

## **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE FURAZIDINA PARA**

### **ADMINISTRACIÓN VAGINAL**

### **CAMPO DE LA INVENCION**

5

La invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende furazidina en forma de una tableta para administración vaginal y un proceso de su preparación. La composición puede encontrar uso en el  
10 tratamiento local de la vaginitis bacteriana.

### **TÉCNICA ANTERIOR**

La furazidina (furagin, 1-[3-(5-nitro-2-furil)-  
15 2-propenilidenamino-imidazolidina-2,4-diona) es un medicamento ampliamente usado en el tratamiento oral de infecciones del tracto urinario (ITU) bacterianas agudas y crónicas, infecciones de próstata, infecciones del tracto urinario recurrentes, después de cirugía del  
20 tracto urinario, e inflamación de la próstata. Las formas farmacéuticas de dosificación para administración oral son tabletas, suspensiones líquidas, y polvos o granulados para preparar suspensiones líquidas. En el mercado están presentes diversas tabletas de furazidina  
25 diseñadas para administración oral.

WO2022157357 describe una composición farmacéutica de liberación prolongada de furazidina para administración oral en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU). La composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral comprende:

5 a) un componente de liberación inmediata, que comprende furazidina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) un componente de liberación modificada, que comprende furazidina, un agente de liberación controlada, y uno o más excipientes farmacéuticamente

10 aceptables. En modalidades ilustrativas, las tabletas tienen un alto contenido de furazidina, aproximadamente 32 % a 50 % en peso en el componente de liberación inmediata, y aproximadamente 40 a 60 % en peso en el

15 componente de liberación modificada.

WO2018069804 describe en los Ejemplos 9 a 15 ciertas composiciones farmacéuticas sólidas de furazidina en forma de un polvo o granulado o granulado recubierto para administración oral en el tratamiento de infecciones

20 del tracto urinario como una suspensión o como un relleno de cápsula, que contiene de 0,5 % a 95 % en peso de furazidina, de 5 % a 99 % en peso de un agente de aumento de volumen, y 0,1 % a 30 % en peso de un aglutinante.

Las formas orales sólidas descritas en

25 WO2018069804 son todas formas de dosificación de múltiples unidades diseñadas específicamente para la

administración oral a pacientes que tienen dificultades para tragar, como niños y pacientes de edad avanzada, para mejorar el cumplimiento de los pacientes. No se menciona en absoluto el tratamiento de la vaginitis bacteriana usando la composición de furazidina, en particular del tratamiento de la vaginitis bacteriana mediante terapia intravaginal con composición de furazidina, y mucho menos cualquier mención del problema del diseño de tabletas que podrían ser adecuadas para la administración intravaginal en dicho tratamiento.

En los Ejemplos 9 y 15 de WO2018069804 se describió un granulado diseñado para la preparación de minitabledas que se usarán como relleno de cápsulas. Los granulados propuestos para comprimirse en minitabledas orales incluyen un porcentaje en peso muy alto de furazidina, no incluyen polímeros mucoadhesivos y no incluyen desintegrantes, y las minitabledas no son aptas para administración intravaginal. Dichos granulados se preparan mediante granulación húmeda en un granulador mezclador o en un granulador de lecho fluidizado y contienen 50 % o aproximadamente 64 % en peso de furazidina, almidón de maíz gelatinizado o sacarosa como agente de relleno, sacarosa o una mezcla de polímeros de acrilato/metacrilato como aglutinante, talco y estearato de magnesio y no incluyen ningún desintegrante. No se incorpora ningún agente de relleno y desintegrante

extragranularmente antes de la formación de tabletas; como consecuencia no existe una fase extragranular de la tableta que se desintegraría más rápido que el granulado más fuertemente exprimido.

5                    Recientemente, se ha reportado que la furazidina también puede usarse en el tratamiento local de la vaginitis bacteriana. WO2018188992 describe la furazidina para uso vaginal en el tratamiento de una infección vaginal bacteriana, en particular infección causada por  
10 bacterias *Gardnerella vaginalis* y/o *Atopobium vaginae*. También se describen glóbulos a base de manteca de cacao y crema semisólida y se prueban para la actividad antibacteriana local. También se propone una forma de tableta ilustrativa preparada por compresión directa, que  
15 comprende 69 % o 44 % en peso de furazidina, y que comprende además lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

Los presentes inventores han encontrado que la tableta vaginal de la técnica anterior obtenida mediante  
20 compresión directa de la mezcla de furazidina con lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio como se describe en WO2018188992 no es adecuada para la administración vaginal. La tableta no permite el tiempo de residencia adecuado y la biodisponibilidad de  
25 furazidina en el sitio de administración.

