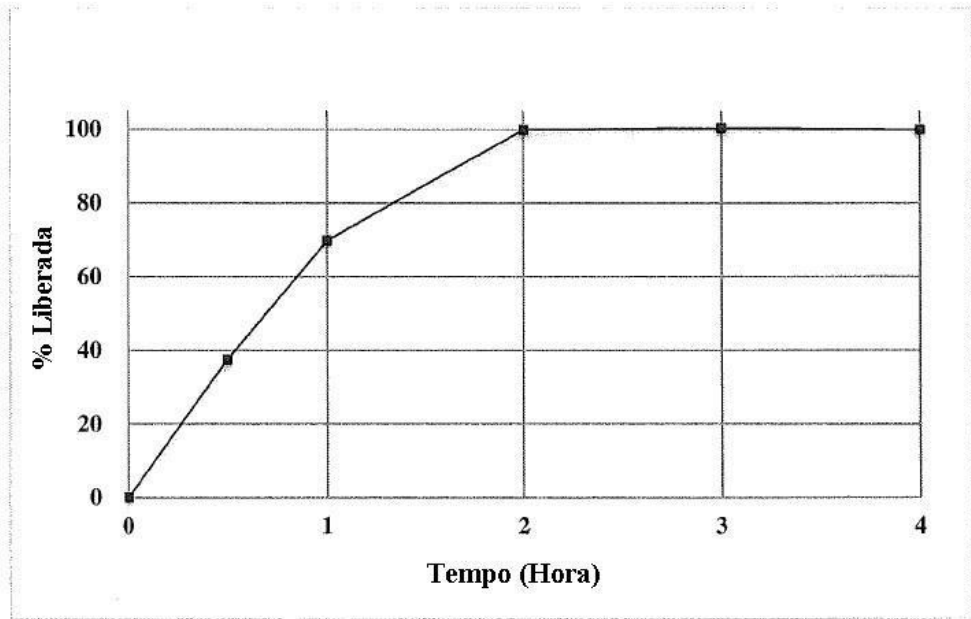


FIGURA 8

**FIGURA 9**