



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

(11) PI 0314932-3 B1



(22) Data do Depósito: 28/04/2003

(45) Data de Concessão: 06/03/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO CEFDITOREN PIVOXIL AMORFO E UM ÁCIDO GRAXO DE ÉSTER DE SACAROSE

(51) Int.Cl.: A61K 31/546; A61K 47/26; A61K 47/38; A61K 9/14; A61K 9/20; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/10/2002 JP 2002-290367.

(73) Titular(es): MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD..

(72) Inventor(es): YUKIKO YOKOI; SHIGERU CHIKASE; HIROYUKI YAMAGUCHI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2003005461 de 28/04/2003

(87) Publicação PCT: WO 2004/030673 de 15/04/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/03/2005

(57) Resumo: "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA". Os medicamentos de cefditoren pivoxil que podem ser seguramente administrados a pacientes e que não só reforçam o umedecimento de cefditoren pivoxil mas também retêm as partículas amorfas de alta capacidade de absorção oral em um líquido durante um período prolongado de tempo para através disso atingir um reforço de capacidade de absorção através do trato gastrointestinal. Em particular, uma composição medicinal que consiste de cefditoren pivoxil amorfo e um éster de ácido graxo de sacarose, o qual é produzido efetuando-se a mistura ou granulação por via úmida de partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo, ao mesmo tempo que mantém o estado particulado, e um éster de ácido graxo de sacarose.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO CEFDITOREN PIVOXIL AMORFO E UM ÁCIDO GRAXO DE ÉSTER DE SACAROSE”

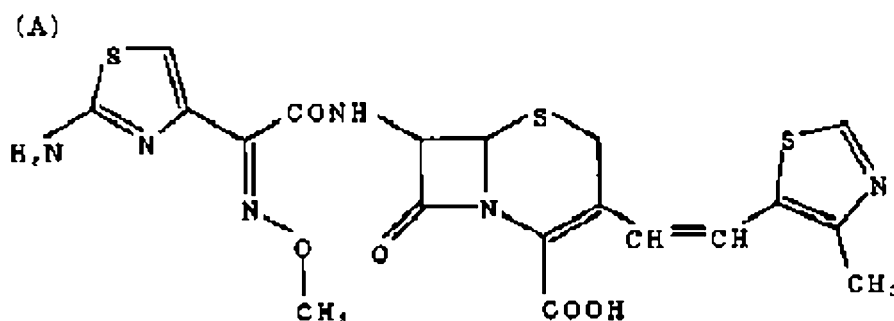
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas de antibiótico com capacidade de absorção oral melhorada, mais especificamente a composições farmacêuticas de antibiótico que compreendem o cefditoren pivoxil amorfo.

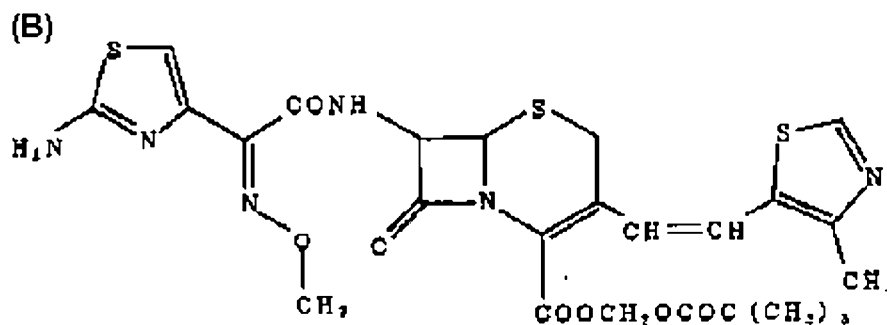
FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

[0002] Um composto antibiótico cefditoren é um composto de cefem representado através da fórmula (A):



[0003] Seu nome químico é ácido (+) – (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximinoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Este composto é descrito na Publicação de Patente Japonesa Nº 64503/1991 mediante o nome químico de ácido 7-[2-metoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico (sin-isômero, cis-isômero).