Por lo tanto, la técnica anterior no proporciona una composición de tableta diseñada específicamente para usar en un método de tratamiento de vaginitis bacteriana por administración vaginal y cumplir con requisitos  
5 específicos para tal administración como se describe en la presente a continuación.

La administración vaginal en forma de una tableta vaginal aun es ventajosa en el tratamiento local de vaginitis bacteriana sobre formas semisólidas por  
10 varias razones. La tableta es más conveniente para su aplicación e inserción en la cavidad vaginal. La tableta también es ventajosa sobre los glóbulos intravaginales semisólidos, principalmente porque los glóbulos se ablandan y son propensos a fugas a la temperatura  
15 corporal, lo que lleva a un tiempo de residencia bajo, desorden e incomodidad. Otro tema a considerar en el desarrollo de formas de dosificación clínicas es que las formulaciones que implican usar un aplicador plástico podrían dar lugar a problemas con la eliminación de  
20 aplicadores.

Las tabletas ofrecen otras ventajas, tales como portabilidad, dosificación precisa, alta estabilidad, facilidad de almacenamiento, manejo y administración y factibilidad de producción a gran escala a un bajo costo  
25 en comparación con los sistemas semisólidos.

El objetivo de la invención era proporcionar furazidina en forma de una tableta vaginal que sea de fácil aplicación, sin el uso de ningún dispositivo tipo aplicador, a fin de aumentar la comodidad y el cumplimiento del paciente.

El objetivo de la invención también fue proporcionar furazidina en forma de una tableta vaginal que incluye bajo porcentaje de furazidina y a pesar de ello permite una distribución uniforme del principio activo. El objetivo de la invención también fue proporcionar furazidina en forma de una tableta vaginal que tiene un tiempo de residencia prolongado en el lugar de su aplicación, es decir, la cavidad vaginal, y por lo tanto aumento de la biodisponibilidad y reducción de la frecuencia de dosificación requerida. Esto es importante en el caso de la furazidina, sustancia que tiene muy baja solubilidad en agua, y más importante en el caso de la administración vaginal, cuando se dispone de una cantidad de agua muy baja en el sitio de administración para su desintegración y disolución.

Además, para permitir una fácil manipulación e inserción sin ningún aplicador, una tableta vaginal debe tener dimensiones bastante grandes. Como consecuencia, el porcentaje de furazidina en la tableta sería bastante bajo, mucho menor que en las tabletas diseñadas para administración oral. Esto conduce a los problemas con la

uniformidad de contenido requerida de las tabletas. El problema de la uniformidad en el caso de las tabletas producidas por compresión directa debe tratarse mediante el uso de una premezcla furazidina/dióxido de silicio con  
5 cantidades relativamente altas de dióxido de silicio.

Por lo tanto, existe una necesidad de una tableta vaginal de furazidina que permita una distribución uniforme, un alto tiempo de residencia y una rápida desintegración en el sitio de administración.  
10 También existe la necesidad de una tableta vaginal de furazidina de altas dimensiones y bajo contenido de furazidina sin pérdida de uniformidad de contenido, es decir, que asegura al mismo tiempo un contenido promedio adecuado y la uniformidad del contenido de furazidina en  
15 todo el lote de las tabletas durante la formación de tabletas. Además, existe la necesidad de una tableta que pueda prepararse en un proceso industrial suave, a partir de una masa de formación de tabletas procesable fácil.

## 20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica de furazidina para la administración vaginal en forma de una tableta que cumple  
25 los criterios antes mencionados, así como un proceso de preparación de tal composición.

De acuerdo con la invención, una composición farmacéutica de furazidina está en forma de una tableta mucoadhesiva vaginal, que comprende o consiste en:

- 5 a) un granulado que contiene furazidina, un aglutinante polimérico mucoadhesivo farmacéuticamente aceptable y excipientes intragranulares farmacéuticamente aceptables, dichos excipientes comprenden o consisten en uno o más agentes de relleno intragranulares y un desintegrante intragranular; y
- 10 b) excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables, dichos excipientes comprenden o consisten en uno o
- 15 más agentes de relleno extragranulares, un desintegrante extragranular y un lubricante, y en donde la tableta comprende de 1 a 15 % en peso de furazidina con respecto a la tableta.

