

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 581**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2022** **E 22156013 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 4043006**

54 Título: **Nuevas formulaciones de comprimido de fosfomicina**

30 Prioridad:

10.02.2021 EP 21382104

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

29.05.2024

73 Titular/es:

**LABIANA HEALTH, S.L. (100.0%)
Calle Europa, no 34-D, Planta 1a
28023 Pozuelo de Alarcón, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PRIOR ORTEGA, MARTA y
FRANCESCH OLLÉ, RAMON**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 970 581 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

Nuevas formulaciones de comprimido de fosfomicina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones de comprimido de fosfomicina trometamol, a métodos de fabricación y uso de las mismas. En particular, se refiere a comprimidos de fosfomicina trometamol destinados para su uso veterinario, más específicamente para animales de compañía, tales como gatos y perros.

10

Antecedentes de la invención

La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro producido por determinadas especies de *Streptomyces* que normalmente se usa en humanos en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias en una dosis oral única de fosfomicina trometamol (3 g de base de fosfomicina) formulada como granulado (Monuro[®]). Otras formulaciones de fosfomicina trometamol granuladas en polvo se describen en los documentos EP 1 747 781 B1, EP 2 656 846 B1 o ES 2 224 869 B1.

15

El uso potencial de fosfomicina en medicina de animales domésticos se ha descrito previamente (Perez *et al.*, Open veterinary Journal 2014, 4(1):26-43). Se sabe que la fosfomicina tiende a formar sales fácilmente debido a su naturaleza ácida y se ha usado en forma de diferentes sales: la sal de sodio se usa normalmente para administración intravenosa y subcutánea, mientras que la sal de trometamol (trometamina [trihidroximetilaminometano]) y la sal de calcio se usan para administración oral. A partir de la divulgación en Perez *et al.*, 2014 (es decir, véase la tabla 3), parece que la fosfomicina trometamol no se ha usado previamente en animales.

20

25

La fosfomicina trometamol es la sal de fosfomicina con mayor tasa de absorción. No obstante, presenta alta higroscopicidad y escasa estabilidad en agua y, por tanto, no puede formularse como disolución.

30

Este problema puede superarse formulando la fosfomicina trometamol como forma sólida. Tal como se comentó anteriormente, las formulaciones de fosfomicina trometamol granuladas ya se han descrito para su uso en humanos. Sin embargo, la forma de dosificación granulada no se prefiere para su uso veterinario, en particular para animales de compañía (es decir, gatos y perros), puesto que la dosis muchas veces tendrá que adaptarse según el peso del animal. Con el fin de resolver este problema, los medicamentos para mascotas normalmente se formulan como comprimidos con una marca de rotura.

35

La formulación de comprimidos de fosfomicina trometamol ha sido desafiante debido a las altas dosis de principio activo recomendadas. Por consiguiente, para evitar un producto final que tenga un peso total que sea demasiado alto y, por tanto, que pueda complicar la palatabilidad y el cumplimiento, al formular los comprimidos de fosfomicina trometamol, será necesario reducir la cantidad de excipientes tanto como sea posible al tiempo que se conservan las buenas propiedades farmacotécnicas.

40

El documento IT 1348011 B1 describe comprimidos o microcomprimidos que consisten en el 97-100 % en peso de fosfomicina trometamol y el 0-3 % de un lubricante. Se divulga que estas formulaciones son para compresión directa para dar dosificaciones de 3 g de base de fosfomicina (5,631 g de fosfomicina trometamol) o comprimidos con el 50 % de esta dosis. Por consiguiente, la mezcla de polvo para compresión directa descrita en ese documento no tiene ningún excipiente distinto de un lubricante. Este documento no proporciona datos experimentales en modo alguno, por lo que no hace plausible que tales formulaciones proporcionen comprimidos de fosfomicina trometamol con propiedades farmacotécnicas, de estabilidad o de palatabilidad adecuadas. Un experto en la técnica esperaría que el tamaño de un comprimido con un peso tan elevado (aproximadamente 6 g) estuviera asociado con problemas de palatabilidad.

45

50

Por tanto, la invención aborda la necesidad de proporcionar una formulación estable de fosfomicina trometamol en forma de comprimido con propiedades farmacotécnicas adecuadas, proporcionando así una forma farmacéutica adecuada para la administración de fosfomicina trometamol a animales de compañía, lo que permite adaptar la cantidad de fosfomicina trometamol administrada al peso del animal. Preferiblemente, dicho comprimido presentaría además buenas propiedades de palatabilidad.

55

Sumario de la invención

60

Se ha hallado sorprendentemente que el uso combinado de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra como diluyentes en la formulación de fosfomicina trometamol permitió la obtención de una mezcla particulada que tenía propiedades de flujo y compresibilidad superiores con respecto a otros diluyentes anhidros para la compresión directa habitualmente usada en la técnica tal como se muestra en el ejemplo 1.1. Una mezcla de polvo que tiene buenas propiedades de flujo evita los eventos de segregación y/o la formación de cavernas, dando como resultado así una distribución de principio activo y un peso de comprimido apropiados y

65

uniformidad de dosis.

Además, se halló que un comprimido de fosfomicina trometamol que comprende hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra tenían propiedades de estabilidad química superiores en medios ácidos con respecto a composiciones en ausencia de cualquier diluyente o usando otros diluyentes anhidros, tal como se muestra en el ejemplo 1.2.

Por consiguiente, el primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica oral en forma de comprimido que comprende o que consiste en:

- a. fosfomicina trometamol;
- b. un diluyente con bajo contenido de humedad seleccionado del grupo que consiste en hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina anhidra y combinaciones de los mismos;
- c. opcionalmente, un lubricante; y
- d. opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto de la invención, un método de fabricación de una composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral tal como se describe en el presente documento comprende o consiste en las etapas de:

- i. mezclar un diluyente seleccionado del grupo que consiste en hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina anhidra y combinaciones de los mismos con fosfomicina trometamol, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente adicional; y
- ii. opcionalmente, mezclar un lubricante con la mezcla obtenida en i);
- iii. comprimir la mezcla obtenida en ii) con una máquina de compresión de comprimidos y obtener de ese modo los comprimidos.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral tal como se describe en el presente documento, para su uso como medicamento.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral tal como se describe en el presente documento, para su uso en un método para tratar de manera profiláctica o terapéutica una infección en un sujeto.

En un aspecto relacionado, se divulga, pero no se reivindica, un método para tratar de manera profiláctica o terapéutica una infección que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral de la invención.

En un aspecto adicional, se divulga, pero no se reivindica, un kit basado en las composiciones descritas en la presente solicitud. Un kit de este tipo es particularmente adecuado para su uso en los métodos médicos descritos en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1.

Figura 1. Flujo de trabajo que ilustra de manera general el procedimiento de fabricación por compresión directa.

Figura 2. Estudio de degradación forzada _ Formulación D1.1 en condiciones ácidas: a) tabla de resultados; b) cromatograma.

Figura 3. Estudio de degradación forzada _ Formulación D1.2 en condiciones ácidas: a) tabla de resultados; b) cromatograma.

Figura 4. Estudio de degradación forzada _ Formulación L3 en condiciones ácidas: a) tabla de resultados; b) cromatograma.

Figura 5. Estudio de degradación forzada _ Formulación L4 en condiciones ácidas: a) tabla de resultados; b) cromatograma.

Figura 6. Estudio de degradación forzada _ Formulación L5 en condiciones ácidas: a) tabla de resultados; b) cromatograma.

Figura 7. Fotografías de los lotes 17.099, 17.100, 17.101 que muestran el aspecto de los comprimidos obtenidos con una marca de rotura.

5 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones

10 El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

15 El término “excipiente” o “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a portadores, excipientes o vehículos tales como los descritos en el presente documento y en Remington's Pharmaceutical Sciences, 22ª edición (2013).

20 Los términos “sujeto” o “individuo”, tal como se usan en el presente documento, se refieren indistintamente a todos los animales clasificados como mamíferos e incluyen, pero no se limitan a, animales domésticos y de granja, primates y humanos, por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, vacas, caballos, cerdos, aves de corral, ovejas, cabras, perros, gatos o roedores. En realizaciones preferidas, dicho sujeto es un humano. En otras realizaciones preferidas, dicho sujeto es un animal de compañía, tal como gatos y perros.

25 El término “tratamiento” engloba un tratamiento tanto profiláctico como terapéutico. El término “tratamiento terapéutico” o “terapia”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a llevar un cuerpo desde un estado patológico o una enfermedad de vuelta a su estado sano normal. El término “tratamiento profiláctico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a prevenir un estado patológico. Este tratamiento puede ser una terapia o un tratamiento combinado. Tratamiento también se refiere a reducir la incidencia, aliviar los síntomas, eliminar la recaída, prevenir la recaída, prevenir la incidencia, mejorar los síntomas, mejorar el pronóstico, o combinaciones de los mismos. “Tratamiento” engloba además reducir la población, la tasa de crecimiento o la virulencia de las bacterias en el sujeto y controlar o reducir de ese modo una infección bacteriana en un sujeto o la contaminación bacteriana de un órgano o tejido o entorno. Por otro lado, “tratamiento” de una infección ya establecida se refiere a reducir la población o destruir, incluyendo incluso erradicar, las bacterias gram-positivas o gram-negativas responsables de una infección.

40 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios para lograr el resultado terapéutico deseado, tal como uno o más de los siguientes resultados terapéuticos, tales como un retraso significativo de la aparición o la progresión de la enfermedad; o una reducción significativa de la gravedad de uno o más síntomas. Una cantidad terapéuticamente eficaz normalmente también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del principio activo o de la composición farmacéutica es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

45 Se pretende que el término “terapia de combinación”, tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, comprenda la administración de los agentes terapéuticos a los que se hace referencia a un sujeto, en la misma o en formulaciones farmacéuticas distintas, y al mismo tiempo o en momentos diferentes. Si los agentes terapéuticos se administran en momentos diferentes, deben administrarse lo suficientemente próximos en el tiempo como para permitir que se produzca el efecto combinado (por ejemplo, respuesta potenciadora o sinérgica). La combinación particular de terapias a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y/o el efecto terapéutico deseado que va a lograrse. Se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno y/o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso).

55 Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral en forma de comprimido que comprende o que consiste en:

- 60 a. fosfomicina trometamol;
- b. un diluyente con bajo contenido de humedad seleccionado del grupo que consiste en hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina anhidra y combinaciones de los mismos;
- 65 c. opcionalmente, un lubricante; y
- d. opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

La fosfomicina trometamol, cuyo nombre químico es (2R,cis)-(3-metiloxiranil)fosfonato de mono(2-amonio-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), es un antibiótico indicado en la profilaxis y el tratamiento de infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas, en particular en mujeres y niñas adolescentes. La fosfomicina trometamol puede encontrarse en forma amorfa o cristalina, preferiblemente en forma cristalina.

La fosfomicina trometamol puede representar desde el 70 %, el 75 % o el 80 % hasta el 95 % p/p de la composición, preferiblemente desde el 80 % hasta el 90 % p/p, de manera más preferible aproximadamente el 85 % p/p. En algunas realizaciones, el contenido de base de fosfomicina es de al menos 250 mg, preferiblemente de al menos 500 mg, más preferiblemente de al menos 750 mg, incluso más preferiblemente de al menos 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg o mayor. En realizaciones preferidas, el contenido de base de fosfomicina es de desde 500 mg hasta 1500 mg. Por ejemplo, formulaciones de 500 mg, 1000 mg o 1500 mg de base de fosfomicina, correspondientes a 0,94 g, 1,88 g y 2,82 g de fosfomicina trometamol, respectivamente.

En algunas realizaciones, la fosfomicina trometamol está en forma de un polvo que consiste en partículas que tienen un diámetro medio (d₅₀) de aproximadamente 60 μm a aproximadamente 550 μm, preferiblemente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm, más preferiblemente de aproximadamente 170 μm, cuando la distribución de tamaño de partícula de la fosfomicina trometamol se determina usando difracción láser (método en húmedo).

