(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 727 714**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01)	***A61K 31/546***	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)	***A61P 31/04***	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		
A61K 47/18	(2007.01)		
A61K 47/22	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2014** **PCT/US2014/035454**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014** **WO14176501**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014** **E 14788546 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** **EP 2988751**

(54) Título: **Composiciones de cefepima orales y uso de las mismas**

(30) Prioridad:

25.04.2013 US 201361815932 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2019

(73) Titular/es:

SEACHAID PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
801 Capitola Drive, Suite 5
Durham, NC 27713, US

(72) Inventor/es:

RADHAKRISHNAN, BALASINGAM y
VAIDYA, ANURADHA

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 727 714 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

Composiciones de cefepima orales y uso de las mismas

Antecedentes de la invención

[0001] Esta invención se refiere al campo del tratamiento de infecciones bacterianas.

[0002] Para ser farmacéuticamente eficaz, un fármaco administrado por vía oral debe ser absorbido en el torrente sanguíneo a través de las células epiteliales que recubren el tracto gastrointestinal. Muchos fármacos candidatos no pueden ser administrados por vía oral debido a las malas características de absorción. Por lo tanto, el desarrollo de reactivos adecuados para su uso medicinal que mejoran la biodisponibilidad oral cuando se coadministra con productos farmacéuticos es un enfoque principal en el desarrollo de fármacos y de la química medicinal.

[0003] Una serie de potentes antibióticos y profármacos de antibióticos tiene inadecuada biodisponibilidad oral por sí sola. Por esta razón, este tipo de antibióticos se administran por vía intravenosa tradicionalmente para el tratamiento de infecciones graves. Sin embargo, la administración intravenosa es un procedimiento invasivo que es potencialmente perjudicial para el sujeto (efectos secundarios incluyen flebitis IV-line y sepsis), inconveniente y costoso. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar formulaciones que mejoran la biodisponibilidad oral de antibióticos a fin de aumentar el número de antibióticos orales disponibles a los sujetos.

[0004] Chapman et al, "Cefepime", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY MEDICINE, vol. 2, no. 1, 2003, páginas 75-107, describe el uso de cefepima en el tratamiento de la neumonía por administración vía intravenosa, intramuscular y oral,.

Sumario de la invención

[0005] El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización descrita a continuación, no comprendida dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe a efectos de referencia.

[0006] Hemos descubierto formulaciones de dosificación oral para aumentar la biodisponibilidad oral de cefepima. las formulaciones incluyen una acil carnitina (por ejemplo, la carnitina palmitoil), opcionalmente en combinación con un alcohol, un tensioactivo de polisorbato, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, los sacáridos de alquilo, los sacáridos de éster, un compuesto TPGS, o un azúcar.

[0007] La invención presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación oral que comprende cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aditivo que comprende una acil carnitina o una sal del mismo, en el que dicho aditivo está presente en una cantidad suficiente para aumentar la biodisponibilidad oral de dicha cefepima, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicha forma de dosificación oral comprende una relación (p/p) de cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a acil carnitina de 1:0,5 a 1:6 (por ejemplo, 1:0,5 a 1:1, 1:0,5 a 1:2, 1:0,75 a 1:4, 1:1 a 1:3, 1 :1 a 1:6, 1:2 a 1:5, o 1:2.5 a 1:6). El aditivo puede incluir además un alcohol, un tensioactivo de polisorbato, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, los sacáridos de alquilo, los sacáridos de éster, un compuesto TPGS, o un azúcar.

[0008] En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria incluye de 1% a 60% (por ejemplo, 1% a 10%, 5% a 15%, 10% a 30%, o 20% a 60%) (p/p) de un alcohol seleccionado de entre propilenglicol, etanol, o glicerol. En ciertas realizaciones la forma de unidad de dosificación incluye de 1% a 10% (por ejemplo, 1% a 3%, 2% a 5%, 3% a 7%, o 5% a 10%) (p/p) de un ácido carboxílico seleccionado de entre ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido málico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido salicílico, y sales de los mismos. En realizaciones particulares, la forma de dosificación unitaria incluye de 0,5% a 10% (por ejemplo, 0,5% a 2%, 2% a 5%, 3%
a 7%, o 5% a 10%) (p/p) de un tensioactivo de polisorbato. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria incluye de 0,2% a 12% (por ejemplo, 0,2% a 2%, 1% a 4%, 3% a 7%, o 6% a 12%) (p/p) de compuesto TPGS. En ciertas realizaciones la unidad de dosificación incluye de 2% a 30% (por ejemplo, 2% a 10%, 5% a 15%, 10% a 20%, o 15% a 30%) (p/p) de polietilenglicol. En realizaciones particulares, la forma de dosificación unitaria incluye de 5% a 30% (por ejemplo, 5% a 12%, 8% a 15%, 10% a 20%, o 15% a 30%) (p/p) de sacárido de alquilo o sacárido éster. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria incluye de 5% a 30% (por ejemplo, 5% a 12%, 8% a 15%, 10% a 20%, o 15% a 30%) (p/p) de sacárido de alquilo o sacárido éster.
En realizaciones particulares, la forma de dosificación unitaria incluye de 5% a 60% (por ejemplo, 5% a 20%, 10% a 35%, 20% a 40%, o 35% a 60%) (p/p) de glicérido poliglicolizado. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria incluye de 5% a 25% (por ejemplo, 5% a 12%, 8% a 15%, 10% a 20%, o 15% a 25%) (p/p) de azúcar seleccionado de monosacáridos, disacáridos, y alcoholes de azúcar.

[0009] En cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la acil carnitina se puede seleccionar de

carnitina oleoil, carnitina palmitoil, carnitina decanoilo, dodecanoilo carnitina, carnitina, miristoil, carnitina estearoil, y sales de los mismos.

[0010] La forma de dosificación unitaria se puede formular como una cápsula de gel lleno de líquido o como una bolsita para la reconstitución. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede incluir un sólido o semisólido. En realizaciones particulares, la forma de dosificación unitaria es un polvo
(Por ejemplo, como una bolsita para la reconstitución).

[0011] La forma de dosificación unitaria puede incluir del 5% al 50% (por ejemplo, 5% a 20%, 10% a 35%, 20% a 40%, o 35% a 50%) (p/p) acil carnitina o una sal del mismo.

[0012] En realizaciones particulares, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica líquida que incluye de 1,5% a 15% (por ejemplo, 1,5%, 3% a 5%, 4% a 8%, 5% a 12%, o de 8% a 15%) (p/p) de cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0013] En todavía otras realizaciones, la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida o semisólida que incluye de 10% a 33% (por ejemplo, 10% a 15%, 12% a 22%, 20% a 28%, o 25% a 33%) (p/p) de cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La forma de dosificación sólida o semisólida puede incluir una matriz hidrófila seleccionada de maltosa, manitol, sacarosa, celulosa cristalina, almidón de maíz, y metilcelulosa. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida puede ser una tableta que incluye un disgregante y una matriz hidrófila seleccionada de maltosa, manitol, sacarosa, celulosa cristalina,
almidón de maíz, y metilcelulosa.

[0014] En cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación unitaria puede incluir de 0,1% a 60% (por ejemplo, 0,1% a 15%, 2% a 10%, 8% a 60%, o 25% a 45%) (p/p) de agua. La forma de dosificación unitaria se puede formular como una suspensión para la reconstitución, o como una cápsula de gel lleno de líquido.

