

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 736**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2020 PCT/EP2020/059582**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2020 WO20201515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2020 E 20715885 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3976000**

54 Título: **Formulación de comprimido vaginal**

30 Prioridad:

05.04.2019 EP 19167495

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

13.03.2024

73 Titular/es:

**GEDEA BIOTECH AB (100.0%)
 Medicon Village
 223 81 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**ELLERVIK, ULF;
 MANNER, SOPHIE;
 STERNER, OLOV;
 STREVENS, HELENA;
 LINDBERG, NILS-OLOF y
 SÄFHOLM, ANNETTE**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 961 736 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de comprimido vaginal

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para el uso en el tratamiento de infecciones microbianas vaginales.

10 Antecedentes

15 El microbioma vaginal es un sistema dinámico con una mezcla compleja de varios microorganismos en diferentes proporciones y cantidades, que depende de las bacterias productoras de ácido láctico para mantener un entorno débilmente ácido (típicamente de pH 3,5 a 4,5). Cualquier cambio brusco en la microflora vaginal aumentará el pH vaginal y consecuentemente creará un entorno más favorable para el establecimiento de patógenos vaginales, que crecen de manera óptima a un pH superior a 5. El desequilibrio en la flora de los microorganismos en la vagina puede conducir por tanto a infecciones vaginales, una afección que afecta a un gran porcentaje de mujeres en edad reproductiva cada año.

20 Los tratamientos de las infecciones vaginales incluyen cápsulas, comprimidos y cremas vaginales tales como econazol, clotrimazol, miconazol, tioconazol, butoconazol y fluconazol. No obstante, muchos de los tratamientos que se encuentran actualmente en el mercado están acompañados de una alta recurrencia de la infección, además de tener diversos efectos secundarios, que incluyen malestar estomacal, dolor de cabeza y sarpullidos. Algunos de los tratamientos no se pueden utilizar durante la gestación debido al riesgo potencial de daño al feto. Además, se puede desarrollar resistencia al fármaco, ya que los organismos infecciosos a los que el agente antimicrobiano está destinado a atacar se adaptan a él. Además, muchos de los tratamientos son óvulos vaginales farmacéuticos basados en grasas, que no son estables a temperaturas elevadas.

30 Un objetivo de los agentes antimicrobianos son las biopelículas, que están formadas por células microbianas unidas entre sí y rodeadas por una matriz polimérica extracelular autoproducida. Se ha demostrado que el ácido glucónico (CAS 526-95-4) reduce la presencia de la biopelícula de diferentes especies de *Candida* así como varias cepas bacterianas [documentos WO 2017/174731, WO 2019/068862]. El ácido glucónico es difícil de producir como un producto cristalino sólido y se suministra habitualmente como una disolución acuosa al 50%. Aunque dicha disolución acuosa se puede utilizar para proporcionar una formulación farmacéutica líquida para administración vaginal, tal como una crema vaginal, un gel vaginal, la disolución acuosa es menos adecuada para el uso en la provisión de una formulación farmacéutica sólida para administración vaginal, tal como un comprimido vaginal, un supositorio vaginal o un anillo vaginal.

40 El documento WO 02/087570 se refiere a composiciones que comprenden agentes antifúngicos así como un sistema tamponador, que pueden incluir glucono-δ-lactona.

45 El documento US 20137028971 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y riflaximina eficaces para el tratamiento de infecciones vaginales, especialmente vaginosis bacteriana.

El documento EP 0 956 858 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen lactobacilos para el tratamiento de infecciones bacterianas, y describe comprimidos que comprenden vehículos tales como manitol, hidroxipropil metilcelulosa, talco, estearato de magnesio y sílice coloidal.

50 La necesidad de tratamiento de una infección vaginal puede producirse en el hogar, en el trabajo, o en un viaje, y, por lo tanto, el producto debería ser apto para ser sacudido, sujetado, golpeado con moderación, y no debe ser sensible a los cambios de temperatura. Preferiblemente, el producto tiene un período de conservación de al menos 6 meses, o más preferiblemente de al menos 1 año. El producto debe ser fácil de aplicar con o sin un aplicador. Si el producto se aplica sin un aplicador, debe ser estable para ser sostenido, y no debe ser resbaladizo o liso. El contacto con los dedos no debería cambiar las características del producto. Además, el producto debería hincharse hasta el ajuste adecuado y quedar en posición, pero no raspar. El producto no debería deslizarse hacia abajo. Además, el producto debería tener un tiempo de liberación óptimo para el tratamiento de la infección. Durante el tratamiento, no debería percibirse que el producto sea pegajoso o que se deslicen hacia afuera residuos del producto. El producto no debería destefiir telas o causar manchas grasientas. Preferiblemente el tratamiento debería ser inodoro y no debería privar a la usuaria de actividades cotidianas como el trabajo, los deportes y similares.

65 En resumen, los regímenes de tratamiento y las estrategias de prevención actuales para las infecciones en el área genital tienen muchas limitaciones, y existe una necesidad de alternativas novedosas de tratamiento y prevención que sean seguras durante el embarazo y con bajo riesgo de desarrollo de resistencia.

Resumen

El ácido glucónico es conocido por reducir la presencia de la biopelícula. Sin embargo, el ácido glucónico es difícil de producir como un producto cristalino sólido y, por lo tanto, es menos adecuado para el uso en la provisión de una formulación farmacéutica sólida para administración vaginal, tal como un comprimido vaginal, un supositorio vaginal o un anillo vaginal. En una disolución acuosa, el ácido glucónico se encuentra en equilibrio con la glucono- γ -lactona y la glucono- δ -lactona (GDL; CAS 90-8-2). Los presentes inventores han descubierto que la GDL como tal tiene un efecto en la formación de la biopelícula de distintas especies de *Candida* así como de bacterias, lo que implica que la GDL en sí misma actúa como un compuesto activo. La GDL es un sólido a temperatura ambiente y a temperatura corporal y, por lo tanto, es adecuada para el uso como ingrediente activo, por ejemplo, en un comprimido vaginal, un óvulo vaginal, un disco o supositorio vaginal o un supositorio vaginal. Los presentes inventores han desarrollado una formulación farmacéutica sólida que comprende GDL, que es adecuada para el uso en el tratamiento de infecciones microbianas vaginales.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende glucono- δ -lactona (GDL) e hipromelosa (HPMC). En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida adecuada para administración vaginal, y dicha composición farmacéutica comprende glucono- δ -lactona (GDL) del 5 al 30% p/p; e hipromelosa (HPMC) del 10 al 40% p/p.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica tal como se define en la presente memoria como un medicamento, tal como en el tratamiento de infecciones microbianas. En una realización, dichas infecciones microbianas son infecciones microbianas vaginales.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para fabricar una composición farmacéutica tal como se define en la presente memoria.

La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier materia que se halle fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

30 Descripción de las figuras

Figura 1. Modelo de fluido para la disolución del óvulo vaginal en condiciones fisiológicas. El modelo de fluido vaginal consiste en un depósito con agua destilada, una bomba peristáltica, una columna de vidrio, y un colector de fracciones. El agua se bombea hacia dentro de la columna de vidrio a un ritmo de 0,1 ml por minuto. El óvulo vaginal se envuelve en una esponja artificial para simular la membrana mucosa vaginal. La columna de vidrio se calienta para darle una temperatura central de 35 °C. El fluido se recoge utilizando un colector de fracciones fijado en 60 min por fracción. El pH de cada fracción se midió con un electrodo de pH.

Figura 2. Resultados de las mediciones utilizando el modelo de fluido vaginal (mostrado en la Figura 1) tal como se describe en el Ejemplo 10. Círculos claros: Formulación A; cuadrados claros: Formulación U; rombos claros: Formulación X; círculos oscuros: Formulación V; cuadrados oscuros: Formulación Z1; y rombos oscuros: Formulación Z5.

45 Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden glucono- δ -lactona (GDL) como ingrediente farmacéutico activo y excipientes. En una realización, la composición farmacéutica comprende además una sal de gluconato. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un aglutinante/agente de liberación modificada, tal como HPMC; un relleno, tal como celulosa y/o almidón; un agente deslizante, tal como sílice; y un lubricante, tal como estearato de magnesio.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende del 5% p/p al 30% p/p de glucono- δ -lactona (GDL), y del 10% p/p al 40% p/p de hipromelosa (HPMC).

En una realización, dicha composición farmacéutica es una composición sólida.

La expresión "composición farmacéutica" se utiliza en la presente memoria como sinónimo de la expresión "formulación farmacéutica". En una realización, la composición farmacéutica se presenta como una forma farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es un comprimido. En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para la administración vaginal, es decir, la composición farmacéutica se aplica dentro de la vagina, tal como en forma de un comprimido vaginal o un óvulo vaginal farmacéutico.

65 Velocidad de liberación

La composición farmacéutica de la presente invención es una formulación de liberación lenta, y la composición

farmacéutica debe liberar GDL a lo largo de un período de tiempo prolongado. Es esencial que la composición farmacéutica tenga un perfil de liberación determinado para que la GDL se libere *in vivo* durante un período de tiempo prolongado, tal como 24 o 48 horas. En una realización, la composición farmacéutica se debe administrar en repetidas ocasiones. En tal caso, el ingrediente farmacéutico activo preferiblemente se libera completamente antes de que se administre la siguiente dosis. Por ejemplo, para una administración una vez al día, el ingrediente farmacéutico activo se libera completamente *in vivo* en las 24 horas posteriores a la administración. Para una administración cada dos días, el ingrediente farmacéutico activo se libera completamente *in vivo* en las 48 horas después de la administración. Por lo tanto, la formulación farmacéutica de la presente invención está diseñada para tener un tiempo de liberación óptimo para el tratamiento de la infección.

A fin de obtener un perfil de liberación adecuado para la GDL, se eligen cuidadosamente los excipientes, tales como el aglutinante, el agente de liberación modificada, el relleno, el agente deslizante y el lubricante. En este sentido, es esencial que la composición farmacéutica comprenda HPMC.

En una realización, la GDL se libera durante al menos 6 horas *in vivo*, tal como durante al menos 12 horas, tal como durante al menos 18 horas, tal como durante al menos 24 horas, tal como durante al menos 36 horas, tal como durante al menos 42 horas. En una realización, la GDL se libera durante al menos 24 horas, tal como durante al menos 36 horas. En una realización, la GDL se libera durante no más de 72 horas, tal como durante no más de 48 horas, tal como durante no más de 36 horas, tal como durante no más de 24 horas. En una realización, la GDL se libera durante aproximadamente 18 a 27 horas *in vivo*. En una realización, la GDL se libera durante aproximadamente 48 horas *in vivo*. En una realización, la cantidad de GDL liberada se mide utilizando el modelo de fluidos tal como se describe en el Ejemplo 10 en la presente memoria.

Durante el desarrollo de la presente composición farmacéutica, la velocidad de disolución se midió utilizando el Aparato de Disolución 2: Paleta de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (37 °C ± 0,5 °C) a fin de predecir los perfiles de liberación del fármaco *in vivo*, véase el Ejemplo 1 para más detalles.

Por ejemplo, se descubrió que para obtener un perfil de liberación adecuado para GDL *in vivo*, se disuelve no más del 60% de la composición farmacéutica en dos horas utilizando el método del Aparato de Disolución 2: Paleta de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende glucono-δ-lactona (GDL) del 5 al 30% p/p e hipromelosa (HPMC) del 10 al 40% p/p, en donde se disuelve no más del 60% de la composición farmacéutica en dos horas utilizando el método del Aparato de Disolución 2: Paleta de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

En una realización, no más del 40% de la composición farmacéutica se disuelve dentro de la primera hora utilizando el método de paletas de la USP descrito anteriormente. En una realización, no más del 60% de la composición farmacéutica, tal como no más del 50%, tal como no más del 40%, se disuelve en las primeras dos horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, no más del 80% de la composición farmacéutica, tal como no más del 75%, tal como no más del 50%, se disuelve en las primeras cuatro horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, no más del 90% de la composición farmacéutica, tal como no más del 85%, tal como no más del 65%, se disuelve en las primeras seis horas utilizando el método de paletas de la USP.