[0004] Um éster pivaloiloximetila de cefditoren, no qual um grupo de ácido carboxílico na posição 2 do composto de cefem é esterificado com um grupo pivaloiloximetila para o propósito de melhorar sua capacidade de absorção através do trato digestivo (daqui por diante referido como “capacidade de absorção oral”), é chamado cefditoren pivoxil. Este composto pró-droga é representado através da fórmula (B):



[0005] e seu nome químico é éster 2,2-dimetilpropioniloximetila de ácido (-) – (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximinoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Este composto de éster é geralmente considerado exibir alta capacidade de absorção oral quando comparado à droga em forma ácida original. Entretanto, a esterificação de cefditoren não resultou necessariamente em reforço ou melhora da capacidade de absorção oral ao nível satisfatório.

[0006] A fim de melhorar a capacidade de absorção oral de cefditoren pivoxil, uma preparação farmacêutica, na qual a ciclodextrina ou hidroxipropil celulose que é um derivado de celulose de polímero solúvel em água é adicionada ao cefditoren pivoxil, foi proposta (Publicação de Patente Japonesa Nº 78234/1994 e Publicação de Patente Japonesa Acessível ao Público Nº 17866/1995). Entretanto, a adição de ciclodextrina ao cefditoren pivoxil intensificou extremamente o amargo derivado de cefditoren pivoxil e os comprimidos farmacêuticos ou grânulos obtidos com a adição de hidroxipropil celulose tornaram-se volumosos, o que tornou a administração oral difícil.

[0007] A fim de resolver esses problemas, uma preparação farmacêutica na qual um caseinato solúvel em água é adicionado ao cefditoren pivoxil foi proposta recentemente (Patente Japonesa Nº 2831135). Entretanto, esta preparação não poderia ser administrada a um paciente que sofre de uma alergia ao leite uma vez que a caseína é uma proteína derivada de leite.

[0008] Por conseguinte, uma preparação farmacêutica em que o cefditoren pivoxil pode ser administrado em segurança a um paciente e a capacidade de absorção oral bastante suficiente para exercer seu efeito farmacêutico esperado é

garantido ficou em demanda.

[0009] Por outro lado, como um meio para melhorar a capacidade de absorção oral de uma droga fracamente solúvel, uma composição sólida a qual é obtida através de transformação em amorfa a droga fracamente solúvel na presença de uma base de polímero e um tensoativo não iônico é divulgada em WO 96/19239. É divulgado que a composição acima mencionada mantém seu estado de condição amorfa quando dispersada em um líquido e que a concentração máxima no sangue (Cmax) e a área mediante a curva de concentração no sangue (AUC) aumentam quando administrada oralmente a cães, isto é, a capacidade de absorção oral pode ser melhorada. Entretanto, o encurtamento do tempo necessário para atingir a concentração máxima no sangue, que é um índice de efeito imediato, não foi atingido. Além disso, a composição sólida divulgada é notavelmente caracterizada na medida em que a droga, a base de polímero, e o tensoativo não iônico são misturados em um estado molecular, a saber em um estado de composição de dispersão sólida. Além disso, tal preparação farmacêutica é produzida usando um método de secagem por pulverização no qual um solvente tal como o diclorometano é ocasionalmente usado, o que requer uma preocupação com o ambiente e uma certeza pela segurança.

[0010] Além disso, a Patente Japonesa Nº 3290970 divulga, como um meio para aumentar a capacidade de absorção oral de uma droga fracamente solúvel, uma preparação farmacêutica sólida que contém NSAIDs escassamente solúveis, uma base de polímero solúvel em água e um tensoativo não iônico, que é caracterizado na medida em que os NSAIDs fracamente solúveis estão em um estado cristalino.

[0011] Além disso, a WO 99/34832 divulga uma composição que consiste de uma cefalosporina amorfa, cristalograficamente estável, e um processo para a preparação da mesma, que indica que a capacidade de absorção oral pode ser melhorada através de transformar em amorfa a cefalosporina. A Publicação de Patente Japonesa Acessível ao Público Nº 131071/2001 divulga um processo para a preparação de cefditoren pivoxil amorfo, no qual a capacidade de absorção oral pode ser melhorada através de transformação em amorfo do cefditoren pivoxil. Além

disso, a WO 02/87588 divulga um processo para a produção de uma composição amorfa, na qual um polímero orgânico é misturado com cristais de cefditoren pivoxil e a mistura obtida é moída.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0012] Entretanto, os presentes inventores confirmaram que uma suspensão na qual os cristais de cefditoren pivoxil ficaram suficientemente suspensos exibiu capacidade de absorção oral extremamente baixa em cães quando comparada com uma suspensão amorfa. Em outras palavras, foi descoberto que o processo divulgado na Patente Japonesa N° 3290970 não foi aplicável praticamente ao cefditoren pivoxil. Por outro lado, uma vez que o cefditoren pivoxil amorfo está apto a mudar para um estado cristalino em uma solução, uma composição farmacêutica de antibiótico que compreende o cefditoren pivoxil amorfo ainda necessita ser melhorada.