De acuerdo con la invención también se

20 proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica de furazidina en forma de una tableta mucoadhesiva para administración vaginal, dicho proceso comprende o consiste en las siguientes etapas:

- a) granulación de una mezcla de furazidina y
- 25 excipientes intragranulares con una solución

acuosa de un aglutinante mucoadhesivo para preparar un granulado;

b) añadir excipientes extragranulares al granulado para preparar una mezcla, y

5 c) comprimir la mezcla en la tableta.

La tableta de la invención o preparada de acuerdo con el proceso de la invención es útil en el tratamiento de la vaginitis bacteriana por administración local, es decir, por administración en la cavidad vaginal.

De acuerdo con la invención también se proporciona una composición farmacéutica de furazidina en forma de una tableta mucoadhesiva, dicha tableta comprende o consiste en:

15 a) un granulado que contiene furazidina, un aglutinante mucoadhesivo polimérico farmacéuticamente aceptable y excipientes intragranulares farmacéuticamente aceptables, dichos excipientes comprenden o consisten en uno o más agentes de relleno intragranulares y un desintegrante intragranular; y

20 b) excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables, dichos excipientes comprenden o consisten en uno o

5

más agentes de relleno extragranulares, un desintegrante extragranular y un lubricante, y en donde la tableta comprende de 1 a 15 % en peso de furazidina con respecto al peso de la tableta,

para usar en un método de tratamiento de infecciones vaginales por administración intravaginal de dicha tableta.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

El término “tableta vaginal” se relaciona con la tableta que se destina a la administración a la cavidad vaginal, pero de cualquier otra manera se prepara a partir de los excipientes farmacéuticamente aceptables que se usan convencionalmente para la preparación de tabletas orales convencionales y usando técnicas convencionales de formación de tabletas conocidas como tales en el campo de la tecnología farmacéutica. Por lo tanto, tiene la ventaja de una elaboración fácil usando el proceso de formación de tabletas convencional.

La tableta vaginal comprende furazidina en una matriz que comprende un polímero mucoadhesivo (es decir, aglutinante polimérico) que es hidrofílico y, por lo tanto, humedecible/hinchable y capaz de formar un gel en un ambiente de agua.

El término “mucoadhesivo” se refiere al fenómeno de mucoadhesión, es decir, el estado en el que debido a la presencia de un polímero mucoadhesivo (es decir, aglutinante polimérico) se forma la unión, tal como una física, por un periodo de tiempo entre la mucosa vaginal y la tableta por medio de fuerzas interfaciales.

El resultado de la mucoadhesión es la adherencia de la tableta a la mucosa vaginal en el contacto íntimo debido al humedecimiento e hinchazón. Posteriormente, la

tableta se desintegra en la vagina y libera el fármaco de manera controlada mediante difusión a través de polímero mucoadhesivo hinchado y disolución progresiva de la matriz de gel.

5                Los términos “granulado”, “intragranular”, “extragranular”, “excipientes”, “aglutinante”, “agente de relleno”, “desintegrante”, “lubricante” tienen el significado convencional tal como el comúnmente usado en la tecnología de formas sólidas orales.

10              Por excipiente se entiende cualquier componente que no sea el ingrediente activo furazidina, es decir ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable que se usa comúnmente para preparar tabletas para administración oral.

15              Los excipientes intragranulares son la fracción de excipientes añadidos durante el proceso de granulación y que están presentes en el granulado obtenido.

                Los excipientes extragranulares son la fracción de excipientes añadidos como un polvo al granulado  
20 después del proceso de granulación para obtener una mezcla y antes del proceso de compresión o formación de tabletas de la mezcla.

                La tableta mucoadhesiva de la invención comprende del 1 al 15 % en peso de furazidina.

Preferentemente, la tableta de la invención comprende del 2 al 10 %, tal como del 2,5 al 10 % en peso de furazidina.

En una modalidad, la tableta de la invención  
5 comprende 2,5 % en peso de furazidina.

En otra modalidad, la tableta de la invención comprende 10 % en peso de furazidina.

La tableta de la invención puede comprender de 2,5 a 100 mg de furazidina por forma de dosificación unitaria, es decir tableta (dosis de furazidina). En  
10 modalidades específicas, la dosis de furazidina se selecciona del grupo que consiste en 5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg. Preferentemente, la tableta de la invención comprende 5 mg de furazidina por forma de dosificación  
15 unitaria.