En una realización, al menos el 40% de la composición farmacéutica, tal como al menos el 50%, tal como al menos el 60%, se disuelve en las primeras cuatro horas utilizando el método de paletas de la USP descrito anteriormente. En una realización, al menos el 50% de la composición farmacéutica, tal como al menos el 70%, tal como al menos el 75%, se disuelve en las primeras seis horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, al menos el 60% de la composición farmacéutica, tal como al menos el 80%, tal como al menos el 90%, se disuelve en las primeras seis horas utilizando el método de paletas de la USP.

En una realización, del 30 al 50% de la composición farmacéutica, tal como del 30 al 40%, se disuelve en las primeras dos horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 40 al 60% de la composición farmacéutica, tal como del 40 al 50%, se disuelve en las primeras cuatro horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 50 al 70% de la composición farmacéutica, tal como del 55 al 65%, se disuelve en las primeras seis horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 60 al 80% de la composición farmacéutica, tal como del 65 al 75%, se disuelve en las primeras ocho horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 30 al 50% de la composición farmacéutica se disuelve utilizando el método de paletas de la USP en las primeras dos horas; del 40 al 60% de la composición farmacéutica se disuelve en las primeras cuatro horas; del 50 al 70% de la composición farmacéutica se disuelve en las primeras seis horas; y del 60 al 80% de la composición farmacéutica se disuelve en las primeras ocho horas. En una realización, la composición farmacéutica que tiene tal perfil de velocidad de disolución es adecuada para la administración cada dos días.

En una realización, del 30 al 50% de la composición farmacéutica, tal como del 35 al 45%, se disuelve en las primeras dos horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 50 al 70% de la composición farmacéutica, tal como del 55 al 65%, se disuelve en las primeras cuatro horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 70 al 90% de la composición farmacéutica, tal como del 75 al 85%, se disuelve en las primeras seis horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 80 al 95% de la composición farmacéutica, tal como del 85 al 95%, se disuelve en las primeras ocho horas utilizando el método de paletas de la USP. En una realización, del 35 al 45% de la composición farmacéutica se disuelve utilizando el método de paletas de la USP en las primeras dos horas; del 50 al 70% de la composición farmacéutica se disuelve en las primeras cuatro horas; del 70 al 90% de la composición farmacéutica se disuelve en las primeras seis horas; y del 80 al 95% de la composición farmacéutica se disuelve en las primeras ocho horas. En una realización, la composición farmacéutica que tiene tal perfil de velocidad de disolución es adecuada para la administración una vez al día.

15 Glucono- δ -lactona (GDL)

La composición farmacéutica de la presente invención comprende glucono- δ -lactona (GDL), número CAS 90-8-2. La glucono- δ -lactona es sólida a temperatura ambiente y a temperatura corporal y, por lo tanto, es adecuada para su uso como ingrediente activo, por ejemplo, en un comprimido vaginal. En una realización, el único ingrediente farmacéutico activo de la composición farmacéutica es GDL.

En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p de GDL, tal como al menos un 10% p/p, tal como al menos un 15% p/p, tal como al menos un 20% p/p de GDL. En una realización, la composición farmacéutica comprende no más del 50% p/p de GDL, tal como no más del 40% p/p, tal como no más del 35% p/p, tal como no más del 30% p/p, tal como no más del 25% p/p, tal como no más del 20% p/p de GDL. En una realización, la composición farmacéutica comprende del 10 al 30% p/p de GDL, tal como del 10 al 25% p/p, tal como del 15 al 25% p/p de GDL, tal como aproximadamente un 20% p/p de GDL, tal como aproximadamente un 15% p/p.

30 Sal de gluconato

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una sal de gluconato, que tiene un efecto tamponador, que proporciona preferiblemente un valor de pH de aproximadamente 4, tal como en el rango de 3,6 a 4,2, más específicamente aproximadamente 3,86. En una realización, el valor de pH se mide en la configuración tal como se describe en el Ejemplo 8. La proporción entre GDL y la sal de gluconato se puede elegir para proporcionar un pH adecuado, tal como de 3,5 a 4,5. En una realización, una proporción molar de GDL y la sal de gluconato en la composición farmacéutica es de 2:1 a 1:2, tal como de 3:2 a 2:3, tal como aproximadamente 1:1.

En una realización, la sal de gluconato se selecciona de un grupo que consiste en gluconato de sodio, gluconato de potasio, gluconato de calcio, gluconato de magnesio, gluconato de hierro(II), gluconato de cobre(II), y gluconato de zinc. En una realización, la sal de gluconato es gluconato de sodio (NaG). Por lo tanto, en una realización, el NaG de la composición farmacéutica se reemplaza por una cantidad equimolar de otra sal de gluconato, tal como gluconato de potasio, gluconato de calcio, gluconato de magnesio, gluconato de hierro(II), gluconato de cobre(II), y gluconato de zinc.

En una realización, la composición farmacéutica comprende una sal de gluconato en al menos una concentración que corresponde a una concentración equimolar de NaG del 10% p/p, tal como de al menos un 15% p/p de NaG, tal como de al menos un 15% p/p, tal como de al menos un 20% p/p de NaG. En una realización, la composición farmacéutica comprende una concentración de la sal de gluconato que corresponde a una concentración equimolar de NaG de no más del 30% p/p, tal como de no más del 25% p/p, tal como de no más del 20% p/p de NaG. En una realización, la composición farmacéutica comprende una concentración de sal de gluconato que corresponde a una concentración equimolar de NaG del 10 al 30% p/p, tal como del 15 al 25% p/p, tal como del 20 al 25% p/p, tal como del 24 al 25% p/p de NaG, tal como del 18 al 19% p/p.

En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un 10% p/p de NaG, tal como al menos un 15% p/p de NaG, tal como al menos un 15% p/p, tal como al menos un 20% p/p de NaG. En una realización, la composición farmacéutica comprende no más del 30% p/p de NaG, tal como no más del 25% p/p, tal como no más del 20% p/p de NaG. En una realización, la composición farmacéutica comprende del 10 al 30% p/p de NaG, tal como del 15 al 25% p/p, tal como del 20 al 25% p/p, tal como del 24 al 25% p/p de NaG, tal como del 18 al 19% p/p.

65 Hipromelosa (HPMC)

La composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un componente de hipromelosa (HPMC). El componente de HPMC actúa como un agente de modificación de la liberación en la composición farmacéutica. El término "hipromelosa", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la hidroxipropil

metilcelulosa, número CAS 9004-65-3, número E E464. La HPMC es una celulosa parcialmente *O*-metilada y *O*-(2-hidroxipropilada) y está disponible en varios grados que difieren en peso molecular, así como en el grado de sustitución, y, por lo tanto, también difieren en viscosidad. Los tipos de HPMC se pueden clasificar basándose en el grado de sustitución, y, por tanto, se les da un número de cuatro dígitos. Los primeros dos dígitos se refieren al porcentaje (p/p) de grupos metoxi, mientras que los segundos dos dígitos se refieren al porcentaje de los grupos hidroxipropoxi en la sustancia seca. En una realización, el componente de HPMC de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en los tipos de sustitución de HPMC 2208 (también conocido como "K"), 2910 (también conocido como "E"), 1828 y 2906 (también conocido como "F"). En una realización, el componente de HPMC es del tipo de sustitución 2208 o 2910.

La estructura de HPMC, que incluye el tamaño y el grado de sustitución, da lugar a las propiedades de viscoelasticidad. Además de los patrones de sustitución, los distintos grados de HPMC pueden distinguirse por la viscosidad aparente (mPas) de una disolución acuosa al 2% (p/p). En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de al menos 10 mPas, tal como al menos 15 mPas, tal como al menos 20 mPas, tal como al menos 25 mPas, tal como al menos 30 mPas, tal como al menos 35 mPas, tal como al menos 40 mPas, tal como al menos 45 mPas, tal como al menos 50 mPas, tal como al menos 55 mPas, tal como al menos 60 mPas, tal como al menos 65 mPas, tal como al menos 70 mPas, tal como al menos 75 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de al menos 50 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de no más de 400 000 mPas, tal como no más de 300 000 mPas, tal como no más de 200 000 mPas, tal como no más de 150 000 mPas, tal como no más de 100 000 mPas, tal como no más de 50 000 mPas, tal como no más de 10 000 mPas, tal como no más de 1000 mPas, tal como no más de 500 mPas, tal como no más de 250 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad en el rango de 80 a 280 000 mPas, tal como en el rango de 80 a 120 mPas, tal como en el rango de 2600 a 5000 mPas, o tal como en el rango de 150 000 a 280 000 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de aproximadamente 100 000 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de aproximadamente 200 000 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de aproximadamente 4000 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de aproximadamente 100 mPas. En una realización, el componente de HPMC tiene una viscosidad de aproximadamente 15 mPas.

Dicho componente de HPMC se puede seleccionar del grupo que consiste en Methocel K100, Methocel K4M y Methocel K200M.

En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p de HPMC, tal como al menos un 10% p/p, tal como al menos un 10% p/p, tal como al menos un 15% p/p, tal como al menos un 20% p/p, tal como al menos un 25% p/p, tal como al menos un 30% p/p, tal como al menos un 35% p/p, tal como al menos un 40% p/p, tal como al menos un 45% p/p, tal como HPMC de al menos un 50% p/p. En una realización, la composición farmacéutica comprende no más del 60% p/p de HPMC, tal como no más del 55% p/p, tal como no más del 50% p/p, tal como no más del 45% p/p, tal como no más del 45% p/p, tal como no más del 40% p/p, tal como no más del 35% p/p, tal como no más del 30% p/p, tal como no más del 25% p/p, tal como no más del 20% p/p, tal como no más del 15% p/p, tal como no más del 10% p/p de HPMC. En una realización, la composición farmacéutica comprende HPMC en un rango del 5 al 60% p/p, tal como del 15 al 40% p/p, tal como del 5 al 25% p/p, tal como del 10 al 20% p/p, tal como del 10 al 40% p/p, tal como del 20 al 35% p/p, tal como del 30 al 40% p/p de HPMC. En una realización, la composición farmacéutica comprende HPMC en un rango del 5 al 30% p/p, tal como del 10 al 20% p/p, tal como de aproximadamente un 15% p/p de HPMC. En una realización, la composición farmacéutica comprende HPMC en un rango del 25 al 45% p/p, tal como del 30 al 30% p/p, tal como aproximadamente un 35,5% p/p.

Sílice

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende sílice. Dicha sílice se puede seleccionar de un grupo que consiste en sílice anhídrica coloidal, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal hidratada, y sílice coloidal hidrofóbica. En una realización, dicha sílice es sílice coloidal. En una realización, dicha sílice tiene un área de superficie específica de 175 a 225 m²/g, tal como aproximadamente 200 m²/g, y/o un tamaño de partícula primaria promedio de 12 nm. En una realización, la sílice tiene un valor de pH de 3,7 a 4,5 en una dispersión al 4%. En una realización, dicha sílice es Aerosil 200.

En una realización, la composición farmacéutica comprende sílice del 0,1 al 5% p/p, tal como del 0,1 al 2% p/p, tal como del 0,3 al 0,6% p/p, tal como aproximadamente un 0,5% p/p, tal como aproximadamente un 0,38% p/p de sílice.

Lubricante

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende un lubricante. Dicho lubricante se puede seleccionar del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo,

palmitoestearato de glicerilo, palmitato de sacarosa y estearato de sacarosa. En una realización, dicho lubricante es estearato de magnesio.

- 5 En una realización, la composición farmacéutica comprende lubricante del 0,1 al 5% p/p, tal como del 0,1 al 2% p/p, tal como del 0,7 al 1,3% p/p, tal como aproximadamente un 1% p/p, tal como aproximadamente un 0,75% p/p, tal como aproximadamente un 0,38% p/p de lubricante.

Almidón

- 10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende almidón. En una realización, dicho almidón es almidón pregelatinizado. En una realización, dicho almidón es un almidón de maíz parcialmente pregelatinizado. En una realización, dicho almidón comprende amilopectina y amilosa, tal como en una proporción 3:1. El nivel de gelatinización de dicho almidón puede ser de aproximadamente un 20%. El tamaño de partícula de dicho almidón puede ser de aproximadamente 65 micras. En una realización, dicho almidón es Starch 1500®.