[0013] Os presentes inventores já verificaram que a cristalização de cefditoren pivoxil amorfo foi inibida através de simplesmente misturar o cefditoren pivoxil amorfo com um ácido graxo de éster de açúcar. Os presentes inventores também confirmaram que uma composição sólida que compreende uma mistura física de cefditoren pivoxil amorfo e um ácido graxo de éster de açúcar foi excelente em sua capacidade de absorção e efeito imediato. Esta verificação foi surpreendente porque, mediante a formulação de drogas transformadas em amorfas dentro de preparações farmacêuticas, uma preparação farmacêutica obtida através de simplesmente misturar os ingredientes ativos ficou conhecida por ser insuficiente pela sua capacidade de absorção e efeito imediato quando comparada a um composto em dispersão sólida ou um complexo solúvel com ciclodextrina ou coisa parecida.

[0014] Por conseguinte, um objetivo da presente invenção é proporcionar uma preparação farmacêutica de cefditoren pivoxil, a qual pode ser seguramente administrada a um paciente e não somente melhora a capacidade de umedecimento do cefditoren pivoxil, mas também ainda melhora a capacidade de absorção através do trato intestinal através de manutenção das partículas amorfas que têm alta

capacidade de absorção oral em um líquido durante um longo período de tempo.

[0015] De acordo com a presente invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende o cefditoren pivoxil amorfo e um ácido graxo de éster de açúcar, o qual é obtível através de mistura ou granulação por via úmida de partículas que contêm o cefditoren pivoxil amorfo com o ácido graxo de éster de açúcar ao mesmo tempo que o cefditoren pivoxil amorfo mantém seu estado de partícula.

[0016] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é vantajosa na medida em que o estado amorfo do cefditoren pivoxil amorfo pode ser mantido durante um longo período de tempo e que a capacidade de absorção oral e o efeito imediato de cefditoren pivoxil são excelentes. Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é suposta ter alta dispersibilidade e capacidade de eluição em uma solução aquosa por causa de sua capacidade de umedecimento excelente. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é vantajosa na medida em que seu processo de produção é simples e não provoca qualquer problema de segurança e para o meio ambiente porque ele pode ser produzido através de simplesmente misturar as partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo e um ácido graxo de éster de açúcar ou coisa parecida sem o uso de qualquer solvente no processo de formulação.

BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO

[0017] A Figura 1 mostra a mudança com o tempo nas concentrações sanguíneas de cefditoren ($n = 24$, média + Desvio Padrão) quando a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção (Exemplo 14) e a composição de Exemplo de Referência 6 foram administrados oralmente a adultos saudáveis.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0018] Na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, o cefditoren pivoxil amorfo está presente no interior das partículas e um ácido graxo de éster de açúcar está presente no exterior das mesmas partículas. Os Exemplos de tais partículas incluem as partículas que consistem essencialmente de cefditoren pivoxil amorfo e as partículas compostas de uma mistura de cefditoren pivoxil amorfo

e um ou mais aditivos aceitáveis farmacologicamente (por exemplo, os polímeros solúveis em água) diferentemente de ácidos graxos de éster de açúcar.