[0015] Las formulaciones pueden incluir una mezcla de dos o más de un alcohol, un tensioactivo de polisorbato, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, los sacáridos de alquilo, los sacáridos de éster, un compuesto TPGS, o una
azúcar en combinación con la acil carnitina para mejorar la biodisponibilidad oral de la cefepima. Por ejemplo, la formulación
puede incluir una mezcla de un compuesto TPGS, un glicérido poliglicolizado, y una acil carnitina.

[0016] Las formulaciones incluyen una acil carnitina (por ejemplo, la carnitina palmitoil), opcionalmente en combinación con un alcohol, un tensioactivo de polisorbato, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, los sacáridos de alquilo, éster de sacáridos, un compuesto TPGS, o un azúcar.

[0017] En ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención, la cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el aditivo son adsorbidos sobre una matriz sólida (por ejemplo, un silicato poroso incluyendo silicatos de metal alcalino, silicatos de metales alcalinotérreos, o silicatos de aluminio, o incluyendo silicato de aluminio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio o silicato de calcio), o cualquier otra matriz sólida descrita aquí. En realizaciones particulares, el silicato poroso es neusilina. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende además de 0,2% a 5% (p/p) de sal de cloruro (por ejemplo, una sal de cloruro inorgánico, tal como cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio o cloruro de calcio; o una sal de cloruro orgánico, tales como sales de clorhidrato de amina).

[0018] En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas reconstituibles de la invención (por ejemplo, mezclas secas y concentrados líquidos) tienen una vida útil de al menos 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, o 6 meses, como se determina por la cantidad de tiempo que tarda el 3% de la cefepima en la formulación para degradarse durante el almacenamiento a temperatura ambiente en la oscuridad. En otras realizaciones, la cantidad de cefepima en las composiciones farmacéuticas reconstituibles de la invención (por ejemplo, mezclas secas y concentrados líquidos) se reduce en menos del 3%, 2% o 1% cuando se almacena a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 semanas. 1 mes, 2 meses, 3 meses o 6 meses. Por ejemplo, la cantidad de cefepima en la composición farmacéutica reconstituible se puede reducir en menos de 2% o 1% cuando se almacena a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 meses. En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas estables reconstituibles incluyen de 50% (p/p) a 75% (p/p) de acil carnitina y de 15% (p/p) a 25% (p/p) de cefepima, o una sal de los mismos. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas estables reconstituibles incluyen de 10% (p/p) a 20% (p/p) de ácido carboxílico o una sal del mismo, como ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido málico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido salicílico, o sales de los mismos.

[0019] Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser un polvo (por ejemplo, en un sobre para reconstitución).

[0020] En una realización particular de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación unitaria no contiene glicérido poliglicolizado. En otra realización particular de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación unitaria no contiene monoéster o diéster de ácido graso de un poliéter (por ejemplo, polietilenglicol o polipropilenglicol esterificado con uno o dos ácidos grasos). En otra realización particular más de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación unitaria no contiene sacáridos de alquilo. En una realización particular de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación unitaria no contiene sacáridos éster. Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria contiene menos del 5%, 4%, 3%, 2% o 1% (p/p) de glicéridos poliglicolizados, monoésteres de ácidos grasos o diésteres de un poliéter, alquil sacáridos y/o sacáridos éster.

[0021] La invención también presenta la composición farmacéutica anterior para uso en un método de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar oralmente a dicho sujeto la composición farmacéutica, en la que dicha composición se administra en una cantidad eficaz para tratar dicha infección.

[0022] En algunas realizaciones, la infección bacteriana es neumonía, infección del tracto respiratorio superior e inferior, infección de la piel y estructura de la piel no complicada, infección de la piel y estructura de la piel complicada, infección de tejidos blandos, hueso y la infección conjunta, infecciones del pie diabético, infección pulmonar adquirida en el hospital, otitis media bacteriana aguda, neumonía bacteriana, infección complicada, infección no complicada, pielonefritis, infección intraabdominal no complicada, infección intraabdominal complicada, acceso profundo, sepsis bacteriana, infección del sistema nervioso central, bacteriemia, infección de la herida, peritonitis, meningitis, infecciones después de una quemadura, infección del tracto urinario no complicada y complicada, infección del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, endocarditis, neutropenia febril e infección intravascular. En realizaciones preferidas, la infección es neumonía, neutropenia febril, infección no complicada o complicada del tracto urinario, infección no complicada de la piel y estructura de la piel, o infección intraabdominal complicada.

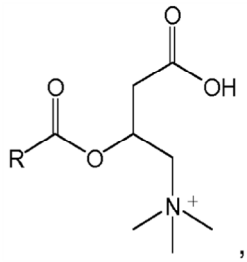
[0023] En realizaciones particulares, la infección bacteriana es una enfermedad venérea. Por ejemplo, la infección bacteriana puede ser cancroide, clamidia, gonorrea, granuloma inguinal o sífilis.

[0024] En otras realizaciones, la infección bacteriana es causada por *Streptococcus* spp (incluyendo *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* spp (incluyendo *Klebsiella pneumoniae), Enterobacter* spp, *Escherichia coli, Proteus* spp (incluyendo *Proteus mirabilis)*, *Staphylococcus* spp (incluyendo *Staphylococcus aureus), Acinetobacter* spp, *Bacteroides* spp (incluyendo *Bacteroides fragilis), Citrobacter* spp, *Providencia* spp, *Serratia marcescens, Haemophilus influenzae, Morganella morganii, Hafnia alvei, Moraxella catarrhalis, Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrea, Klebsiella granulomatis, Treponema pallidum,* estreptococos del grupo viridans o Mycobacterium spp.

[0025] En una realización de la composición farmacéutica de la invención para uso en un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, el sujeto recibe antibióticos por vía intravenosa (por ejemplo, una cefalosporina intravenosa, o un tratamiento carbapenem intravenosa) antes de la administración oral de la composición farmacéutica de la invención. Por lo tanto, los métodos y composiciones de la invención se pueden usar para complementar los regímenes de dosificación de antibióticos intravenosos, permitiendo que el sujeto pase a un régimen de dosificación oral como un tratamiento ambulatorio.

[0026] Se describe también son kits, que incluyen: a) cualquier composición de la invención; e b) instrucciones para administrar la composición a un sujeto diagnosticado con una infección bacteriana.

[0027] Por "acil carnitina" se entiende un resto químico con la fórmula:



,

y sales de los mismos, en donde R es un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada parcialmente saturada que tiene entre 8 y 26 átomos de carbono. Las acil carnitinas se derivan de la carnitina (forma D o L, o una mezcla de las mismas) y un ácido graso. La acil carnitina puede ser un éster de un ácido graso que tiene 16 átomos de carbono y 0, 1 o 2 enlaces dobles (C16: 0; C16: 1 y C16: 2), aquellos con 18 átomos de carbono y 1, 2 o 3 enlaces

dobles (C18: 1; C18: 2; y C18: 3), aquellos con 20 átomos de carbono y 1, 2 o 4 enlaces dobles (C20: 1; C20: 2; y C20: 4), o aquellos con 22 átomos de carbono y 4, 5 o 6 dobles enlaces (C22: 4; C22: 5 y C22: 6). Las acil carnitinas incluyen, sin limitación, 4, 7, 10, 13, 16, 19 docosahexanoil carnitina, oleoil carnitina, palmitoil carnitina, decanoil carnitina, dodecanoil carnitina, miristoil carnitina y estearoil carnitina. En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención incluye palmitoil carnitina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0028] Como se usa en el presente documento, el término "administración" o "administrar" se refiere a la administración oral de un medicamento a un sujeto.

