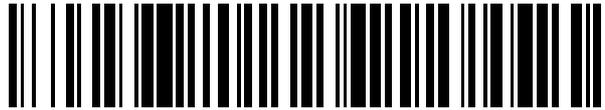


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 586**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/665** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 47/04** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2011 E 11827039 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2476420**

54 Título: **Compuesto farmacéutico con actividad antimicrobiana y de curación rápida, para administración externa y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

**20.09.2010 EA 201001506**

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

**17.03.2015**

73 Titular/es:

**LIMONOV, VIKTOR LVOVICH (100.0%)  
C/. Dr. Mitjavila, 12-14 Edif. Bronze 1r B  
AD500 Andorra la Vella, AD**

72 Inventor/es:

**G Aidul, Konstantin Valentinovich;  
Dushkin, Aleksandr Valerevich y  
Limonov, Viktor Lvovich**

74 Agente/Representante:

**MORGADÉS MANONELLES, Juan Antonio**

**ES 2 531 586 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto farmacéutico con actividad antimicrobiana y de curación rápida, para administración externa y procedimiento para su fabricación

La presente invención se refiere a preparados farmacéuticos antimicrobianos y tecnologías para la fabricación de los mismos. Se pueden utilizar en medicina y veterinaria para prevención y tratamiento de infecciones de heridas de la piel y de los tejidos blandos, para facilitar una curación acelerada durante el periodo postoperatorio; también se puede utilizar en la industria farmacéutica para la producción de medicamentos.

Como es sabido, el antibiótico con el nombre internacional sin propietario de fosfomicina posee una amplia acción antimicrobiana sobre muchos microorganismos gram-positivos y gram-negativos, pudiendo ser utilizado satisfactoriamente para el tratamiento de infecciones de la piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones, por inyección intravenosa de su forma parenteral, que es básicamente sal sódica de fosfomicina [1,2,3,4,5].

Se ha descubierto que la fosfomicina puede penetrar en los fagocitos (neutrófilos y macrófagos), puede estimular su actividad fagocitaria y tiene acción bactericida en microorganismos situados endocelularmente [6,7].

También se ha demostrado que la fosfomicina puede disminuir la fase terebrante de respuesta inflamatoria y que puede penetrar en biofilms generados por asociaciones microbianas de capas múltiples, haciéndolas vulnerables y permeables para otros antibióticos [8, 9,10].

Aparte de las características anteriormente mencionadas, la fosfomicina (en su forma parenteral) en caso de administración local, es capaz de estimular procesos de hemostasis y de angiogénesis, activar la quimiotaxis de monocitos y fibroblastos en áreas de inflamación, incrementando la cantidad de macrófagos que producen fibronectina de los tejidos; esta es la causa por la que hay buenas razones para haber patentado este antibiótico como medicamento vulnerable para administración externa en forma de polvo, loción, ungüento o cualquier otra forma [11]. Dicha patente es el documento de la técnica anterior más próximo para el compuesto farmacéutico propuesto y ha sido considerado como prototipo de la presente invención.

Una de las desventajas del prototipo es la ausencia de propiedades de adsorción y osmolares, que previenen la necesaria evacuación del contenido de la herida y la absorción de los productos de histólisis, así como los productos de degradación microbiana de los mismos, reduciendo de este modo el nivel de eficiencia terapéutica.

La invención mencionada soluciona el problema de creación de un compuesto farmacéutico antimicrobiano y vulnerable para aplicación externa en base a la utilización de la forma parenteral de la fosfomicina y dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado ( $\text{BHSiO}_2$ ) que posee una eficiencia terapéutica mejorada en el caso de tratamiento de enfermedades infecciosas inflamatorias.

El problema se soluciona sugiriendo la utilización de un compuesto farmacéutico antimicrobiano y vulnerable para aplicación externa, que contiene fosfomicina antibiótica como agente terapéutico; adoptando el compuesto forma de polvo y conteniendo dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado con una proporción en peso de fosfomicina: dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado de (25-75% en peso): (75-25% en peso).