[0019] As partículas que contêm o cefditoren pivoxil amorfo para serem usadas podem ser os produtos comercialmente disponíveis ou podem ser produzidas de acordo com um método conhecido. As partículas que consistem essencialmente de cefditoren pivoxil amorfo podem ser produzidas de acordo com o método descrito na Publicação de Patente Japonesa Nº 64503/1991. As partículas que consistem essencialmente de cefditoren pivoxil amorfo também podem ser produzidas, por exemplo, através de precipitação de uma solução de cefditoren pivoxil com um solvente orgânico que tem solubilidade baixa, através de precipitação de uma solução de cefditoren pivoxil em acetato de etila com éter isopropílico, através de secagem por pulverização de uma solução de cefditoren pivoxil, através de liofilização de uma solução de cefditoren pivoxil, ou através de moagem de cefditoren pivoxil cristalino. Tais partículas podem ser produzidas de acordo com a Publicação de Patente Japonesa Acessível ao Público Nº 131071/2001. As partículas compostas de uma mistura homogênea de cefditoren pivoxil amorfo e um polímero solúvel em água podem ser produzidas, por exemplo, através de co-precipitação de cefditoren pivoxil e o polímero solúvel em água. Tais partículas podem ser produzidas de acordo com a WO 99/34832.

[0020] Um ácido graxo de éster de açúcar adicionado à composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser usado através de seleção dos produtos comercialmente disponíveis.

[0021] O ácido graxo de éster de açúcar pode ser, sem se limitar particularmente a, qualquer éster que seja farmacologicamente aceitável e prolongue o período de manutenção de condição amorfa para o cefditoren pivoxil amorfo. Um éster hidrofílico que tem um alto valor de HLB é preferido e, por exemplo, um com um valor de HLB maior do que 10, preferivelmente 11 a 20, pode ser usado. O valor de HLB pode ser calculado de acordo com o "Standard Methods for Analysis of Fats and Oil" (1971) editado através de Japan Oil Chemist's Society. O ácido graxo de éster de açúcar pode ser usado sozinho ou em uma mistura de dois ou mais tipos do

mesmo, se necessário.

[0022] A quantidade do ácido graxo de éster de açúcar a ser adicionada pode ser de 0,1 a 100 mg, preferivelmente 0,1 a 5 mg, na base de uma quantidade equivalente à eficácia de 100 mg de cefditoren pivoxil.

[0023] Preferivelmente, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode conter além disso um polímero farmacêuticamente aceitável. O período de manutenção de condição amorfa para o cefditoren pivoxil amorfo pode ser marcadamente estendido através de adição de um polímero farmacêuticamente aceitável às partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo juntamente com um ácido graxo de éster de açúcar.

[0024] O polímero farmacêuticamente aceitável a ser adicionado à composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser usado através de seleção de produtos comercialmente disponíveis.

[0025] O polímero pode ser, sem se limitar particularmente a, qualquer polímero que não inibe a extensão do período de manutenção de condição amorfa para o cefditoren pivoxil amorfo ou além disso estende o período de manutenção de condição amorfa. Um polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável pode ser preferivelmente usado.

[0026] Os exemplos dos polímeros usáveis incluem hidroxipropilmetil celulose (HPMC), metilcelulose (MC), hidroxietil celulose (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), e hidroxipropil celulose (HPC), e etc., preferivelmente, HPMC, MC, e HEC. O polímero pode ser usado sozinho ou em uma mistura de dois ou mais tipos do mesmo, se necessário.

[0027] A quantidade do polímero a ser adicionada às partículas que contêm o cefditoren pivoxil amorfo pode ser 1 a 100 mg, preferivelmente 1 a 50 mg, na base de uma quantidade equivalente a 100 mg de potência de cefditoren pivoxil.

[0028] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é caracterizada na medida em que é uma mistura de um produto granulado por via úmida no qual os pós ou as partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo estão presentes em um ácido graxo de éster de açúcar e, opcionalmente, um polímero

farmaceuticamente aceitável, e/ou um ou mais aditivos farmaceuticamente aceitáveis, ao mesmo tempo que as partículas amorfas são mantidas. A saber, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é distintamente diferente de uma mistura em que um ingrediente ativo é dispersado em outros ingredientes que incluem um ácido graxo de éster de açúcar em um nível molecular, por exemplo, uma composição de dispersão sólida que é obtida através de dissolução de um ingrediente ativo e outros componentes que incluem um ácido graxo de éster de açúcar em um solvente e a seguir a remoção do solvente através de destilação. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser produzida, por exemplo, através de (1) mistura de todos os tipos de ingredientes em um pó ou forma granular conforme eles são, (2) mistura de todos os tipos de ingredientes em uma forma sólida durante a pulverização, ou (3) adição de uma solução aglutinante, que é obtida através de dissolução de um agente aglutinante ou como diferentemente um ingrediente ativo em um solvente (por exemplo, água purificada), a uma mistura em pó que contém o ingrediente ativo e granulação a úmido da mistura obtida.