[0029] Por "aditivo" se entiende aquellos componentes de una composición farmacéutica que contiene cefepima, o una sal farmacacéuticamente aceptable de la misma, en una forma de dosificación oral que aumenta la biodisponibilidad oral del fármaco cuando se administra por vía oral simultáneamente con el fármaco. Los aditivos de la invención incluyen una acil carnitina y, opcionalmente, un alcohol, un agente tensioactivo polisorbato, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, alquil sacáridos, éster sacáridos, un compuesto TPGS, o un azúcar.

[0030] Por "cantidad suficiente" se entiende la cantidad de un aditivo requerido para aumentar la biodisponibilidad oral de un medicamento.

[0031] Por "infección bacteriana" se entiende la invasión de un huésped por bacterias patógenas. Por ejemplo, la infección puede incluir el crecimiento excesivo de bacterias que normalmente están presentes en o sobre el cuerpo de un ser humano o el crecimiento de bacterias que normalmente no están presentes en o sobre un ser humano. Más generalmente, una infección bacteriana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una(s) población(s) bacteriana(s) esté dañando a un cuerpo huésped. Por lo tanto, un ser humano está "sufriendo" de una infección bacteriana cuando una cantidad excesiva de una población bacteriana está presente en o sobre el cuerpo de la persona, o cuando la presencia de una(s) población(s) bacteriana(s) está dañando las células u otro tejido de la persona.

[0032] Tal como se utiliza aquí, el término "partícula de fármaco" se refiere a micropartículas o nanopartículas que contienen cefepima, o una sal de la misma. Las partículas de fármaco pueden incluirse en las formas de dosificación unitaria de la invención. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula que contiene nanopartículas que contienen cefepima, o una sal de la misma.

[0033] Por cantidad "efectiva" se entiende la cantidad de fármaco requerida para tratar o prevenir una infección o una enfermedad asociada con una infección. La cantidad efectiva de fármaco utilizada para practicar la invención para el tratamiento terapéutico o profiláctico de afecciones causadas por una infección microbiana o contribuidas a ella varía dependiendo de la forma de administración, la edad, el peso corporal y la salud general del sujeto. En última instancia, el médico tratante decidirá la cantidad apropiada y el régimen de dosificación. Dicha cantidad se conoce como una cantidad "efectiva".

[0034] Como se usa en el presente documento, los términos "tamaño de partícula eficaz" y "tamaño de partícula" se usan de forma intercambiable y se refieren a una mezcla de partículas con una distribución en la que el 50% de las partículas están por debajo y el 50% de las partículas están por encima de una medición definida. El "tamaño de partícula diana" se refiere al diámetro mediano ponderado en volumen medido por un método de dispersión de luz/láser o equivalente, donde el 50% de las partículas, en volumen, tiene un diámetro menor, mientras que el 50% en volumen tiene un diámetro mayor. El tamaño de partícula diana puede medirse mediante técnicas de medición de tamaño de partícula convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Dichas técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de flujo en el campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de la luz (por ejemplo, con un Microtrac UPA 150), difracción láser y centrifugación del disco.

[0035] Por "cápsula dura" se entiende una cápsula que incluye una membrana que forma un recipiente de dos partes, en forma de cápsula, capaz de transportar una carga útil sólida, semisólida o líquida del fármaco, aditivo(s) y, opcionalmente, excipientes.

[0036] Por "forma de dosificación líquida" se entiende una solución o suspensión a partir de la cual se mide una dosis (es decir, una cucharadita, una cucharada o una cantidad de centímetros cúbicos) para la administración oral a un sujeto.

[0037] Por "micrógránulo" se entiende una partícula sólida heterogénea que tiene un diámetro entre 50 y 1.000 micrones.

[0038] Como se usa en el presente documento, "biodisponibilidad oral" se refiere a la fracción del fármaco absorbido después de la administración oral a un sujeto medido por la concentración en circulación de la sangre en comparación con la concentración en circulación en la sangre observada para la biodisponibilidad del 100% observada con el fármaco administrado por vía intravenosa o intraarterial.

[0039] Por "glicérido poliglicolizado" se entiende un monoéster de glicérido de polietilenglicol, un diéster de polietilenglicol de glicérido, un triéster de glicérido de polietilenglicol, o una mezcla de los mismos que contiene una cantidad variable de polietilenglicol libre, tal como un producto de transesterificación glicol-aceite de polietileno. El glicérido poliglicolizado puede incluir restos de polietilenglicol monodispersos (es decir, de peso molecular único) o polidispersos de un tamaño o intervalo de tamaño predeterminado (por ejemplo, PEG2 a PEG 40). Los glicéridos de polietilenglicol incluyen, por ejemplo: PEG gliceril caprato, PEG gliceril caprilato, PEG-20 gliceril laurato (Tagat® L, Goldschmidt), PEG-30 gliceril laurato (Tagat® L2, Goldschmidt), PEG-15 gliceril laurato (Glycerox L) serie, Croda), laurato de glicerilo PEG-40 (serie Glycerox L, Croda), estearato de glicerilo PEG-20 (Capmul® EMG, ABITEC) y Aldo® MS-20 KFG, Lonza), gliceril oleato PEG-20 (Tagat®) O, Goldschmidt) y oleato de glicerilo PEG-30 (Tagat® O_2, Goldschmidt). Los glicéridos de Caprylocapryl PEG incluyen, por ejemplo, glicérido de PEG-8 de caprílico/cáprico (Labrasol®, Gattefosse), glicérido de PEG-4 caprílico/cáprico (Labrafac® Hydro, Gattefosse), y glicerida de PEG-6 de caprílico/cáprico (SOFTIGEN®) 767, Huls). Los glicéridos oleoil PEG incluyen, por ejemplo, glicérido oleoil PEG-6, (Labrafil M1944 CS, Gattefosee). Los glicéridos de lauroil PEG incluyen, por ejemplo, glicérido de lauroil PEG-32 (Gelucire® ELUCIRE 44/14, Gattefosse). Los glicéridos de estearoil PEG incluyen, por ejemplo, glicérido de estearoil PEG-32 (Gelucire 50/13, Gelucire 53/10, Gattefosse). Los aceites de ricino PEG incluyen el aceite de ricino PEG-3 (Nikkol CO-3, Nikko), el aceite de ricino PEG-5, 9 y 16 (serie ACCONON CA, ABITEC), el aceite de ricino PEG-20, (Emalex C-20, Emulsión de Nihon), aceite de ricino PEG-23 (Emulgante EL23), aceite de ricino PEG-30 (Incrocas 30, Croda), aceite de ricino PEG-35 (Incrocas-35, Croda), aceite de ricino PEG-38 (Emulgante EL 65, Condea), aceite de ricino PEG-40 (Emalex C-40, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-50 (Emalex C-50, Nihon Emulsion), castor PEG-56 (Eumulgin® PRT 56, Pulcra SA), aceite de ricino PEG-60 (Nikkol CO-60TX, Nikko), aceite de ricino PEG-100, aceite de ricino PEG-200 (Eumulgin® PRT 200, Pulcra SA), aceite de ricino hidrogenado PEG-5 (Nikkol HCO-5, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-7 (Cremophor WO7, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG-10 (Nikkol HCO-10, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-20 (Nikkol HCO-20, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-25 (Simulsol® 1292, Seppic), aceite de ricino hidrogenado PEG-30 (Nikkol HCO-30, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH 40, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG-45 (Cerex ELS 450, Auschem Spa), aceite de ricino hidrogenado PEG-50 (Emalex HC-50, Emulsión de Nihon), aceite de ricino hidrogenado PEG-60 (Nikkol HCO-60, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-80 (Nikkol HCO-80, Nikko), y aceite de ricino hidrogenado PEG-100 (Nikkol HCO-100, Nikko). Los productos de transesterificación de polietilenglicol y aceite adicionales incluyen, por ejemplo, glicérido de estearoil PEG (Gelucire® 50/13, Gattefosse). Los glicéridos poliglicolizados útiles en las formulaciones de la invención pueden incluir monoésteres, diésteres y/o triésteres de ácido acético, propiónico, butírico, valérico, hexanoico, heptanoico, caprílico, nonanoico, cáprico, laurico, mirístico, palmítico, heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, α-linolénico, estearidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, linoleico, γ-linolénico, dihomo-γ-linolénico, araquidónico, oleico, elaídico, eicosenoico, erúcico, o nervónico, o mezclas de los mismos. El resto poliglicol en un glicérido poliglicolizado puede ser polidisperso; es decir, pueden tener una variedad de pesos moleculares.

