

NUEVAS FORMULACIONES DE COMPRIMIDO DE FOSFOMICINA

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 uso veterinario, más específicamente para mascotas, tales como gatos y perros.

Antecedentes de la invención

La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro producido por determinadas especies de *Streptomyces* que se usa normalmente 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) formulado como granulado (Monurol®). Otras formulaciones en polvo de fosfomicina trometamol granulado se describen en los documentos EP 1 747 781 B1, EP 2 656 846 B1 o ES 2 224 869 B1.

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 disodio* 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 de Perez *et al.*, 2014 (es decir, véase la tabla 3), parece que la fosfomicina trometamol no se ha usado previamente en animales.

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

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

La formulación de comprimidos de fosfomicina trometamol ha constituido un reto 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 dificultar la palatabilidad y el cumplimiento, cuando se formulan comprimidos de fosfomicina trometamol será necesario reducir la cantidad de excipientes tanto como sea posible al tiempo que se conservan unas buenas propiedades farmacotécnicas.

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. Estas formulaciones se divulgan para su 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 en polvo para la compresión directa descrita en este documento no tiene ningún excipiente distinto de un lubricante. Este documento de ningún modo proporciona datos experimentales, por tanto no resulta 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 alto (aproximadamente 6 g) estuviera asociado con problemas de palatabilidad.

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

Sumario de la invención

Sorprendentemente, se ha hallado que el uso combinado de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra como diluyentes en la formulación de fosfomicina trometamol permitió obtener 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 en polvo que tiene buenas propiedades de flujo evita acontecimientos de segregación y/o la formación de cavidades, dando como resultado de ese modo distribución de principio activo y peso de comprimido y uniformidad de dosis apropiados.

Además, se halló que un comprimido de fosfomicina trometamol que comprende hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina anhidra tenía propiedades de estabilidad química superiores en medios ácidos con respecto a composiciones en ausencia de cualquier diluyente o que usan 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 en 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 para fabricar 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. prensar la mezcla obtenida en ii) con una máquina de prensado 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 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.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona 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. Diagrama de flujo que, en general, ilustra 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 con una marca de rotura obtenidos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

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 buen juicio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas excesivas proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

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

Los términos “sujeto” o “individuo” se usan en el presente documento de manera intercambiable para referirse a todos los animales clasificados como mamíferos, e incluye, pero no se limita 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 una mascota, tal como gatos y perros.

El término “tratamiento” abarca tanto tratamiento profiláctico como terapéutico. El término “tratamiento terapéutico” o “terapia” tal como se usa en el presente documento se refiere a devolver un cuerpo desde un estado patológico o una enfermedad 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 un tratamiento o una terapia combinado. Tratamiento también se refiere a reducir la incidencia, o aliviar los síntomas, eliminar la recidiva, prevenir la recidiva, prevenir la incidencia, mejorar los síntomas, mejorar el pronóstico o combinaciones de los mismos. “Tratamiento” abarca además reducir la población, tasa de crecimiento o 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.

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

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 formulación farmacéutica o en formulaciones farmacéuticas independientes, 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 hacer que se produzca el efecto combinado (por ejemplo, respuesta de potenciación o sinérgica). La particular combinación de terapias a emplear en una pauta 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, control de cualquier efecto adverso).

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:

- a. fosfomicina trometamol;
- b. un diluyente con bajo contenido en 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.

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.

- 5 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
10 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.

- 15 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 fosfomicina trometamol se determina usando difracción láser (método en húmedo).

- 20 El término “anhidro” tal como se usa en el presente documento significa que el excipiente tiene un contenido en humedad de menos del 2% p/p. Preferiblemente, dicho diluyente anhidro tal como se definió anteriormente en el presente documento se caracteriza por tener un contenido en 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 menos del 0,1% p/p. Por ejemplo, el contenido en agua puede determinarse según el método la de la USP <921> Determinación de agua (por ejemplo, el método de la USP 42
25 <921> Determinación de agua), por ejemplo mediante valoración volumétrica de Karl Fisher usando el dispositivo de valoración de Karl Fisher Mettler Toledo V30.