- 15 En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un 10% p/p de almidón, tal como al menos un 15% p/p, tal como al menos un 20% p/p, tal como al menos un 30% p/p, tal como al menos un 40% p/p. En una realización, la composición farmacéutica comprende no más del 45% p/p de almidón, tal como no más del 40% p/p, tal como no más del 35% p/p, tal como no más del 30% p/p, tal como no más del 25% p/p, tal como no más del 20% p/p. En una realización, la composición farmacéutica comprende del 10 al 50% p/p de almidón, tal como del 10 al 30% p/p, tal como del 10 al 25% p/p, tal como del 10 al 20% p/p, tal como aproximadamente un 19% p/p, tal como aproximadamente un 14,25% p/p de almidón.

25 Celulosa

- 30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende celulosa. Dicha celulosa se puede seleccionar del grupo que consiste en celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada y celulosa en polvo. En una realización, dicha celulosa es MCC. En una realización, dicha MCC tiene un tamaño de partícula nominal de al menos 20 µm, tal como al menos 50 µm, tal como al menos 75 µm, tal como al menos 100 µm, tal como al menos 125 µm, tal como al menos 140 µm, tal como al menos 150 µm, tal como al menos 160 µm. En una realización, dicha MCC tiene un tamaño de partícula nominal de no más de 200 µm, tal como no más de 190 µm, tal como no más de 180 µm, tal como no más de 170 µm, tal como no más de 160 µm. En una realización, dicha MCC tiene un tamaño de partícula nominal en el rango de 140 a 200 µm, tal como aproximadamente 150 a aproximadamente 180 µm.

- 35 En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un 20% p/p de celulosa, tal como al menos un 30% p/p, tal como al menos un 40% p/p, tal como al menos un 50% p/p de celulosa. En una realización, la composición farmacéutica comprende no más del 60% p/p de celulosa, tal como no más del 50% p/p, tal como no más del 40% p/p, tal como no más del 30% p/p de celulosa. En una realización, la composición farmacéutica comprende del 20 al 60% p/p de celulosa, tal como del 20 al 30% p/p, tal como del 40 al 60% p/p, tal como del 50 al 60% p/p, tal como del 30 al 40% p/p, tal como del 35 al 40% p/p, tal como aproximadamente un 36% p/p de celulosa.

45 Lactosa y azúcar alcohólico

- 50 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende lactosa o un azúcar alcohólico. En una realización, dicha lactosa o azúcar alcohólico se presentan en forma de un monohidrato. En una realización, dicho azúcar alcohólico es manitol. En una realización, dicha lactosa es α-lactosa.

- 55 En una realización, la composición farmacéutica comprende del 40 al 70% p/p de lactosa o azúcar alcohólico, tal como del 50 al 60% p/p de lactosa o azúcar alcohólico.

Composiciones farmacéuticas

- 60 La cantidad de los diversos componentes de la composición farmacéutica a veces se expresa en la presente memoria en % p/p. En tales casos, la suma de los % p/p de los componentes no excede el 100% p/p. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende o consiste en GDL, sal de gluconato, HPMC, almidón, sílice y estearato de magnesio. En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste en: del 10 al 25% p/p de GDL; del 15 al 30% p/p de NaG; del 10 al 40% p/p de HPMC; del 10 al 25% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio.

- 65 En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste en: del 10 al 25% p/p de GDL; del 15 al 30% p/p de NaG; del 30 al 40% p/p de HPMC; del 15 al 45% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una realización, la composición farmacéutica comprende o

ES 2 961 736 T3

consiste en: del 15 al 25% p/p de GDL; del 20 al 30% p/p de NaG; del 30 al 40% p/p de HPMC; del 15 al 25% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,5% p/p de NaG; un 35,5% p/p de HPMC; un 19% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio. En una realización, dicha HPMC es del tipo de viscosidad de 100 000 mPas y/o tiene un grado de sustitución de 2208.

10 En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,1% p/p de NaG; un 30% p/p de HPMC; un 24,4% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,1% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 19,4% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,5% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 19% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,5% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 19,25% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 0,75% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,5% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 18,75% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1,25% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,5% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 19% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 10% p/p de GDL; un 12,25% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 41,5% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1,25% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 10% p/p de GDL; un 12,25% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 41,5% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 0,75% p/p de estearato de magnesio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente un 15% p/p de GDL; un 18,375% p/p de NaG; un 35% p/p de HPMC; un 30,125% p/p de almidón; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio.

35 En aún otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende o consiste en GDL, sal de gluconato, HPMC, sílice y estearato de magnesio.

40 En aún otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende o consiste en GDL, sal de gluconato, HPMC, MCC, sílice y estearato de magnesio. En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste en: del 15 al 25% p/p de GDL; del 20 al 30% p/p de NaG; del 25 al 40% p/p de HPMC; del 10 al 30% p/p de MCC; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 20% p/p de GDL; un 24,1% p/p de NaG; un 30% p/p de HPMC; un 24,4% p/p de MCC; un 0,5% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio.

45 En aún otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende o consiste en GDL, sal de gluconato, HPMC, MCC, almidón, sílice y estearato de magnesio. En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste en: del 10 al 25% p/p de GDL; del 10 al 30% p/p de NaG; del 5 al 40% p/p de HPMC; del 10 al 45% p/p de MCC; del 10 al 20% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una realización, la composición farmacéutica comprende o consiste en: del 10 al 20% p/p de GDL; del 10 al 25% p/p de NaG; del 5 al 25% p/p de HPMC; del 15 al 45% p/p de MCC; del 10 al 20% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 15% p/p de GDL; un 18,4% p/p de NaG; un 15% p/p de HPMC; un 36% p/p de MCC; un 14,25% p/p de almidón; un 0,38% p/p de sílice; y un 1% p/p de estearato de magnesio. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 15% p/p de GDL; un 18,4% p/p de NaG; un 20% p/p de HPMC; un 31,25% p/p de MCC; un 14,25% p/p de almidón; un 0,38% p/p de sílice; y un 0,75% p/p de estearato de magnesio. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: un 15% p/p de GDL; un 18,4% p/p de NaG; un 10% p/p de HPMC; un 41,25% p/p de MCC; un 14,25% p/p de almidón; un 0,38% p/p de sílice; y un 0,75% p/p de estearato de magnesio. En una realización, dicha HPMC es del tipo de viscosidad de 100 mPas.

60 En una realización, la composición farmacéutica no comprende un agente antifúngico adicional, tal como un agente antifúngico seleccionado del grupo que consiste en miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, nistatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracilo, y metronidazol.

Propiedades físicas de la forma farmacéutica

5 En una realización, la composición farmacéutica se presenta como una forma farmacéutica, tal como una forma farmacéutica sólida, por ejemplo, un comprimido. En una realización, la masa de la forma farmacéutica es de al menos 0,5 g, tal como al menos 0,7 g, tal como al menos 0,85 g, tal como al menos 1,0 g, tal como al menos 1,25 g, tal como al menos 1,4 g. En una realización, la masa de la forma farmacéutica es de no más de 2,0 g, tal como no más de 1,75 g, tal como no más de 1,5 g, tal como no más de 1,0 g, tal como no más de 0,9 g. En una realización, la masa de la forma farmacéutica está en el rango de 0,5 a 2,0 g, tal como en el rango de 0,7 a 1,75 g, tal como en el rango de 1,4 a 1,6 g. En una realización, la masa de la forma farmacéutica es de aproximadamente 1,5 g. En una realización, la masa de la forma farmacéutica está en el rango de 0,5 a 2,0 g, tal como en el rango de 0,5 a 1,25 g, tal como en el rango de 0,7 a 1,0 g. En una realización, la masa de la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,85 g. En una realización, la masa de la forma farmacéutica es de aproximadamente 1,0 g.

15 En una realización, la forma farmacéutica tiene forma de bala.

20 En una realización, la forma farmacéutica tiene un ancho de al menos 5 mm, tal como al menos 7 mm, tal como al menos 9 mm, tal como al menos 10 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un ancho de no más de 15 mm, tal como no más de 12 mm, tal como no más de 11 mm, tal como no más de 10 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un ancho en el rango de 9 a 12 mm, tal como en el rango de 8,5 a 11 mm, tal como de 10 a 10,5 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un ancho en el rango de 7,0 a 12 mm, tal como en el rango de 8,0 a 10 mm, tal como de 8,5 a 9,5 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un ancho en el rango de 10 a 10,5 mm o de 8,5 a 9,5 mm.

25 En una realización, la forma farmacéutica tiene un largo de al menos 10 mm, tal como al menos 15 mm, tal como al menos 20 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un largo de no más de 30 mm, tal como no más de 25 mm, tal como no más de 20 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un largo en el rango de 10 a 30 mm, tal como en el rango de 15 a 20 mm, tal como en el rango de 16 a 18 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un largo en el rango de 10 a 30 mm, tal como en el rango de 22 a 27 mm, tal como en el rango de 24 a 25 mm. En una realización, la forma farmacéutica tiene un largo en el rango de 16 a 18 mm o de 24 a 25 mm.

30 En una realización, la forma farmacéutica tiene un ancho en el rango de 10 a 10,5 mm y un largo de 24 a 25 mm. En otra realización, la forma farmacéutica tiene un ancho en el rango de 8,5 a 9,5 mm y un largo de 16 a 18 mm. En otra realización, la forma farmacéutica tiene un ancho en el rango de 10,0 a 10,5 mm y un largo de 16 a 18 mm.

35 En una realización, la cantidad de GDL en la forma farmacéutica es de 50 a 500 mg, tal como de 100 a 400 mg, tal como de 250 a 350 mg, tal como aproximadamente 300 mg o aproximadamente 150 mg.

40 En una realización, la fuerza de rotura de la composición farmacéutica está en el rango de 5 a 25 kp, tal como de 5 a 15 kp o de 15 a 25 kp.

45 En una realización, la friabilidad de la composición farmacéutica está en el rango del 0,01 al 1%, tal como del 0,01 al 0,5%, tal como del 0,2 al 0,5%.

50 Como se demuestra en el Ejemplo 11 en la presente memoria, la composición farmacéutica tal como se detalla en la presente memoria es estable durante al menos 6 meses a 25 °C, así como a 40 °C. En una realización, la composición farmacéutica es estable durante al menos 6 meses a 25 °C, tal como durante al menos 6 meses a 40 °C.

Kit de partes

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a un kit de partes que comprende la composición farmacéutica tal como se describe en la presente memoria y un aplicador. En una realización, el kit de partes además comprende instrucciones.

Uso médico

60 En un aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención es para el uso como medicamento. En otro aspecto, la composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de infecciones microbianas. El término "tratamiento", como se utiliza en la presente memoria, se refiere al tratamiento, la prevención y/o el alivio de una o más indicaciones.

65 Tal como se demuestra en los Ejemplos 13 y 14, la composición farmacéutica tal como se describe en la presente memoria no causa efectos irritantes a la mucosa vaginal, y tampoco causa reacciones identificadas

como sensibilización. La composición farmacéutica como se describe en la presente memoria es adecuada para el uso médico.