[0040] Por "compuesto TPGS" se entiende un compuesto o mezcla de compuestos que contienen uno o más restos de vitamina E (por ejemplo, un tocoferol, tocomonoenol, tocodienol, o tocotrienol) unido(s) a (por ejemplo, un éster, amida o enlace tioéster) a uno o más restos de polietilenglicol (PEG) a través de un enlazador (por ejemplo, un ácido dicarboxílico o tricarboxílico). El resto de vitamina E puede ser cualquier forma de origen natural o sintético de la vitamina E, incluyendo α-, β-, γ-, y δ- isoformas y todas estereoisómeros de tocoferol, tocomonoenol, tocodienol, y tocotrienol. Los enlazadores incluyen, por ejemplo, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ácido succínico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido suberico o ácido azelaico, ácido citracónico, ácido metilcitracónico, ácido itacónico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido glutacónico, ácidos fumáricos y ácidos ftálicos). Los diésteres de tocoferol polietilenglicol ejemplares son: TPGS, tocoferol sebacato polietilenglicol, tocoferol dodecanodioato polietilenglicol, tocoferol suberato polietilenglicol, tocoferol azelaato polietilenglicol, tocoferol citraconato polietilenglicol, tocoferol metilcitraconato polietilenglicol, tocoferol itaconato polietilenglicol, tocoferol maleato polietilenglicol, tocoferol glutarato polietilenglicol, tocoferol glutaconato polietilenglicol, y ftalato de tocoferol polietilenglicol. Cada uno de los restos de PEG del compuesto TPGS puede ser cualquier polietilenglicol o cualquier derivado de PEG, y puede tener un peso molecular de 200-6000 kDa (por ejemplo, 400-4000 kDa, 500-2000 kDa, 750-1500 kDa, 800- 1200 kDa, 900-1100 kDa, o aproximadamente 1.000 kDa). Los restos de PEG pueden ser polidispersos; es decir, pueden tener una variedad de pesos moleculares. Los derivados de PEG incluyen, por ejemplo, PEG metilado, propilenglicol, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH_2, PEG-CO_2H, PEG-OMe y otros éteres, PEG ramificados y copolímeros PEG (por ejemplo, PEG-b-PPG-b-PEG-1100, PEG-PPG-PEG-1900, PPG-PEG-MBE-1700, y PPG-PEG-PPG-2000). Cualquier fuente conocida de compuesto de TPGS se puede usar en la presente invención. Un ejemplo de compuesto TPGS es tocoferil PEG-1.000 succinato (TPGS-1.000), que tiene un resto PEG que tiene un peso molecular de 1.000 kDa. Se encuentra disponible un TPGS-1.000 de grado alimenticio, por ejemplo, con el nombre comercial Eastman Vitamin E TPGS® (Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee). Este TPGS es una forma soluble en agua de vitamina E de fuente natural, que se prepara mediante la esterificación del succinato de ácido D-α-tocoferilo cristalino con polietilenglicol 1.000 (PEG 1.000) y contiene entre 260 y 300 mg/g de tocoferol total. Otro compuesto de TPGS ejemplar es la Vitamina E Natural Soluble en Agua (ZMC-USA, The Woodlands, Texas). Los métodos de preparación de TPGS se describen en las patentes de EE.UU. N°s 2.680.749 y 3.102.078 y en las publicaciones de EE.UU. N°s 2007/0184117 y 2007/0141203. Los compuestos de TPGS también incluyen análogos de TPGS que difieren en la composición química de TPGS por la sustitución, adición o eliminación de uno o más átomos, unidades de metileno $(CH_2)_n$ o grupos funcionales. Los análogos de TPGS también incluyen derivados de cromanol (por ejemplo, succinato de 6-cromanol PEG-1.000 y succinato de 6-

cromanol PEG-400), derivados de esteroides (por ejemplo, succinato de colesterilo PEG-1.000, ácido cólico PEG-1.000, ácido dihidro-cólico PEG-1.000, ácido litocólico PEG-1.000, ácido ursodesoxicólico PEG-1.000, ácido quenodesoxicólico PEG-1.000) y otros (por ejemplo, indometacina PEG-1.000, ácido cromone-2-carboxílico PEG-1.000, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1100-OMe, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1500, ácido cromona-2-carboxílico PEG-2000, naproxeno PEG-1.000, probenecid PEG-1.000, 7-carboximetoxi-4-metil-cumarina PEG-1.000, ácido 5-(4-clorofenil)-2-furoico PEG-1.000, proboferido tocoferil PEG-1.000 succinato, ácido litocólico PEG-1.000 y cromona-3-carboxílico PEG-1.000, ácido 7-hidroxi-cumarina-4-acético PEG-1.000).

[0041] Tal como se utiliza aquí, el término "sal" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal no tóxica de adición de ácido, sal de metal, o un complejo metálico, que se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, suberico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluensulfónico o trifluoroacético y ácidos inorgánicos, tales como como ácido clorhídrico, ácido hidrométrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio, entre otros.

[0042] Por "cápsula blanda" se entiende una cápsula moldeada en un solo recipiente que lleva una carga útil líquida del fármaco, aditivo(s) y, opcionalmente, excipientes.

[0043] Por "sujeto" se entiende un animal, por ejemplo, un humano.

[0044] Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a administrar una composición farmacéutica para fines profilácticos y/o terapéuticos. "Prevenir la enfermedad" se refiere al tratamiento profiláctico de un sujeto que aún no está enfermo, pero que es susceptible o, de lo contrario, está en riesgo de contraer una enfermedad en particular. "Tratamiento de la enfermedad" o uso para "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración del tratamiento a un sujeto que ya padece una enfermedad para mejorar o estabilizar su estado. Por lo tanto, en las reivindicaciones y realizaciones, tratar es la administración a un sujeto con fines terapéuticos o profilácticos.

[0045] El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, tales como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula dura, cápsula blanda, o bolsita, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de droga.

[0046] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada, los dibujos, y las reivindicaciones que siguen.

Breve descripción de los dibujos

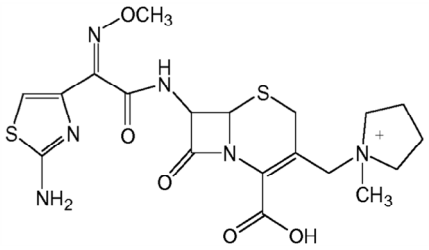
[0047]

La Figura 1 es un gráfico que muestra una curva PK observada para la formulación 4 administrada por vía oral, junto con la curva para la cefepima administrada por vía intravenosa (10 mg/kg). El área bajo la curva para las dos mediciones se usó para determinar la biodisponibilidad oral de la cefepima formulada como se describe para la formulación 4 en la Tabla 1 (ver Ejemplo 1). La Figura 2 es un gráfico que muestra una curva PK observada para la formulación 1 administrada por vía oral, junto con la curva para cefepima formulada en solución salina. El área bajo la curva para las dos mediciones se usó para determinar la biodisponibilidad oral de la cefepima formulada como se describe para la formulación 1 en la Tabla 1 (ver Ejemplo 1).