En una modalidad, la tableta de la invención comprende 2,5 % en peso de furazidina y la dosis de furazidina es de 5 mg.

En otra modalidad, la tableta de la invención  
20 comprende 10 % en peso de furazidina y la dosis de furazidina se selecciona del grupo que consiste en 25 mg, 50 mg y 100 mg.

En una modalidad específica, la tableta de la invención comprende 10 % en peso de furazidina y la dosis  
25 de furazidina es de 25 mg.

En otra modalidad específica, la tableta de la invención comprende 10 % en peso de furazidina y la dosis de furazidina es de 50 mg.

En aun otra modalidad específica, la tableta de la invención comprende 10 % en peso de furazidina y la dosis de furazidina es de 100 mg.

La tableta de la invención comprende el granulado a), en donde la furazidina se incluye en una matriz que comprende aglutinante polimérico mucoadhesivo.

La cantidad del aglutinante mucoadhesivo polimérico en la tableta de la invención está en el rango de 2 a 7 %, especialmente 3 % en peso con respecto al peso de la tableta.

El aglutinante polimérico mucoadhesivo puede seleccionarse del grupo que consiste en povidona, hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), tales como HPMC-E15, hidroxipropilcelulosas (HPC), tales como Klucel MXF, polímero de ácido acrílico de alto peso molecular reticulado con divinilglicol (policarbofílico), tal como Noveon AA-1, carboxipolimetilenos y carbómeros, tales como Carbopol 974 NF, y alginatos, como Protanal PH 6160.

El aglutinante polimérico mucoadhesivo preferido es povidona, especialmente povidona K30.

La povidona, como comúnmente se reconoce en el campo de la tecnología farmacéutica, significa polivinilpirrolidona.

Los excipientes granulares y extragranulares comprenden uno o más agentes de relleno intragranulares y extragranulares, respectivamente.

La cantidad de uno o más agentes de relleno intragranulares está en el rango de 20 a 80 % en peso con respecto al peso de la tableta.

La cantidad de uno o más agentes de relleno extragranulares está en el rango de 20 a 40 % en peso con respecto al peso de la tableta.

La cantidad total (suma) de agentes de relleno intragranulares y extragranulares en toda la tableta está en el rango de 1 a 97,5 % en peso con respecto al peso de la tableta.

Los agentes de relleno intragranulares y extragranulares pueden ser solubles en agua o insolubles en agua.

La presencia de agentes de relleno solubles e insolubles en agua y su respectiva relación en peso puede permitir modificar las propiedades de liberación de la tableta.

Ventajosamente, los excipientes intragranulares comprenden una mezcla de agentes de relleno intragranulares solubles en agua e insolubles en agua.

También ventajosamente, los excipientes extragranulares comprenden una mezcla de agentes de

relleno extragranulares solubles en agua e insolubles en agua.

En una modalidad particular, los excipientes intragranulares comprenden una mezcla de agentes de relleno intragranulares solubles en agua e insolubles en agua y los excipientes extragranulares comprenden una mezcla de agentes de relleno extragranulares solubles en agua e insolubles en agua.

En particular, la relación en peso de agente de relleno soluble en agua a agente de relleno insoluble en agua en la tableta está en el rango de 3,4: 5,6 a 7,6: 11,9.

El agente de relleno intragranular y/o extragranular insoluble en agua puede seleccionarse del grupo que consiste en celulosa microcristalina, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio y fosfato dicálcico. El agente de relleno insoluble en agua preferido es celulosa microcristalina.

El agente de relleno intragranular y/o extragranular soluble en agua puede seleccionarse del grupo que consiste en lactosa, sorbitol, xilitol, manitol, amilosa, dextrosa e hidroxialquilcelulosas solubles. El agente de relleno soluble en agua preferido es lactosa, especialmente lactosa monohidrato.

Dicho uno o más agentes de relleno intragranulares y/o extragranulares especialmente

preferidos es una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa, especialmente lactosa monohidrato.

Ventajosamente, la relación en peso de lactosa monohidrato a celulosa microcristalina es de 2,8: 5,3.

5           En una modalidad preferida, los agentes de relleno de excipientes intragranulares y los agentes de relleno extragranulares son los mismos.

En consecuencia, dicho uno o más agentes de relleno intragranulares especialmente preferidos es una  
10 mezcla de celulosa microcristalina y lactosa, especialmente lactosa monohidrato, y dichos uno o más agentes de relleno extragranulares es una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa, especialmente lactosa monohidrato.