[0029] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser formulada em várias formas de dosagem como uma preparação farmacêutica apropriada para administração oral. Os Exemplos das preparações farmacêuticas apropriadas para administração oral incluem pós, grânulos finos, grânulos, comprimidos, e cápsulas. A preparação farmacêutica apropriada para administração oral pode ser produzida através de um método ordinário usando um ou mais aditivos farmaceuticamente aceitáveis para serem usados ordinariamente, tais como excipientes, enchimentos, agentes aglutinantes, agentes de umedecimento, desintegrantes, tensoativos, lubrificantes, agentes dispersantes, agentes de compensação, conservantes, adjuvantes de solução, anti-sépticos, agentes aromatizantes, agentes analgésicos, e estabilizadores.

[0030] A quantidade de cefditoren pivoxil na composição farmacêutica varia dependendo de sua forma de dosagem. Ela pode ser 5 a 90% por peso, preferivelmente 10 a 80% por peso, da composição inteira. A quantidade de

administração para o tratamento e prevenção de infecção bacteriana ou coisa parecida pode ser apropriadamente determinada através de consideração do uso, a idade e sexo do paciente, a gravidade dos sintomas e assim por diante. Uma dose apropriada para um adulto pode ser cerca de 300 a 800 mg por dia, que podem ser administrados diariamente em forma de uma dose única ou dividida.

EXEMPLOS

[0031] A presente invenção será além disso ilustrada em detalhe através dos seguintes exemplos que não são destinados a restringir o escopo da presente invenção.

Exemplos de Referência 1 a 5 e Exemplos 1 a 5

[0032] As misturas de pó homogêneas foram obtidas através de mistura de partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo e tensoativos nas proporções de formulação mostradas na Tabela 1.

[0033] As partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo usadas nos exemplos foram preparadas através de co-precipitação de cefditoren pivoxil e um polímero solúvel em água de acordo com WO 99/34832.

Tabela 1

| | Tensoativo | Relação de Formulação (droga: tensoativo) |
|-------------------------|--|--|
| Exemplo de Referência 1 | - | Potência de 100 mg : - |
| Exemplo 1 | Ácido graxo de éster de açúcar (DK Éster SS, valor de HLB = 20, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo 2 | Ácido graxo de éster de açúcar (DK Éster F-140, valor de HLB = 13, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo 3 | Ácido graxo de éster de açúcar (DK Éster F-110, valor de HLB = 11, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo 4 | Ácido graxo de éster de açúcar (Surfhope J-1811, valor de HLB = 11, Mitsubishi Kagaku Foods Corporation) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo 5 | Ácido graxo de éster de açúcar (Surfhope | Potência de 100 mg : 5 mg |

| | | |
|-------------------------|--|---------------------------|
| | J-1216 valor de HLB = 16, Mitsubishi Kagaku Foods Corporation | |
| Exemplo de Referência 2 | Polisorvate 80 (Nikkol TO-10M, Nikko Chemicals Co., Ltd.) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo de Referência 3 | Polioxil 40 (Nikkol MYS-40), Nikko Chemicals Co., Ltd.) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo de Referência 4 | POE (105) POP (5) glicol (PEP-101, Freund Industrial Co., Ltd.) | Potência de 100 mg : 5 mg |
| Exemplo de Referência 5 | Lauril sulfato de sódio (Emal OS, Kao Corporation) | Potência de 100 mg : 5 mg |

Exemplo Teste 1

[0034] As suspensões foram preparadas de tal modo que a concentração de cefditoren pivoxil amorfo nas suspensões foi 10 mg/ml e os aditivos individuais foram adicionados às suspensões nas proporções de formulação mostradas na Tabela 1. Mais especificamente, 350 ml de água ou 350 ml de uma solução aquosa de tensoativo individual foram adicionados ao cefditoren pivoxil amorfo na base de uma quantidade equivalente à potência de 3,5 g do mesmo para obter cada uma das suspensões. O período de manutenção de condição amorfa foi avaliado para as suspensões desse modo preparadas.