Descripción detallada

[0048] El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización descrita a continuación no dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con fines de referencia.

[0049] La invención caracteriza composiciones farmacéuticas y su uso en métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, las composiciones que incluyen cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aditivo que incluye una acil carnitina, opcionalmente en combinación con un alcohol, un polisorbato tensioactivo, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, sacáridos de alquilo, sacáridos de éster, un compuesto de TPGS o un azúcar. El aditivo está presente en una cantidad suficiente para aumentar la biodisponibilidad oral de la cefepima. La relación (p/p) de cefepima, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a acil carnitina es de 1:0,5 a 1:6. Cefepima es un antibiótico β-lactámico con actividad de amplio espectro contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.



cefepima

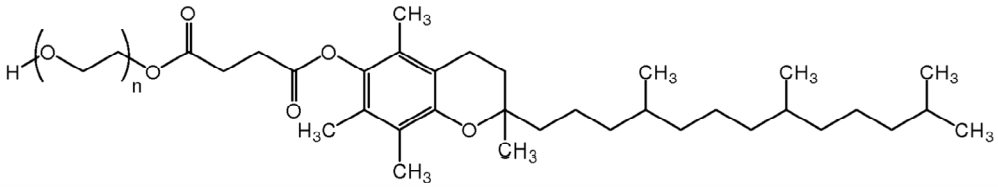
[0050] Las formulaciones de la invención se pueden usar para mejorar la biodisponibilidad oral de cefepima.

Formulación

[0051] La presente invención dispone de formulaciones que tienen aditivos que incluyen una acil carnitina. Estos aditivos aumentan la biodisponibilidad oral de la cefepima y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones incluyen una acil carnitina, opcionalmente en combinación con un alcohol, un agente tensioactivo de polisorbato, un ácido carboxílico o una sal del mismo, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, sacáridos de alquilo, sacáridos de éster, un compuesto de TPGS o un azúcar. La relación (p/p) de cefepima, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a acil carnitina es de 1:0,5 a 1:6.

Compuestos TPGS

[0052] El succinato de tocoferil polietilenglicol (succinato de tocoferil PEG-1.000) y los compuestos relacionados con TPGS se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención. El succinato de tocoferil PEG-1.000 tiene la siguiente estructura:



donde n es un número entero.

[0053] Compuestos TPGS relacionadas incluyen aditivos formados utilizando diferentes enlazadores de diácido, diferentes colas de polietilenglicol, longitud y diferentes isoformas (por ejemplo, α-, β-, γ-, o δ-) de tocoferol, tocomonoenol, tocodienol, y tocotrienol. Estos incluyen α-tocoferol, α-tocomonoenol, α-tocodienol, α-tocotrienol, β-tocoferol, β-tocomonoenol, β-tocodienol, β-tocotrienol, γ-tocoferol, γ-tocomonoenol, γ-tocodienol, γ-tocotrienol, δ-tocoferol, δ-tocomonoenol, δ-tocodienol, δ-tocotrienol, y cualquier estereoisómero del mismo. Los compuestos de vitamina E adecuados de la presente invención también incluyen desmetil-tocoferol, desmetil-tocomonoenol, desmetil-tocodienol, desmetil-tocotrienol y cualquier estereoisómero de los mismos. Además, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene uno o más átomos quirales en los que no se especifica la estereoquímica, se entenderá que cada estereoisómero del compuesto se describe invidencialmente como si la estructura de cada estereoisómero se dibujara explícitamente. En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto de vitamina E puede ser un d-estereoisómero de origen natural de la vitamina E.

[0054] Los restos de vitamina E de la presente invención pueden ser de origen natural o sintético. Ciertas realizaciones de la invención incluyen un compuesto de vitamina E natural, tal como un extracto de una fuente de alimento. Por ejemplo, α-tocoferol, α-tocotrienol, β-tocoferol, β-tocotrienol, γ-tocoferol, γ-tocotrienol, δ-tocoferol, y δ-tocotrienol están disponibles de forma natural a partir de cereales fortificados, vegetales verdes, nueces, semillas y aceites vegetales. Los métodos de extracción de vitamina E de fuentes naturales se han descrito, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos 6.743.450; 6.838.104; 7.161.055; y 7.544.822.

[0055] El compuesto TGPS puede incluir restos sintéticos de vitamina E. Un método ejemplar para hacer α-tocoferol es la reacción de trimetilhidroquinona (TMHQ) con iso-fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-1-en-3-ol) en una reacción de condensación con un catalizador. Será evidente para un experto en la técnica que otras isoformas de tocoferol, tocomonoenol, tocodienol y tocotrienol y sus derivados también pueden prepararse usando una estrategia similar a partir de los precursores apropiados. Por ejemplo, los compuestos de partida pueden ser TMHQ y 3,7,11,15-

tetrametilhexadec-2-en-1-ol. Wehrli et al., J. Org. describe un método adicional para elaborar vitamina E con isofitol en condiciones relativamente suaves. Chem. 36: 2910 (1971). Los métodos para sintetizar cadenas laterales insaturadas de vitamina E se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 4.168.271. Métodos adicionales para sintetizar cadenas laterales de vitamina E han sido revisados por Stalla-Bourdillon, Ind. Chim. Belga 35, 13 (1970). Métodos adicionales para sintetizar tocoferoles se describen en las patentes de EE.UU. Nºs 5.523.420 y 6.005.122. Métodos adicionales para sintetizar tocotrienoles se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 7.038.067.

[0056] Los compuestos TGPs pueden incluir diferentes enlazadores, por ejemplo, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ácido succínico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido subérico, o ácido azelaico, ácido citracónico, ácido metilcitracónico, ácido itacónico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido glutacónico, ácidos fumáricos y ácidos ftálicos). Los diésteres de tocoferol polietilenglicol son: TPGS, tocoferol sebacato polietilenglicol, tocoferol dodecanodioato polietilenglicol, tocoferol suberato polietilenglicol, tocoferol azelaato polietilenglicol, tocoferol citraconato polietilenglicol, tocoferol metilcitraconato polietilenglicol, tocoferol itaconato polietilenglicol, tocoferol maleato polietilenglicol, tocoferol glutarato polietilenglicol, tocoferol glutaconato polietilenglicol, y tocoferol ftalato polietilenglicol.

[0057] El resto de PEG del compuesto TPGS puede ser cualquier polietilenglicol o un derivado del mismo, y puede tener un peso molecular de 200-6000 kDa (por ejemplo, 400-4000 kDa, 500-2000 kDa, 750-1500 kDa, 800-1200 kDa, 900-1100 kDa, o aproximadamente 1.000 kDa). Los derivados de PEG incluyen, por ejemplo, PEG metilado, polipropilenglicol (PPG), PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH_2, PEG-CO_2H, PEG-OMe y otros éteres, PEG ramificados, y copolímeros de PEG (por ejemplo, PEG-b-PPG-b-PEG-1100, PEG-PPG-PEG-1900, PPG-PEG-MBE-1700, y PPG-PEG-PPG-2000).