15           En una modalidad específica, dicho uno o más agentes de relleno intragranulares es una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa, especialmente lactosa monohidrato, dicho uno o más agentes de relleno extragranulares es una mezcla de celulosa microcristalina  
20 y lactosa, especialmente lactosa monohidrato, y el aglutinante polimérico mucoadhesivo es povidona, especialmente povidona K30.

Los excipientes intragranulares y extragranulares comprenden un desintegrante intragranular  
25 y extragranular, respectivamente.

El desintegrante intragranular y extragranular puede seleccionarse de desintegrantes usados convencionalmente en tabletas.

El desintegrante intragranular y extragranular  
5 puede seleccionarse en particular del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, almidón de maíz pregelatinizado, tal como almidón de maíz pregelatinizado 1500, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y crospovidona.

10 El desintegrante intragranular y extragranular preferido es crospovidona, es decir polivinilpirrolidona reticulada.

Preferentemente, el desintegrante intragranular y extragranular es el mismo y es crospovidona.

15 La cantidad total de desintegrante en la tableta está en el rango de 2,0 a 7,0 % en peso con respecto al peso de la tableta. La relación en peso del desintegrante en el granulado con respecto al desintegrante en los excipientes extragranulares es de 2:3.

20 Los excipientes extragranulares comprenden lubricante.

La cantidad del lubricante está en el rango de 0,5 a 2,0 % en peso con respecto al peso de la tableta.

El lubricante puede seleccionarse del grupo que  
25 consiste en estearato de calcio, ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico, polietilenglicoles (PEG),

aceite de ricino hidrogenado, aceites vegetales hidrogenados, estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio.

El lubricante preferido se selecciona del grupo  
5 que consiste en estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio. Especialmente preferido es el estearato de magnesio.

Preferentemente, la tableta de la invención tiene la forma que es conveniente para su inserción en la  
10 vagina sin usar ningún dispositivo, tal como un aplicador. Ventajosamente, la tableta tiene forma de almendra, forma ovalada, forma de bala o forma de cápsula. Se prefiere la tableta en forma de almendra con forma de punta en un extremo.

De acuerdo con las necesidades, si se desea el  
15 tratamiento de infecciones vaginales mixtas, la tableta puede incluir un agente antimicrobiano adicional útil en el tratamiento de infecciones vaginales seleccionado del grupo que consiste en agentes antibacterianos,  
20 antifúngicos y antiparasitarios.

La tableta de la invención puede estar provista de un revestimiento no funcional, tal como un revestimiento estético coloreado. Un revestimiento puede ser un revestimiento típico habitual, listo para su uso,  
25 tal como un revestimiento a base de alcohol polivinílico, como Opadry.

Es ventajosa la composición de la invención en la que el granulado se prepara mediante granulación húmeda, especialmente mediante granulación de alto cizallamiento.

5           Un experto en la técnica apreciará que la granulación húmeda es un proceso de granulación, en particular usando un granulador de alto cizallamiento, en donde se prepara una mezcla seca homogénea de furazidina con excipientes intragranulares, se añade a la mezcla un  
10   líquido de granulación, tal como una solución acuosa de un aglutinante, y la mezcla humedecida se granula con una mezcladora y picadora.

El objeto de la invención es también un proceso de preparación de una composición farmacéutica de  
15   furazidina en forma de una tableta mucoadhesiva para administración vaginal, que comprende o consiste en las siguientes etapas:

- a) granulación de una mezcla de furazidina y excipientes intragranulares farmacéuticamente aceptables con una  
20   solución acuosa de un aglutinante mucoadhesivo polimérico para preparar un granulado de furazidina;
- b) añadir excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables al granulado de  
25   furazidina para preparar una mezcla, y

c) comprimir la mezcla en la tableta.

Preferentemente, la granulaci3n se realiza en un granulador de alto cizallado.

La tableta tambi3n puede revestirse en un  
5 proceso de revestimiento convencional.

Las t3cnicas para usarse en el proceso de la invenci3n son como tales com3nmente conocidas por un experto en la t3cnica.

#### Ejemplo 1. Preparaci3n de las tabletas de la invenci3n

10

Se prepararon tabletas en forma de almendra de las dosis de furazidina de 5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg y peso total de la tableta 200 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg, respectivamente. La composici3n de las tabletas  
15 se presenta en la Tabla 1 a continuaci3n. Los porcentajes de la fase granulada y extragranular se dan en % en peso por tableta entera.