[0035] O período de manutenção de condição amorfa foi medido como segue. Especificamente, as suspensões foram armazenadas a 25°C mediante as condições herméticas e amostradas imediatamente, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 10 dias, e 14 dias após a preparação. As suspensões amostradas foram centrifugadas e os resíduos resultantes foram desidratados mediante pressão reduzida e submetidos à análise de difração de raios X. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2

| | Imediatamente após a preparação | 1D | 2D | 3D | 5D | 7D | 10D | 14D |
|-------------------------|---------------------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|
| Exemplo de Referência 1 | A | A | C | C | C | C | C | C |
| Exemplo 1 | A | A | A | A | C | C | C | C |
| Exemplo 2 | A | A | A | C | C | C | C | C |
| Exemplo 3 | A | A | A | C | C | C | C | C |
| Exemplo 4 | A | A | A | C | C | C | C | C |

| | | | | | | | | |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Exemplo 5 | A | A | A | C | C | C | C | C |
| Exemplo de Referência 2 | C | C | C | C | C | C | C | C |
| Exemplo de Referência 3 | C | C | C | C | C | C | C | C |
| Exemplo de Referência 4 | A | C | C | C | C | C | C | C |
| Exemplo de Referência 5 | A | A | C | C | C | C | C | C |

C: Cristalino

A: Amorfo

[0036] A cristalização de cefditoren pivoxil amorfo foi estimulada com os tensoativos diferentes de ácidos graxos de éster de açúcar, ao mesmo tempo que o período de manutenção de condição amorfa foi estendido com os ácidos graxos de éster de açúcar.

Exemplos 6 a 13

[0037] As misturas de pó homogêneas foram obtidas através de mistura de partículas que contêm o cefditoren pivoxil amorfo, tensoativos, e os polímeros nas proporções de formulação mostradas na Tabela 3.

Tabela 3

| | Tensoativo | Polímero | Relação de Formulação (droga: tensoativo: polímero) |
|------------|--------------------------------|----------|---|
| Exemplo 6 | Ácido graxo de éster de açúcar | - | Potência de 100 mg:0,1 mg:- |
| Exemplo 7 | Ácido graxo de éster de açúcar | HPMC | Potência de 100 mg:0,1 mg:1 mg |
| Exemplo 8 | Ácido graxo de éster de açúcar | HPMC | Potência de 100 mg:0,1 mg:100 mg |
| Exemplo 9 | Ácido graxo de éster de açúcar | HPMC | Potência de 100 mg:5 mg:1 mg |
| Exemplo 10 | Ácido graxo de éster de açúcar | HPMC | Potência de 100 mg:5 mg:50 mg |
| Exemplo 11 | Ácido graxo de éster de | MC | Potência de 100 mg : 5 mg:50 mg |

| | | | |
|------------|--------------------------------|-----|-------------------------------|
| | açúcar | | |
| Exemplo 12 | Ácido graxo de éster de açúcar | HEC | Potência de 100 mg:5 mg:50 mg |
| Exemplo 13 | Ácido graxo de éster de açúcar | - | Potência de 100 mg:100 mg:- |

Ácido graxo de éster de açúcar: DK Éster SS, valor de HLB = 20, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.

HPMC (hidroxipropilmetil celulose): TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

MC (metilcelulose): Metholose SH-4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

HE (hidroxietil celulose): HEC Daicel SP400, Daicel Chemical Industries, Ltd.

Exemplo de Teste 2

[0038] As suspensões foram preparadas de tal modo que a concentração do cefditoren pivoxil amorfo nas suspensões foi 10 mg/ml e os aditivos individuais foram adicionados às suspensões nas proporções de formulação mostradas na Tabela 3. Mais especificamente, um ácido graxo de éster de açúcar (DK Éster SS) e o polímero individual foram dissolvidos em 350 ml de água e a solução aquosa resultante foi adicionada ao cefditoren pivoxil amorfo na base de uma quantidade equivalente à potência de 3,5 g do mesmo para obter cada uma das suspensões. O período de manutenção de condição amorfa foi avaliado para as suspensões desse modo preparadas.