El problema puede ser solucionado también dando a conocer un procedimiento para la fabricación de un compuesto farmacéutico antimicrobiano y vulnerable para aplicación externa, comprendiendo la mezcla de fosfomicina y otros componentes de acuerdo con el cual se mezcla fosfomicina en forma de polvo con el dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado, en una relación de peso fosfomicina: dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado de (25-75% en peso): (75-25% en peso) y la mezcla recibida es sometida a tratamiento mecánico o por acciones de impacto y abrasivas.

La eficiencia terapéutica del compuesto farmacéutico propuesto mejorará si la mezcla recibida es sometida a tratamiento mecánico de impacto y acciones abrasivas para obtener, como mínimo, 4% del dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado con dimensiones  $\leq 5$  micras.

Para preparar el compuesto farmacéutico mencionado, se utilizó fosfomicina (forma parenteral) producida por la empresa española "Ercros". Como medicamento de  $\text{BHSiO}_2$  se utilizó "Polysorb" (grupo farmacológico: solución entero-absorbente: sustancia activa: dióxido de sílice coloidal), producido por la empresa rusa CJSC "Polysorb", conteniendo nanopartículas de dióxido de silicio de forma redonda (dimensiones 5-20 nm) combinado en agregados (micropartículas con forma irregular) con dimensiones  $\leq 90$  micras (número de registro nº 001140/01-100908).

La selección de la formación del compuesto se basó en la absorción convertible de moléculas de fosfomicina por micropartículas de  $\text{BHSiO}_2$ , junto con la disminución de las dimensiones de las partículas de  $\text{BHSiO}_2$  durante la activación mecánica de su mezcla con fosfomicina por un proceso de impacto intenso y mecánico abrasivo.

El BHSiO<sub>2</sub> ha sido escogido porque es diferente de otras sustancias debido a la falta de toxicidad y, poseyendo propiedades absorbentes, osmolares y de absorción de humedad, siendo utilizado en medicina para el tratamiento de heridas infectadas, y siendo incluido también en la formación de composiciones vulnerarias bien conocidas que no contienen antibióticos, fosfomicina, y que son preparadas por un procedimiento distinto del utilizado para la preparación del compuesto reivindicado [12, 13,14,15].

Además, el BHSiO<sub>2</sub> ha sido escogido porque las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> difieren en su biocompatibilidad, biodistribución, biodegradación farmacológicamente ventajosa y sus bajas características de toxicidad (con independencia del nivel de porosidad de la estructura). Por lo tanto, pueden servir como portadores de antibiótico para suministro endocelular de antibióticos en macrófagos, que se concentran en las zonas de inflamación, es decir, puede incrementar considerablemente la concentración de antibióticos en los tejidos infectados, así como estimular la actividad antimicrobiana de las células del sistema inmune, lo que conduciría a una significativa mejora de la eficiencia terapéutica de los preparados antimicrobianos en el tratamiento de infecciones de la piel y de los tejidos blandos y de enfermedades inflamatorias [16, 17].

El proceso reivindicado para la producción del compuesto farmacéutico antes mencionado por activación mecánica de la mezcla en polvo de fosfomicina y BHSiO<sub>2</sub> con acción intensiva de impacto y abrasiva permite aumentar el porcentaje de partículas de BHSiO<sub>2</sub> finamente dispersadas (con un tamaño menor de 5 micras) sobre a las que se adsorben las moléculas de fosfomicina y que son principalmente fagocitadas por macrófagos [18].

Por esta razón, la mezcla de los materiales antes mencionados en relación de peso fosfomicina: BHSiO<sub>2</sub> de (25-75% en peso): (75-25% en peso) se expone a procesos de impactos intensivos y de activación mecánica abrasiva para incrementar el porcentaje en peso de la fracción finamente dispersada, llegando hasta 40%.

El compuesto en polvo recibido que contiene BHSiO<sub>2</sub> finamente dispersado con moléculas de fosfomicina absorbida de forma convertible sobre su superficie se puede utilizar para aplicación externa como compuesto en polvo o como suspensión 1-10% en agua.