- 5 En algunas realizaciones, la infección microbiana es una infección urogenital vaginal. En una realización preferida, dicha infección microbiana es una infección vaginal. En una realización, dicha infección microbiana se selecciona del grupo que consiste en infecciones fúngicas, infecciones bacterianas e infecciones mixtas fúngicas y bacterianas. En una realización, dicha infección microbiana es candidiasis vaginal, tal como se clasifica en B37.3 de la 10ª revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud. La candidiasis vaginal se caracteriza por la presencia de una especie de *Candida*, siendo *Candida albicans* la más frecuente. Se ha demostrado en estudios preclínicos que la GDL puede producir una reducción significativa de la *Candida albicans* presente la hifa, es decir, la forma patogénica (documento WO 2017/174731). La forma hifal tiene la capacidad de invadir el tejido e inducir inflamación, mediada por la candidalísina, una toxina péptida citotóxica que destruye las células epiteliales de la vagina, y de formar una biopelícula, es decir, una estructura tridimensional compleja del patógeno unida a las paredes de la célula, así como a otras células patógenas. Se ha demostrado que la formación de la biopelícula es necesaria para las infecciones vulvovaginales por *Candida*, y que la formación de la biopelícula en la especie *Candida albicans* y otras especies de *Candida* puede reducirse significativamente mediante la GDL.
- 10
- 15
- 20 En algunas realizaciones, dicha infección microbiana es una infección fúngica. En una realización, dicha infección fúngica es una micosis, y dicha micosis es candidiasis. En una realización, dicha candidiasis es candidiasis de la vulva y la vagina o candidiasis de las zonas urogenitales. En una realización, dicha infección fúngica está causada por *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Malassezia* y/o *Aspergillus*.
- 25

- En algunas realizaciones, dicha infección microbiana es una infección bacteriana. En estudios preclínicos, se ha demostrado que la GDL resulta útil en el tratamiento de las infecciones bacterianas (documento WO 2019/068862). En una realización, la infección bacteriana es una vaginosis bacteriana. En una realización, dicha infección bacteriana está causada por *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* (sífilis), *Atopobium vaginae*, género *Prevotella*, género *Mobiluncus*, género *Peptostreptococcus*, género *Poryphyromonas*, *Mycoplasma hominis*, género *Bacteroides*, *Ureaplasma urealyticum*, género *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, género *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acetivobacter baumannii*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos beta-hemolíticos C y G de *Streptococci* y/o *Porphyromonas gingivalis*.
- 30
- 35

- En una realización, dicha infección es una infección en un mamífero. En una realización, dicho mamífero es humano. Preferiblemente, dicho mamífero es una mujer. En una realización, dicha mujer está embarazada. En algunas realizaciones, dicho embarazo es de bajo riesgo; en algunas realizaciones, dicho embarazo es de alto riesgo. En una realización, dicho embarazo de alto riesgo está sujeto al riesgo de nacimiento prematuro tal como lo definen los nacimientos prematuros previos, una longitud corta del cuello del útero, la presencia de biomarcadores u otras indicaciones del mismo.
- 40

- 45 En el momento del uso en el tratamiento de una infección vaginal microbiana, la composición farmacéutica tiene un efecto reductor del pH e inhibidor de la biopelícula.

Método de producción

- 50 La composición farmacéutica, tal como se define en la presente memoria, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de:

- a. Tamizar GDL, sal de gluconato (tal como NaG), HPMC;
- 55 b. Mezclar los componentes tamizados de a.; y
- c. Comprimir la mezcla en polvo de b. en comprimidos.

- El método para preparar la composición farmacéutica, tal como se define en la presente memoria, puede comprender además las etapas de mezclar sílice tamizada con los componentes tamizados de la etapa a., y añadir un lubricante, que se premezcla con una porción de la mezcla generada en la etapa b., es decir, el método comprende las etapas de:
- 60

- a. Tamizar GDL, sal de gluconato (tal como NaG), HPMC;
- 65 b. Mezclar sílice tamizada con los componentes tamizados de a.;

- c. Mezclar un lubricante con una porción de la mezcla de b.;
- d. Añadir la mezcla de c. a la mezcla restante de b. y mezclar; y
- e. Comprimir la mezcla en polvo formada en d. en comprimidos.

De manera importante, el lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, se añade en una etapa posterior a los demás componentes, dado que un tiempo de mezcla prolongado tuvo efectos negativos sobre las propiedades del comprimido.

En una realización, la fuerza de rotura de los comprimidos formados es de al menos 10 kp.

Los comprimidos se pueden producir mediante compresión directa en un conjunto de punzón/molde de 10,3 x 24,45 mm.

En una realización, el comprimido formado tiene forma de bala con un ancho en el rango de 8 a 12 mm, tal como en el rango de 9 a 11 mm, tal como del 10 a 10,5 mm, y un largo en el rango de 15 a 30 mm, tal como en el rango de 20 a 30 mm, tal como en el rango de 22 a 27 mm, tal como en el rango de 24 a 25 mm. En una realización, el comprimido formado tiene una masa de aproximadamente 1,5 g. En una realización, el comprimido formado tiene forma de bala con un ancho en el rango de 9 a 13 mm, un largo en el rango de 17 a 19 mm, y una masa de aproximadamente 1,0 g.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulaciones basadas en puntos extremos del diseño

La composición de las formulaciones se proporciona en la Tabla 1. Puesto que el peso obtenible del comprimido era desconocido, la composición se muestra solo como un porcentaje. El peso deseado del comprimido fue de aproximadamente 0,85 g y el peso del comprimido debía ser similar para todos los lotes.

Tabla 1. Formulaciones basadas en puntos extremos del diseño. Los tamaños de los lotes fueron 20-100 g.

Componente (%)	Componente, abreviatura	Formulación				
		D	E	F	G	H
Gluconolactona	GDL	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Gluconato de sodio	NaG	-	24,1	-	24,1	24,1
Hipromelosa (Methocel K100)	HPMC	20,0	-	20,0	-	-
Hipromelosa (Methocel K4M)	HPMC	-	30,0	-	30,0	-
Hipromelosa (Methocel K200M)	HPMC	-	-	-	-	30,0
Lactosa	Lact	58,5	-	-	-	-
Celulosa microcristalina (MCC PH-102)	MCC	-	24,4	-	-	-
Celulosa microcristalina (MCC PH-200)	MCC	-	-	58,5	24,4	24,4
Aerosil 200	silice	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnesio	MgSt	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>Total</i>		<i>100,0</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>

ES 2 961 736 T3

Tamaño del lote, g		100	20	20	50	60
--------------------	--	-----	----	----	----	----

5 La mezcla se realizó en un aparato Turbula T2F (mezcladora de tambor) en recipientes de vidrio de un volumen adecuado. Primero, se tamizaron GDL, NaG, HPMC, Lact y MCC a través de un tamiz de 1,00 mm antes de la mezcla. Luego, se premezcló la sílice con un volumen similar de HPMC mediante agitación en una bolsa de plástico y se tamizó a través de un tamiz de 1,00 mm y se añadió a los demás polvos excepto MgSt en el recipiente de la mezcladora. La mezcla se realizó durante 8 min a 32 rpm. Se premezcló el lubricante (MgSt) con un volumen similar de la mezcla de polvos de 8 min y se tamizó a través de 1,00 mm, se añadió al resto de la mezcla de polvos de 8 min y se mezcló durante 2 min a 22 rpm. La formulación D fue una excepción, que se mezcló en un mortero con una mano de mortero.

10 Las mezclas de polvos se comprimieron en forma de comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria (Fette 52i) con un punzón/molde de 9 x 17 mm con el mismo volumen de relleno. Dado que la densidad de las formulaciones difería, se obtuvo un peso de 0,75-0,97 g con fuerzas de compresión de 12-13 kN (correspondientes a aproximadamente 100-110 MPa).

15 Los datos de disolución se resumen en la Tabla 2. El ensayo de disolución se realizó a 50 rpm en 500 ml de tampón acetato 50 mM (pH 4,0) a 37 °C con un aparato de paletas (Aparato 2, Ph. Eur.). El contenido de GDL y NaG se determinó por HPLC y se expresó como GDL. Se realizó la normalización, es decir, se asumió la disolución en un 100% después de 24 o 48 h (cuando se alcanzó el nivel) y se calculó el porcentaje disuelto en los puntos de tiempo precedentes basándose en el valor actual a las 24 h o 48 h.

Tabla 2. Datos de disolución, normalizados respecto de las 48 h.

Formulación	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h
D	53	72	85	92	95	100
G	33	53	66	77	98	100
F	53	71	81	88	98	100
H	34	52	64	75	97	100

25 El ensayo de disolución indicó que la disolución de la formulación D y la formulación F con un 20% de GDL y un 20% de HPMC de baja viscosidad fue rápida en comparación con las formulaciones G y H (con un 20% de GDL y un 24,1% de NaG, un 30% de HPMC K4M o K200M, y MCC como relleno). Debe observarse que la formulación D contiene un relleno hidrosoluble (Lact) y la formulación F, un relleno no hidrosoluble. Las formulaciones G y H, con grandes diferencias en la viscosidad de la HPMC, dieron como resultado perfiles de disolución similares.

30 Puesto que la alta viscosidad de la HPMC generalmente reduce la velocidad de disolución para las formas farmacéuticas sólidas orales, se seleccionó el tipo de alta viscosidad de la HPMC para los estudios de formulación adicionales dirigidos a un tiempo de liberación *in vivo* de aproximadamente 48 horas. La formulación H fue un prototipo para el Ejemplo 2.

Ejemplo 2: Formulaciones basadas en diferentes proporciones de HPMC y almidón

El tamaño del lote fue de 500 g para las formulaciones de la Tabla 3, basadas en la formulación H.

Tabla 3. Composición completa de tres formulaciones basadas en diferentes proporciones de hipromelosa y almidón, en g o % (entre paréntesis).

Componente	Componente, abreviatura	Formulación			
		H	I	J	K
Glucono- δ -lactona	GDL	(20,0%)	100 (20,0%)	100 (20,0%)	100 (20,0%)
Gluconato de sodio	NaG	(24,1%)	120,5 (24,1%)	120,5 (24,1%)	120,5 (24,1%)
Hipromelosa	HPMC	(30,0%)	150 (30,0%)	175 (35,0%)	272 (54,4%)

ES 2 961 736 T3

(Methocel K200M)					
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	MCC	(24,4%)	-	-	-
Almidón pregel.	almidón	-	122 (24,4%)	97(19,4%)	97(19,4%)
Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200)	sílice	(0,5%)	2,5 (0,5%)	2,5 (0,5%)	2,5 (0,5%)
Estearato de magnesio	MgSt	(1,0%)	5 (1,0%)	5 (1,0%)	5 (1,0%)
<i>Total</i>		<i>(100%)</i>	<i>500 (100,0%)</i>	<i>500 (100,0 %)</i>	<i>500 (100,0 %)</i>

La mezcla se realizó en el recipiente de vidrio de 2 L de un aparato Turbula T2F (mezcladora de tambor). Primero, se tamizaron GDL, NaG, HPMC y almidón a través de un tamiz de 1,00 mm antes de la mezcla. Luego, se premezcló la sílice con un volumen similar de HPMC mediante agitación en una bolsa de plástico y se tamizó a través de un tamiz de 1,00 mm y se añadió a los otros cuatro polvos en el recipiente de la mezcladora. La mezcla se realizó durante 8 min a 32 rpm. Se premezcló el lubricante (MgSt) con un volumen similar de la mezcla de polvos de 8 min y se tamizó a través de 1,00 mm, se añadió al resto de la mezcla de polvos de 8 min y se mezcló durante 2 min a 22 rpm. La mezcla de polvos se comprimió en forma de comprimidos en un aparato Fette 52i, 2 conjuntos de punzón/molde de 9 x 17 mm. El peso del comprimido debía ser similar para los lotes, de aproximadamente 0,85 g.

Las propiedades técnicas de los comprimidos se muestran en la Tabla 4. La friabilidad se ensayó de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.7. *Friabilidad de comprimidos sin recubrimiento*. El peso medio se vio influenciado por la densidad aparente de la formulación, pero las propiedades técnicas para los comprimidos producidos con las fuerzas de compresión reales fueron aceptables.

Tabla 4. Propiedades técnicas de comprimidos a las fuerzas de compresión reales.

Ensayo	I	J	K
<i>Fuerza de compresión principal, kN</i>	<i>14-16</i>	<i>12-14</i>	<i>9-11</i>
Peso medio del compr., 9	0,93	0,89	0,76
Fuerza de rotura, kp	8,2-8,8	5,2-8,1	8,1-9,6
Friabilidad, %	0,40	0,46	0,03

Los datos de disolución se resumen en la Tabla 5. El ensayo de disolución se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Tabla 5. Datos de disolución, normalizados respecto de las 24 h.

Formulación	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
I	31	48	60	71	100
J	31	48	61	71	100
K	32	51	64	75	100

La formulación I, que se basa en la formulación H (Tabla 3) pero con la MCC reemplazada por almidón, mostró una mínima reducción en la velocidad de disolución en comparación con la formulación K (sin almidón), Tabla 5. La formulación K mostró un flujo más pobre que las otras dos formulaciones.

Ejemplo 3: Formulaciones basadas en la influencia de HPMC de baja viscosidad

Se estudió la influencia de HPMC de baja viscosidad en la formulación en dos formulaciones. El tamaño del lote fue de 600 g de mezcla en polvo.

Tabla 6. Formulaciones en g y porcentaje (entre paréntesis).