[0058] Cualquier fuente conocida de compuesto TPGS se puede utilizar en la presente invención. TPGS tiene típicamente un valor de HLB de entre 16 o aproximadamente 16 y 18 o aproximadamente 18. Un compuesto de TPGS ejemplar es tocoferil PEG-1.000 succinato (también denominado aquí "TPGS 1.000"), que tiene un resto PEG que tiene un peso molecular de 1.000 kDa. Hay una categoría alimenticia TPGS 1.000 disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Eastman Vitamin E TPGS® (Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee). Este TPGS es una forma soluble en agua de vitamina E de fuente natural, que se prepara mediante la esterificación del succinato de ácido D-α-tocoferilo cristalino con polietilenglicol 1.000 (PEG 1.000) y contiene entre 260 y 300 mg/g de tocoferol total. Otro compuesto de TPGS ejemplar es la Vitamina E Natural Soluble en Agua (ZMC-USA, The Woodlands, Texas). Los métodos de preparación de TPGS se describen en las patentes de EE.UU. Nºs 2.680.749 y 3.102.078 y en las publicaciones de EE.UU. Nºs 2007/0184117 y 2007/0141203.

[0059] Los análogos TPGS también incluyen derivados de cromanol (por ejemplo, 6-cromanol PEG-1.000 succinato y 6-cromanol PEG-400 succinato), derivados de esteroides (por ejemplo, colesteril PEG-1.000 succinato, ácido cólico PEG-1.000, ácido cólico dihidro PEG-1.000, ácido litolocolor PEG-1.000, ácido ursodesoxicólico PEG-1.000, ácido quenodesoxicólico PEG-1.000) y otros (por ejemplo, indometacina PEG-1.000, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1.000, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1 100-OMe, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1500, ácido cromona-2-carboxílico PEG-2000, naproxeno PEG-1.000, probenecida PEG-1.000, 7-carboximetoxi-4-metil-cumarina PEG-1.000, ácido 5-(4-clorofenil)-2-furoico PEG-1.000, succinato de proboferida tocoferil PEG-1.000, ácido litocólico PEG-1.000 y ácido cromona-3-carboxílico PEG-1.000, ácido 7-hidroxi-cumumarinil-4-acético PEG-1.000).

Sacáridos de alquilo

[0060] Sacáridos alquilo pueden ser utilizados en las formas de dosificación orales de la invención. Los sacáridos de alquilo son éteres de azúcar de un grupo alquilo hidrófobo (por ejemplo, típicamente de 9 a 24 átomos de carbono de longitud). Los sacáridos de alquilo incluyen glicósidos de alquilo y alquilglicósidos. En realizaciones particulares, la cefepima se formula con un alquil éter C_{8-14} de un azúcar. Los alquilglicósidos que pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, alquil C_{8-14} (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil-) éteres de α o β-D-maltosido, -glucósido o -sucrósido, alquil tiomtosidos, tales como heptilo, octilo, dodecil-, tridecil- y tetradecil- β-D-tioglósido; tioalquilglicósidos, tales como heptilo u octil 1-tio α- o β-D-glucopiranosido; alquil tiosucrosas; y alquil maltotriosidos. Por ejemplo, el compuesto de la clase equino-candin puede formularse con maltosido de octilo, maltosido de dodecilo, maltosido de tridecilo o maltosido de tetradecilo. Los alquilglucósidos que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, alquil C_{8-14} (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil-) éteres de glucósido, como el dodecil glucósido o decil glucósido.

Sacáridos de éster

[0061] Los sacáridos de éster se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención. Los sacáridos de éster son ésteres de azúcar de un grupo alquilo hidrófobo (por ejemplo, típicamente de 8 a 24 átomos de carbono de longitud). Los sacáridos éster incluyen glicósidos éster y glucósidos éster. En realizaciones particulares, la cefepima se formula con un C_{8-14} éster de alquilo de un azúcar. Los glicósidos de éster que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, alquil C_{8-14} (por ejemplo, ésteres de octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo o tetradecilo) de α o β-D-maltosido, -glucósido o -sucrósido. Por ejemplo, el compuesto

de la clase de equinocandina se puede formular con mono-dodecanoato de sacarosa, mono-tridecanoato de sacarosa o mono-tetradecanoato de sacarosa. Los éster glucósidos que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, sin limitación, alquil C_{8-14} (por ejemplo, octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil- o tetradecil- ésteres) de glucósidos, como el dodecanoato de glucosa o el decanoato de glucosa.

Ácidos carboxílicos y sus sales.

[0062] Los ácidos carboxílicos se pueden utilizar en las formas de dosificación orales de la invención. Los ácidos carboxílicos preferidos incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido málico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido salicílico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Polietilenglicoles

[0063] Los polietilenglicoles pueden ser usados en las formas de dosificación orales de la invención. Los polietilenglicoles preferidos incluyen PEG2 a PEG 5000 (por ejemplo, PEG 200, PEG 400, PEG 800, PEG 1.200 y mezclas de los mismos).

Tensioactivos polisorbatos

[0064] Los tensioactivos de polisorbato se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención. Los surfactantes polisorbatos son líquidos oleosos derivados de sorbitán pegilado esterificados con ácidos grasos. Las marcas comunes para los polisorbatos incluyen Alkest, Canarcel y Tween. Los tensioactivos polisorbato incluyen, sin limitación, monoxirato de polioxietileno 20 sorbitán (TWEEN 20), monolaurato de polioxietileno (4) sorbitano (TWEEN 21), monopalmitato de polioxietileno 20 sorbitán (TWEEN 40), polioxietileno 20 sorbitán monoestearato (TWEEN 60); y monooleato de polioxietileno 20 sorbitán (TWEEN 80).

Formulaciones enmascaradas del gusto.

[0065] Las formulaciones enmascaradas de sabor se pueden preparar adsorbiendo el aditivo y la cefepima, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una matriz (por ejemplo, una matriz orgánica o matriz inorgánica) para formar un complejo sólido que contiene el aditivo líquido y la cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Matrices orgánicas ejemplares que pueden usarse en las formulaciones enmascaradas de sabor de la invención incluyen, sin limitación, acetato de celulosa, celulosa amorfa, almidón, poliuretanos, alcohol polivinílico, poliacrilatos, manitol, Avicel PH101 y Avicel PH102. Matrices inorgánicas ejemplares que se pueden usar en las formulaciones enmascaradas del sabor de la invención incluyen, sin limitación, sílice (por ejemplo, Aerosil, Aeroperl, sílice amorfa, sílice coloidal), silicatos (por ejemplo, Neusilin, hectrorita), carbonatos (por ejemplo, magnesio). carbonato) y óxidos metálicos (por ejemplo, óxido de magnesio).

[0066] Por ejemplo, las formulaciones de sabor enmascarado pueden prepararse mediante la adsorción del aditivo y cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una de silicato poroso (véase la Publicación PCT No. WO 00/38655). El silicato poroso puede ser una arcilla hinchable del tipo de esmectita (por ejemplo, bentonita, veegum, laponita), silicatos de aluminio hidratados o silicatos alcalinotérreos (por ejemplo, Neusilin, hectrorita, entre otros), o un gel de sílice poroso (por ejemplo, Syloid, Porasil, Lichrosorp). En una formulación típica de sabor enmascarado, el aditivo y la cefepima, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se adsorben sobre silicato seleccionado de silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio, silicato de calcio (incluido silicato de calcio sintético, como, por ejemplo, Hubersorp), silicato de zinc, silicato de aluminio, aluminosilicato de sodio como, por ejemplo, Zeolex, silicato de magnesio y aluminio, metasilicato de magnesio y aluminio, metasilicato de aluminio, Neusilin UFL2 (tipo 1-A), Neusilin (SG2), Neusilin (F1) y Neusilin (US2), o mezclas de los mismos.

[0067] La formulación de sabor enmascarado puede ser diseñado para formar un polvo que es reconstituible en agua. La incorporación del aditivo y la cefepima, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la matriz minimiza el contacto con las papilas gustativas del sujeto y permite controlar el sabor de la formulación con uno o más agentes saborizantes adicionales (por ejemplo, limón), mentol, sabores frutales artificiales, etc.) y edulcorantes (por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, aspartamo, etc.).