[0039] O período de manutenção de condição amorfa foi medido como segue. Especificamente, as suspensões foram armazenadas a 25°C mediante condições herméticas e amostradas imediatamente, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 10 dias, e 14 dias após a preparação. As suspensões amostradas foram centrifugadas e os resíduos resultantes foram desidratados mediante pressão reduzida e submetidos à análise de difração por raios X. Os resultados são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4

| | Ácido graxo de | Polímero Misto* | Imediatamente após a preparação | 1D | 2D | 3D | 5D | 7D | 10D | 14D |
|--|----------------|-----------------|---------------------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|
| | | | | | | | | | | |

| | éster de açúcar misto* | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------------------|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Exemplo de Referência 1 | - | - | A | A | C | C | C | C | C | C |
| Exemplo 6 | 0,1 mg | - | A | A | A | C | C | C | C | C |
| Exemplo 7 | 0,1 mg | HPMC 1 mg | A | A | A | A | C | C | C | C |
| Exemplo 8 | 0,1 mg | HPMC 100 mg | A | A | A | A | C | C | C | C |
| Exemplo 1 | 5 mg | - | A | A | A | A | C | C | C | C |
| Exemplo 9 | 5 mg | HPMC 1 mg | A | A | A | A | C | C | C | C |
| Exemplo 10 | 5 mg | HPMC 50 mg | A | A | A | A | A | A | A | C |
| Exemplo 11 | 5 mg | MC 50 mg | A | A | A | A | A | A | C | C |
| Exemplo 12 | 5 mg | HEC 50 mg | A | A | A | A | A | A | C | C |
| Exemplo 13 | 100 mg | - | A | A | A | A | A | C | C | C |

C: Cristalino A: Amorfo

*Formulado com base em uma quantidade equivalente à potência de 100 mg de cefditoren pivoxil amorfo.

[0040] A extensão do período de manutenção de condição amorfa foi observada com a adição de apenas 0,1 mg de ácidos graxos de éster de açúcar. Além disso, a extensão adicional do período de manutenção de condição amorfa foi observada com a adição posterior de polímeros.

Exemplos de Referência 6 e 7 e exemplo 14

[0041] Os comprimidos foram preparados com as proporções de formulação mostradas na Tabela 5. As soluções aglutinantes foram obtidas através de dissolução de um agente aglutinante no Exemplo de Referência 6, hidroxipropilmetil celulose no Exemplo de Referência 7, e um ácido graxo de éster de açúcar e hidroxipropilmetil celulose no Exemplo 14, respectivamente, em água purificada. A

seguir, uma quantidade apropriada de cada uma das soluções aglutinantes acima mencionadas foi adicionada a uma mistura em pó do resto dos ingredientes e a mistura foi granulada por via úmida através de um método ordinário. A água purificada foi a seguir removida através de destilação para obter os grânulos. Os grânulos (200 mg) foram comprimidos para obter os tabletes planos.

Tabela 5

| | Exemplo de Referência 6 | Exemplo de Referência 7 | Exemplo 14 |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Partículas que contêm o cefditoren pivoxil amorfo | equivalente a potência de 100 mg | equivalente a potência de 100 mg | equivalente a potência de 100 mg |
| Caseinato de cálcio | 50 mg | - | - |
| Ácido graxo de éster de açúcar | - | - | 5 mg |
| Hidroxipropilmetil Celulose | - | 40 mg | 40 mg |
| Desintegrante | 30 mg | 30 mg | 30 mg |
| Agente aglutinante | 20 mg | - | - |
| Excipiente | Restante | Restante | Restante |
| Total | 1000 mg | 1000 mg | 1000 mg |

Exemplo de Teste 3

[0042] A capacidade de umedecimento foi avaliada para os comprimidos obtidos nos Exemplos de Referência 6 e 7, e o Exemplo 14. Para os comprimidos obtidos, 10 µl de água foram adicionados gota a gota e o tempo necessário para as gotas de água serem completamente absorvidas dentro dos comprimidos foi medido. Os resultados são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6

| | 1 | 2 | 3 | Média | S.D. |
|-------------------------|-----|-----|-----|-------|------|
| Exemplo de Referência 6 | 431 | 422 | 427 | 427 | 5 |
| Exemplo de Referência 7 | 745 | 584 | 648 | 659 | 81 |
| Exemplo 14 | 289 | 155 | 233 | 226 | 67 |

(Unidade: segundo)

[0043] Os comprimidos que contêm caseinato de sódio (Exemplo de Referência 6) exibiram taxas de infiltração de água mais rápidas do que os comprimidos sem o caseinato de sódio e um ácido graxo de éster de açúcar (Exemplo de Referência 7). Além disso, os comprimidos que contêm um ácido graxo de éster de açúcar (Exemplo 14) exibiram taxas de filtração de água marcadamente mais rápidas do que os comprimidos que contêm caseinato de sódio. A composição de acordo com a presente invenção revelou-se ter a capacidade de umedecimento marcadamente aumentada quando comparada com aquelas produzidas usando os métodos de aumento de capacidade de umedecimento convencional.