Tabla 1. Composici3n de las tabletas de la invenci3n para las dosis de furazidina de 25, 50, 100 y 5 mg

20

|                            |                   | 25 mg  |      | 50 mg  |      | 100 mg |      | 5 mg  |        |
|----------------------------|-------------------|--------|------|--------|------|--------|------|-------|--------|
| Componente                 | Funci3n           | mg     | % *  | mg     | % *  | mg     | % *  | mg    | % *    |
| Granulado                  |                   |        |      |        |      |        |      |       |        |
| Furazidina                 | Sustancia activa  | 25,00  | 10 % | 50,00  | 10 % | 100,00 | 10 % | 5,00  | 2,5 %  |
| Lactosa, monohidrato       | Agente de relleno | 100,00 | 40 % | 200,00 | 40 % | 400,00 | 40 % | 95,00 | 43,5 % |
| Celulosa microcristalina,  | Agente de relleno | 37,50  | 15 % | 75,00  | 15 % | 150,00 | 15 % | 30,00 | 19 %   |
| Crospovidona (Poliplasdon) | Desintegrante     | 5,00   | 2 %  | 10,00  | 2 %  | 20,00  | 2 %  | 4,00  | 2 %    |

|                               |                   |              |      |               |      |                                                           |      |              |        |
|-------------------------------|-------------------|--------------|------|---------------|------|-----------------------------------------------------------|------|--------------|--------|
| XL)                           |                   |              |      |               |      |                                                           |      |              |        |
| Povidona K30                  | Aglutinante       | 7,50         | 3 %  | 15,00         | 3 %  | 30,00                                                     | 3 %  | 6,00         | 3 %    |
| Fase extragranular            |                   |              |      |               |      |                                                           |      |              |        |
| Lactosa, monohidrato,         | Agente de relleno | 32,50        | 13 % | 65,00         | 13 % | 130,00                                                    | 13 % | 26,00        | 13 %   |
| Celulosa microcristalina,     | Agente de relleno | 32,50        | 13 % | 65,00         | 13 % | 130,00                                                    | 13 % | 26,00        | 13 %   |
| Crospovidona (Poliplasdon XL) | Desintegrante     | 7,50         | 3 %  | 15,00         | 3 %  | 30,00                                                     | 3 %  | 6,00         | 3 %    |
| Estearato de magnesio         | Lubricante        | 2,50         | 1 %  | 5,00          | 1 %  | 10,00                                                     | 1 %  | 2,00         | 1 %    |
| Por tableta entera            |                   |              |      |               |      |                                                           |      |              |        |
| Furazidina                    | Sustancia activa  | 25,00        | 10 % | 50,00         | 10 % | 100,00                                                    | 10 % | 5,00         | 2,5 %  |
| Lactosa, monohidrato          | Agente de relleno | 132,50       | 53 % | 265,00        | 53 % | 530,00                                                    | 53 % | 121,00       | 56,5 % |
| Celulosa microcristalina      | Agente de relleno | 70,00        | 28 % | 140,00        | 28 % | 280,00                                                    | 28 % | 56,00        | 22 %   |
| Crospovidona (Poliplasdon XL) | Desintegrante     | 12,50        | 5 %  | 25,00         | 5 %  | 50,00                                                     | 5 %  | 10,00        | 5 %    |
| Povidona K30                  | Aglutinante       | 7,50         | 3 %  | 15,00         | 3 %  | 30,00                                                     | 3 %  | 6,00         | 3 %    |
| Estearato de magnesio         | Lubricante        | 2,50         | 1 %  | 5,00          | 1 %  | 10,00                                                     | 1 %  | 2,00         | 1 %    |
| Masa total de la tableta      |                   | 250 mg       |      | 500 mg        |      | 1000 mg                                                   |      | 200 mg       |        |
| Dimensión de la tableta en mm |                   | 7,80 x 12,50 |      | 10,00 x 16,00 |      | 18,00 x 11,00<br>o<br>19,00 x 12,00<br>o<br>20,00 x 12,00 |      | 7,30 x 11,70 |        |

\* % en peso por tableta entera

Las tabletas se han preparado usando la técnica de granulación húmeda y un aparato granulador de alto  
5 cizallamiento.