El término "anhidro", tal como se usa en el presente documento, significa que el excipiente tiene un contenido de humedad de menos del 2 % p/p. Preferiblemente, dicho diluyente anhidro, tal como se definió anteriormente en el presente documento, está caracterizado por tener un contenido de humedad de menos del 1,5 % p/p, preferiblemente de menos del 1 % p/p, más preferiblemente de menos del 0,5 % p/p, menos del 0,4 % p/p, menos del 0,3 % p/p, menos del 0,2 % p/p, incluso más preferiblemente de menos del 0,1 % p/p. Por ejemplo, el contenido de agua puede determinarse según USP <921> Método de determinación de agua la (por ejemplo, USP 42 <921> Método de determinación de agua), por ejemplo, mediante valoración volumétrica de Karl Fisher usando un dispositivo de valoración de Karl Fisher Mettler Toledo V30.

Dicho diluyente puede encontrarse en una cantidad de desde el 5 % hasta el 20 % p/p de la composición, preferiblemente de desde el 10 % hasta el 20 % p/p, más preferiblemente de desde el 13 % hasta el 17 % p/p, incluso más preferiblemente de desde el 14 % hasta el 15 % p/p.

Pueden encontrarse hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra (mcc) en diferentes proporciones relativas. Por ejemplo, pueden encontrarse a razones de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 ó 1:5. En realizaciones preferidas, el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina se encuentran a una razón de 2:1 a 1:2, preferiblemente a una razón de 1:1.

La celulosa microcristalina (mcc) puede estar en forma de un polvo que consiste en partículas que tienen un diámetro medio (d₅₀) de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 250 μm, preferiblemente de aproximadamente 130 μm a aproximadamente 230 μm, más preferiblemente de aproximadamente 170 μm, cuando la distribución de tamaño de partícula se determina usando difracción láser (método en húmedo). Ejemplos de mcc anhidra que pueden usarse en la composición de la invención son VIVAPUR® 103, 112, 14 y 200 XLM.

El hidrogenofosfato de calcio puede estar en forma de un polvo que consiste en partículas que tienen un diámetro medio (d₅₀) de aproximadamente 60 μm a aproximadamente 550 μm, preferiblemente de aproximadamente 120 μm a aproximadamente 240 μm, más preferiblemente (d₅₀) de aproximadamente 200 μm, cuando la distribución de tamaño de partícula se determina usando difracción láser (método en húmedo).

En algunas realizaciones, dicha composición puede contener otros diluyentes anhidros, con la excepción de azúcares. Por ejemplo, puede contener dióxido de silicio coloidal (CSD). En realizaciones preferidas, la composición comprende hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra como únicos diluyentes.

Los "lubricantes" adecuados pueden ser, por ejemplo, ácido esteárico; sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; estearato de sacarosa, talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas o esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; estearilfumarato de sodio; ésteres de ácidos grasos de sacarosa; benzoato de sodio; D,L-leucina; laurilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico o silicato hidratado; o los derivados de almidón anteriormente mencionados. De éstos, se usan preferiblemente ácido esteárico o sales metálicas de ácido esteárico. En realizaciones preferidas, dicho lubricante es estearato de magnesio.

El lubricante puede encontrarse en una cantidad de desde el 0,1 % hasta el 5 % p/p de la composición, preferiblemente de desde el 0,1 % hasta el 3 % p/p, más preferiblemente de desde el 1,5 % hasta el 2,5 % p/p, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p.

La composición de fosfomicina trometamol tal como se describe en el presente documento también puede comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes y un lubricante, tales como agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes granulantes y/o disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes edulcorantes y/o aromatizantes.

Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, emulsionantes naturales (por ejemplo, goma arábica, agar, ácido alginico, alginato de sodio, tragacanto, *Chondrux*, colesterol, goma xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, lanolina, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de magnesio y aluminio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, poli(alcohol vinílico)), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, poli(ácido acrílico), polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitano {por ejemplo, monolaurato de polioxietileno-sorbitano [Tween 20], polioxietileno-sorbitano [Tween 60], monooleato de polioxietileno-sorbitano [Tween 80], monopalmitato de sorbitano [Span 40], monoestearato de sorbitano [Span 60], triestearato de sorbitano [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitano [Span 80]}, ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno (por ejemplo, lauril éter de polioxietileno [Brij 30]), polivinilpirrolidona, monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de sodio, Pluronic F 68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Los agentes granulantes y/o dispersantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato sódico de almidón, arcillas, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos celulósicos, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato sódico de almidón), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de magnesio y aluminio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, y combinaciones de los mismos.

Los agentes aglutinantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón); gelatina; azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol); gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y arabinogalactano de alerce); alginatos; poli(óxido de etileno); polietilenglicol; sales inorgánicas de calcio; ácido silícico; polimetacrilatos; ceras; agua; alcohol; y combinaciones de los mismos.

Los conservantes a modo de ejemplo pueden incluir antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos y otros conservantes. Los antioxidantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio. Los agentes quelantes a modo de ejemplo incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico monohidratado, edetato de disodio, edetato de dipotasio, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sodio, ácido tartárico y edetato de trisodio. Los conservantes antimicrobianos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal. Los conservantes antifúngicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico. Los conservantes alcohólicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico. Los conservantes ácidos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico. Otros conservantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), sulfato de lauril éter de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxyl. En determinadas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Los agentes tamponantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, disoluciones tampón citrato, disoluciones tampón acetato, disoluciones tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, y combinaciones de los mismos.

Normalmente se usan agentes aromatizantes para mejorar la palatabilidad. En realizaciones particulares, los comprimidos tal como se describen en el presente documento comprenden agentes aromatizantes generalmente usados para aumentar la palatabilidad del pienso de mascotas, tales como aroma a pollo, aroma a ternera, aroma a pescado, aroma a naranja o aroma a mandarina. En realizaciones preferidas, dicho aroma es aroma a ternera (por ejemplo, aroma a ternera Aroma PC 0125, Pet Flavors Inc.).

En algunas realizaciones, dicho otro excipiente farmacéutico consiste en un agente aromatizante. En otras realizaciones, la composición oral no comprende otros excipientes farmacéuticos.

En algunas realizaciones adicionales, esta composición oral comprende o consiste en:

- a. desde el 80 % hasta el 95 % p/p de fosfomicina trometamol;
- b. desde el 5 % hasta el 20 % p/p de un diluyente con un contenido de humedad de menos del 1,5 %, seleccionado del grupo que consiste en hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina anhidra y combinaciones de los mismos;
- c. opcionalmente, desde el 0,1 % hasta el 3 % p/p de un lubricante; y
- d. opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente para completar el 100 % del peso total de la composición.

En algunas realizaciones de la misma, dicha composición comprende desde el 2 % hasta el 10 % p/p de hidrogenofosfato de calcio anhidro y desde el 2 % hasta el 10 % p/p de celulosa microcristalina anhidra.

En realizaciones preferidas de la misma, dicha composición comprende desde el 5 % hasta el 10 % p/p de hidrogenofosfato de calcio anhidro y desde el 5 % hasta el 10 % p/p de celulosa microcristalina anhidra.

Las cantidades preferidas de cada uno de estos componentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. En una realización preferida, esta composición oral comprende o consiste en:

- a. desde el 80 hasta el 85 % p/p de fosfomicina trometamol, de manera preferible aproximadamente el 85 % p/p;
- b. desde el 5 % hasta el 10 % p/p de celulosa microcristalina anhidra, de manera preferible aproximadamente el 7 % p/p;
- c. desde el 5 % hasta el 10 % p/p de fosfato de calcio dibásico anhidro, de manera preferible aproximadamente el 7 % p/p; y
- d. desde el 1,5 % hasta el 2,5 % p/p de estearato de magnesio; de manera preferible aproximadamente el 2 % p/p; y
- e. desde el 0 % hasta el 10 % p/p de un agente aromatizante, de manera preferible aproximadamente el 5 % p/p.

En otra realización preferida, esta composición oral comprende o consiste en:

- a. desde el 80 hasta el 90 % p/p de fosfomicina trometamol, de manera preferible aproximadamente el 85 % p/p;
- b. desde el 2 % hasta el 10 % p/p de celulosa microcristalina anhidra, de manera preferible aproximadamente el 7 % p/p;

c. desde el 2 % hasta el 10 % p/p de fosfato de calcio dibásico anhidro, de manera preferible aproximadamente el 7 % p/p; y

5 d. desde el 1,5 % hasta el 2,5 % p/p de estearato de magnesio; de manera preferible aproximadamente el 2 % p/p; y

e. desde el 0 % hasta el 10 % p/p de un agente aromatizante, de manera preferible aproximadamente el 5 % p/p.

10 En algunas realizaciones, este comprimido puede ser un comprimido recubierto con película o no. Este recubrimiento puede ser un recubrimiento gastrorresistente o de liberación modificada. En realizaciones preferidas, el comprimido tal como se describe en el presente documento no comprende ningún recubrimiento gastrorresistente o de liberación modificada.

15 Los materiales convencionales usados para el recubrimiento con película se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Pharmaceutical Coating Technology (G. Cole (ed.), 1995). Las formulaciones de recubrimiento con película habitualmente contienen los siguientes componentes: polímero(s), plastificante(s), colorante(s)/opacificante(s) y diluyentes/vehículo(s). Además, también pueden usarse cantidades minoritarias de aromas, tensioactivos y ceras.

20 La mayoría de los "polímeros" usados en el recubrimiento con película son o bien derivados de celulosa, tales como éteres de celulosa tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y metilcelulosa, o bien polímeros y copolímeros acrílicos. Ocasionalmente se encuentran polietilenglicoles de alto peso molecular, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y materiales cerosos. Su función suele ser prevenir una sensación
25 en boca y/o un sabor desagradables y, en algunos casos, la degradación, por ejemplo, la oxidación de los principios activos y/o aditivos farmacéuticos usados.

Los "plastificantes" habitualmente usados pueden categorizarse en tres grupos:

- 30
- polioles tales como glicerol, propilenglicol y Macrogol,
 - ésteres orgánicos tales como ésteres de ftalato, sebacetato de dibutilo, ésteres citrato y triacetina,
 - aceites/glicéridos tales como aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y aceite de coco fraccionado.
- 35

El agente colorante/opacificante puede ser, por ejemplo, pigmentos insolubles en agua tales como óxido de titanio, óxido de hierro, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo o colorantes solubles en agua.

40 El peso total del comprimido variará según la dosificación de administración deseada. En algunas realizaciones, los comprimidos descritos en el presente documento tienen un total peso de desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 3500 mg, tal como 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg o 3000 mg. En algunas realizaciones, los comprimidos descritos en el presente documento tienen un total peso de desde aproximadamente 1000 mg hasta aproximadamente 3500 mg.

45 Por ejemplo, un comprimido de la formulación L3 descrita en los ejemplos tendría un total peso de 1,12 g, 2,22 g y 3,34 g para un contenido de base de fosfomicina de 0,5 g, 1 g y 1,5 g, respectivamente. Por tanto, en realizaciones preferidas, los comprimidos con un contenido de base de FOS de 0,5 g tienen un total peso de desde 1 g hasta 1,25 g, los de 1 g de base de FOS tienen un total peso de desde 2 hasta 2,5 g y los de 1,5 g de base de FOS tienen un total peso de desde 3 hasta 3,5 g.

50 La dureza del comprimido puede ser cualquier dureza que permita la formación de comprimidos y su posterior disgregación en el estómago. En una realización particular, el comprimido de la invención tiene una dureza de aproximadamente 40 N a 300N, preferiblemente de aproximadamente 50 N a aproximadamente 200 N. Por ejemplo, los comprimidos de 0,5 g de base de fosfomicina pueden tener una dureza de comprimido de 40 N a 150 N, los comprimidos de 1 g de base de fosfomicina pueden tener una dureza de comprimido de 45 N a 250 N y los comprimidos de 1,5 g de base de fosfomicina pueden tener una dureza de comprimido de 200 N a 270 N.

55 En algunas realizaciones, los comprimidos de fosfomicina trometamol de la invención se caracterizan por tener una uniformidad de dosificación que cumple con las normas de la Farmacopea Europea.