5

Componente	Componente, abreviatura	Formulación L	Formulación M
Glucono- δ -lactona, polvo F2500	GDL	120,0 (20,0)	120,0 (20,0)
Gluconato de sodio	NaG	147,0 (24,5)	147,0 (24,5)
Hipromelosa, Pharmacoat 615	HPMC	210,0 (35,0)	-
Hipromelosa, Methocel K100	HPMC	-	210,0 (35,0)
Starch 1500	almidón	114,0 (19,0)	114,0 (19,0)
Aerosil	sílice	3,0 (0,5)	3,0 (0,5)
Estearato de magnesio	MgSt	6,0 (1,0)	6,0 (1,0)
<i>Total</i>		<i>600,0 (100,0)</i>	<i>600,0 (100,0)</i>

10 La mezcla se realizó en el recipiente de vidrio de 2 L de un aparato Turbula T2F. Primero, se tamizaron GDL, NaG, HPMC, y almidón a través de un tamiz de 1,00 mm antes de la mezcla. Luego, se premezcló la sílice con un volumen similar de HPMC mediante agitación en una bolsa de plástico y se tamizó a través de un tamiz de 1,00 mm y se añadió a los otros cuatro polvos en el recipiente de la mezcladora. La mezcla se realizó durante 8 min a 32 rpm.

15 Se premezcló el lubricante (MgSt) con un volumen similar de la mezcla de polvos de 8 min y se tamizó a través de 1,00 mm, se añadió al resto de la mezcla de polvos de 8 min y se mezcló durante 2 min a 22 rpm.

La mezcla de polvos se comprimó en comprimidos en un aparato Fette 52i, 2 conjuntos de punzón/molde de 9 x 17 mm. El peso del comprimido debía ser similar para ambos lotes, de aproximadamente 0,85 g. El valor establecido para la fuerza de compresión principal fue de 18 kN.

20 El ensayo de disolución se realizó de la misma manera que para el Ejemplo 1. Las propiedades técnicas se determinaron como se describe en el Ejemplo 2.

Tabla 7. Datos de disolución normalizados.

Formulación	Fuerza de compr. (kN)	Disolución (%)				
		2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
L	32	45	74	96	99	100
M	19	39	60	77	91	100
J	12-14	31	48	61	72	100

25

Tabla 8. Propiedades técnicas.

Formulación	Fuerza de compr., kN	Fuerza de rotura, kp	Friabilidad, %
L	32	Aprox. 8	0,44
M	19	Aprox. 13	0,25

La formulación L (HPMC de tipo 15 mPas de viscosidad) se tuvo que comprimir a una presión muy alta (32 kN)

para obtener comprimidos de propiedades técnicas aceptables (fuerza de rotura y friabilidad), pero la disolución fue rápida, Tabla 7. La disolución de la formulación M (HPMC de tipo 100 mPas) fue más lenta que la de la formulación L, pero más rápida que la de la formulación J con HPMC de tipo 200 000 mPas. Las propiedades técnicas (fuerza de rotura y friabilidad) de la formulación M fueron aceptables, Tabla 8. Por lo tanto, si se debiera incluir una HPMC de un tipo de baja viscosidad en la formulación, se seleccionaría el tipo K100.

Ejemplo 4: Formulaciones basadas en la influencia de la concentración de la sustancia farmacéutica

Se estudió la influencia de la concentración de la sustancia farmacéutica (es decir, la suma de GDL y NaG), la proporción de HPMC de baja a alta viscosidad, la concentración de almidón pregelatinizado, y la concentración de lubricante en el comprimido vaginal en un diseño factorial fraccional. Las formulaciones utilizadas se muestran en la Tabla 9. Se utilizó hipromelosa de tipo K100 (100 mPas) y K100M (100 000 mPas). La HPMC de alta viscosidad K200M (200 000 mPas) se cambió a K100M. El tamaño del lote fue de 500 g.

Tabla 9. Composición de las formulaciones N-T (%).

Componente (%)	Componente, abreviatura	Formulación				
		N	O	P	Q	R, S, T
Glucono-δ-lactona, polvo F2500	GDL	10,0	10,0	20,0	20,0	15,0
Gluconato de sodio	NaG	12,25	12,25	24,5	24,5	18,375
Hipromelosa, K100	HPMC	0	17,5	0	17,5	8,75
Hipromelosa, K100M	HPMC	35,0	17,5	35,0	17,5	26,25
Starch 1500	almidón	41,5	41,5	19,25	18,75	30,125
Aerosil	sílice	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnesio	MgSt	1,25	0,75	0,75	1,25	1,0

La mezcla se realizó de una manera similar al Ejemplo 3. Los comprimidos se comprimieron en una prensa rotatoria con punzones ovales de 9x17 mm a una presión de 18 kN (correspondiente a aproximadamente 150 MPa) con un peso previsto de aproximadamente 0,8 g.

Se obtuvieron comprimidos con propiedades técnicas aceptables (fuerza de rotura de 8,2-12,2 kp, friabilidad de 0,28-0,44%, uniformidad de unidades de dosificación expresada como la RSD del 0,8-1,8%) para todas las formulaciones.

Se utilizó el mismo procedimiento para el ensayo de disolución que en el Ejemplo 1, pero el contenido de GDL y NaG se determinó mediante UPLC y se expresó como GDL.

Los resultados de disolución fueron similares, aunque el de la formulación N con un nivel bajo de la sustancia farmacéutica, un nivel alto de HPMC de alta viscosidad, un nivel alto de almidón y un nivel alto de lubricante fue algo más lento de lo esperado, Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de disolución normalizados en 2-24 h.

Formulación	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
N	35	49	60	68	75	81	100
O	36	51	-	73	80	-	100
P	35	50	64	75	83	-	100
Q	36	53	67	78	87	93	100
R	36	49	61	74	82	-	100
S	34	50	62	74	83	88	100

T	35	49	61	74	80	-	100
---	----	----	----	----	----	---	-----

Al considerar el perfil de disolución y las propiedades técnicas, la formulación P se seleccionó para su refinamiento. Una modificación de las concentraciones de lubricante y almidón, en pequeñas proporciones, de la formulación P se seleccionó como la formulación C, Tabla 11.

5

Ejemplo 5: Influencia de la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución

La formulación C se produjo en un tamaño de lote de 700 g. Aparte de eso, la mezcla fue similar a los lotes del diseño. La compresión del comprimido se realizó a 18-24 kN.

10

Tabla 11. Composición, %.

Componente	Componente, abreviatura	Formulación P	Formulación C
Glucono- δ -lactona, polvo F2500	GDL	20,0	20,0
Gluconato de sodio	NaG	24,5	24,5
Hipromelosa, Methocel K200M	HPMC	35,0	-
Hipromelosa, Benecel K100M Pharma XR	HPMC	-	35,0
Starch 1500	almidón	19,25	19,0
Aerosil	sílice	0,5	0,5
Estearato de magnesio	MgSt	0,75	1,0
<i>Total</i>	-	<i>100,00</i>	<i>100,0</i>

15

Las propiedades técnicas de los comprimidos están influenciadas principalmente por la fuerza de compresión que se fijó en 18 kN en el diseño factorial fraccional. La influencia de la fuerza de compresión se ensayó por separado para las formulaciones P y C.

La influencia de la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución se ensayó para las formulaciones C y P. El ensayo de disolución se realizó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1.

20

Tabla 12. Datos de disolución, normalizados, 2-24 h.

Formulación	Fuerza de compr. (kN)	Disolución (%)					
		2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	24 h
C	18	34	51	64	75	83	100
C	24	35	52	65	76	85	100
P	19	35	50	64	75	83	100

25

Los datos de la Tabla 12 indican que la disolución fue similar para los comprimidos de las formulaciones C y P comprimidas a 18-19 kN, y para la formulación C comprimida a 24 kN. Las propiedades técnicas de los comprimidos fueron aceptables. Por lo tanto, la disolución no se vio afectada por las fuerzas de compresión normales que proporcionaron propiedades técnicas aceptables a los comprimidos.

30

Ejemplo 6: Punzón de 10,3 x 24,5 mm para una prensa de comprimidos de punzón único.

Se prefirieron los comprimidos con un peso de aproximadamente 1,5 g, lo que requirió un conjunto de molde/punzón de dimensiones que no podían utilizarse en la prensa de comprimidos rotatoria disponible. Se suministró un conjunto de punzón/molde de 10,3 x 24,5 mm para una prensa de comprimidos de punzón único. Este equipo se utilizó para la producción de comprimidos para ensayos clínicos y estudios de estabilidad. Al

mismo tiempo se realizó un aumento del tamaño del lote a 1,8 kg (formulación A). Se produjo un lote de 700 g de mezcla en polvo de la formulación A con la herramienta de 10,3 x 24,5 mm previo a la formulación A. Los datos de disolución de la Tabla 13 indican que los perfiles de disolución para los comprimidos con forma de bala de 10,3 x 24,5 mm fueron similares a los de los comprimidos ovales de 9 x 17 mm.

5

Tabla 13. Datos de disolución, normalizados.

Formulación	Disolución 2 h, %	Disolución 4 h, %	Disolución 6 h, %	Disolución 8 h, %	Disolución 24 h, %
A (lote de 700 g)	31	46	61	71	100
A (lote de 1,8 kg)	33	48	62	72	100
P (herramienta de 9 x 17 mm, prensa rotatoria)	35	50	64	75	100

Ejemplo 7: Composición para estudios de biocompatibilidad y estabilidad

10

El tamaño del lote de la formulación A fue una mezcla en polvo de 1800 g. La fórmula y la composición del lote se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Fórmula y composición del lote para la formulación A (estudio de biocompatibilidad y estabilidad).

15

Componente	Componente, abreviatura	Cantidad en el lote (g)	Composición (%)	Cantidad en el comprimido (mg)
Glucono-δ-lactona	GDL	360	20,0	300,0
Gluconato de sodio	NaG	441	24,5	367,5
Hipromelosa (tipo de viscosidad de 100 000 mPas, grado de sustitución 2208) <i>Metolose 90SH-100 000SR</i>	HPMC	630	35,0	525,0
Almidón, pregelatinizado <i>Starch 1500</i>	almidón	342	19,0	285
Sílice, coloidal anhidra <i>Aerosil 200</i>	sílice	9	0,5	7,5
Estearato de magnesio	MgSt	18	1,0	15,0
<i>Total</i>	-	<i>1800</i>	<i>100,0</i>	<i>1500,0</i>

La mezcla se realizó en un aparato Turbula T10B (mezcladora de tambor) en un recipiente de acero inoxidable de 6 L. Se tamizaron GDL, NaG, HPMC y almidón a través de un tamiz de 1,00 mm. Se premezcló la sílice en un volumen similar de HPMC mediante agitación en una bolsa de plástico y se tamizó a través de un tamiz de 1,00 mm y luego se añadió a los otros cuatro polvos en el recipiente de la mezcladora. La mezcla se realizó durante 8 min a 32 rpm. Se premezcló el MgSt con un volumen similar de la mezcla de polvos de 8 min y se tamizó a través de 1,00 mm, se añadió al resto de la mezcla de polvos de 8 min y se mezcló durante 2 min a 23 rpm.

20

La mezcla de polvos se comprimió en forma de comprimidos con forma de bala de 10,3 x 24,5 mm en un aparato Korsch EK-0 (prensa de comprimidos de punzón único). Se obtuvieron comprimidos con un peso de 1,5 g, de friabilidad (0,3%) y fuerza de rotura (17-18 kp) aceptables.

25

El ensayo de disolución se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2. Los resultados de disolución se presentan en la Tabla 15.

30

Tabla 15. Datos de disolución normalizados, porcentaje disuelto.

Lote/formulación	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h

ES 2 961 736 T3

A	33	48	62	72	100
B (ejemplo 7)	31	46	61	72	100
C (ejemplo 6, 18 kN, prensa rotatoria)	34	51	64	75	100

Este ejemplo demuestra la preparación de un comprimido que comprende GDL, NaG y HPMC que es estable y biocompatible.

5 Ejemplo 8: Formulaciones basadas en diferentes rellenos.

La influencia de la viscosidad de HPMC y del tipo de relleno se estudiaron en un diseño factorial fraccional. Las formulaciones utilizadas se muestran en la Tabla 16.