Para conseguir el compuesto, se utilizó un procedimiento mecano-químico consistente en el tratamiento de la mezcla de componentes sólidos por impactos mecánicos intensos-presión y cortadura, llevados a cabo principalmente en diferentes tipos de molinos que llevan a cabo acciones de impacto y abrasivas sobre las sustancias. La mezcla de la sustancia fosfomicina sólida y dióxido de silicio nanoestructurado finamente dispersado tomados en una proporción de (25-75% en peso): (75-25% en peso) en peso se expone a activación mecánica en molinos de bolas. El procedimiento utilizado para la producción de mezclas ayuda significativamente a evitar degradación química del antibiótico y a conseguir una homogeneidad completa de los componentes en polvo en comparación con la producción de la mezcla por simple mezcla de los componentes o evaporación de las soluciones del mismo. Como resultado, se asegura una elevada actividad farmacológica del compuesto farmacéutico.

Como criterio cuantitativo del impacto mecánico mínimo necesario, es adecuado utilizar el procedimiento de granulometría para la suspensión de los compuestos obtenidos. Es necesario que el porcentaje en peso de las partículas con un tamaño menor de 5 micras sea, como mínimo 25%. El tratamiento mecánico de las mezclas de polvos se lleva a cabo en molinos rotatorios, de vibración y planetarios. Como cuerpos de molido, se utilizan bolas, núcleos y otros.

Las pruebas farmacológicas del compuesto obtenido con animales de laboratorio (cobayas y conejos) han demostrado que la composición reivindicada preparada por el procedimiento reivindicado tiene una eficiencia antimicrobiana y vulneraria superior en comparación con la fosfomicina inicial.

Por lo tanto, la utilización del compuesto farmacéutico reivindicado y el procedimiento para su fabricación aseguran las siguientes ventajas:

- 1) Incremento clínicamente significativo de la efectividad y calidad de la terapia antimicrobiana de infecciones de la piel y tejidos blandos, así como reducción del periodo de cicatrización para heridas quirúrgicas;
- 2) Seguridad ecológica, eliminación de desperdicios y precio reducido de la tecnología para la producción farmacéutica.

La invención reivindicada es mostrada por ejemplos que se indican a continuación.

#### **Ejemplo nº 1.** Producción del compuesto en polvo: fosfomicina/BHSiO<sub>2</sub>.

Las mezclas de fosfomicina y BHSiO<sub>2</sub> en proporciones en peso de 3:1, 1:1 y 1:3 y siendo procesadas en un molino rotativo orbicular durante 2 y 4 horas. Los datos de la formación granulométrica de las suspensiones en agua (se utilizó un granulómetro láser Micro-Sizer 201) así como análisis por HPLC de los antibióticos contenidos en las mismas (en % de la sustancia inicial) se indican en la tabla nº1.

Tal como se puede apreciar por la tabla nº1, las condiciones escogidas para la producción del compuesto reivindicado permiten el incremento del porcentaje de la fracción de BHSiO<sub>2</sub> finamente dispersada (tamaño de partículas menor de 5 micras) hasta un cierto valor (no menor de 40% con respecto al peso total) y evitando al mismo tiempo la degradación química del antibiótico.

5

La proporción de absorción de fosfomicina por las partículas de BHSiO<sub>2</sub> era de 20-25%.

**Tabla nº 1.**

<b>Composición granulométrica de suspensiones en agua, proporción de absorción de fosfomicina y contenido en diferentes variantes del compuesto</b>			
Composición del compuesto	Dimensiones y contenido % de partículas de BHSiO <sub>2</sub> *		Contenido de fosfomicina (%)
	% < 2 micras	% < 5 micras	
BHSiO <sub>2</sub> inicial	0,37	5,5	-
Fosfomicina: BHSiO <sub>2</sub> (3:1), m/a 2 horas	8,3	40,2	98
Fosfomicina: BHSiO <sub>2</sub> (1:1), m/a 2 horas	12,4	45,6	99
Fosfomicina: BHSiO <sub>2</sub> (1:3), m/a 4 horas	14,1	44,7	97

\*- Dióxido de silicio nanoestructurado en dispersión fina

10 **Ejemplo nº 2.** Determinación de la eficiencia terapéutica de la fosfomicina y compuestos farmacéuticos.