Exemplo de Teste 4

[0044] Os grânulos obtidos no Exemplo de Referência 6 e o Exemplo 14 foram avaliados quanto a sua capacidade de absorção oral em seres humanos. Especificamente, um teste de cruzamento foi executado com 24 adultos saudáveis. Os grânulos (1000 mg) foram administrados oralmente com 150 ml de água mediante condições de jejum e o sangue foi amostrado após horas dadas para determinar a administração no sangue através de HPLC. Os resultados são mostrados nas Tabelas 7 e 8 e a Figura 1.

Tabela 7

| Tempo (horas) | Exemplo de Referência 6 | | Exemplo 14 | |
|---------------|-------------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | Conc. média no sangue | Desvio Padrão | Conc. média no sangue | Desvio Padrão |
| 0,5 | 0,49 | 0,28 | 0,49 | 0,32 |
| 0,75 | 0,76 | 0,36 | 1,21 | 0,37 |
| 1 | 0,90 | 0,33 | 1,24 | 0,31 |
| 1,5 | 0,95 | 0,27 | 1,10 | 0,29 |
| 2 | 0,81 | 0,23 | 0,84 | 0,28 |
| 2,5 | 0,65 | 0,20 | 0,65 | 0,20 |
| 3 | 0,48 | 0,14 | 0,47 | 0,17 |
| 4 | 0,26 | 0,09 | 0,27 | 0,10 |
| 5 | 0,16 | 0,05 | 0,16 | 0,08 |
| 6 | 0,09 | 0,04 | 0,09 | 0,04 |
| 8 | 0,01 | 0,03 | 0,01 | 0,03 |

(Unidade: µg/ml)

Tabela 8

| | Conc. máxima no sangue (Cmax) (µg/ml) | | Área sob a curva de conc. no sangue (AUC) (µg hr/ml) | | Tempo para atingir a conc. máxima no sangue (Tmax) (hr) | |
|-------------------|---------------------------------------|------|--|------|---|------|
| | Média | S.D. | Média | S.D. | Média | S.D. |
| Exemplo de Ref. 6 | 1,07 | 0,28 | 2,85 | 0,66 | 1,46 | 0,48 |
| Exemplo 14 | 1,30 | 0,33 | 3,30 | 0,90 | 0,96 | 0,28 |

[0045] Quando comparado com os grânulos convencionais com capacidade de absorção oral aumentada (Exemplo de Referência 6), a composição de acordo com a presente invenção (Exemplo 14) exibiu os aumentos na concentração máxima no sangue (Cmax) e a área mediante a curva da concentração no sangue (AUC) e a redução no tempo necessário para atingir a concentração máxima no sangue (Tmax), que mostra que sua capacidade de absorção oral e o efeito imediato são marcadamente aumentados.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende cefditoren pivoxil amorfo e um ácido graxo de éster de sacarose, que é obtenível através de mistura ou granulação a úmido de partículas que contêm cefditoren pivoxil amorfo com o ácido graxo de éster de sacarose ao mesmo tempo em que o cefditoren pivoxil amorfo mantém seu estado de partícula,

em que dita composição farmacêutica contém de 0,1 a 5 mg do ácido graxo de éster de sacarose na base de uma quantidade equivalente à eficácia de 100 mg de cefditoren em cefditoren pivoxil.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende, além disso, um polímero farmaceuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o polímero é um ou mais polímeros de alto peso molecular solúveis em água selecionados de hidroxipropilmetil celulose, metilcelulose, hidroxietil celulose, polivinilpirrolidona, e hidroxipropil celulose.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que contém de 1 a 100 mg do polímero com base em uma quantidade equivalente à 100 mg de cefditoren em cefditoren pivoxil.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que, além disso, compreende um ou mais aditivos farmaceuticamente aceitáveis.