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

- 35 El hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina anhidra (mcc) pueden encontrarse en proporciones relativas diferentes. Por ejemplo, estos pueden encontrarse en razones 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 en una razón de 2:1 a 1:2, preferiblemente en una razón 1:1.

- 40 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.

- 45 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).

- 50 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.

- 55 “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 adipico; 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 estos, se usan preferiblemente ácido esteárico o sales metálicas de ácido esteárico. En realizaciones preferidas, dicho lubricante es estearato de magnesio.

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

- 65 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 de granulación y/o disgregación, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, edulcorantes y/o agentes aromatizantes.

5 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, xantano, 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 con 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]), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de sodio, Pluronic F68, poloxámero 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc., y/o combinaciones de los mismos.

25 Los agentes de granulación y/o disgregación 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 de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilalmidón 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.

35 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 vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y arabogalactano de alerce); alginatos; poli(óxido de etileno); polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas; 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 de alcohol, 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 benzetonio, 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 de alcohol 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. Los 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), lauril éter sulfato 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.

65 Los agentes tamponantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, disoluciones de tampón citrato,

5 disoluciones de tampón acetato, disoluciones de tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato 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 fosfatos 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 fosfatos 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.

10 Los agentes aromatizantes se usan normalmente 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 de los piensos, 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.).

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

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

- a. desde el 80% hasta el 95% p/p de fosfomicina trometamol;
- 25 b. desde el 5% hasta el 20% p/p de un diluyente con un contenido en 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
- 30 d. opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente para completar el 100% del peso total de la composición.

35 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.

40 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;
- 45 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
- 50 d. desde el 1,5% hasta el 2,5% p/p de estearato de magnesio; de manera preferible aproximadamente el 2% p/p; y
- 55 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:

- 60 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;
- 65 c. desde el 2% 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
- 5 e. desde el 0% hasta el 10% p/p de un agente aromatizante, de manera preferible aproximadamente el 5% p/p.

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

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

La mayoría de los “polímeros” usados en el recubrimiento de 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. Normalmente, su función es prevenir el mal gusto y/o sabor en la boca y en algunos casos la degradación, por ejemplo, la oxidación, de los principios activos y/o aditivos farmacéuticos usados.

Los “plastificantes” habitualmente usados pueden clasificarse en tres grupos:

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

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.

El peso total del comprimido variará según la dosificación de administración deseada. En algunas realizaciones, los comprimidos descritos en el presente documento tienen un peso total 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 peso total de desde aproximadamente 1000 mg hasta aproximadamente 3500 mg.

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

La dureza del comprimido puede ser cualquier dureza que permita la formación del comprimido y su posterior disgregación en el estómago. En una realización particular, el comprimido de la invención tiene una dureza de aproximadamente 40 N a 300 N, 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.

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.

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 las unidades de dosificación; definiendo 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 tener un contenido en principio activo dentro de un estrecho intervalo alrededor de lo que se declara en la etiqueta. La uniformidad de dosificación de las composiciones farmacéuticas según la presente invención puede medirse mediante 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 de la uniformidad de dosificación se cumplen si el valor

de aceptación de las unidades de dosificación es de menos de o igual a 15. El valor de aceptación (AV) es un número 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).

- 5 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 oxidantes forzadas llevadas a cabo a temperatura ambiente (20-25°C). Además, mostraron estabilidad química a diferentes temperaturas.
- 10 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 la Farmacopea Europea 01/2017:1425 de fosfomicina trometamol*) después de someter la composición a condiciones de degradación forzadas.
- 15 Tal como se muestra en el ejemplo 1.2, es particularmente llamativo 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 formulaciones en las que no se usó ningún 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.
- 20

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

- 25
- 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 $\leq 1,0\%$.
- 30
- 35

Tal como se muestra en el ejemplo 1.2, para todas las formulaciones distintas de L3, se halló que los niveles de impureza A era 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.