Se han llevado a cabo investigaciones mecanizadas de fosfomicina durante 2 horas y con un compuesto de una mezcla de antibiótico/BHSiO<sub>2</sub> en una proporción de peso 1:1, es decir, 50% en peso):(50% en peso).

15 Los experimentos han sido llevados a cabo utilizando conejos adulto "Chinchilla" (machos, peso 3-3,5 kg) y cobayas criadas al azar (machos, peso 0,8-0,9 kg) de acuerdo con las "Normas para utilización de animales de prueba" (Ministerio de Salud de la URSS suplemento de orden #755 desde 12.08.1977).

Modelos Experimentales

20

### 1. Incisión

25 Se realizaron varias incisiones con un escalpelo estéril sobre el lado izquierdo y el lado derecho del área de acoplamiento depilada (se utilizó una solución de novocaína a 1,5% para anestesia local); incisión de 2 cm de longitud y 0,8 cm de profundidad (capa muscular involucrada) para cobayas e incisión de 2 cm de longitud y 1 cm de profundidad (capa muscular involucrada) para conejos.

30 Cada día durante un periodo de 8 días (empezando con el primer día) se bañaron las heridas del grupo de animales de control con una solución fisiológica estéril, se cubrieron con una tela estéril fijada con un parche. Las heridas del grupo de animales de prueba fueron bañadas con una solución fisiológica estéril, secadas a continuación y luego espolvoreadas con una capa uniforme de polvo estéril de fosfomicina (capa 2-3 mm) o una capa del mismo compuesto farmacéutico (para cobayas), las heridas de los conejos de prueba fueron irrigadas con una solución estéril de fosfomicina al 2,5% o una suspensión de compuesto farmacéutico estéril al 5%, después de lo cual fueron secados y cubiertos con una tela estéril fijada con un parche.

35 La dinámica del proceso regenerativo fue controlada durante 9 días. La longitud del área de herida abierta fue medida y se llevó a cabo una evaluación visual de los bordes de la herida y paredes de la misma, presencia y carácter de los exudados, presencia de necrosis. Se pueden ver los resultados de prueba en la tabla nº 2 y nº 3.

### 40 2. Quemadura térmica infectada

45 Se ha realizado una quemadura del recubrimiento cutáneo mediante un aplicador metálico caliente a la llama de un quemador sobre el lado izquierdo y el lado derecho de la zona de acoplamiento depilada (se utilizó una solución de novocaína a 1,5% como anestesia local) acoplándolo a la piel y manteniéndolo durante 40 segundos. En el centro de la zona ambustial, se insertó de forma intercutánea una suspensión diaria de 0,8 ml de Staphylococcus aureus (ATCC nº 25923 F-49) en una cantidad de 10<sup>10</sup> CFU/ml.

50 Cada día durante un periodo de 13 días (empezando con el primer día) se bañaron las quemaduras de los animales del grupo de control con una solución fisiológica estéril, se secaron y se cubrieron con una tela estéril fijada con un parche. Las quemaduras de los animales de prueba fueron irrigadas con una solución estéril a 2,5% de fosfomicina o una suspensión estéril al 5% del compuesto farmacéutico, después de lo cual se secaron y se cubrieron con una tela estéril fijada con un parche.

Se controló la dinámica del estado de las quemaduras durante 14 días, y se midieron la superficie herida de la quemadura y el área de necrosis en el centro de la herida de la quemadura. Se pueden apreciar los resultados en la tabla nº 4.

5 El proceso de los datos estadísticos fue llevado a cabo con el software Statistica 6,0. Los datos experimentales son presentados como media (Me), cuartil Bajo y Alto (LQ-HQ), la significancia de la diferencia ha sido calculada por medio de la prueba t-Student para los valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados**

10 1. En el caso de experimentos con incisión después de 48 horas se han observado los siguientes resultados en cobayas: bordes de la herida regulares, fondo claro, bandas visibles y capa muscular de músculos oblicuos laterales, en el centro de la herida se observó una pequeña cantidad de exudado sanioso, no observando contaminación microbiana. Del día 2 al día 9 se ha observado una reducción del área abierta de la herida. Este parámetro refleja el proceso de regeneración. Los compuestos farmacéuticos de fosfomicina:  $BHSiO_2$  (en la relación de peso 1:1) aumentan significativamente la regeneración de las incisiones en comparación con el grupo de control, teniendo en cuenta el hecho de que desde el día 6 la eficiencia terapéutica del compuesto era significativamente mayor que de la fosfomicina.