60 El término "uniformidad de dosificación", tal como se usa en el presente documento, se refiere al grado de uniformidad en la cantidad del principio activo entre unidades de dosificación; definiéndose las unidades de dosificación como formas de dosificación que contienen una dosis única o una parte de una dosis del principio activo en cada unidad de dosificación. Para garantizar la uniformidad de dosificación, cada unidad de dosificación debe
65 tener un contenido de principio activo dentro de un estrecho intervalo alrededor de lo indicado en la etiqueta. La

uniformidad de dosificación de las composiciones farmacéuticas según la presente invención puede medirse por medio de la realización de la prueba para determinar la uniformidad de contenido, tal como se indica en la Farmacopea Europea (2.9.40, monografía). Tal como se define en la misma, los requisitos para la uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las unidades de dosificación es menor de o igual a 15. El valor de aceptación (AV) es una cifra que caracteriza la uniformidad de dosificación. El valor de aceptación se calcula tal como se indica en la Farmacopea Europea 7.0 (2.9.40, monografía).

En otras realizaciones, los comprimidos descritos en el presente documento se caracterizan por tener estabilidad química. Tal como se describe en el ejemplo 1.2, los comprimidos de la invención han mostrado estabilidad de fosfomicina trometamol en condiciones ácidas, básicas y oxidativas forzadas llevadas a cabo a temperatura ambiente (20-25 °C). Adicionalmente, mostraron estabilidad química a diferentes temperaturas.

La estabilidad química del principio activo puede determinarse midiendo el porcentaje de productos de degradación conocidos (por ejemplo, mediante HPLC tal como se describe en la monografía de fosfomicina trometamol 01/2017:1425 de la Farmacopea Europea) después de someter la composición a condiciones de degradación forzadas.

Tal como se muestra en el ejemplo 1.2, es particularmente sorprendente el efecto estabilizante de los excipientes diluyentes usados en la composición de fosfomicina trometamol reivindicada en condiciones ácidas forzadas. En particular, se muestra que, en las formulaciones en las que no se usó diluyente o en las que se usaron otros diluyentes anhidros, hubo un aumento extraordinario en el porcentaje de impureza A. En particular, las formulaciones D1.1 y D1.2 descritas en el documento IT 1348011 B1 presentaron un aumento de impureza A de 4,5 veces y 6,8 veces, respectivamente, mientras que para la formulación L3 de la invención, se mantuvieron los niveles de impureza A en las condiciones iniciales.

Según la monografía de fosfomicina trometamol 01/2017:1425 de la Farmacopea Europea, se permiten los siguientes niveles de impurezas al final de la vida útil de almacenamiento de una forma farmacéutica de FT:

- Impureza A \leq 0,3 %
- Impureza B \leq 0,3 %
- Impureza C \leq 0,1 %
- Impureza D \leq 0,1 %
- Impureza desconocida individual (máx.) \leq 0,10 %
- Impurezas totales \leq 1,0 %.

Tal como se muestra en el ejemplo 1.2, para todas formulaciones distintas de L3, se halló que los niveles de impureza A eran superiores al 0,3 %. Por consiguiente, para todas las demás formulaciones sometidas a prueba, los niveles de impureza A fueron significativamente superiores al límite establecido para la especificación de vida útil de almacenamiento.

En realizaciones preferidas, los comprimidos de la invención se caracterizan por una estabilidad muy alta del principio activo, en particular en condiciones ácidas forzadas (por ejemplo, en las condiciones descritas en los ejemplos). En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica de la invención se caracteriza por comprender un contenido de impureza A de menos del 0,3 %, preferiblemente menos del 0,2 %, preferiblemente menos del 0,1 %, más preferiblemente menos del 0,09 %, el 0,08 %, el 0,07 %, el 0,06 % o el 0,05 %, especialmente después de someterse a degradación forzada en condiciones ácidas.

Los métodos para la fabricación de comprimidos farmacéuticos se conocen bien en la técnica, tales como granulación en húmedo, granulación en seco o compresión directa. En la granulación en húmedo, normalmente los componentes se mezclan y se granulan usando un aglutinante húmedo. Luego, los granulados húmedos se tamizan, se secan y opcionalmente se trituran antes de la compresión para dar comprimidos. La granulación en seco habitualmente se describe como un método de trituración controlada de polvos precompactados densificados ya sea precomprimiendo o haciendo pasar el material entre dos rodillos contrarrotatorios. Más específicamente, los componentes en polvo que pueden contener partículas muy finas se mezclan normalmente antes de compactarse para producir masas precomprimidas duras que luego se trituran y se tamizan antes de la adición de otros componentes y la compresión final para formar los comprimidos. Generalmente se considera que la compresión directa es el procedimiento más sencillo y más económico para producir comprimidos. Sin embargo, sólo puede aplicarse a materiales que no necesitan granularse antes de la compresión. La compresión directa sólo requiere dos etapas principales; es decir, el mezclado de todos los componentes y la compresión de esta mezcla. Sin embargo, la compresión directa sólo es aplicable a un número relativamente pequeño de sustancias ya que, a menudo, es

necesario que los componentes de los comprimidos sean procesados mediante alguna técnica de granulación para hacerlos compresibles y/o para mejorar su homogeneidad y fluidez.

En algunas realizaciones, la composición de comprimido oral descrita en el presente documento se ha obtenido mediante compresión directa. La compresión directa es el procedimiento de fabricación de comprimidos que requiere un número mínimo de etapas. No obstante, su idoneidad dependerá de las propiedades del principio activo. En el presente caso, se prefiere la compresión directa en vista de la alta higroscopicidad de la fosfomicina. Se prefiere la compresión directa para la fosfomicina porque el número de etapas es menor que en un procedimiento de granulación y significa menos exposición a la humedad.

En realizaciones preferidas, los comprimidos de la invención se han obtenido mediante un método tal como se describe en el presente documento a continuación bajo el segundo aspecto de la invención. Estos comprimidos pueden ser comprimidos con una marca de rotura, por ejemplo, que divide el comprimido en dos o cuatro porciones iguales para facilitar su división en fragmentos con sustancialmente la misma cantidad de principio activo.

En un segundo aspecto de la invención, un método de fabricación de una composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral tal como se describe en el presente documento comprende o consiste en las etapas de:

- i. mezclar un diluyente seleccionado del grupo que consiste en hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina anhidra y combinaciones de los mismos con fosfomicina trometamol, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente adicional; y
- ii. opcionalmente, mezclar un lubricante con la mezcla obtenida en i);
- iii. comprimir la mezcla obtenida en ii) con una máquina de compresión de comprimidos y obtener de ese modo los comprimidos.

En algunas realizaciones, cuando dicho diluyente es hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra, los diluyentes pueden mezclarse juntos antes de la etapa i). Además, antes de cada estado de mezclado, normalmente se tamizarán los componentes, por ejemplo, con un tamiz que tiene un diámetro de desde 0,5 mm hasta 2,5 mm, preferiblemente con un tamiz que tiene un diámetro de 1 mm. En realizaciones preferidas, dicho método de fabricación es un método de compresión directa que comprende las etapas mostradas en la figura 1.

Usos médicos de la invención

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral tal como se describe en el presente documento, para su uso como medicamento.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral tal como se describe en el presente documento, para su uso en un método para tratar de manera profiláctica o terapéutica una infección en un sujeto. En un aspecto relacionado, se proporciona un método para tratar de manera profiláctica o terapéutica una infección que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de comprimido de fosfomicina trometamol oral de la invención.

La infección puede estar provocada por bacterias gram-positivas y/o gram-negativas. Además, puede producirse en cualquier órgano o tejido del sujeto. En una realización particular, la infección puede producirse en la sangre, el tracto gastrointestinal, el corazón, el sistema cardiovascular, el hígado, el pulmón, las vías respiratorias, el riñón, las vías urinarias, el sistema central nervioso, la piel, los tejidos subcutáneos o las heridas quirúrgicas.

En una realización más particular, la infección es una infección urinaria. Se sabe que la fosfomicina tiene buena actividad *in vitro* contra uropatógenos habituales, tales como *Escherichia coli* (incluyendo *E. coli* productora de β -lactamasa de espectro ampliado), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*.

La cantidad eficaz del agente de la invención puede variar dentro de un amplio intervalo y, en general, variará dependiendo de las circunstancias particulares de aplicación, la duración de la exposición y otras consideraciones. En una realización particular, la dosis diaria de base de fosfomicina puede oscilar desde 10 mg/kg hasta 70 mg/kg, preferiblemente desde 20 mg/kg hasta 60 mg/kg, tal como 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg o 55 mg/kg.

En algunas realizaciones, dicha infección es una infección de las vías urinarias. La fosfomicina trometamol está autorizada en humanos en forma de una administración diaria de 3 g de gránulos para suspensión oral (fosfomicina trometamol) para el tratamiento de cistitis aguda no complicada en mujeres y niñas adolescentes. Teniendo en cuenta que un adulto humano tiene un peso promedio de aproximadamente 50-60 kg, en una realización particular, dicho sujeto es un adulto humano y la administración diaria es de 50-60 mg/kg.

En algunas realizaciones, el sujeto que va a tratarse es un animal de compañía, tal como un gato o un perro. Los

gatos normalmente tienen un peso de desde 3 kg hasta 7 kg, tal como de aproximadamente 5 kg. Además, el peso promedio de los perros dependerá de su raza. El perro puede clasificarse dependiendo de su raza como perteneciente a razas pequeñas (1,5 kg - 13 kg), razas medianas (8 kg - 40 kg) o razas grandes (16 kg - 90 kg). En algunos casos, puede considerarse que el peso promedio de los perros es de aproximadamente 20 kg.

En algunas realizaciones, la dosis de base de fosfomicina para gatos y perros oscila desde 30 mg/kg hasta 70 mg/kg. En una realización particular, los comprimidos de la invención se han diseñado para proporcionar una dosis de aproximadamente 50 mg de base de FOS/kg en gatos y de aproximadamente 70 mg de base de FOS/kg en perros. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los comprimidos de fosfomicina trometamol descritos en el presente documento tienen 250 mg (50 mg x 5 kg) de base de FOS (469,2 mg de fosfomicina trometamol), tales comprimidos pueden ser adecuados para su administración a gatos o perros pequeños. En otras realizaciones, los comprimidos de fosfomicina trometamol descritos en el presente documento tienen 1400 mg (70 mg x 20 kg) de base de FOS (2627,6 mg de fosfomicina trometamol), tales comprimidos pueden ser adecuados para su administración a perros medianos o grandes.

Una de las ventajas de los comprimidos de fosfomicina trometamol de la presente invención, que preferiblemente pueden contener una marca de rotura, es que permite la personalización del tratamiento con fosfomicina trometamol según el peso del animal de compañía. Por consiguiente, en algunas realizaciones pueden administrarse 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 ó 6 pastillas al día para lograr la dosificación diaria de fosfomicina recetada.

Por ejemplo, en humanos adultos puede administrarse una dosis diaria de 3 g de base de fosfomicina para administración oral como 2 comprimidos de 1,5 g, 3 comprimidos de 1 g o 6 comprimidos de 0,5 mg. Para niños humanos, la dosis diaria autorizada es de 2 mg de base de fosfomicina, que puede administrarse como 4 comprimidos de 0,5 g o 2 comprimidos de 1 g.

En algunas realizaciones, los comprimidos de fosfomicina trometamol descritos en el presente documento pueden administrarse en combinación con otros fármacos, tales como otros antibióticos. Los ejemplos de antibióticos que pueden usarse con los comprimidos de fosfomicina trometamol descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, antibióticos aminoglicósidos, ansamicinas, carbacefémicos, carbapenémicos, cefalosporinas, glicopéptidos, macrólidos, monobactámicos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y otros tales como arsfenammina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, oxazolidinonas (por ejemplo, linezolidina), metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampina o rifampicina, tinidazol, viomicina y capreomicina; preferiblemente cefalosporinas, tetraciclinas, glicopéptidos, carbapenémicos, polipéptidos, rifampicina, aminoglicósidos, sulfonamidas, viomicina y capreomicina.