40

En realizaciones preferidas, los comprimidos de la invención se caracterizan por una muy alta estabilidad 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%, del 0,08%, del 0,07%, del 0,06% o del 0,05%, especialmente después de someterse a degradación forzada en condiciones ácidas.

45

En la técnica se conocen bien métodos para la fabricación de comprimidos farmacéuticos, tales como granulación en húmedo, granulación en seco o compresión directa. En la granulación en húmedo, normalmente los componentes se mezclan y granulan usando un aglutinante húmedo. A continuación, los granulados húmedos se tamizan, secan y opcionalmente muelen antes de comprimir para dar comprimidos. La granulación en seco se describe habitualmente como un método de trituración controlada de polvos precompactados densificados o bien mediante precompresión o bien haciendo pasar el material entre dos rodillos que rotan en sentido contrario. Más específicamente, los componentes en polvo que pueden contener partículas muy finas se mezclan normalmente antes de compactarse para producir materiales precomprimidos duros que luego se muelen y tamizan antes de la adición de otros componentes y la compresión final para formar comprimidos. En general, 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 formación de comprimidos. 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 se procesen mediante alguna técnica de granulación para hacerlos compresibles y/o para mejorar su homogeneidad y fluidez.

50

55

60

65

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 debido a que el número de etapas es menor que en un procedimiento de granulación, y esto significa una menor exposición a la humedad.

En realizaciones preferidas, los comprimidos de la invención se han obtenido mediante un método tal como se describe a continuación en el presente documento en 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 para fabricar 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. prensar la mezcla obtenida en ii) con una máquina de prensado 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 fase 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 aparato cardiovascular, el hígado, el pulmón, el aparato respiratorio, el riñón, las vías urinarias, el sistema nervioso central, 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 una buena actividad *in vitro* contra uropatógenos habituales, tales como *Escherichia coli* (incluyendo *E. coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*.

La cantidad eficaz del agente de la invención puede variarse dentro de un amplio intervalo y, en general, variará dependiendo de las circunstancias particulares de aplicación, 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. Considerando 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 una mascota, tal como un gato o un perro. Los gatos tienen normalmente 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. Dependiendo de su raza, los perros pueden clasificarse como pertenecientes 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 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 permiten la personalización del tratamiento con fosfomicina trometamol según el peso de la mascota. Por consiguiente, en algunas realizaciones, pueden administrarse 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 ó 6 pastillas diarias para lograr la dosificación de fosfomicina diaria recetada.

Por ejemplo, en humanos adultos, una dosis diaria de 3 g de base de fosfomicina para su administración oral puede administrarse 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 arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid), 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.

Combinaciones preferidas de fosfomicina trometamol con otros antibióticos son aquellas que se describen como 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 SARM así como infecciones por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. La capacidad de la fosfomicina para penetrar en capas de biopelícula motiva al uso de la fosfomicina en combinación con otros antibióticos contra cepas microbianas que crecen en biopelículas. Específicamente, algunos 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*. En particular, la fosfomicina es sinérgica con N-acetilcisteína contra aislados de biopelícula de *E. coli*. Otro aspecto de la fosfomicina que podría resultar útil, cuando se usa en combinación con otros agentes antibióticos, es su capacidad para modificar la toxicidad de muchos tipos de fármacos administrados conjuntamente. Específicamente, se notifica que la fosfomicina mitiga *in vivo* la toxicidad de aminoglicósidos, de glicopéptidos, así como de 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, la presente invención también proporciona 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. La una o más unidades de acondicionamiento incluyen, 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, tales 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 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 envase de tipo blíster de aluminio) con una parte posterior de cartón, cartulina, lámina metálica o plástico y encerrado en una cubierta adecuada. Cada envase de tipo blíster puede numerarse o marcarse de manera conveniente con el fin de facilitar el cumplimiento.