Se preparó una solución acuosa de povidona K30 al 20 % en peso como un líquido de granulación. Se mezcló furazidina con la parte de lactosa para preparar una premezcla de furazidina. La premezcla de furazidina se

mezcló en un recipiente mezclador de un granulador de alto cizallamiento con celulosa microcristalina y crospovidona para preparar una mezcla en polvo. La mezcla en polvo se alimentó con el líquido de granulación y se  
5 granuló usando un impulsor de alta velocidad para obtener una masa húmeda. Lo húmedo se molió, se forzó a través del tamiz para producir gránulos húmedos, y se secó. El granulado seco se mezcló con componentes extragranulares para obtener una masa de formación de tabletas. Después,  
10 la masa de formación de tabletas se comprimió en tabletas. Las tabletas se revistieron posteriormente con un revestimiento a base de alcohol polivinílico Opadry amarillo.

#### Ejemplo 2. Tabletetas comparativas

15

Se prepararon tabletetas comparativas sin granulación que tienen la composición presentada en la Tabla 2 a continuación, que es la misma que la composición total de las tabletetas del Ejemplo 1 para la  
20 dosis de furazidina de 50 mg.

| Componente                    | % en peso/tableta |
|-------------------------------|-------------------|
| Furazidina (50 mg)            | 10 %              |
| Lactosa, monohidrato          | 53 %              |
| Celulosa microcristalina      | 28 %              |
| Crospovidona (Poliplasdon XL) | 5 %               |
| Povidona K30                  | 3 %               |
| Estearato de magnesio         | 1 %               |

Se preparó una premezcla de furazidina con estearato de magnesio y después se mezcló con el resto de los componentes para obtener una mezcla homogénea. La  
5 mezcla se comprimió usando la técnica de formación de tabletas directo, y las tabletas se revistieron con revestimiento a base de alcohol polivinílico amarillo para producir tabletas comparativas.

### Ejemplo 3. Medición de las propiedades de las tabletas

10

#### A. Mucoadhesión de las tabletas

La capacidad de las tabletas para adherirse a la mucosa vaginal en el momento de la administración se evaluó *in vitro* mediante medición del trabajo necesario  
15 para su desprendimiento de la mucosa (trabajo de adhesión) mediante el dispositivo analizador de textura TA.XTplus y el software Exponent Connect (ambos de Stable Micro Systems). Se usó el dispositivo de ensayo de mucoadhesión, sonda cilíndrica de acero inoxidable de  
20 36 mm de diámetro, celda de carga de 5 kg, y el modo “medir distancia en compresión” con el siguiente programa de la prueba:

Velocidad previa a la prueba: 0,5 mm/s

Velocidad de prueba: 0,1 mm/s

25 Velocidad posterior a la prueba: 0,1 mm/s

Modo objetivo: Fuerza

Fuerza aplicada: 0,2 N

Tiempo de contacto: 30 s

Tipo de disparador: Fuerza

Se usó un disco de mucina (solución de mucina al  
5 10 %) como modelo de mucosa de monocomponente *in vitro*.

El disco de mucina se preparó aplicando  
uniformemente una solución de mucina al 10 % sobre un  
filtro de celulosa y pegándolo a la parte inferior de la  
sonda con cinta adhesiva de doble cara.

10 Se usó un fluido vaginal simulado (VFS, por sus  
siglas en inglés), pH=4,5, para imitar el ambiente de la  
mucosa vaginal.

El VFS se preparó como se describe en “A Vaginal  
Fluid Simulant, Derek H. Owen\* y David F. Katz,  
15 Contraception 1999;59:91-95, excepto que el pH se ajustó  
a 4,5 en lugar de 4,2.

En consecuencia, la formulación para 1 L de  
solución dada como compuesto y peso (g), fue la  
siguiente: calcio, 0,120; potasio, 0,978; sodio, 1,38;  
20 cloruro, 2,13; albúmina, 0,018; ácido láctico, 2,00;  
ácido acético, 1,00; glicerol, 0,16; urea, 0,4; y  
glucosa, 5,0. Una “receta” específica para 1 L de este  
fluido simulado dado como compuesto y peso (g), es la  
siguiente: NaCl, 3,51; KOH, 1,40; Ca(OH)<sub>2</sub>, 0,222;  
25 albúmina sérica bovina, 0,018; ácido láctico, 2,00; ácido  
acético, 1,00; glicerol, 0,16; urea, 0,4; y glucosa, 5,0.