20 **Tabla nº 2.**

<b>Efecto de la fosfomicina y el compuesto farmacéutico (formas de polvo) sobre el proceso de regeneración de incisiones para cobayas en el caso de aplicación externa</b>				
Grupos de prueba (n-animales q-ty)		Longitud de la incisión (cm) Me (LQ-HQ)*		
		Día 2	Día 6	Día 9
1	Control (n=8)	1,3 (1,1-1,8)	1,1 (0,9-1,3)	0,6 (0,4-0,7)
2	Fosfomicina (n=10)	0,9 (0,7-1,3)	0,5 (0,3-0,6) $P_{1-2} < 0,02$	0,3 (0,2-0,4) $P_{1-2} < 0,05$
3	Fosfomicina: $BHSiO_2$ (1:1), m/a durante 2 horas (n=10)	0,6 (0,5-0,7) $P_{1-3} < 0,01$	0,3 (0,2-0,4) $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,05$	0,15 (0,1-0,2) $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,02$

\*-media, cuartiles bajo y alto

25 En caso de experimentos de incisión después de 48 horas, los conejos presentaban resultados que se mencionan más adelante: bordes de la herida regulares, fondo claro, bandas visibles y capa muscular de músculos oblicuos y laterales, en el centro de la herida se presentaba una pequeña cantidad de exudado sanioso, no se observó contaminación microbiana. En los días siguientes, las heridas (para todos los grupos de prueba) no presentaron diferencias entre sí de acuerdo con los parámetros mencionados. Desde el día 2 al día 9 no se observó reducción del área abierta de la herida. Este parámetro refleja el proceso de regeneración.

30 De los datos mostrados en la tabla nº 3, se puede observar que la solución de fosfomicina al 2,5% y la suspensión en agua de fosfomicina:  $BHSiO_2$  (en una proporción de peso 1:1) formando una solución farmacéutica al 5% aumentan significativamente el proceso de regeneración de incisiones en comparación con el grupo de control, teniendo en cuenta el hecho de que el día 6 la eficiencia terapéutica del compuesto fue significativamente más elevada que la de la fosfomicina.

Tabla nº 3

Efecto de la fosfomicina y el compuesto farmacéutico (solución a 2,5% y suspensión a 5%, respectivamente) sobre el proceso de regeneración de incisiones para conejos en el caso de aplicación externa				
Grupos de prueba (n-animales q-ty)		Longitud de la incisión (cm) Me (LQ-HQ)*		
		Día 2	Día 6	Día 9
1	Control (n=8)	0,6 (0,5-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,35 (0,3-0,4)
2	Fosfomicina (n=8)	0,5 (0,4-0,6)	0,4 (0,3-0,5)	0,25 (0,2-0,3) P <sub>1-2</sub> <0,05
3	Fosfomicina: BHSiO <sub>2</sub> (1:1), m/a durante 2 horas (n=8)	0,45 (0,4-0,5)	0,25 (0,2-0,3) P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,05	0,1 (0,05-0,15) P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,01

\*-media, cuartiles bajo y alto

5 3. En el caso de una herida por quemadura térmica infectada, 24 horas después de haber empezado el experimento, las cobayas presentaron una considerable induración del recubrimiento cutáneo en el área de la quemadura térmica, ha existido edema, se ha observado una roncha abierta y seca, así como secreción saniosa. Los bordes de la herida por quemadura están claramente limitados con respecto a la piel circundante no afectada. Empezando del día 3 del experimento se ha observado una zona de necrosis en el centro de la quemadura. Empezando con el día de experimento nº 4, se ha observado una disminución del área quemada y del crecimiento de la zona de necrosis (con su disminución adicional). Estos parámetros indican la acción antimicrobiana y vulneraria.