10 Tabla 16. Composición en porcentaje.

Componente	Componente, abreviatura	Form. U	Form. V	Form. W	Form. X	Form. Y
Glucono- δ -lactona	GDL	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Gluconato de sodio	NaG	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
Hipromelosa (100 mPas)	HPMC	20,0	10,0	20,0	-	-
Hipromelosa (4000 mPas)	HPMC	-	-	-	35,0	35,0
Almidón, pregelatinizado	Almidón	14,25	14,25	14,25	14,25	14,25
Celulosa, microcristalina	MCC	31,25	41,25	-	16,25	-
Manitol, Pearlitol 100 SD	Manitol	-	-	31,25	-	16,25
Sílice, coloidal anhidra	Sílice	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38
Estearato de magnesio	MgSt	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
<i>Total</i>		<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>

Las propiedades técnicas de los comprimidos se muestran en la Tabla 17. La friabilidad se ensayó de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.7. *Friabilidad de comprimidos sin recubrimiento.*

15

Tabla 17. Propiedades técnicas.

Formulación	Fuerza de rotura (kp)	Friabilidad (%)	Espesor normalizado (mm/g)
U	16,6	0,39	6,52
V	16,8	0,24	6,36/6,37
W	15,8	0,31	6,30
X	16,4	0,24	6,65
Y	15,7	0,29	6,53

Las formulaciones U a Y dieron como resultado comprimidos con propiedades técnicas adecuadas.

20

Los datos de disolución se resumen en la Tabla 18. El ensayo de disolución se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Tabla 18. Datos de disolución, normalizados respecto de 24 h.

25

Formulación	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	24 h

ES 2 961 736 T3

U	33	50	71	89	96	98	100
V	54	70	85	93	97	98	100
W	28	47	81	97	99	99	100
X	25	38	54	68	81	88	100
Y	23	35	52	68	81	90	100

Las formulaciones que comprendían manitol fueron menos adhesivas que las composiciones correspondientes que comprendían MCC. Además, se notó que la MCC tuvo mejores propiedades aglutinantes que el manitol.

- 5 Las composiciones que comprendían HPMC 100 mPas se disolvieron de manera más rápida que las composiciones correspondientes que comprendían HPMC 4000 mPas.

A partir de las formulaciones ensayadas en el Ejemplo 8, las formulaciones U y V son más adecuadas para la administración una vez al día.

10

Ejemplo 9: Formulaciones basadas en las formulaciones U y V.

Se estudió la influencia de las concentraciones de HPMC, MCC y lubricante. Las formulaciones utilizadas se muestran en la Tabla 19.

15

Tabla 19. Composición en porcentaje.

Componente	Comp., abr.	Form. Z1	Form. Z2	Form. Z3	Form. Z4	Form. Z5
Glucono- δ -lactona	GDL	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Gluconato de sodio	NaG	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
Hipromelosa (100 mPas)	HPMC	10,0	20,0	10,0	20,0	15,0
Almidón pregelatinizado	almidón	14,25	14,25	14,25	14,25	14,25
Celulosa microcristalina	MCC	41,25	31,25	40,75	30,75	36,0
Sílice coloidal anhidra	sílice	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38
Estearato de magnesio	MgSt	0,75	0,75	1,25	1,25	1,0
<i>Total</i>		<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>	<i>100,03</i>

- 20 Las propiedades técnicas de los comprimidos se muestran en la Tabla 20. La friabilidad se testeó de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.7. *Friabilidad de comprimidos sin recubrimiento.*

Tabla 20. Propiedades técnicas.

Formulación	Fuerza de rotura (kp)	Friabilidad (%)	Espesor normalizado (mm/g)
Z1	21,3	0,3	5,68
Z2	21,3	0,23	5,78
Z3	22,1	0,23	5,56
Z4	21,6	0,2	5,7

Z5	20,8-21,7	0,19-0,23	5,66-5,71
----	-----------	-----------	-----------

Las formulaciones U a Y dieron como resultado comprimidos con propiedades técnicas adecuadas.

5 Los datos de disolución se resumen en la Tabla 21. El ensayo de disolución se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Tabla 21. Datos de disolución, normalizados respecto de 24 h.

Formulación	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
Z1	38	55	78	92	95	100
Z2	26	38	60	89	89	100
Z3	33	47	69	83	92	100
Z4	30	39	59	81	90	100
Z5	28-29	41-42	62-65	80-84	90-92	100

10 Ejemplo 10: Modelo de fluido para la disolución de comprimidos vaginales de la Formulación A.

El modelo de fluido vaginal (Fig. 1) consiste en un depósito con agua destilada (aprox. 1 L), una bomba peristáltica, una columna de vidrio (d.i. 30 mm, altura 130 mm), y un colector de fracciones. El agua se bombea hacia la columna de vidrio a una velocidad de 0,1 ml por minuto bajo presión normal. El volumen estimado de secreciones cervicovaginales es de 0,51 ml [Mitchell, C.; Paul, K.; Agnew, K.; Gaussman, R.; Coombs, R. W.; Hitti, J. *Journal of clinical microbiology* 2011, 49, 735]. El comprimido vaginal está envuelto en una esponja artificial (Wettex®, hecha de celulosa regenerada, altura 50 mm) para simular la membrana mucosa vaginal. La columna de vidrio se calienta mediante un calentador infrarrojo (220 V, 60 W) a una distancia de 60 mm para proporcionar una temperatura central de 35 °C. El fluido se recoge utilizando un colector de fracciones configurado a 60 min por fracción. Los comprimidos vaginales de las formulaciones A, U, X, V, Z1 y Z5 se ensayaron en experimentos independientes (Fig. 2). El pH de cada fracción se midió con un electrodo de pH. Los resultados mostraron que las sustancias activas se liberan para proporcionar dosis eficaces, tal como indica un pH disminuido.

25 Ejemplo 11: Ensayo de estabilidad

Los comprimidos de la formulación A se envasaron en un material de blíster que consistió en Teknilid® 1250 como lámina de cierre (Aluminio) y Tekniflex® VPOA 10300 (PVC/EVOH/ACLAR). Se evaluó la estabilidad de la formulación A en los blísteres en un estudio de estabilidad técnica en condiciones de 25 °C/60% de HR y 40 °C/75% de HR. La estabilidad de las formulaciones se estudió durante 1, 3, 6 y 12 meses, véanse las Tablas 22 y 23. También se produjeron tres lotes de comprimidos de la formulación A en condiciones GMP y la estabilidad se confirmó para los tres lotes durante al menos 12 meses (datos no mostrados).

Tabla 22. Ensayo (% del contenido esperado)

35

Punto temporal	25 °C/60% de HR	40 °C/75% de HR
Inicial	98,1	98,1
1 mes	99,0	99,1
3 meses	99,5	98,9
6 meses	98,6	100,6
12 meses	98,9	No ensayado

Tabla 23. Aumento del peso (% del inicial).

Punto temporal	25 °C/60% de HR	40 °C/75% de HR
Inicial	100,0	100,0
1 mes	99,9	100,4
3 meses	101,2	101,3
6 meses	100,5	102,0
12 meses	100,5	No ensayado

Para todos los análisis, se descubrió que la formulación A se encontraba en el rango aceptable, es decir, 90-110%.

5 Ejemplo 12: Ensayo de citotoxicidad de la formulación A

La glucono-δ-lactona es un intermediario normal en el metabolismo de la glucosa a través del ciclo de las pentosas fosfato en mamíferos. Se han realizado varios estudios en humanos utilizando dosis orales entre 3 g y 50 g de GDL sin signos de toxicidad. Los estudios investigados no mostraron evidencia de carcinogenicidad, teratogenicidad o genotoxicidad de GDL, o de ácido D-gluconico o de sus sales de magnesio, potasio, calcio o sodio. Además, tanto la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA) y el Programa Internacional sobre Seguridad Química de la Organización Mundial de la Salud (ICPS) aceptan la GDL como un aditivo alimentario seguro. [International Program on Chemical Safety (IPCS). *Glucono-Delta-Lactone and the Calcium, Magnesium, Potassium, and Sodium Salts of Gluconic Acid*. 1999; Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>; Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU., 21CFR184.1318]

Ensayo de citotoxicidad

20 Los efectos citotóxicos de la formulación A se analizaron mediante la incubación del artículo de ensayo en contacto indirecto durante al menos 24 h con células L929 superpuestas por agarosa y teñidas con rojo neutro. Se determinaron microscópicamente el índice de decoloración y el índice de lisis, de acuerdo con el tamaño del área decolorada y el número de células lisadas alrededor y debajo del artículo de ensayo, respectivamente. La reacción de las células se registró como el índice de decoloración/índice de lisis y se graduó en una escala de 0 a 3.

30 Antes del ensayo, el artículo de ensayo se trituró finamente. Como controles negativos y positivos se utilizaron materiales de polietileno de alta densidad y una película de poliuretano con un 0,1% de dietilditiocarbamato de zinc (ZDEC), respectivamente. Cada placa de cultivo de tejido se trató con dos muestras del artículo de ensayo, un control negativo y uno positivo. Se trataron tres placas de cultivo en paralelo. Después del período de incubación, se analizaron las células alrededor y debajo de las muestras con un microscopio invertido.

Resultados

35 Los resultados de los ensayos de citotoxicidad se presentan en las tablas a continuación:

Tabla 24. Índice de decoloración.

Grupo de ensayo	Índice de decoloración						Mediana
Artículo de ensayo	2	2	2	2	2	2	2
Control negativo	0		0		0		0
Control positivo	3		3		3		3

40 Tabla 25. Índice de lisis.

Grupo de ensayo	Índice de lisis						Mediana
Artículo de ensayo	1	1	1	1	1	1	1

Control negativo	0	0	0	0
Control positivo	5	5	5	5

Tabla 26. Interpretación de la citotoxicidad.

Grupo de ensayo	Escala	Reacción de la célula	Interpretación de la citotoxicidad
Artículo de ensayo	1-2	2/1	Leve a moderada
Control negativo	0	0/0	Ninguna
Control positivo	2-3	3/5	Moderada a grave

5 Conclusiones

El artículo de ensayo (formulación A) se clasificó como de citotoxicidad leve a moderada. Los controles confirmaron la validez del estudio.

10 Ejemplo 13: Ensayo de sensibilización

El ensayo de ganglios linfáticos locales (LLNA) es un método para la identificación de artículos de ensayo de sensibilización de la piel y mide la proliferación de linfocitos aislados de los ganglios linfáticos (ganglios linfáticos auriculares) que drenan la zona de exposición (cara posterior de las orejas) en ratones. La proliferación de linfocitos se mide al determinar la incorporación de ³H-metil timidina. La formulación A se extrajo utilizando dos medios diferentes: solución salina fisiológica al 0,9% de NaCl (medio de extracción polar) y acetona/aceite de oliva 4:1 (v/v) (medio de extracción apolar), de acuerdo con la norma ISO 10993-12. [Norma ISO 10993-12: 2012 "Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia"].

La aplicación tópica del extracto se realizó una vez al día durante tres días consecutivos y se utilizaron 5 ratones por grupo de ensayo. Cinco días después de la primera aplicación tópica del tratamiento, a todos los ratones se les administró ³H-metil timidina por vía intravenosa, y se sacrificaron 5 horas después. Se combinaron las células de los "ganglios linfáticos auriculares" de drenaje de cada animal (2 ganglios linfáticos por animal). Luego se midió la incorporación de ³H-metil timidina y se expresó como el número de desintegraciones por minuto por ganglio linfático (DPM/Ganglio) y como la proporción de incorporación de ³H-metil timidina a las células del ganglio linfático de los animales del grupo de ensayo respecto de lo registrado para los animales del grupo de control (índice de estimulación). Se restaron los valores de fondo. Una sustancia se considera un "sensibilizante" en el LLNA si el extracto del artículo de ensayo da como resultado un aumento triplicado o mayor en la incorporación de ³H-metil timidina en las células del ganglio linfático de los animales del grupo de ensayo respecto de lo registrado para los ganglios linfáticos de los animales del grupo de control (índice de estimulación igual o mayor que 3,0).