Una vez que se combinaron estos compuestos, la mezcla se ajustó a pH de 4,5 usando HCl.

El termostato del dispositivo de ensayo de mucoadhesión se ajustó a 37 °C. Las muestras se prepararon después fijando toda la tableta probada (n = 5 para cada prueba) al dispositivo de ensayo de mucoadhesión con cinta adhesiva de doble cara.

Se aplicaron 0,6 g del fluido vaginal simulado sobre la tableta fijada al dispositivo para ensayo de mucoadhesión. La sonda con el disco de mucina se movió hacia abajo a una velocidad previa a la prueba de 0,5 mm/s hasta que entró en contacto con la tableta, comprimida a la velocidad de prueba 0,1 mm/s para comenzar el proceso de unión, y se aplicó fuerza de compresión predeterminada 0,2 N de fuerza y se mantuvo durante el tiempo de permanencia de 30 s.

Después se separó la sonda de la tableta a la velocidad de 0,1 mm/s hasta el desprendimiento completo del disco de la tableta. Durante las pruebas se midió la fuerza y se registró como una función de desplazamiento. A partir de estas curvas de adhesión se determinan el trabajo de adhesión (el área absoluta bajo la curva) y la fuerza de desprendimiento (el máximo de la fuerza).

La mucoadhesión (como el trabajo de adhesión) de las tabletas de la invención (Ej. 1) preparada usando técnica de granulación húmeda y tabletas comparativas de

la misma composición preparadas por compresión directa sin granulación (Ej. 2) son 0,74 y 0,41, respectivamente, como se presenta en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Trabajo de adhesión

5

| Tableta                                      | Trabajo de adhesión [ $\mu$ J] |
|----------------------------------------------|--------------------------------|
| Ej. 1 (granulación húmeda, furazidina 50 mg) | 0,74                           |
| Ej. 2 (compresión directa, furazidina 50 mg) | 0,41                           |

Puede observarse que la mucoadhesión de las tabletas que contienen polímero mucoadhesivo preparadas mediante granulación húmeda es mucho mayor que para las  
10 tabletas de la misma composición preparadas mediante compresión directa. Con un alto nivel de unión y adherencia a la mucina, la glicoproteína que es el componente principal de las superficies mucosas, permite obtener un alto tiempo de residencia en el sitio de  
15 absorción del fármaco y por lo tanto, mejorar su biodisponibilidad. Esto es especialmente importante en vista de la muy baja solubilidad de furazidina en agua.

A efectos comparativos se midió el trabajo de adhesión al disco de mucina in vitro también para  
20 tabletas comerciales de furazidina para administración oral. Los productos probados y trabajos de adhesión se presentan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Mucoadhesión de tabletas comerciales para administración oral

| Producto                                         | uroFuragin                                                  | uroFuragin Max                                                                                     | Dafurag max                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis de furazidina [mg]                         | 50                                                          | 100                                                                                                | 100                                                                                          |
| Concentración de furazidina en la tableta, % p/p | 50 %                                                        | 33,3 %                                                                                             | 24,5 %                                                                                       |
| Masa de la tableta [mg]                          | 100                                                         | 300                                                                                                | 407,5                                                                                        |
| Excipientes                                      | Almidón de maíz, sacarosa, sílice coloidal, ácido esteárico | Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina silicificada, sílice coloidal, estearato de magnesio | Manitol, lactosa, sílice coloidal, carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio, talco |
| Trabajo de adhesión [μJ]                         | 0,30                                                        | 0,33                                                                                               | 0,18                                                                                         |

5                    Puede observarse que las tabletas comerciales diseñadas para administración oral no son adecuadas para la administración vaginal debido a la baja mucoadhesión.

#### B. Tiempo de desintegración

10                    El tiempo de desintegración de las tabletas se midió de acuerdo con la prueba de la Farmacopea Europea 11.0 para tabletas vaginales 2.9.2. (Prueba de desintegración para formas de dosificación rectal y oral), criterio de desintegración e)).

15                    Se determinó que el tiempo de desintegración de las tabletas de la invención (Ej. 1) resultó ser 3:30 [min:s].

Las tabletas de la invención tienen un buen tiempo de desintegración de la parte extragranular. Esto permite una fácil y rápida diseminación y distribución de la matriz granulada que contiene furazidina en toda la  
5 cavidad vaginal. Por lo tanto, la velocidad de liberación de furazidina de las tabletas de la invención no está limitada por la desintegración de la fase extragranular.