El kit de la invención 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, método de tratamiento, método de fabricación de un medicamento de la invención; y cualquier realización comentada en esta memoria descriptiva puede implementarse con respecto a cualquiera de estos. Se entenderá que las realizaciones particulares descritas en el presente documento se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente se incorporan al presente documento como referencia en la misma medida que si se indicara específica e individualmente que cada publicación o solicitud de patente individual está incorporada como referencia.

El uso del término “un/o” 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 para significar “y/o” a menos que se indique explícitamente que se refiere a alternativas sólo o las alternativas son mutuamente exclusivas.

Tal como se usa en esta memoria descriptiva y en la(s) reivindicación/reivindicaciones, los términos “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” y “incluyen”) o “contener” (y cualquier forma de contener, tal como “contiene” y “contienen”) son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos ni etapas de método etapas adicionales no citados. El término “comprende” también abarca 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 a las etapas especificados y a aquellos que no afectan de manera material 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, 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 que preceden 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 de los elementos o términos, tales como BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, y así sucesivamente. El experto en la técnica entenderá que normalmente no existe limitación en 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, los términos de aproximación tales como, sin limitación, “aproximadamente”, “alrededor de”, “de manera aproximada”, se refieren a una condición que, cuando se modifica de ese modo, se entiende como que no es necesariamente absoluta o perfecta pero que los expertos habituales en la técnica consideraran lo suficientemente similar como para garantizar que está presente la condición. La medida en que puede variar la descripción dependerá de lo grande que pueda implementarse un cambio y todavía hacer que un experto habitual en la técnica reconozca que el rasgo modificado todavía tiene las características y capacidades requeridas del rasgo no modificado. En general, pero sujeto a la discusión anterior, un valor numérico en el presente documento que se modifica mediante un término de aproximación tal como “aproximadamente” puede variar con respecto al 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 en polvo de 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.

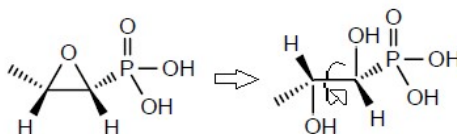
Los excipientes anhidros seleccionados para su mezcla con el principio activo están destinados a mejorar la compresión directa de la mezcla y, al mismo tiempo, sus propiedades de flujo y compresibilidad. La funcionalidad de un excipiente debe evaluarse en relación con un principio activo y un procedimiento 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 de predecir la funcionalidad de los excipientes usados en los comprimidos de la invención puesto que se usan en una concentración mucho más baja que en su uso regular.

Materiales y métodos

Principio activo:

La fosfomicina trometamol se caracteriza por las siguientes propiedades críticas:

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



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

- Desde el punto de vista de propiedades farmacotécnicas, la mezcla inicial tiene una escasa fluidez. 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 temperatura controlada de 19-22°C y humedad relativa inferior al 20%. En particular, el procedimiento de fabricación comprendía las siguientes etapas:

- 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;
- 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;
- se incorporó un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) previamente tamizado con un tamiz de 1 mm de diámetro al mezclador de tolva y se mezcló durante 5 minutos;
- se prensó la mezcla obtenida en iii) con una máquina de prensado de comprimidos rotaria con los punzones apropiados según la forma de comprimido deseada.

Véase la figura 1 que ilustra generalmente el procedimiento de fabricación. Para las formulaciones D1.1 y D1.2, el procedimiento comenzó 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
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 (1,5% NMT vKFT)	6,8	%	Celulosa microcristalina anhidra	0,15
Fosfato de calcio dibásico, anhidro (1,5% NMT 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 1% 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 2,0% 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

Parámetros farmacotécnicos:

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

Densidad aparente, Da

Densidad compactada, Dc

- 10 Índice de compresibilidad, IC (%)

Índice de Hausner, IH

- 15 Ángulo de reposo

- Parámetros dimensionales

- 20 El volumen aparente antes de la sedimentación y la densidad aparente (Da); así como el volumen después de la sedimentación (volumen sedimentado) y la densidad compactada (Dc), son parámetros importantes debido a su impacto en la capacidad de apilamiento y como base de la posterior capacidad de compresión.