Resultados

La proporción de la incorporación de ³H-metil timidina a las células del ganglio linfático de los animales del grupo de ensayo respecto de lo registrado para los animales del grupo de control (índice de estimulación) para el extracto del artículo de ensayo polar fue de 1,2. La proporción de la incorporación de ³H-metil timidina a las células del ganglio linfático de los animales del grupo de ensayo respecto de lo registrado para los animales del grupo de control (índice de estimulación) para el extracto del artículo de ensayo apolar fue de 1,3. Todos los animales mostraron los desarrollos de peso esperados, lo que incluye una pérdida de peso de hasta 2 g a lo largo del estudio. Todos los animales sobrevivieron a lo largo del período de ensayo sin mostrar ningún signo clínico.

Las sustancias de control positivo, tanto polares como apolares, superaron el índice de estimulación de 3, confirmando la confiabilidad del sistema de ensayo.

Conclusión

En las condiciones del presente estudio, la formulación A no causó reacciones identificadas como sensibilización, puesto que los índices de estimulación de ambos extractos de artículos de ensayo polares y apolares fueron inferiores al índice de estimulación de 3.

Ejemplo 14: Ensayo de irritación

5 Se investigó la capacidad de la formulación A de producir irritación en el tejido vaginal en conejos albinos. La formulación A se extrajo en solución salina fisiológica al 0,9% de NaCl de acuerdo con la norma ISO 10993-12. [Norma ISO 10993-12: 2012 " *Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia* "]. El sobrenadante del extracto del artículo de ensayo se aplicó a los animales. El medio de extracción se utilizó como control en tres animales. El extracto del artículo de ensayo se aplicó a tres animales utilizando una cánula de plástico flexible con punta roma con una jeringa que se introdujo directamente dentro de la vagina. El procedimiento se repitió a intervalos de 24 ± 2 horas durante cinco días consecutivos.

10 Observación clínica

15 Tras 24 ± 2 horas de la aplicación inicial e inmediatamente antes de cada tratamiento, se observó y se registró la apariencia de la abertura vaginal y el perineo en busca de signos de flujo (grados 0-3), eritema (grados 0-4) y edema (grados 0-4). Además, se observaron los animales en busca de signos clínicos de toxicidad.

Evaluación macroscópica

20 Tras 24 ± 2 horas de la última aplicación, la vagina entera se diseccionó, se abrió longitudinalmente y se examinó macroscópicamente en busca de signos de irritación, daños en la capa epitelial del tejido y necrosis. Se registraron el eritema y el edema según un sistema de puntuación de 0 a 4. Luego, todas las partes de la vagina y el tejido circundante se fijaron con formaldehído tamponado neutro al 4% para su examen histopatológico posterior.

25 Evaluación histopatológica

Los efectos irritantes sobre el tejido se clasificaron según un sistema de puntuación de 0-4 en cuanto al epitelio, la infiltración leucocitaria, la congestión vascular y el edema.

30 Los grados para la evaluación microscópica para todos los animales del grupo de ensayo se sumaron y el total se dividió por el número de observaciones para obtener el promedio del grupo de ensayo. Se realizó el mismo procedimiento para el grupo de control. El promedio del grupo de control se restó del promedio del grupo de ensayo para obtener el índice de irritación, Tabla 25.

35 Tabla 27. Índice de irritación.

Grado promedio	Descripción de las respuestas
0	Ninguna
1 a 4	Mínima
5 a 8	Leve
9 a 11	Moderada
12 a 16	Grave

Resultados

40 Observación clínica

45 Tras 24 horas de la primera aplicación y antes de cada tratamiento, se observó y se registró la apariencia de la abertura vaginal y el perineo en busca de signos de flujo, eritema y edema. Ninguno de los animales mostró flujo, eritema, cicatriz y/o edema excesivos. No se hallaron signos de irritación. No se registraron signos de toxicidad.

Examen macroscópico

50 En el examen macroscópico de la región perivaginal no se hallaron signos de irritación o necrosis.

Evaluación histopatológica

55 Tras la aplicación intravaginal diaria de la formulación A (artículo de ensayo) o del medio de extracción (artículo de control) a conejos blancos de Nueva Zelanda durante cinco días consecutivos, no hubo indicación de una respuesta irritativa significativa en la vagina o el tejido perivaginal. Los hallazgos no se relacionaron con el

tratamiento, y representaron una alteración fisiológica de fondo.

Tabla 28. Puntuaciones individuales y promedio para los hallazgos microscópicos.

Grupo	Grupo de control			Grupo de ensayo		
	1	2	3	4	5	6
Identificación de muestra						
Epitelio	0	1	0	0	0	0
Infiltración leucocitaria	0	1	0	0	0	1
Congestión vascular	0	0	0	0	2	0
Edema	0	0	0	0	0	0
Puntuación total por animal	0	2	0	0	2	1
Puntuación promedio por grupo	0,67			1,0		
Índice de irritación	0,33					

5

Conclusión

En las condiciones del presente experimento, el índice de irritación fue de 0,33. La irritación *in vivo* no mostró signos de irritación o necrosis en la evaluación macroscópica. Además, en la evaluación histopatológica, no hubo indicadores de irritación de la mucosa vaginal. Por lo tanto, se puede concluir que el artículo de ensayo de la formulación A no mostró efectos irritantes en la mucosa vaginal. No hubo hallazgos locales relacionados con el artículo del ensayo en la evaluación histopatológica.

10

Ejemplo 15: Eficacia clínica en el tratamiento de la vaginosis bacteriana

15

Se investigaron la eficacia clínica, la tolerabilidad y la seguridad de la formulación A en el tratamiento de la vaginosis bacteriana en pacientes humanas en un estudio abierto. Las pacientes con un diagnóstico confirmado de vaginosis bacteriana se definieron por cumplir al menos tres de cuatro de los siguientes criterios:

20

1. Flujo fino, blanco, amarillo y homogéneo

2. Células clave de la vaginosis al microscopio (más de 20 por ciento de células epiteliales)

25

3. pH del fluido vaginal superior a 4,5

4. Liberación de olor a pescado "es decir, una prueba positiva de olor" cuando se añade álcali (disolución de hidróxido de potasio [KOH] al 10%).

30

En el día 0, las pacientes con un diagnóstico confirmado de vaginosis bacteriana se incluyeron en el estudio. Las pacientes se autoadministraron la formulación A cada 2 días (días 0, 2, 4 y 6) y se examinan con respecto al grado de curación clínica en el día 7, definido como la ausencia de todos los criterios 1, 2 y 4 anteriores. El número y la disposición de las pacientes se muestra en la Tabla 29.

Tabla 29. Número de pacientes (planificadas y analizadas).

35

	Total
Planificadas:	24
Seleccionadas:	28
Incluidas y tratadas:	24
Hombres/mujeres:	0/24
Edad promedio (rango):	33,1 años (18 a 49 años)

Analizadas en cuanto a la eficacia:	
FAS:	24
Curación clínica: PPAS	22
Recurrencia: PPAS	13
Analizadas en cuanto a la seguridad:	24

Tabla 30. Análisis estadístico de la tasa de curación clínica en el día 7. Curación clínica PPAS.

	Total (N=22)
Día 7	
Número de pacientes incluidas en el análisis	22
Número de pacientes curadas clínicamente	18
Tasa de curación clínica (IC del 95% unilateral)	81,8% (63,1%, -)
IC = Intervalo de confianza. Los resultados se basan en la distribución binomial exacta (Clopper-Pearson).	

- 5 Tabla 31. Análisis estadístico de la tasa de recurrencia en el día 14 y en el día 35. Conjunto de análisis completo.

	Total (N=18)
Día 14	
Número de pacientes incluidas en el análisis ^a	18
Número de pacientes con recurrencia ^b	1
Tasa de recurrencia (IC del 95% bilateral)	5,6% (0,1%, 27,3%)
Día 35	
Número de pacientes incluidas en el análisis ^a	16
Número de pacientes con recurrencia ^b	0
Tasa de recurrencia (IC del 95% bilateral)	0 (0,0%, 20,6%)
^a Clínicamente curadas en el día 7.	
^b La recurrencia se define como responder "sí" a una pregunta sí/no del cuestionario del paciente sobre si ha reaparecido el síntoma. Hasta el día 35, 1 de las 18 pacientes (5,6%) experimentó la recurrencia. IC = Intervalo de confianza.	

Resumen de los resultados de eficacia

10

Criterio de valoración principal de la eficacia clínica (FAS):

- La tasa de curación clínica para la formulación A, definida como la ausencia de los 3 criterios de Amsel, fue del 81,8% (IC del 95% unilateral: 63,1%) en el día 7, es decir, se cumplió el objetivo de eficacia principal del estudio, véase la Tabla 30.

15

Criterios de valoración secundarios de la eficacia clínica (FAS):

- Una proporción del 85,7% fue negativa para el criterio 1 de Amsel (flujo fino, blanco, amarillo y

homogéneo), un 90,0% para el criterio 2 de Amsel (células clave de la vaginosis al microscopio [más del 20% de células epiteliales]) y un 86,4% para el criterio 3 de Amsel (liberación de olor a pescado "es decir, una prueba positiva de olor" cuando se añade álcali [disolución de hidróxido de potasio [KOH] al 10%]), en el día 7 en comparación con el día 0.

5

- Una proporción del 69,6% tuvo una reducción en el total de los 3 síntomas de VB (olor a pescado, quemazón e irritación) en el día 4 en comparación con el día 0. En el día 7 la proporción fue del 77,3%.

10

- El análisis de usabilidad, tal como se midió en el cuestionario del paciente en el día 7, mostró que el 87,5% de las pacientes estuvieron de acuerdo con que el comprimido vaginal era fácil de usar, el 75,0% consideró suave el uso del comprimido vaginal, el 79,2% estuvo de acuerdo con que el tratamiento fue inodoro, y el 62,5% de las pacientes consideró que el tratamiento no dejaba rastros y no goteaba. Además, la respuesta a la pregunta "¿Cómo considera el tratamiento en general?" mostró resultados en el rango superior de la escala (mediana: 8,0; promedio: 7,1; en una escala entre 1 ["No satisfecha"] y 10 ["Muy satisfecha"]).

15

- La tasa de recurrencia fue del 5,6% en el día 14, es decir, 1 de las 18 pacientes que estaban clínicamente curadas en el día 7 informó de la recurrencia de los síntomas en el día 14. Ninguna otra paciente informó de recurrencias hasta el día 35, lo que significa que la tasa de recurrencia en el día 35 fue la misma, un 5,6%, véase la Tabla 31.

20

Resumen de la evaluación de la seguridad

Alcance de la exposición

25

En total, 24 pacientes (100%) recibieron el tratamiento del estudio. Basándose en la información provista por la paciente al ser preguntada sobre la administración, más del 95% de las pacientes indicaron que se habían administrado el producto en todos los puntos temporales planificados (días 0, 2, 4 y 6) en el estudio.

30

En el momento inicial (día 0), el pH promedio (DE) fue 5,32 (0,50) y en el día 7 el pH promedio (DE) fue 4,84 (1,03). El pH vaginal disminuido en la evaluación de seguimiento es un indicador de una liberación adecuada.

Resumen de los acontecimientos adversos

35

En total, 18 pacientes (75%) notificaron 34 AA en el estudio. No se registraron muertes o AAG en el estudio.

Las AA más comunes (términos preferidos) fueron *Dolor de cabeza* (13 acontecimientos en 10 pacientes, 41,7%) y *Dismenorrea* (3 acontecimientos en 3 pacientes, 12,5%).

40

De los 34 AA que tuvieron lugar en el estudio, 6 AA se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el procedimiento del estudio y 5 AA se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el dispositivo en investigación.

45

La mayoría de AA fueron de intensidad leve a moderada. Hubo 2 AA graves en 2 pacientes (8,3%); *Pirexia* y *Absceso periamigdalino*.

Conclusiones generales

50

- El objetivo principal del estudio se cumplió, y por lo tanto el estudio proporcionó evidencia de eficacia clínica y un perfil de buena seguridad/tolerabilidad de la formulación A.

55

- El grado de curación clínica fue alto, y no se identificaron preocupaciones de seguridad, la formulación A se toleró bien con muy pocos AA notificados que se considerasen posiblemente relacionados con el dispositivo en investigación/formulación A o con el procedimiento del estudio. No se notificaron AAG o deficiencias del dispositivo durante el estudio.