[0068] La formulación de sabor enmascarado puede ser diseñada para formar un polvo que es reconstituible en agua. La incorporación de aditivos cuidadosamente seleccionados permite controlar el sabor de la formulación con uno o más agentes aromatizantes adicionales (p. ej., limón, mentol, sabores frutales artificiales, etc.) y edulcorantes (p. ej., azúcares, alcoholes de azúcar, ácido, etc.).

Formulaciones particuladas

[0069] Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir partículas de fármaco (por ejemplo, partículas de cefepima, o sales del mismo) que tiene un tamaño de partícula diana de desde aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 50 micrómetros. En un enfoque alternativo, las formulaciones

farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula diana de menos de aproximadamente 1 micra (es decir, formulaciones de nanopartículas).

[0070] Las partículas de fármaco se pueden hacer mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica para alcanzar los tamaños de partícula deseados. Los métodos útiles incluyen, por ejemplo, fresado, homogeneización, fractura de fluido supercrítico o técnicas de precipitación. Los métodos ejemplares se describen en las patentes de EE.UU. nº 4.540.602; 5.145.684; 5.518.187; 5.718.388; 5.862.999; 5.665.331; 5.662.883; 5.560.932; 5.543.133; 5.534.270; y 5.510.118; 5.470.583.

[0071] En un enfoque, la droga, o una sal de la misma, se muele con el fin de obtener partículas micrométricas o submicrométricas. El proceso de molienda puede ser un proceso seco, por ejemplo, un proceso de molienda con rodillo seco, o un proceso húmedo, es decir, molienda en húmedo. Un proceso de molienda en húmedo se describe en las patentes de EE.UU. Nºs 4.540.602; 5.145.684; 6.976.647; y la Publicación de Patente EP Nº EP498482. Por lo tanto, el proceso de trituración en húmedo se puede practicar junto con un medio de dispersión líquido y agentes dispersantes o humectantes, tal como se describe en estas publicaciones. Los medios de dispersión líquida útiles incluyen aceite de cártamo, etanol, n-butanol, hexano o glicol, entre otros líquidos seleccionados de excipientes farmacéuticos orgánicos conocidos (ver las patentes de EE.UU. Nºs 4.540,602 y 5.145.684), y pueden estar presentes en una cantidad de 2,0-70 %, 3-50%, o 5-25% en peso basado en el peso total del medicamento en la formulación.

[0072] Partículas de fármaco se pueden preparar también por la nucleación homogénea y la precipitación en presencia de un agente humectante o agente dispersante usando métodos análogos a los descritos en la Patente de los Estados Unidos Nºs 5.560.932 y 5.665.331. Dicho método puede incluir los pasos de: (1) dispersar el fármaco en un medio líquido adecuado; (2) agregar la mezcla de la etapa (1) a una mezcla que incluya al menos un agente dispersante o agente humectante de tal manera que a la temperatura apropiada, el medicamento se disuelva; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un antidisolvente apropiado. El método puede ser seguido por la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, por diálisis o filtración y concentración de la dispersión por medios convencionales. En una realización, las partículas de fármaco están presentes en una forma esencialmente pura y se dispersan en un medio de dispersión líquido adecuado. En este enfoque, las partículas de fármaco son una fase discreta dentro de la mezcla resultante. Agentes dispersantes útiles, agentes humectantes, disolventes y antidisolventes pueden determinarse experimentalmente.

[0073] Las partículas de fármaco se pueden preparar también por homogeneización a alta presión (véase la Patente de Estados Unidos Nº 5.510.118). En este enfoque, las partículas de fármaco se dispersan en un medio de dispersión líquida y se someten a homogeneización repetida para reducir el tamaño de las partículas de fármaco al tamaño de partícula promedio efectivo deseado. Las partículas de fármaco pueden reducirse de tamaño en presencia de al menos uno o más agentes dispersantes o agentes humectantes. Alternativamente, las partículas de fármaco pueden ponerse en contacto con uno o más agentes dispersantes o agentes humectantes antes o después del desgaste. Se pueden agregar otros materiales, como un diluyente, a la mezcla de fármaco/agente dispersante antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. Por ejemplo, el fármaco no procesado se puede agregar a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla (es decir, aproximadamente 0,1-60% p/p de fármaco y aproximadamente 20-60% p/p de agentes dispersantes o agentes humectantes). En realizaciones particulares, el agente dispersante es un aditivo de la invención (por ejemplo, glicéridos poliglicolizados (por ejemplo, Labrasol®), compuestos de TPGS (por ejemplo, tocoferil-PEG-1.000-succinato, TPGS), ácidos grasos, sales de ácidos grasos, ácidos grasos ésteres, ésteres de carnitina, o una mezcla de los mismos). La viscosidad aparente de la suspensión de premezcla es preferiblemente menor que aproximadamente 1.000 centipoises. Luego, la premezcla se puede transferir a un microfluidizador y circular continuamente de manera continua a bajas presiones, y luego a la capacidad máxima (es decir, de 3.000 a 30.000 psi) hasta que se logre la reducción de tamaño de partícula deseada. La dispersión resultante de partículas de fármaco se puede incluir en una composición farmacéutica de la invención.

[0074] Las partículas de fármaco se pueden preparar con el uso de uno o más humectantes y/o agentes, que son la dispersión, por ejemplo, adsorbido sobre la superficie de la partícula de fármaco. Las partículas de fármaco pueden ponerse en contacto con agentes humectantes y/o dispersantes antes, durante o después de la reducción de tamaño. En general, los agentes humectantes y/o dispersantes se clasifican en dos categorías: agentes no iónicos y agentes iónicos. Los agentes no iónicos más comunes son los excipientes que están contenidos en clases conocidas como aglutinantes, cargas, surfactantes y agentes humectantes. Los ejemplos limitados de estabilizadores de superficie no iónicos son hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, plasdona, alcohol polivinílico, Pluronics, Tweens y polietilenglicoles (PEG). Los agentes iónicos son típicamente moléculas orgánicas que llevan un enlace iónico de manera que la molécula se carga en la formulación, como las sales de ácido sulfónico de cadena larga (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio) o sales de ácidos grasos.

[0075] En realizaciones particulares, el agente humectante o agente dispersante incluye un aditivo de la invención (por ejemplo, glicéridos poliglicolizados (por ejemplo, Labrasol®), compuestos de TPGS (por ejemplo, tocoferol-PEG-1.000-succinato, TPGS), ácidos grasos, sales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ésteres de carnitina, o una mezcla de ellos).

[0076] Los métodos para hacer formulaciones para administración oral se encuentran, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (edición 20, ed. AR Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins). Formulaciones para la administración oral (p. ej., tabletas, píldoras, comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, sobres y formas de dosificación líquida) puede contener, por ejemplo, uno cualquiera o una combinación de los aditivos descritos anteriormente junto con otros aditivos y/o excipientes según sea necesario. Las cápsulas llenas de líquido pueden incluir cualquiera de los aditivos descritos en este documento. La cápsula contendrá, por ejemplo, de 10 a aproximadamente 1.000 mg de cefepima, o una sal de la misma. Las cápsulas llenas de líquido pueden contener, por ejemplo, soluciones o suspensiones de cefepima, o una de sus sales, dependiendo de la concentración de cefepima dentro de la cápsula y los aditivos utilizados en la formulación.