Las combinaciones preferidas de fosfomicina trometamol con otros antibióticos son aquellas que se describe que presentan actividad sinérgica contra bacterias gram-positivas y/o gram-negativas (Antonia C. *et al.*, European Journal of Clinical Pharmacology, Springer Verlag, 2010, 66 (4), págs. 359-368) Por ejemplo, la capacidad de la fosfomicina para modificar la producción de proteínas de unión a penicilina (PBP) permite su uso para el tratamiento de infecciones por MRSA así como infecciones por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. La capacidad de la fosfomicina para permear las capas de biopelículas alienta el uso de fosfomicina en combinación con otros antibióticos contra cepas microbianas que crecen sobre las biopelículas. Específicamente, estudios relevantes notifican un efecto sinérgico de la fosfomicina con agentes antibióticos de quinolona tales como ulifloxacin, levofloxacin y ofloxacin contra aislados de biopelícula de *P. aeruginosa*. Notablemente, la fosfomicina es sinérgica con la N-acetilcisteína contra aislados de biopelícula de *E. coli*. Otro aspecto de la fosfomicina que puede resultar útil, cuando se usa en combinación con otros agentes antibióticos, es su capacidad para modificar la toxicidad de muchos tipos de fármacos coadministrados. Específicamente, se notifica que la fosfomicina mitiga la toxicidad *in vivo* de aminoglicósidos, glicopéptidos, así como polimixina B. Finalmente, se ha notificado que la combinación sinérgica o bien con amoxicilina o bien con claritromicina puede proporcionar una opción de tratamiento alternativa útil para pacientes con infecciones por *Helicobacter pylori*.

En realizaciones preferidas, la fosfomicina es el único principio activo en la composición de comprimido.

Kit de la invención

En un aspecto adicional, también se divulga, pero no se reivindica, un kit basado en las composiciones descritas en la presente solicitud. Un kit de este tipo es particularmente adecuado para su uso en los métodos médicos descritos anteriormente.

Dicho kit comprende una o más unidades de acondicionamiento. Una o más unidades de acondicionamiento incluye, sin limitarse a, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 unidades de acondicionamiento.

En algunas realizaciones, cada unidad de acondicionamiento del kit comprende un número apropiado de unidades de dosificación, tal como 7, 14, 21 ó 28 unidades de dosificación, que comprenden una cantidad eficaz de la composición tal como se describe en el presente documento.

La unidad de acondicionamiento tal como se describió anteriormente puede tener una de las formas convencionales habitualmente usadas para los comprimidos farmacéuticos orales. Por ejemplo, la unidad de acondicionamiento puede ser un envase de tipo blíster convencional que comprende el número apropiado de unidades de dosificación en un envase de tipo blíster sellado (por ejemplo, un blíster de aluminio) con un soporte de cartón, cartulina, lámina o plástico y encerrado en una cubierta adecuada. Cada recipiente de blíster puede enumerarse o marcarse de manera conveniente con el fin de facilitar el cumplimiento.

El kit puede comprender otros componentes apropiados, tales como instrucciones para su uso.

Las realizaciones y características preferidas del kit son tal como se describieron anteriormente en el presente documento para la composición oral y los métodos y usos terapéuticos.

Se contempla que cualquier característica descrita en el presente documento puede combinarse opcionalmente con cualquiera de las realizaciones de cualquier uso médico, composición farmacéutica, kit (no reivindicado), método de tratamiento (no reivindicado), método de fabricación de un medicamento de la invención; y cualquier realización comentada en esta memoria descriptiva puede implementarse con respecto a cualquier de los mismos. Se entenderá que las realizaciones particulares descritas en el presente documento se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención.

El uso de la palabra "un" o "una" puede significar "uno", pero también es compatible con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". El uso del término "otro" también puede referirse a uno o más. El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa con el significado de "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere a alternativas únicamente o que las alternativas son mutuamente exclusivas.

Tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las palabras "comprender" (y cualquier forma de comprender, tal como "comprenden" y "comprende"), "tener" (y cualquier forma de tener, tal como "tienen" y "tiene"), "incluir" (y cualquier forma de incluir, tal como "incluye" e "incluyen") o "contener" (y cualquier forma de contener, tal como "contiene" y "contienen") son inclusivas o abiertas y no excluyen elementos o etapas de método no recitados adicionales. El término "comprende" también engloba y divulga expresamente los términos "consiste en" y "consiste esencialmente en". Tal como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o las etapas especificados y a aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y nueva(s) de la invención reivindicada. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o componente no especificado en la reivindicación excepto para, por ejemplo, impurezas habitualmente asociadas con el elemento o la limitación.

El término "o combinaciones de los mismos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los elementos enumerados precedentes al término. Por ejemplo, se pretende que "A, B, C, o combinaciones de los mismos" incluya al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC o ABC, y si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC o CAB. Continuando con este ejemplo, se incluyen expresamente combinaciones que contienen repeticiones de uno o más elementos o términos, tales como BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, y así sucesivamente. El experto en la técnica entenderá que normalmente no hay ningún límite sobre el número de elementos o términos en cualquier combinación, a menos que resulte evidente de otro modo a partir del contexto.

Tal como se usa en el presente documento, las palabras de aproximación tales como, sin limitación, "aproximadamente", "alrededor de", "de manera aproximada" se refieren a una condición que, cuando se modifica de esta manera, se entiende que no es necesariamente absoluta o perfecta, pero se consideraría lo suficientemente cercana para los expertos habituales en la técnica para justificar que está presente la designación de la condición. El grado en que puede variar la descripción dependerá de qué tan grande puede instituirse un cambio y aun así un experto en la técnica reconozca que la característica modificada todavía tiene las características y capacidades requeridas de la característica no modificada. En general, pero sujeto a la discusión precedente, un valor numérico en el presente documento que está modificado mediante una palabra de aproximación tal como "aproximadamente" puede variar desde el valor indicado en \pm el 1, el 2, el 3, el 4, el 5, el 6, el 7, el 8, el 9 o el 10 %. Por consiguiente, el término "aproximadamente" puede significar el valor indicado \pm el 5 % de su valor, preferiblemente el valor indicado \pm el 2 % de su valor, lo más preferiblemente el término "aproximadamente" significa exactamente el valor indicado (\pm el 0 %).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplos

EJEMPLO 1.- Formulación de comprimidos de fosfomicina trometamol - ejemplo comparativo

En el presente ejemplo, los inventores caracterizaron la mezcla de polvo de las formulaciones de fosfomicina trometamol y los comprimidos obtenidos mediante compresión directa mediante una serie de parámetros farmacotécnicos. En particular, se compararon las dos formulaciones divulgadas en el documento IT 1348011 B1 (denominadas en el presente documento D1) que consisten en fosfomicina trometamol y estearato de magnesio con tres formulaciones que comprendían además diluyentes anhidros para la compresión directa, tales como i) una combinación de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra; ii) lactosa anhidra y iii) isomaltosa anhidra.

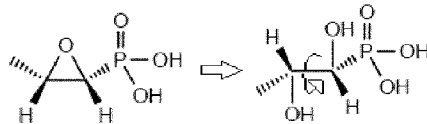
Se pretende que los excipientes anhidros seleccionados para su mezclado con el principio activo mejoren la compresión directa de la mezcla y, al mismo tiempo, sus propiedades de flujo y compresibilidad. La funcionalidad de un excipiente debe evaluarse en relación con un principio activo y el procedimiento de fabricación y, por tanto, no es predecible. Esto es particularmente cierto en el presente caso en el que el contenido de fosfomicina trometamol es del 80 % o más de la mezcla final, por tanto es incluso más difícil predecir la funcionalidad de los excipientes usados en los comprimidos de la invención puesto que se usan en una concentración mucho menor que su uso regular.

Materiales y métodos

Principio activo:

La fosfomicina trometamol se caracteriza por las siguientes propiedades críticas:

Desde el punto de vista de las propiedades químicas, la molécula de fosfomicina experimenta una alta degradación debido a la presencia de humedad y temperatura elevadas. La estructura de epóxido de la molécula tiene una baja estabilidad de la siguiente manera:



• *Apertura de anillo de la estructura de la fosfomicina.*

Desde el punto de vista de las propiedades farmacotécnicas, la mezcla inicial tiene una fluidez deficiente. Se estudió en el presente documento si las adiciones de excipientes pueden mejorar este parámetro crítico para el procedimiento industrial.

Procedimiento de fabricación

Los comprimidos se obtuvieron mediante compresión directa a una temperatura controlada de 19-22 °C y una humedad relativa inferior al 20 %. En particular, el procedimiento de fabricación comprendía las siguientes etapas:

- i. se tamizaron los diluyentes (por ejemplo, celulosa microcristalina anhidra y fosfato de calcio dibásico anhidro) con un tamiz de 1 mm de diámetro y se mezclaron durante 15 minutos;
- ii. se tamizó la fosfomicina trometamol con un tamiz de 1 mm de diámetro y se mezcló con la mezcla obtenida en i) durante 20 minutos;
- iii. se incorporó un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) previamente tamizado con un tamiz de 1 mm de diámetro a la tolva de la mezcladora y se mezcló durante 5 minutos;
- iv. se comprimió la mezcla obtenida en iii) con una máquina de compresión de comprimidos rotatoria con los punzones apropiados según la forma de comprimido deseada.

Véase la figura 1, que ilustra de manera general el procedimiento de fabricación. Para las formulaciones D1.1 y D1.2, el procedimiento se inició en ii).

Descripción de las formulaciones sometidas a prueba:

		Componente	Formulación unitaria. 1,0 g de fosfomicina como base
FORMULACIÓN D1.1		Fosfomicina como base	1
Fosfomicina trometamol	99,5 %	Fosfomicina trometamol	1,88

ES 2 970 581 T3

Estearato de magnesio	0,5	%	Estearato de magnesio	0,01
	100	%	Peso total por comprimido (g)	1,89
			Componente	Formulación unitaria. 1,0 g de fosfomicina como base
FORMULACIÓN D1.2			Fosfomicina como base	1
Fosfomicina trometamol	97,0	%	Fosfomicina trometamol	1,88
Estearato de magnesio	3,0	%	Estearato de magnesio	0,06
	100	%	Peso total por comprimido (g)	1,94

			Componente	Formulación unitaria. 1,0 g de fosfomicina como base
FORMULACIÓN L3			Fosfomicina como base	1
Fosfomicina trometamol	84,6	%	Fosfomicina trometamol	1,88
Celulosa microcristalina anhidra (NMT del 1,5 % mediante vKFT)	6,8	%	Celulosa microcristalina anhidra	0,15
Fosfato de calcio dibásico anhidro (NMT del 1,5 % mediante vKFT)	6,8	%	Fosfato de calcio dibásico anhidro	0,15
Estearato de magnesio	1,8	%	Estearato de magnesio	0,04
	100	%	Peso total por comprimido (g)	2,22

			Componente	Formulación unitaria. 1,0 g de fosfomicina como base
FORMULACIÓN L4			Fosfomicina como base	1
Fosfomicina trometamol	80,4	%	Fosfomicina trometamol	1,88
Lactosa anhidra (NMT del 1 % mediante vKFT)	17,9	%	Lactosa anhidra	0,42
Estearato de magnesio	1,7	%	Estearato de magnesio	0,04
	100	%	Peso total por comprimido (g)	2,34

			Componente	Formulación unitaria. 1,0 g de fosfomicina como base
FORMULACIÓN L5			Fosfomicina como base	1
Fosfomicina trometamol	80,4	%	Fosfomicina trometamol	1,88
Isomaltosa anhidra (NMT del 2,0 % mediante vKFT)	17,9	%	Isomaltosa anhidra	0,42
Estearato de magnesio	1,7	%	Estearato de magnesio	0,04
	100	%	Peso total por comprimido (g)	2,34

5

Parámetros farmacotécnicos:

Se determinaron los siguientes parámetros farmacotécnicos de la mezcla de polvo para la compresión:

10

Densidad aparente, Da

Densidad compactada, Dc

Índice de compresibilidad, % de IC

15

Índice de Hausner, IH

Ángulo de reposo

• Parámetros dimensionales

El volumen aparente antes de la sedimentación y la densidad aparente (D_a); así como el volumen después de la sedimentación (volumen sedimentado) y la densidad compactada (D_c), son parámetros importantes debido a su impacto sobre la capacidad de apilamiento y como base de la posterior capacidad para la compresión.

5 Según la monografía 2.9.34. *Densidad aparente y densidad compactada de polvos* de la Farm. Eur., la densidad aparente de un polvo es la razón de la masa de una muestra de polvo no compactado con respecto a su volumen, incluyendo la contribución del volumen de huecos entre partículas. Así, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la disposición espacial de las partículas en el lecho de polvo. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro a pesar de que la unidad internacional es kilogramo por metro cúbico ($1 \text{ g/ml} = 1000 \text{ kg/m}^3$), porque las mediciones se realizan usando probetas. También puede expresarse en gramos por centímetro cúbico. En el presente caso, la densidad aparente de la mezcla se determinó midiendo el volumen de una masa conocida de muestra de polvo en una probeta graduada (método 1).