10 De los datos mostrados en la tabla nº 4 se puede apreciar que la solución de fosfomicina a 2,5% y la suspensión en agua a 5% del compuesto farmacéutico fosfomicina: BHSiO<sub>2</sub> (en la proporción de peso 1:1) mejora sensiblemente el proceso de regeneración de la quemadura térmica infectada por S. aureus comparando con el grupo de control, teniendo en consideración el hecho de que el día 6 la eficiencia terapéutica del compuesto era significativamente más elevada que en el caso que la utilización de la fosfomicina.

Tabla nº 4

Efecto de la fosfomicina y el compuesto farmacéutico (solución a 2,5% y suspensión a 5%, respectivamente) sobre el proceso de regeneración de quemadura térmica infectada con S. aureus para cobayas en el caso de aplicación externa					
Grupos de prueba (n-animales q-ty)		Área de la quemadura térmica/área necrosis (cm <sup>2</sup> )			
		Día 2	Día 6	Día 9	Día 14
1	Control (n=8)	1,2/0,0	1,1/0,5	1,1/0,5	1,0/0,4
2	Fosfomicina (n=10)	1,2/0,0	0,8/0,3 P <sub>1-2</sub> <0,05/P <sub>1-2</sub> <0,05	0,7/0,25 P <sub>1-2</sub> <0,05/P <sub>1-2</sub> <0,02	0,4/0,2 P <sub>1-2</sub> <0,01/P <sub>1-2</sub> <0,01
3	Fosfomicina: BHSiO <sub>2</sub> (1:1), m/a durante 2 horas (n=10)	1,2/0,0	0,5/0,15 P <sub>1-3</sub> <0,01/P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,05/P <sub>2-3</sub> <0,01	0,4/0,1 P <sub>1-3</sub> <0,01/P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,05/P <sub>2-3</sub> <0,01	0,15/0,05 P <sub>1-3</sub> <0,01/P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,01/P <sub>2-3</sub> <0,01

20 Por lo tanto, en base a los resultados de prueba conseguidos (utilizando modelos de quemaduras térmicas por incisión e infección por S. aureus) se puede llegar a la conclusión de que el compuesto farmacéutico sugerido de acción antimicrobiana y vulneraria para aplicación externa (fosfomicina/BHSiO<sub>2</sub>) tiene un efecto terapéutico considerablemente incrementado en el caso de tejidos blandos y tratamiento de infecciones de la piel en comparación con la fosfomicina inicial (prototipo de la invención mencionada).

Literatura utilizada

30 1. Frossard M., Joukhadar C., Erovic B.M. y otros. Distribución y actividad antimicrobiana de la fosfomicina en el fluido intersticial de tejidos humanos blandos // Antimicrob. Agents Chemother. -2000. - Vol. 44. -P. 2728-2732.  
 2. LegalF.J, Maier A., Dittrich P. y otros. Penetración de fosfomicina en lesiones inflamatorias en pacientes con celulitis o síndrome de pie diabético // Antimicrob. Agents Chemother.- 2003.- Vol.47.- P.371-374.  
 3. Sauermann R., Karch R., Langenberger H. y otros. Penetración de antibiótico en abscesos: niveles de fosfomicina medidos en el pus y perfiles simulados concentración-tiempo. // Antimicrob. Agents Chemother.- 2005.- Vol. 49.- P. 4448-4454.  
 35 4. Schintler M.V., Traummuller F., Metzler J. y otros. Elevadas concentraciones de fosfomicina en hueso y tejidos blandos periféricos en pacientes diabéticos presentando infección bacteriana del pie // J. Antimicrob. Chemother.- 2009.- Vo1.64.- P.574-578.