- 25 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 compactada con respecto a su volumen, incluyendo la contribución del volumen hueco 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 las unidades del Sistema Internacional son kilogramo por metro cúbico ($1 \text{ g/ml} = 1000 \text{ kg/m}^3$), porque las mediciones se realizan usando cilindros. 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 un cilindro graduado (método 1).

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 un cilindro o recipiente de medición graduado que contiene la muestra de polvo. Después de observar el volumen o la masa de polvo inicial, se comprime mecánicamente el cilindro o recipiente de medición y se realizan lecturas de volumen o masa hasta que se observa un pequeño cambio adicional en 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 estandarizados 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 reducir el volumen a presión. Es una medida indirecta de su capacidad para formar comprimidos.

La diferencia entre la densidad compactada y la densidad aparente dividida entre la densidad compactada es la razón de compresión o el 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 (comentados a continuación) son parámetros importantes debido a su impacto en 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 de fluidez generalmente aceptada 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

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	Adecuado	1,19-1,25
21-25	Aceptable	1,26-1,34
26-31	Escaso	1,35-1,45
32-37	Muy escaso	1,46-1,59
> 38	Pésimo	> 1,60

El ángulo de reposo es el ángulo tridimensional constante (en relación con la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono formado mediante cualquiera de varios métodos diferentes, descrito en el capítulo general 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 formarán 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, mayor es el coeficiente de fricción y peor será la fluidez del polvo.

Una 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 sobre la "Fluidez" que examina la capacidad de un polvo para fluir verticalmente hacia el exterior 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 alguna variación en la descripción cualitativa del flujo de polvo usando el ángulo de reposo, de acuerdo con la Farmacopea Americana (1174) FLUJO DE POLVO, gran parte de la bibliografía farmacéutica parece ser compatible con la siguiente clasificación:

Propiedad de flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25-30
Buena	31-35
Adecuada (ayuda no necesaria)	36-40
Aceptable (puede demorarse)	41-45
Escasa (debe agitarse, hacerse vibrar)	46-55
Muy escasa	56-65
Pésima	> 66

Estudios de degradación forzada

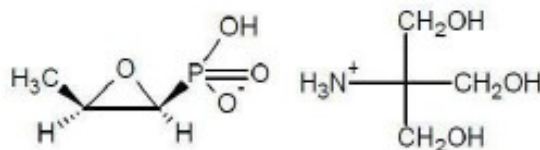
Los estudios de degradación forzada de los comprimidos obtenidos comprenden una exposición del producto terminado a condiciones más rigurosas que las condiciones aceleradas. Se requiere proporcionar un punto de vista sobre las rutas de degradación y de los productos de degradación del principio activo 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 terminado. Además, el conocimiento de la estabilidad de la molécula ayuda a seleccionar la formulación y el envase apropiados así como a proporcionar unas condiciones de almacenamiento apropiadas.

Condiciones de estrés analizadas

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

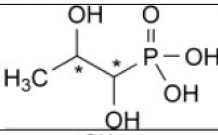
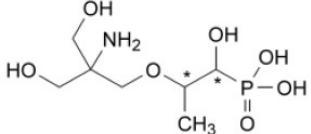
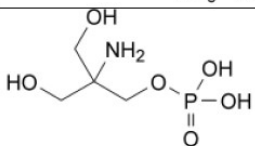
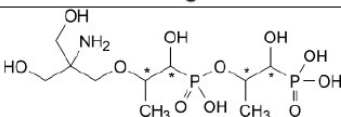
- Condiciones ácidas: se han añadido 100 µl de HCl 1 N a una muestra de cada formulación (600 mg) y se han incubado durante 20 minutos;
- Condiciones básicas: se han añadido 100 µl de NaOH 1 N a una muestra de cada formulación (600 mg) y se han incubado durante 20 minutos
- Condiciones oxidantes: se han añadido 100 µl de H₂O₂ al 30% a 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 la Farmacopea Europea 01/2017:1425 de fosfomicina trometamol*, existen cuatro impurezas conocidas:

Impureza	Nombre químico	Estructura
A	Ácido (1,2-dihidroxipropil)fosfónico	
B	Ácido [2-[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxi-1-propil]fosfónico	
C	Dihidrogenofosfato de 2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo (monoéster de ácido fosfórico de trometamol)	
D	Ácido [2-[[[2-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-1-hidroxi-1-propil]hidroxifosforil]oxi]-1-hidroxi-1-propil]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 sales de fosfomicina.

Las demás impurezas B, C y D proceden de la reacción de esta impureza A con el compuesto trometamol 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 no habituales.

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

Método analítico para detectar 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 alta resolución con un detector del 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 la Farmacopea Europea 01/2017:1425 de fosfomicina trometamol*): 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 (solución 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: 10,89 g/l de disolución de dihidrogenofosfato de potasio 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: dos veces el tiempo de retención de la fosfomicina.
- Retención relativa con referencia a 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, D_a (g/ml)	0,448	0,480	0,571	0,446	0,508
Densidad compactada, D_c (g/ml)	0,718	0,701	0,709	0,676	0,686
Índice de compresibilidad, CI (%)	<u>37,50</u>	<u>31,58</u>	19,57	<u>33,93</u>	<u>26,00</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 ($^\circ$)	34,24	35,06	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 de excelentes a adecuadas se indican con letras en negrita y las propiedades de escasas a muy escasas se han subrayado. Para el ángulo de reposo, las propiedades excelentes se destacan en negrita. 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 adecuadas, por el contrario estas fueron de escasas a muy escasas para las formulaciones D1 y escasas cuando se usaron otros diluyentes anhidros. Cuando se consideran los valores de ángulo de reposo, las propiedades de fluidez de la formulación L3 fueron excelentes mientras que para las demás composiciones fueron entre adecuadas y escasas.

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 usaron otros diluyentes anhidros.

1.2. Resultados de estabilidad: estudios de degradación forzada

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

Las tablas a continuación resumen los resultados obtenidos con respecto a la presencia de impurezas A y B con respecto a las condiciones ácidas, básicas y oxidantes. No se hallaron resultados relevantes para la degradación a diferentes temperaturas. A temperaturas más altas (80°C), la molécula de fosfomicina experimenta una degradación completa y no fue posible evaluar ninguna diferencia entre formulaciones. A temperaturas más bajas (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
HCl 1 M durante 24 horas	<u>0,86</u> (aumento de 4,5 veces)	<u>0,82</u> (aumento de 6,8 veces)	0,04	<u>0,80</u> (aumento de 13,33 veces)	<u>0,61</u> (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 1 M 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
H ₂ O ₂ 1 M durante 24 horas	0,04	0,05	0,06	0,11	0,07

Por consiguiente, se hallaron diferencias significativas entre las formulaciones con respecto a la impureza A en condiciones ácidas. Sorprendentemente, se halló 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.

Se halló que los componentes de la formulación L3 mejoraron la estabilidad química de la molécula de fosfomicina en condiciones ácidas. Una ventaja asociada con tener una formulación estable en condiciones ácidas es que no requerirá un recubrimiento gastrorresistente para impedir 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.

EJEMPLO 2.- Optimización de la composición de excipientes

Materiales y métodos

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.

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:

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 temera 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	5,74%	300	10,29%
Aroma a temera 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 3.2		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 temera 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%

Resultados

5 1. Propiedades farmacotécnicas de las mezclas obtenidas:

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

10

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.

15

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 estas, se halló que la propuesta 1.1 era la preferida basándose en su contenido más bajo 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 analítico y las fases de procedimiento de fabricación llevadas a cabo más adelante.

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

5

	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

Parámetros físicos de los comprimidos

10 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

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

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

Aspecto

20

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