15 Según la monografía 2.9.34. *Densidad aparente y densidad compactada de polvos* de la Farm. Eur., la densidad compactada es una densidad aparente aumentada lograda después de compactar mecánicamente un receptáculo que contiene la muestra de polvo. La densidad compactada se obtiene compactando mecánicamente una probeta o un recipiente de medición graduado que contiene la muestra de polvo. Después de observar el volumen o la masa de polvo inicial, se compacta mecánicamente la probeta o el recipiente de medición, y se toman lecturas de volumen o masa hasta que se observa poco cambio adicional de volumen o masa. En el presente caso, se usó el método 1 para determinar la densidad compactada.

El flujo de polvo es multifacético y, por tanto, requiere el uso de múltiples métodos de prueba normalizados para caracterizar los diversos aspectos del flujo de polvo. Se usaron los siguientes métodos establecidos revisados por el Capítulo general 2.9.36 *Flujo de polvo* de la Farmacopea Europea para la caracterización de la mezcla de polvo:

• Parámetros de compresibilidad

La definición más sencilla de la compresibilidad es la capacidad del polvo para disminuir en cuanto a volumen bajo presión. Es una medida indirecta de su capacidad para formar comprimidos.

La diferencia entre la densidad compactada y la densidad aparente dividido entre la densidad compactada es la razón de compresión o índice de Carr:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \frac{\rho_{\text{compactada}} - \rho_{\text{aparente}}}{\rho_{\text{compactada}}}$$

• Parámetros de fluidez:

El índice de Hausner y el ángulo de reposo (comentado a continuación) son parámetros importantes debido a su impacto sobre la fluidez y el deslizamiento del polvo que va a comprimirse.

La razón de Hausner puede calcularse usando valores medidos de densidad aparente (ρ_{aparente}) y densidad compactada ($\rho_{\text{compactada}}$) de la siguiente manera:

$$\text{Razón de Hausner} = \frac{\rho_{\text{compactada}}}{\rho_{\text{aparente}}}$$

Para el índice de compresibilidad y la razón de Hausner, se proporciona la escala generalmente aceptada de fluidez en la tabla 2.9.36.-2 del Capítulo general 2.9.36 de la Farmacopea Europea.

Tabla 2.9.36.-2. - Escala de fluidez⁽²⁾

Índice de compresibilidad (porcentaje)	Carácter de flujo	Razón de Hausner
1-10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Bueno	1,12-1,18
16-20	Aceptable	1,19-1,25
21-25	Pasable	1,26-1,34
26-31	Deficiente	1,35-1,45

32-37	Muy deficiente	1,46-1,59
> 38	Demasiado deficiente	> 1,60

El ángulo de reposo es el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo similar a un cono de material formado mediante cualquiera de varios métodos diferentes, descrito en los Capítulos generales 2.9.36 *Flujo de polvo* y 2.9.16 *Fluidez* de la Farmacopea Europea.

El ángulo de reposo es el ángulo interno entre la superficie del montículo de polvo y la superficie horizontal cuando los polvos están en equilibrio estático. Cuando los polvos se vierten sobre una superficie horizontal, se formará un montículo cónico y, por tanto, un ángulo de reposo. El ángulo de reposo puede reflejar el coeficiente de fricción entre las partículas de polvo. Cuanto mayor es el ángulo de reposo, más grande es el coeficiente de fricción y peor será la fluidez del polvo.

La fluidez óptima de los polvos es crucial en el procedimiento de fabricación de preparaciones sólidas de dosis única. Por tanto, la Farmacopea Europea (Farm. Eur.) contiene una prueba de "fluidez" que examina la capacidad de un polvo para fluir verticalmente hacia fuera de un embudo. La expresión de fluidez en cuanto a tiempo por masa puede no coincidir, en algunos casos, con las cualidades de flujo macroscópico. Se propone el ángulo de reposo como una mejor descripción de las propiedades de fluidez. En el presente caso, el ángulo de reposo se determinó según el Capítulo general 2.9.16 *Fluidez* de la Farmacopea Europea.

Aunque hay cierta variación en la descripción cualitativa del flujo de polvo usando el ángulo de reposo, de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU. (1174) FLUJO DE POLVO, parece ser que gran parte de la bibliografía farmacéutica es compatible con la siguiente clasificación:

Propiedad de flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25-30
Buena	31-35
Aceptable (no es necesaria ayuda)	36-40
Pasable (puede quedarse detenido)	41-45
Deficiente (debe agitarse, hacerse vibrar)	46-55
Muy deficiente	56-65
Demasiado deficiente	> 66

Estudios de degradación forzada

Los estudios de degradación forzada de los comprimidos obtenidos comprenden una exposición al producto farmacéutico en condiciones más severas que las condiciones aceleradas. Se requiere proporcionar una comprensión de las rutas de degradación y los productos de degradación del principio activo y ayudar en la dilucidación de la estructura de los productos de degradación. La estabilidad química de las moléculas farmacéuticas afecta a la seguridad y a la eficacia del producto farmacéutico. Además, el conocimiento de la estabilidad de la molécula ayuda a seleccionar una formulación y un envase apropiados así como a proporcionar condiciones de almacenamiento apropiadas.

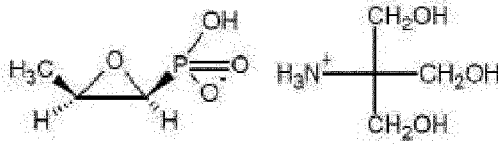
Condiciones de estrés analizadas

Las diferentes formulaciones se sometieron a estrés en las siguientes condiciones con el fin de estudiar el perfil de impurezas. Se han comprobado las diferentes condiciones puesto que se ha hallado que las mejores condiciones para apreciar cómo pueden afectar los diferentes excipientes a la estabilidad de la formulación. Las condiciones finales cuyos resultados se muestran en el presente documento son las siguientes:

- Condiciones ácidas: se han añadido 100 µl de HCl 1 N en una muestra de cada formulación (600 mg) y se ha incubado durante 20 minutos;
- Condiciones básicas: se han añadido 100 µl de NaOH 1 N en una muestra de cada formulación (600 mg) y se han incubado durante 20 minutos;
- Condiciones oxidativas: se han añadido 100 µl de H₂O₂ al 30 % en una muestra de cada formulación (600 mg) y se han incubado durante 20 minutos.
- Condiciones de temperatura: se sometieron a prueba diferentes temperaturas (40 °C, 60 °C y 80 °C) a

diferentes tiempos de exposición.

Impurezas conocidas de fosfomicina trometamol:



Fosfomicina trometamol cristalizada

Según la monografía de fosfomicina trometamol 01/2017:1425 de la Farmacopea Europea, existen cuatro impurezas conocidas:

Impureza	Nombre químico	Estructura
A	ácido (1,2-dihidroxi-1-hidroximetil)fosfónico	
B	ácido [2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxi-1-hidroximetil]fosfónico	
C	dihidrogenofosfato de 2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo (monoéster de ácido fosfórico de trometamol)	
D	ácido [2-[[[2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxi-1-hidroximetil]hidroxifosforil]oxi]-1-hidroxi-1-hidroximetil]fosfónico (dímero de trometamiloxifosfomicina)	

La apertura del anillo de epóxido se denomina impureza A. La estimación de cómo se produce la apertura de anillo se ha estudiado para las sales de fosfomicina.

Las demás impurezas B, C y D proceden de la reacción de esta impureza A con el compuesto trometamol a partir de un mecanismo de degradación diferente. La impureza B se ha obtenido a partir de la reacción entre la impureza A y la molécula de trometamol en diferentes condiciones. Las impurezas C y D se han identificado, pero sólo aparecen en condiciones de degradación fuertes poco habituales.

La monografía de fosfomicina trometamol 01/2017:1425 de la Farmacopea Europea proporciona la experimental preparación para obtener las impurezas A, B, C y D.

Métodos analíticos para las impurezas conocidas:

Las disoluciones se prepararon inmediatamente antes de su uso y se analizaron mediante cromatografía de líquidos en un equipo de cromatografía de líquidos de alto rendimiento con un detector de índice de refracción (RID).

- Disolución de prueba: pesar una cantidad determinada de cada formulación que contiene 0,600 g de la sustancia que va a examinarse y diluir hasta 5,0 ml con la fase móvil.
- Disolución de impurezas (tal como se describe en la monografía de fosfomicina trometamol 01/2017:1425 de la Farmacopea Europea): humedecer 0,3 g de la sustancia que va a examinarse con 60 µl de agua purificada (agua R) y calentar en un horno a 60 °C durante 24 h. Disolver el residuo en la fase móvil y diluir hasta 20,0 ml con la fase móvil (disolución A). Disolver 0,6 g de la sustancia que va a examinarse en disolución A y diluir hasta 5,0 ml con la misma disolución (degradación *in situ* para obtener las impurezas A, B, C y D).

Condiciones analíticas:

- Columna: tamaño: l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm y fase estacionaria: gel de aminopropilsilil-sílice para cromatografía R (5 µm).
- Fase móvil: disolución de dihidrogenofosfato de potasio 10,89 g/l R en agua para cromatografía R.
- Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.
- Detección: refractómetro diferencial a 35 °C.
- Inyección: 10 µl de la disolución de prueba y disoluciones de referencia.
- Tiempo de ejecución: el doble del tiempo de retención de la fosfomicina.
- Retención relativa con referencia a la fosfomicina (tiempo de retención = aproximadamente 9 min): trometamol (2 picos) = aproximadamente 0,3; impureza B = aproximadamente 0,48; impureza C = aproximadamente 0,54; impureza A = aproximadamente 0,88; impureza D = aproximadamente 1,27.

Resultados

1.1. Parámetros farmacotécnicos:

	FORMULACIÓN D1.1	FORMULACIÓN D1.2	FORMULACIÓN L3	FORMULACIÓN L4	FORMULACIÓN L5
Densidad aparente, Da (g/ml)	0,448	0,480	0,571	0,446	0,503
Densidad compactada, Dc (g/ml)	0,718	0,701	0,709	4,676	0,686
Índice de compresibilidad, CI (%)	<u>37,50</u>	<u>31,58</u>	19,57	<u>33,93</u>	<u>2600</u>
Índice de Hausner, IH	<u>1,60</u>	<u>1,46</u>	1,24	<u>1,51</u>	<u>1,35</u>
Ángulo de reposo (°)	34,24	35,08	29,77	36,50	32,37

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacotécnicos sometidos a prueba de la mezcla para compresión. *Leyenda:* Para CI (%) y HR, las propiedades excelentes a aceptables se indican en negrita y las propiedades deficientes a muy deficientes están subrayadas. Para el ángulo de reposo, las propiedades excelentes están destacadas en negrita. Se muestra la media de los resultados en experimentos llevados a cabo por duplicado.

Basándose en CI (%) y HR, las propiedades de fluidez de la formulación L3 fueron aceptables; en cambio, fueron deficientes a muy deficientes para las formulaciones de D1 y deficientes cuando se usaron otros diluyentes anhidros. Cuanto se tienen en cuenta los valores de ángulo de reposo, las propiedades de flujo de la formulación L3 fueron excelentes, mientras que las demás composiciones fueron entre aceptables y deficientes. Según los resultados obtenidos, el índice de compresibilidad, el índice de Hausner y el ángulo de reposo son significativamente mejores para la formulación L3. Por tanto, el polvo de la formulación L3 tiene propiedades de compresibilidad y fluidez superiores con respecto a las formulaciones descritas en D1, pero también en comparación con las formulaciones que usan otros diluyentes anhidros.

1.2. Resultados de estabilidad: estudios de degradación forzada

Tal como se describió anteriormente en materiales y métodos, las diferentes formulaciones se sometieron a ensayos de degradación forzada con el fin de estudiar el perfil de impurezas:

Las tablas a continuación resumen los resultados obtenidos sobre la presencia de las impurezas A y B con respecto a las condiciones ácidas, básicas y oxidativas. No se hallaron resultados relevantes para la degradación a diferentes temperaturas. A mayor temperatura (80 °C), la molécula de fosfomicina experimentó una degradación completa y no fue posible evaluar ninguna diferencia entre las formulaciones. A menor temperaturas (40 °C), no se observó degradación o la degradación se produjo al mismo nivel para las diferentes formulaciones.