Ejemplo 16: Eficacia clínica en el tratamiento de la candidiasis vaginal

60

Se investigaron la eficacia clínica, la tolerabilidad y la seguridad de la formulación A en el tratamiento de la candidiasis vaginal en pacientes humanas en un estudio abierto. Las pacientes con un diagnóstico confirmado de candidiasis vaginal tienen un flujo vaginal blanco o cremoso, además de los siguientes hallazgos:

65

- *Al menos* dos de los siguientes signos o síntomas de CVV que se caracterizan como *al menos* de grado moderado: picazón, quemazón, irritación, edema, enrojecimiento o excoriación.

- La preparación con hidróxido de potasio (KOH) o solución salina de la mucosa vaginal inflamada o de

ES 2 961 736 T3

las secreciones revelan formas de levaduras (hifas o pseudohifas) o levaduras en gemación.

5 En el día 0, se incluyen en el estudio pacientes con un diagnóstico confirmado de candidiasis vaginal. Las pacientes se autoadministran la formulación A cada 2 días (días 0, 2, 4 y 6) y se examinan en cuanto a tasa de curación clínica en el día 7, definida como la ausencia de los signos y síntomas de CVV por tener una puntuación conjunta de signos y síntomas vulvovaginales (SCVV) igual o menor de 3.

10 Cada uno de los siguientes signos y síntomas vulvovaginales se puntúa individualmente usando la escala de puntuación siguiente y luego sumándola para determinar la puntuación de SCVV.

Signos vulvovaginales: eritema, edema o excoriación.

Síntomas vulvovaginales: picazón, quemazón o irritación.

15 Escala de puntuación: cada puntuación se debe definir objetivamente.

0 = nada (ausente); 1 = leve (escaso); 2 = moderado (definitivamente presente); 3 = grave (marcado, intenso).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración vaginal, en donde la composición farmacéutica comprende
 - a. del 5 al 30% p/p de glucono- δ -lactona (GDL); y
 - b. del 10 al 40% p/p de hipromelosa (HPMC).
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es un comprimido.
3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde no más del 60% de la composición farmacéutica se disuelve en dos horas mediante el uso del método del Aparato de Disolución 2 – Método de paletas de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), a 50 rpm en 500 ml de tampón acetato 50 mM (pH 4,0) a 37 °C.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la GDL se libera *in vivo* durante al menos 6 h, tal como durante al menos 12 h, tal como durante al menos 18 h, tal como durante al menos 24 h, tal como durante al menos 36 h, tal como durante al menos 42 h.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de GDL es de 50 a 500 mg, tal como de 100 a 400 mg, tal como aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg.
6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende del 10 al 25% p/p de GDL, tal como aproximadamente un 20% p/p o tal como aproximadamente un 15% p/p de GDL.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende además una sal de gluconato, tal como gluconato de sodio (NaG).
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde la composición comprende NaG en el rango del 10 al 30% p/p, tal como del 15 al 25% p/p, tal como del 18 al 19% p/p o tal como del 24 al 25% p/p de NaG.
9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en donde la proporción molar de la GDL y la sal de gluconato es de 2:1 a 1:2; tal como de 3:2 a 2:3, tal como aproximadamente 1:1.
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende HPMC en el rango del 10 al 20% p/p, o del 15 al 40% p/p, tal como del 20 al 35% p/p de HPMC.
11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la viscosidad de HPMC está en el rango de 50 a 200 mPas, tal como 100 mPas, o la viscosidad de HPMC está en el rango de 50 000 a 200 000 mPas, tal como 100 000 mPas.
12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende además almidón, sílice, un lubricante y/o celulosa, tal como celulosa microcristalina (MCC).
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición comprende o consiste en:
 - a) del 10 al 25% p/p de GDL; del 15 al 30% p/p de NaG; del 10 al 40% p/p de HPMC; del 10 al 25% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio;
 - b) del 10 al 25% p/p de GDL; del 10 al 30% p/p de NaG; del 5 al 40% p/p de HPMC; del 10 al 45% p/p de MCC; del 10 al 20% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio, de forma que la composición comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: 15% p/p de GDL; 18,4% p/p de NaG; 15% p/p de HPMC; 36% p/p de MCC; 14,25% p/p de almidón; 0,38% p/p de sílice; y 1,0% p/p de estearato de magnesio; o
 - c) del 10 al 25% p/p de GDL; del 15 al 30% p/p de NaG; del 30 al 40% p/p de HPMC; del 15 al 45% p/p de almidón; del 0,25 al 1,25% p/p de sílice; y del 0,5 al 1,5% p/p de estearato de magnesio, de forma que la composición comprende o consiste esencialmente en aproximadamente: 20% p/p de GDL; 24,5% p/p de NaG;

35% p/p de HPMC; 19% p/p de almidón; 0,5% p/p de sílice; y 1% p/p de estearato de magnesio, con la condición de que la suma de los componentes no exceda el 100% p/p.

5 14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso como un medicamento.

15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de infecciones microbianas, tales como las infecciones microbianas vaginales.

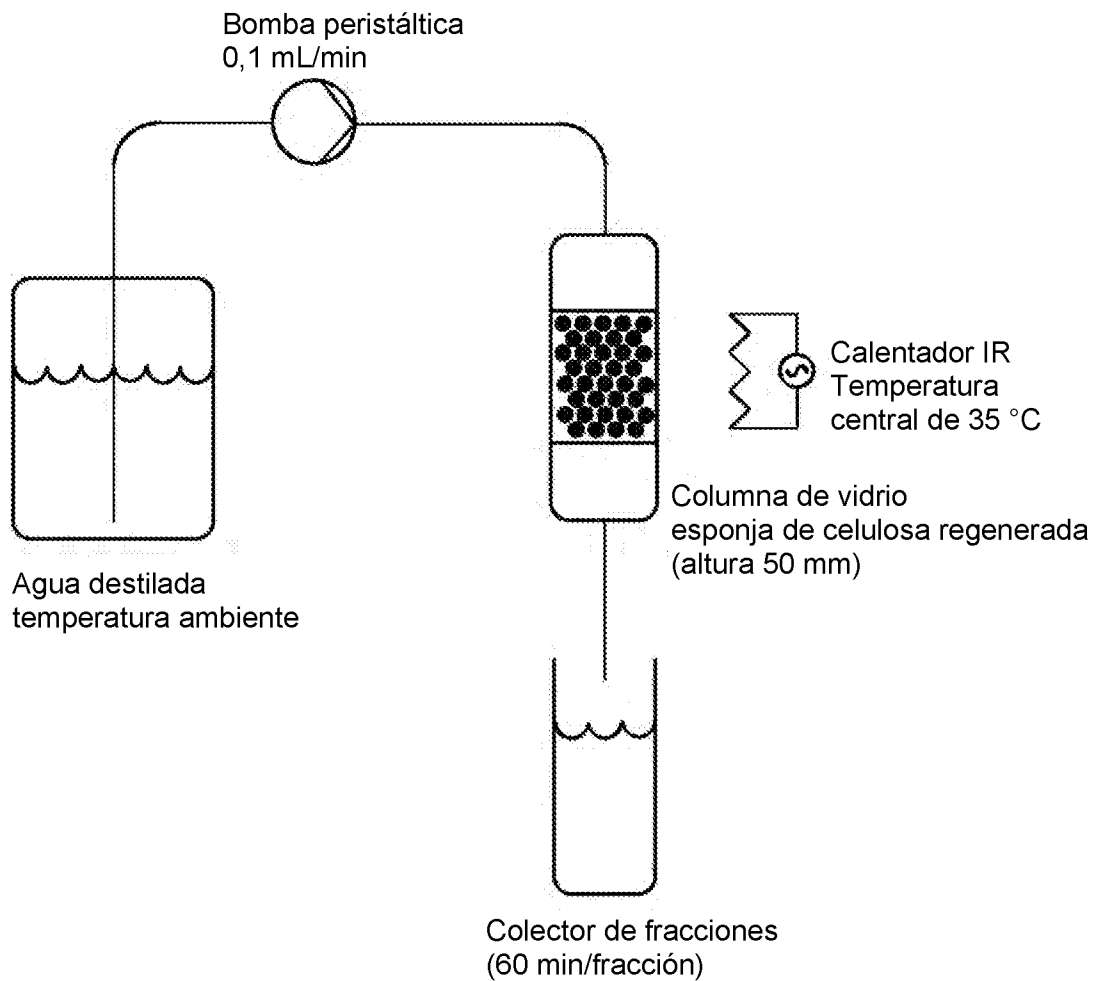


FIGURA 1

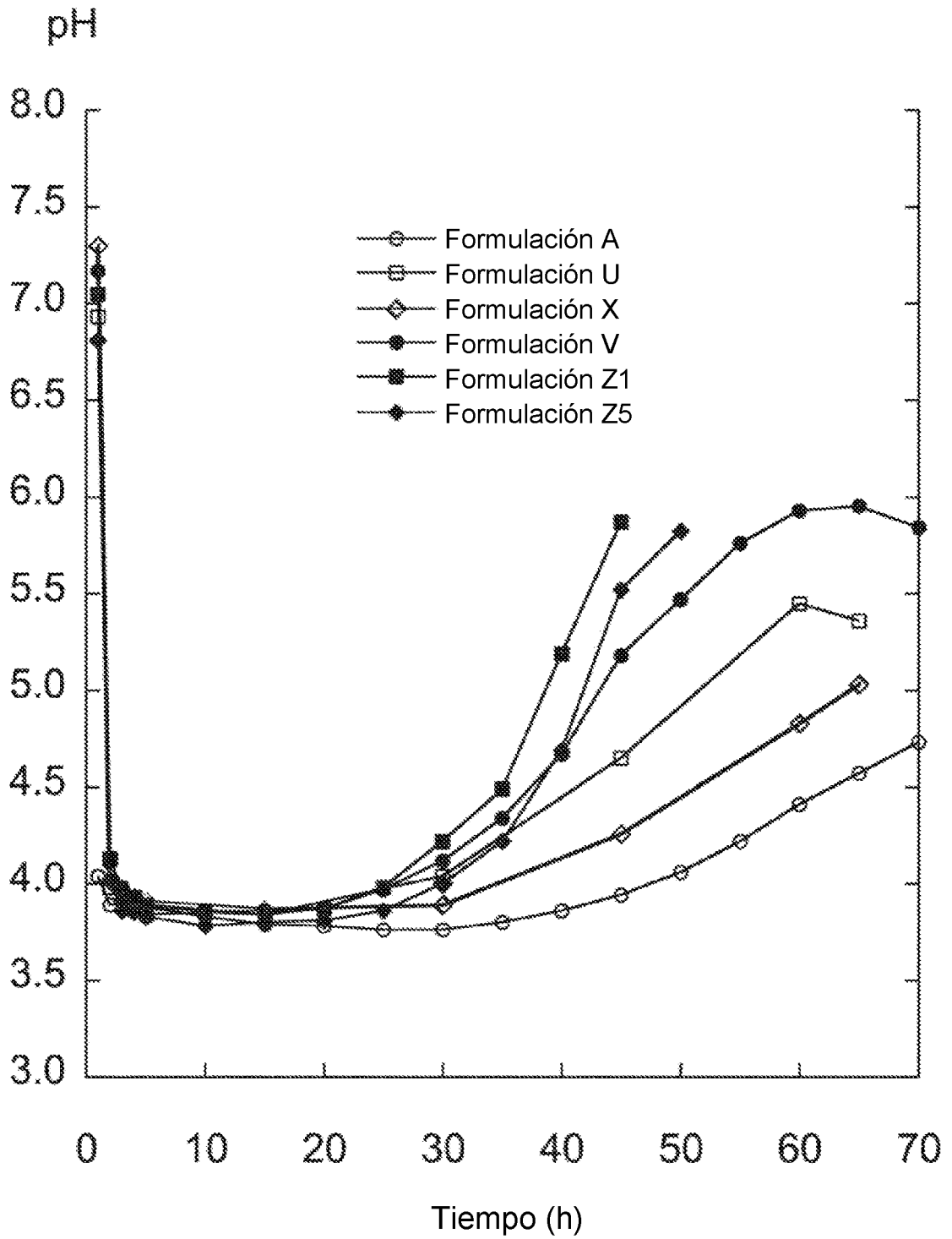


FIGURA 2