5. Fernandez-Valencia J.E., Saban T, Canedo T., Olay T. Fosfomicina en osteomielitis // *Chemotherapy*. -1976.- Vol.22.- P.121-134.
6. T raub W.H. Interacciones de medicamentos antimicrobianos y actividad bactericida combinada fagocítica/suero de sangre humana desfibrinada contra *Serratia marcescens*. III Antibióticos de beta-lactama y fosfomicina // *Chemotherapy*. -1983. - Vol.29.- P.48-57.
- 5 7. Perez-Fernandez P., Herrera I., Martinez P. y otros. Incremento de la susceptibilidad de *Stafilococcus aureus* a la fagocitosis después de tratamiento con fosfomicina en comparación con otros agentes antimicrobianos//*Chemotherapy*.- 1995.- Vol.41.- P.45-49.
8. Matsumoto T., Tateda K., Miyazaki S. y otros. La fosfomicina altera la producción de citoquinas inflamatorias inducidas por lipopolisacáridos en ratones // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1999. - Vo1.43. - P. 697-698.
- 10 9. Cai Y., Fan Y., Wang R. y otros. Efectos sinérgicos de aminoglicósidos y fosfomicina sobre *Pseudomonas aeruginosa* in vitro e infecciones de bio-capa en un modelo de rata // *J. Antimicrob. Chemother.*- 2009.- Vol.54.- P. 563-566.
10. Zeltlinger M., Marsik C., Steiner I. y otros. Efectos de inmunomodularidad de fosfomicina en un modelo de endotoxina en sangre humana //*J. Antimicrob. Chemother.*- 2006.- Vol.59.- P. 219-223.
- 15 11. Patente europea EP0470431.
12. Química clínica y utilización clínica del dióxido de sílice // Ed. by A.A. Chuiko,- Kiev: «Naukova dumka, 2003. - 416 p.
13. Patente nº 32088 UA (Ucrania).
- 20 14. Patente nº 33629 UA (Ucrania).
15. Chuiko A., Pentyuk A., Shtat'ko E., Chuiko N. Aspectos médicos de la aplicación de sílice amorfo altamente disperso// *Química de superficie en la ciencia biomédica y ambiental*. Editado por J.P.Biitz and V. Gun'ko.II. *Mathematics, Physics and Chemistry*.- 2006. - Vol.228. - P.191-204.
16. Seleem M.N., Munusamy P., Ranjan A y otros. Nanopartículas híbridas de sílice- antibiótico para direccionar a patógenos intracelulares // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2009.- Vo1.53.- P.4270-4274.
- 25 17. Waters K. M., Masiello L.M., Zangar R.C. y otros. Respuestas de macrófagos a nanopartículas de sílice se conservan considerablemente con respecto a los tamaños de partículas // *Toxicological Sciences*.- 2009.- Vol.107. -P. 553-569.
- 30 18. Hamilton R.F., Thakur S.A., Mayfair J.K., Holian A. MARCO intermedia la absorción de sílice y la toxicidad en macrófagos alveolares de ratones C57BL/6 // *J. Biological Chemistry*. - 2006. - Vol.281.- P. 34218-34226.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Compuesto farmacéutico antimicrobiano y vulnerable para aplicaciones externas que contiene el antibiótico fosfomicina como agente terapéutico, caracterizado porque se prepara en forma de polvo y contiene dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado en una proporción en peso fosfomicina: dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado de (25-75% en peso) : (75-25% peso).
- 10 2. Compuesto, según la reivindicación 1, caracterizado porque el porcentaje de partículas de dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado que tienen, como mínimo, un tamaño  $\leq 5$  micras, es por lo menos de 40%.
- 15 3. Procedimiento para la fabricación del compuesto farmacéutico antimicrobiano y vulnerable para administración externa que comprende la mezcla de fosfomicina con otros componentes, caracterizado porque la fosfomicina en forma de polvo es mezclada con dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado, en forma de polvo, en una proporción de peso fosfomicina:dióxido de sílice nanoestructurado finamente dispersado de (25-75% en peso) : (75-25% peso) y la mezcla obtenida es sometida a tratamiento mecánico por acciones de impacto y abrasivas.
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque la mezcla es sometida a tratamiento mecánico por acciones de impacto y abrasivas, de manera que el porcentaje de partículas de dióxido de silicio nanoestructurado finamente dispersadas con tamaño  $\leq 5$  micras es por lo menos de 40%.