% de impureza A	FORMULACIÓN D1.1	FORMULACIÓN D1.2	FORMULACIÓN L3	FORMULACIÓN L4	FORMULACIÓN L5
Condiciones iniciales	0,19	0,12	0,04	0,06	0,05

ES 2 970 581 T3

% de impureza A	FORMULACIÓN D1.1	FORMULACIÓN D1.2	FORMULACIÓN L3	FORMULACIÓN L4	FORMULACIÓN L5
HCl 1 M durante 24 horas	0,86 (aumento de 4,5 veces)	0,82 (aumento de 6,8 veces)	0,04	0,80 (aumento de 13,33 veces)	0,61 (aumento de 12,2 veces)
NaOH 1 M durante 24 horas	0,02	0,06	0,03	0,06	0,06
H ₂ O ₂ durante 24 horas	0,08	0,08	0,09	0,12	0,14
% de impureza B	FORMULACIÓN D1.1	FORMULACIÓN D1.2	FORMULACIÓN L3	FORMULACIÓN L4	FORMULACIÓN L5
Condiciones iniciales	0,04	0,06	0,05	0,06	0,06
HCl 1 M durante 24 horas	0,05	0,06	0,05	0,06	0,09
NaOH 1 M durante 24 horas	0,04	0,04	0,05	0,05	0,07
NaOH 1 M durante 24 horas	0,04	0,05	0,06	0,11	0,07

5 Por consiguiente, se hallaron diferencias significativas entre las formulaciones con respecto a la impureza A en condiciones ácidas. Se halló sorprendentemente que, para todas las formulaciones distintas de L3, los niveles de impureza A fueron superiores al 0,3 %. Por consiguiente, los niveles de impureza A fueron significativamente superiores al límite establecido para la especificación de vida útil de almacenamiento.

10 Se halló que los componentes de la formulación L3 mejoraron la estabilidad química de la molécula de fosfomicina en condiciones ácidas. Una ventaja asociada a tener una formulación estable en condiciones ácidas es que no se requerirá un recubrimiento gastrorresistente para evitar la degradación en el estómago. Los cromatogramas correspondientes a los ensayos de degradación de las 5 formulaciones se proporcionan como las figuras 2 a 6.

No se han obtenido diferencias relevantes para las demás condiciones sometidas a prueba.

15 EJEMPLO 2.- Optimización de la composición de excipientes

Materiales y métodos

20 Se sometieron a ensayo las siguientes formulaciones que comprendían celulosa microcristalina e hidrogenofosfato de calcio con el fin de determinar la concentración óptima de excipientes basándose en las propiedades farmacotécnicas del polvo.

25 Las propuestas 1, 2 y 3 tenían una cantidad creciente de agente aromatizante, en concreto aproximadamente el 5 %, el 10 % y el 15 %, respectivamente. Además, a partir de cada una de las propuestas, se sometió a ensayo una versión .1, .2 y .3 que comprendía cantidades crecientes de celulosa microcristalina.

Descripción de las formulaciones sometidas a prueba:

30 OPTIMIZACIÓN DE EXCIPIENTES.- Reducción de la concentración de excipientes

FÓRMULA UNITARIA

	Propuesta 1.1		Propuesta 1.2		Propuesta 1.3	
Fosfomicina trometamol	1877	80,40 %	1877	75,55 %	1877	71,25 %
Estearato de magnesio	40,5	1,73 %	40,5	1,63 %	40,5	1,54 %
Celulosa microcristalina anhidra	150	6,43 %	300	12,07 %	450	17,08 %
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	150	6,43 %	150	6,04 %	150	5,69 %
Aroma a ternera Aroma PC 0125	117	5,01 %	117	4,71 %	117	4,44 %

Peso de comprimido 2334,5 100,00 % 2484,5 100,00 % 2634,5 100,00 %

FÓRMULA UNITARIA

	Propuesta 2.1		Propuesta 2.2		Propuesta 2.3	
Fosfomicina trometamol	1877	76,16 %	1877	71,79 %	1877	64,40 %
Estearato de magnesio	40,5	1,64 %	40,5	1,55 %	40,5	1,39 %
Celulosa microcristalina anhidra	150	6,09 %	300	11,47 %	450	15,44 %
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	150	6,09 %	150	5,14 %	300	10,29 %
Aroma a ternera Aroma PC 0125	247	10,02 %	247	9,45 %	247	8,47 %
Peso de comprimido	2464,5	100,00 %	2614,5	100,00 %	2914,5	100,00 %

FÓRMULA UNITARIA

	Propuesta 3.1		Propuesta 3.1		Propuesta 3.3	
Fosfomicina trometamol	1877	71,93 %	1877	68,02 %	1877	61,35 %
Estearato de magnesio	40,5	1,55 %	40,5	1,47 %	40,5	1,32 %
Celulosa microcristalina anhidra	150	5,75 %	300	10,87 %	450	14,71 %
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	150	5,75 %	150	5,44 %	300	9,81 %
Aroma a ternera Aroma PC 0125	392	15,02 %	392	14,21 %	392	12,81 %
Peso de comprimido	2609,5	100,00 %	2759,5	100,00 %	3059,5	100,00 %

5

Resultados1. Propiedades farmacotécnicas de las mezclas obtenidas:

10 La caracterización del polvo se lleva a cabo para evaluar los parámetros de la mezcla para compresión.

	Propuesta 1.1	Propuesta 1.2	Propuesta 1.3
ángulo de reposo	28	24	25
tiempo de deslizamiento (s)	8	9	8
	Propuesta 2.1	Propuesta 2.2	Propuesta 2.3
ángulo de reposo	20	21	21
tiempo de deslizamiento (s)	7	7	6
	Propuesta 3.1	Propuesta 3.2	Propuesta 3.3
ángulo de reposo	19	17	15
tiempo de deslizamiento (s)	5	5	4

15 El impacto del ángulo de reposo sobre las propiedades de fluidez se ha definido anteriormente. Además, cuanto menor es el tiempo de deslizamiento, mejores son las propiedades de fluidez.

20 De acuerdo con el ángulo de reposo y el tiempo de deslizamiento para todas las propuestas sometidas a prueba (1, 2, 3), la reducción en la cantidad de celulosa microcristalina no implicó una pérdida de las propiedades de fluidez.

20 La evaluación de las mezclas basándose en los parámetros de ángulo de reposo y tiempo de deslizamiento respalda que es posible reducir la concentración de excipientes en un 20-30 % (dependiendo de la concentración de aroma) al tiempo que se mantiene una mezcla con propiedades farmacotécnicas apropiadas para su correcta compresión.

25 En conjunto, de las formulaciones sometidas a prueba, se preferían las composiciones con el 5 % de aroma (propuesta 1) basándose en el aumento de aceptación de las mismas por parte de los perros en un ensayo de palatabilidad (datos no mostrados) y, de éstas, se halló que la propuesta 1.1 era la preferida basándose en su menor contenido de celulosa microcristalina, proporcionando de ese modo un comprimido con un peso total más bajo.

EJEMPLO 3.- Caracterización farmacotécnica adicional de los comprimidos de la invención

30 Se fabricaron comprimidos de fosfomicina trometamol, 1000 mg de base de FOS, mediante compresión directa tal como se describió en el ejemplo 1. Dicha dosis estaría entre las dosis de 250 y 1400 mg de base de fosfomicina identificadas en un análisis farmacocinético preliminar como dosis ideales para gatos y perros, respectivamente, de modo que recogería propiedades intermedias de ambas dosis y ayudaría a extrapolar el estudio a ambas dosis. Se usará esta premisa para la validación analítica y las fases de procedimiento de fabricación llevadas a cabo más

ES 2 970 581 T3

adelante.

Se prepararon los siguientes lotes galénicos a diferentes concentraciones de aroma:

	Lote: 17.099 (5 % de aroma a ternera)	Lote: 17.100 (10 % de aroma a ternera)	Lote: 17.101 (15 % de aroma a ternera)
Fosfomicina trometamol	1877 (80,4 %)	1877 (76,16 %)	1877 (71,93 %)
Estearato de magnesio	40,5 (1,73 %)	40,5 (1,64 %)	40,5 (1,55 %)
Celulosa microcristalina anhidra	150 (6,43 %)	150 (6,09 %)	150 (5,75 %)
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	150 (6,43 %)	150 (6,09 %)	150 (5,75 %)
Aroma a ternera Aroma PC 0125	117 (5,01 %)	247 (10,02 %)	392 (15,01 %)
Peso de comprimido	2334,5 mg	2464,5 mg	2609,5 mg

5

Parámetros físicos de los comprimidos

Los valores medios para los siguientes parámetros fueron los siguientes:

	Dureza (N)	Friabilidad (%)	Peso (mg)
Valores guía	A determinar	<1 %	2817-3113 2979-3293 3148-3480
Lote: 17.099	52	0,3	2963
Lote: 17.100	48	0,4	3132
Lote: 17.101	57	0,2	3310

10

La dureza se determinó usando un durómetro tal como se define en la Farm. Eur. 2.9.8 - Resistencia a la intensidad de trituración.

15

El ensayo de friabilidad de comprimidos se llevó a cabo tal como se describe en la Farm. Eur. 2.9.7.

Aspecto

Todos los comprimidos tienen un aspecto correcto tal como se muestra en la figura 7.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral en forma de comprimido que comprende o que consiste en:
- 5 a. fosfomicina trometamol;
- b. hidrogenofosfato de calcio anhidro;
- 10 c. celulosa microcristalina anhidra;
- d. opcionalmente, un lubricante; y
- e. opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 2. Composición oral según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende o consiste en:
- a. desde el 80 % hasta el 95 % p/p de fosfomicina trometamol;
- b. desde el 5 % hasta el 20 % p/p de una combinación de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa
- 20 microcristalina anhidra;
- c. opcionalmente, desde el 0,1 % hasta el 3 % p/p de un lubricante; y
- d. opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente para
- 25 completar el 100 % del peso total de la composición.
3. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicha composición comprende desde el 5 hasta el 10 % p/p de hidrogenofosfato de calcio anhidro y desde el 5 hasta el 10 %
- 30 p/p de celulosa microcristalina anhidra.
4. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra se encuentran a una razón de 2:1 a 1:2, preferiblemente a una razón de 1:1.
- 35 5. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho lubricante es un ácido esteárico o una sal metálica de ácido esteárico, preferiblemente es estearato de magnesio.
6. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición comprende o consiste en:
- 40 a. desde el 80 % hasta el 85 % p/p de fosfomicina trometamol, preferiblemente el 85 % p/p;
- b. desde el 5 % hasta el 10 % p/p de celulosa microcristalina anhidra, preferiblemente el 7 % p/p;
- 45 c. desde el 5 % hasta el 10 % p/p de fosfato de calcio dibásico anhidro, preferiblemente el 7 % p/p; y
- d. desde el 1,5 % hasta el 2,5 % p/p de estearato de magnesio; preferiblemente el 2 % p/p; y
- 50 e. desde el 0 % hasta el 15 % p/p de un agente aromatizante, preferiblemente el 5 % p/p.
7. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el contenido de base de fosfomicina es de al menos 250 mg, preferiblemente de al menos 500 mg, más preferiblemente de al menos 1000 mg, incluso más preferiblemente de al menos 1400 mg.
- 55 8. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el peso total de los comprimidos es de desde 2000 mg hasta 3500 mg.
9. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho comprimido es un comprimido con una marca de rotura.
- 60 10. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho comprimido se obtiene mediante compresión directa.
11. Método de fabricación de la composición de comprimido tal como se define en una cualquiera de las
- 65 reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de:

i. mezclar hidrogenofosfato de calcio anhidro con celulosa microcristalina anhidra y con fosfomicina trometamol; y

5

ii. opcionalmente, mezclar un lubricante con la mezcla obtenida en i);

iii. comprimir la mezcla obtenida en ii) con una máquina de compresión de comprimidos y obtener de ese modo los comprimidos.

10

12. Composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.

13. Composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un método para tratar de manera profiláctica y/o terapéutica infecciones en un sujeto.

15

14. Composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un método para tratar de manera profiláctica y/o terapéutica infecciones urinarias en un sujeto.

20

15. Composición de comprimido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, en la que dicho sujeto es un animal de compañía, preferiblemente se selecciona de gatos y perros.

Fig.1

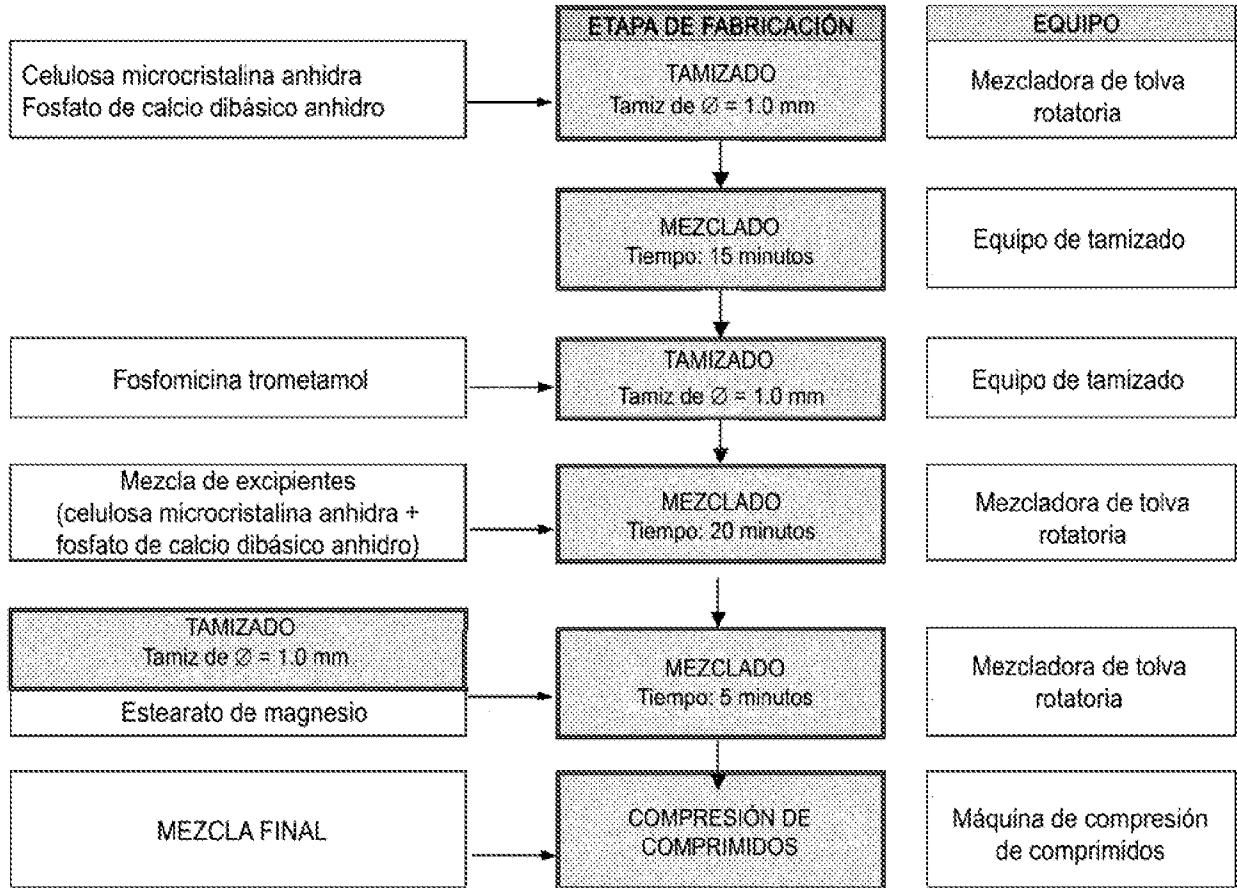


Fig. 2a

N.º de orden de inyección	1	Nombre de muestra		Tipo	N.º de orden de inyección	Nombre	TR [min]	Área	% de área
		GAL-2910-01	DT1	MM m	1	Impureza B	4.200	1000.13	0.05
		GAL-2910-01	DT1	MM m	1	Impureza A	7.256	16653.24	0.86
		GAL-2910-01	DT1	MM m	1	Fosfomicina	8.027	1909200.60	99.08

Fig. 2b

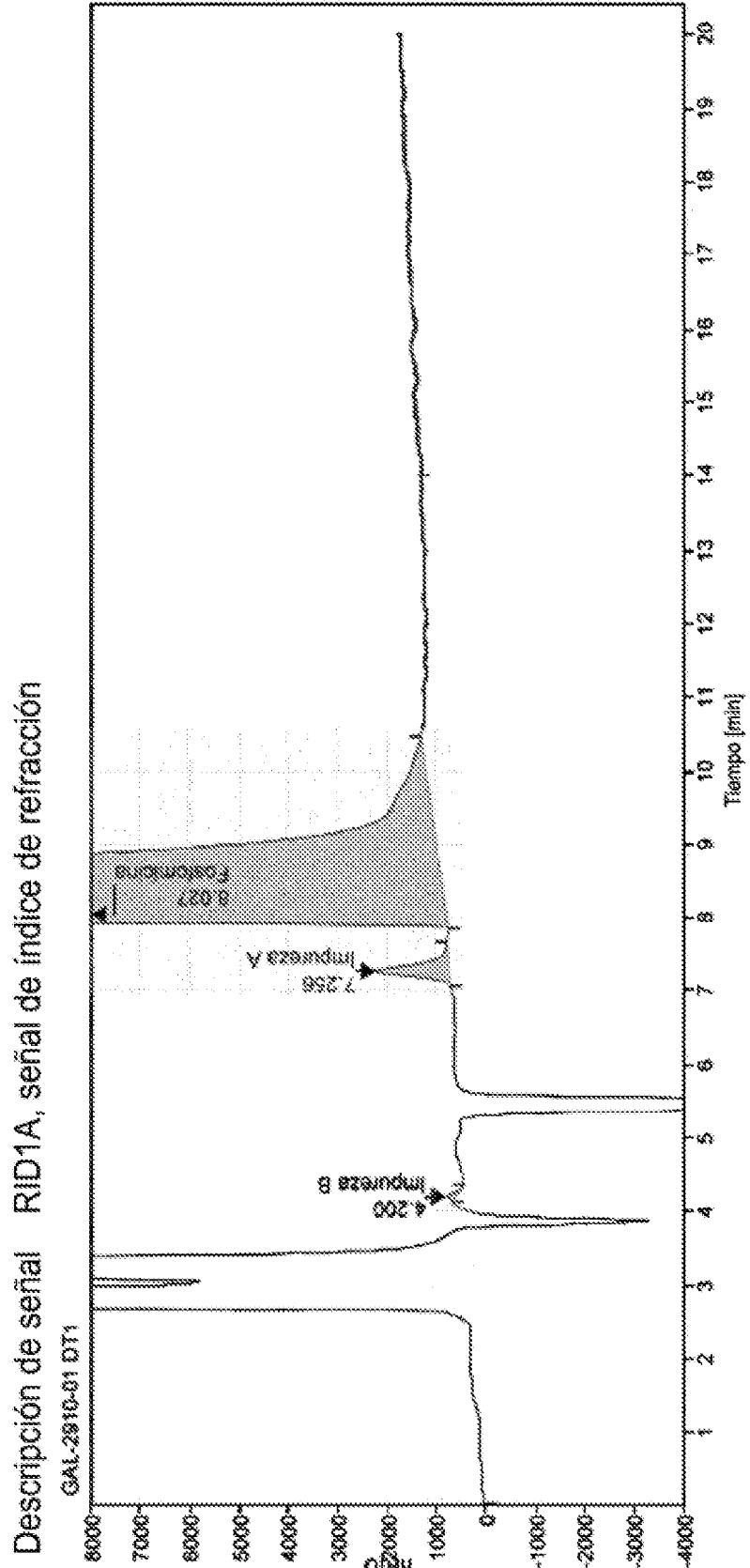


Fig. 3a

N.º de orden de inyección	1	N.º de orden de inyección	1	Nombre	TR [min]	Área	% de área
Nombre de muestra	Tipo	N.º de orden de inyección					
GAL-2910-02 DT1	MM m	1		Impureza B	4.199	1184.70	0.06
GAL-2910-02 DT1	MM m	1		Impureza A	7.228	15717.51	0.82
GAL-2910-02 DT1	MM m	1		Fosfomicina	7.979	1896092.79	99.12

Fig. 3b

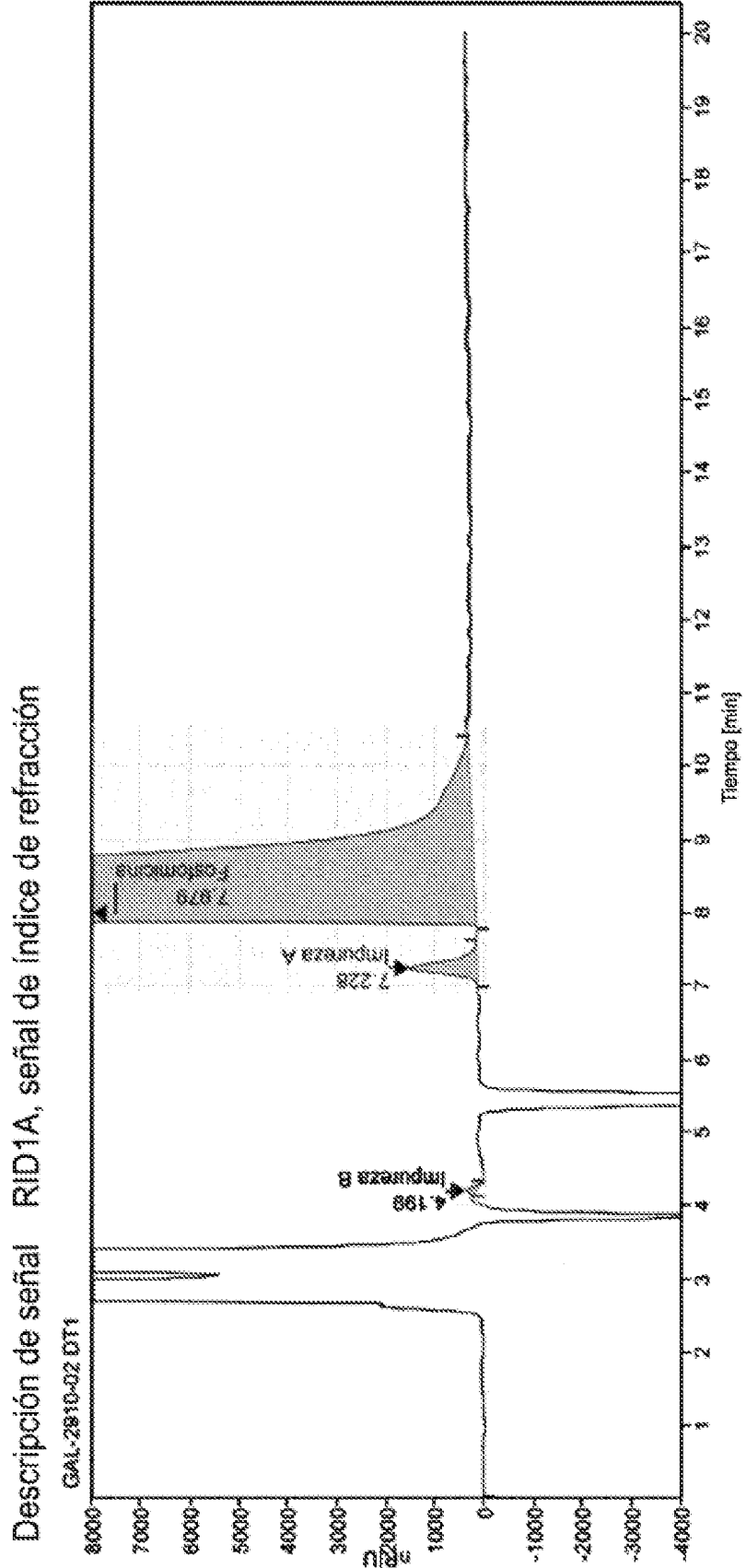
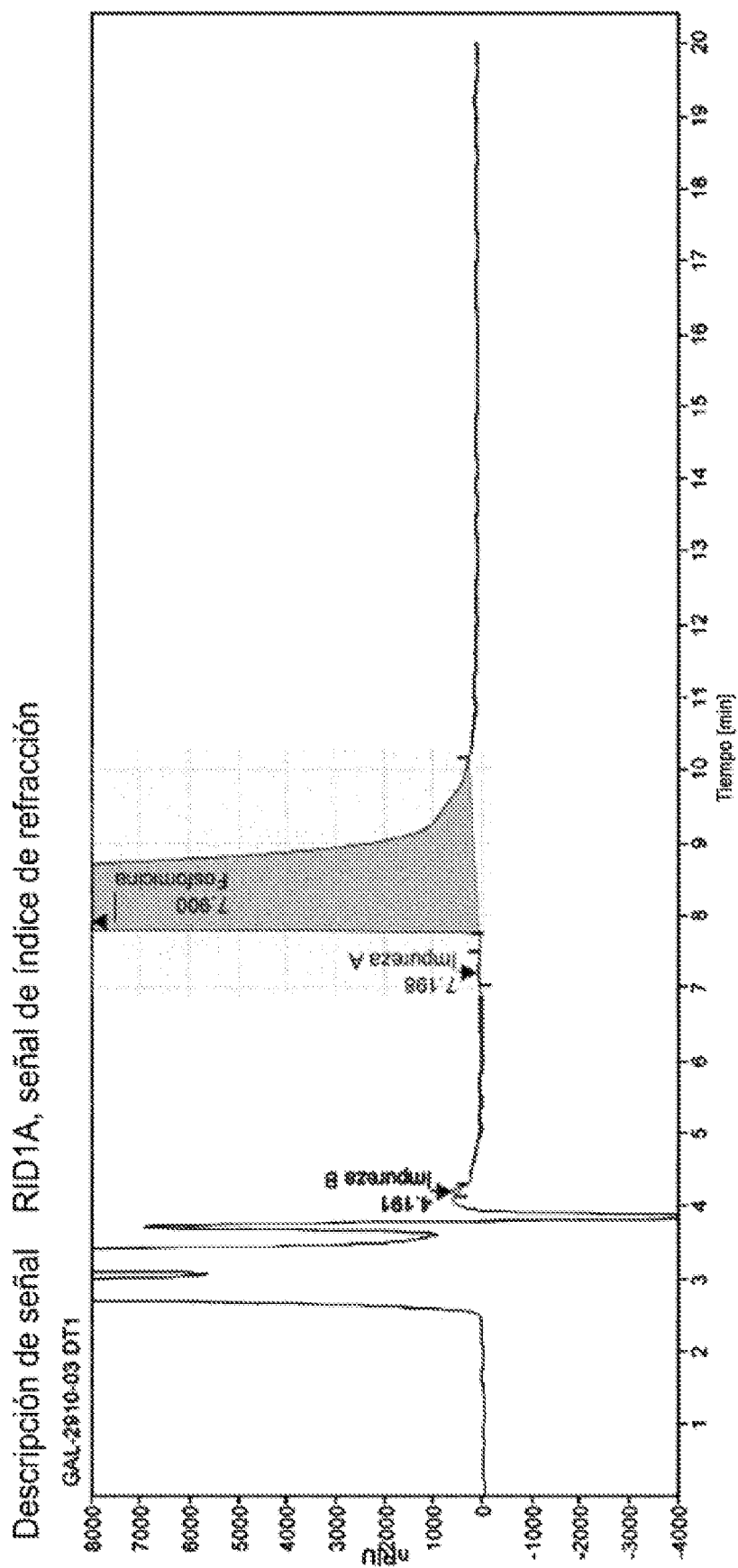


Fig. 4#

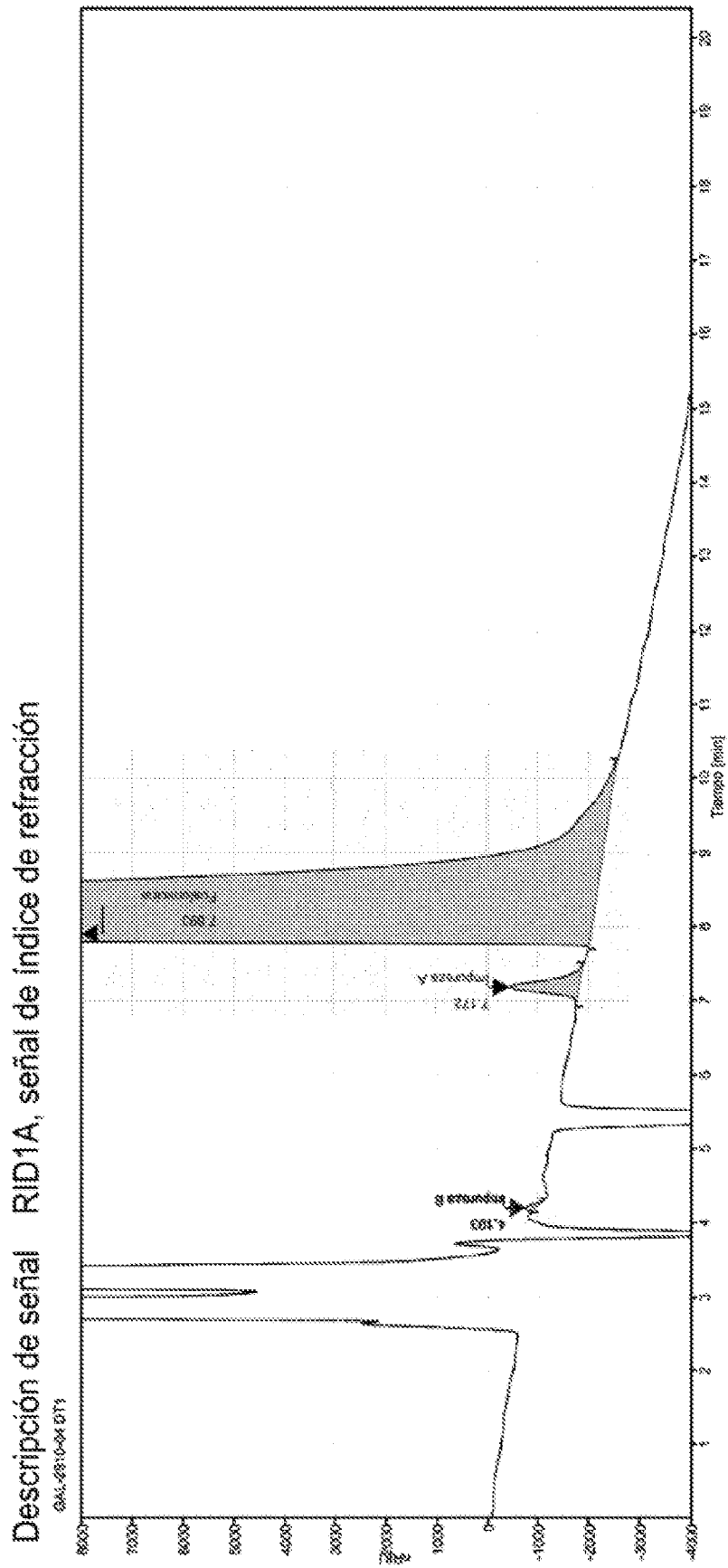
N.º de orden de inyección	1	N.º de orden de inyección	Nombre	TR [min]	Área	% de área
Nombre de muestra	Tipo					
GAL-2910-03 DT1	MM m	1	Impureza B	4.191	994.74	0.05
GAL-2910-03 DT1	MM m	1	Impureza A	7.198	806.47	0.04
GAL-2910-03 DT1	MM m	1	Fosfomicina	7.900	1962885.78	99.91

Fig. 4b



N.º de orden de inyección		1		N.º de orden de inyección		1		N.º de área	
Nombre de muestra	Tipo	N.º de orden de inyección	Nombre	TR [min]	Área	% de área			
GAL-2910-04 DT1	MM m	1	Impureza B	4.193	1084.85	0.06			
GAL-2910-04 DT1	MM m	1	Impureza A	7.172	15482.04	0.80			
GAL-2910-04 DT1	MM m	1	Fosfomicina	7.893	1908919.63	99.14			

Fig. 5b



N.º de orden de inyección	1									
Nombre de muestra	Tipo	N.º de orden de inyección	Nombre	TR [min]	Área	% de área				
GAL-2910-05 DT1	MM m	1	Impureza B	4.201	1672.58	0.09				
GAL-2910-05 DT1	MM m	1	Impureza A	7.143	11713.50	0.61				
GAL-2910-05 DT1	MM m	1	Fosfomicina	7.856	1918029.93	99.31				

Fig. 6b

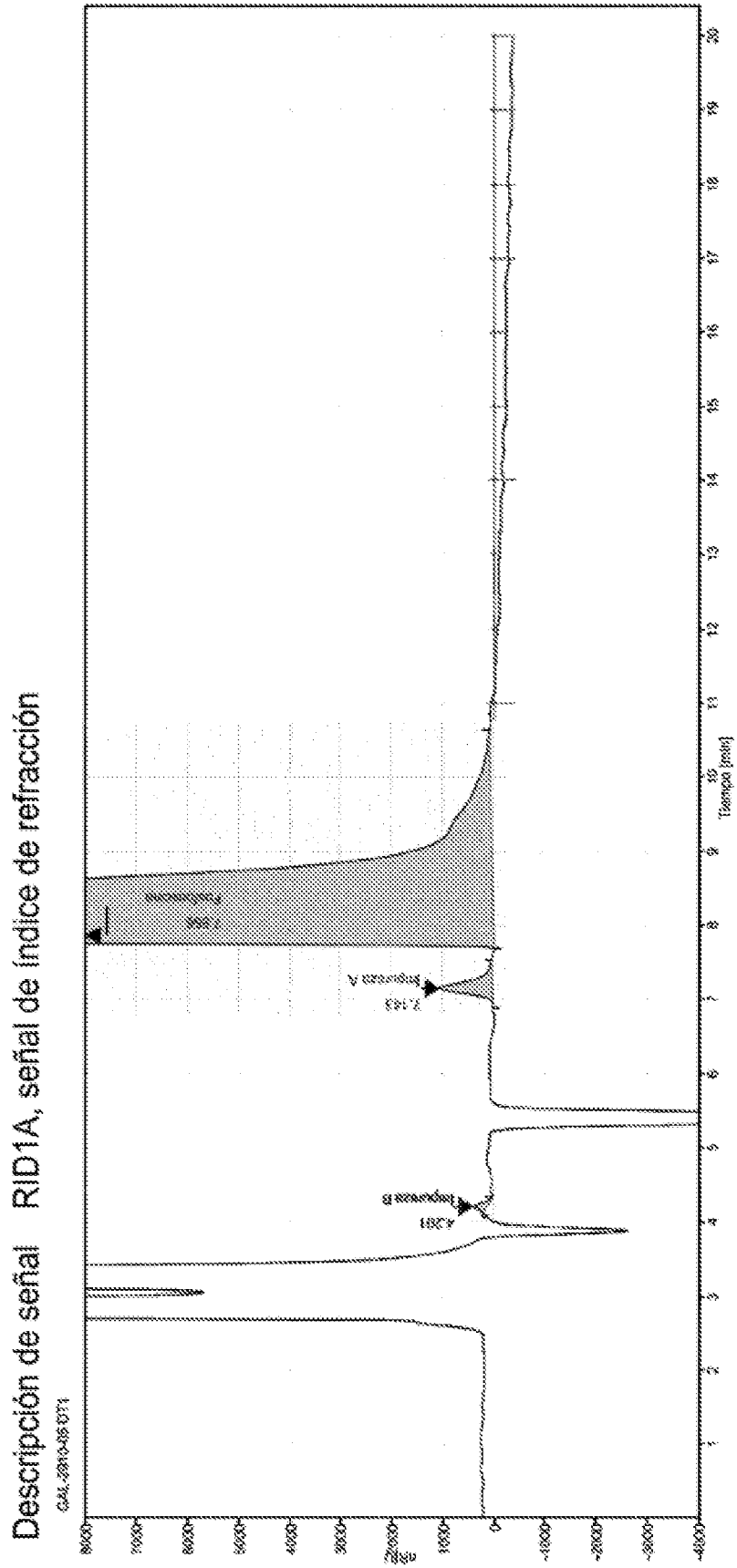


Fig. 7