[0077] Las formulaciones de la invención también pueden ser una formulación semi-sólida, por ejemplo, sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura fisiológica. Las formulaciones semisólidas se pueden hacer, por ejemplo, incluyendo una cantidad suficiente de PEG de alto peso molecular (es decir, mayor que 600 Da, preferiblemente 1.500 Da) en la formulación, variando la cantidad de un líquido no acuoso (por ejemplo, propilenglicol, N-metil pirrolidona o glicerol) presente en una cápsula llena de líquido de la invención, o variando la cantidad de agente gelificante en la cápsula formulada o usando un surfactante que es semisólido a temperatura ambiente. Alternativamente, la inclusión de un surfactante que tenga un punto de fusión por encima de 37°C puede resultar en una formulación semisólida. Las formulaciones semisólidas se pueden hacer, por ejemplo, incorporando la formulación que contiene una cantidad variable de un líquido no acuoso (por ejemplo, propilenglicol, N-metilpirrolidona o glicerol) en una matriz de sacarosa. Alternativamente, las formulaciones semisólidas se pueden hacer incorporando las formulaciones que contienen la cantidad variable de un líquido no acuoso (por ejemplo, propilenglicol, N-metilpirrolidona o glicerol) o una formulación que contenga <10% p/p de solución acuosa en la formulación de cefepima de interés. Por ejemplo, las formulaciones semisólidas se pueden hacer calentando el TPGS hasta su punto de fusión con la inclusión de un surfactante o poliglicólido glicérido que tiene un punto de fusión superior a 37°C, dando como resultado una formulación semisólida. Por ejemplo, se puede hacer una formulación semi-vendida incluyendo un excipiente no acuoso en la formulación.

[0078] Una formulación particular de la invención puede incluir múltiples aditivos (por ejemplo, una combinación de dos o tres) para lograr no sólo una mejora de la biodisponibilidad oral, sino también un porcentaje en peso reducido de los aditivos en la formulación, lo que permite cargas de fármaco más altas. Por lo tanto, una combinación de (i) ésteres acílicos de carnitina y (ii) ácido carboxílico, o una de sus sales, y/o un alcohol, o glicérido poliglicolizado puede funcionar de manera sinérgica para aumentar la absorción oral de la cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo., durante un período de tiempo más largo y/o con un porcentaje de peso total reducido de aditivo en la formulación.

[0079] En un enfoque, una primera cantidad de aditivo se entrega inmediatamente formar la primera capa, seguido de una segunda liberación inmediata del 2º aditivo desde el núcleo interno o segunda capa de una forma de dosificación unitaria sólida de dos capas. Tales sistemas de administración son particularmente útiles para formulaciones en tabletas donde los componentes del núcleo interno no están en una forma físicamente ideal para una tableta estable (por ejemplo, donde el núcleo interno es un semisólido, líquido o gel).

Terapia

[0080] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar para tratar o prevenir infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas que pueden tratarse utilizando las formas de dosificación unitaria de la invención incluyen neumonía, infección del tracto respiratorio superior e inferior, infección no complicada de la piel y estructura de la piel, infección complicada de la piel y estructura de la piel, infección de tejidos blandos, infección de huesos y articulaciones, infección pulmonar adquirida en el hospital, otitis media bacteriana aguda, neumonía bacteriana, infección complicada, infección no complicada, pielonefritis, infección intraabdominal no complicada, infección intraabdominal complicada, acceso profundo, sepsis bacteriana, infección del sistema nervioso central, bacteriemia, infección de la herida, peritonitis, meningitis, infecciones después de una quemadura, infección del tracto urinario no complicada y complicada, infección del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, endocarditis, neutropenia febril e infección intravascular. Las formulaciones de la invención se pueden usar específicamente para tratar cualquier infección para la cual se haya informado previamente que la cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dentro de la formulación es un tratamiento efectivo (por ejemplo, cuando se administra por vía intravenosa).

[0081] La cefepima está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados: neumonía (moderada a grave) causada por Streptococcus pneumoniae, incluidos los casos asociados con bacteriemia concurrente, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae o Enterobacter; tratamiento empírico de sujetos neutropénicos febriles; infecciones no complicadas y complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis) causadas por Escherichia coli o Klebsiella pneumoniae, cuando la infección es grave, o causada por Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae o Proteus mirabilis, cuando la infección es leve a moderada, incluidos los casos asociados con concurrencia bacteriemia con estos microorganismos; infecciones no complicadas de la piel y la estructura de la piel causadas por Staphylococcus aureus (solo cepas susceptibles a la meticilina) o Streptococcus pyogenes; enfermedad venérea causada por *Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis, Neisseria*

gonorrhoeae, Klebsiella granulomatis o *Treponema pallidum;* infecciones intraabdominales complicadas (usadas en combinación con metronidazol) causadas por Escherichia coli, estreptococos del grupo viridans, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Bacteroides fragilis o *Mycobacterium abscessus, M. africanum, M., M. aichiense, M. alvei, M. asiaticum, M, aurum, M. austroafricanum, M. avium, M. bohemicum, M. bovis, M. branderi, M. brumae, M. celatum, M. chelonae, M. chitae, M. chlorophenolicum, M. chubuense, M. confluentis, M. conspicuum, M. cookii, M. diernhoferi, M. doricum, M. duvalii, M. elephantis, M. fallax, M. farcinogenes, M. flavescens, M. fortuitum, M. frederiksbergense, M. gadium, M. gastri, M. genavense, M. gilvum, M. goodii, M. gordonae, M. haemophilum, M. hassiacum, M. heckeshornense, M. Heidelbergense, M. Hiberniae, M. immunogenum, M. intracellulare, M. interjectum, M. intermedium, M. kansasii, M. komossense, M. kubicae, M. lentiflavum, M. leprae, M. lepraemurium, M. luteum, M. madagascariense, M. mageritense, M. malmoense, M. marinum, M. microti, M. moriokaense, M. mucogenicum, M. murale, M. neoaurum, M. nonchromogenicum, M. novocastrense, M. obuense, M. parafortuitum, M. paratuberculosis, M. peregrinum, M. phage, M. phlei, M. porcinum, M. poriferae, M. pulveris, M. rhodesiae, M. scrofulaceum, M. senegalense, M. septicum, M. shimoidei, M. simiae, M. smegmatis, M. sphagni, M. szulgai, M. terrae, M. thermoresistibile, M. tokaiense, M. triplex, M. triviale, M. tuberculosis, M. tusciae, M. ulcerans, M. vaccae, M. wolinskyi* o *M. xenopi)*.

[0082] Los siguientes ejemplos se exponen a fin de proporcionar a los expertos ordinarios en la técnica una exposición y descripción completa de cómo las composiciones farmacéuticas y sus usos en métodos como se reivindica en el presente documento se llevan a cabo, se hacen, y se evalúan, y pretenden ser puramente ejemplares de la invención y no pretenden ser limitantes. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquiera de los siguientes ejemplos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporciona para fines de referencia.

Ejemplo 1: Formulaciones líquidas de cefepima.

[0083] Las siguientes formulaciones líquidas se pueden utilizar en las composiciones y en los usos de las composiciones en los métodos de la invención, cuyo alcance está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 1. Formulaciones líquidas.

Formulación	**Composición**	**Concentración (% p/p)**
Formulación 1	Palmitoil DL Carnitina	1,5
	* Cefepima, HCL	2,5
	NaOAc, 0,1 M, pH 5,2	96,0
	Total	100,0
Formulación 2	Palmitoil DL Carnitina	1,5
	* Cefepima, HCL	2,5
	Agua	96,0
	Total	100,0
Formulación 3	Palmitoil DL Carnitina	1,5
	* Cefepima, HCL	2,5
	Citrato de sodio (anhidro)	3,0
	Agua	93,0
	Total	100,0
Formulación 4	Palmitoil DL Carnitina	3,9
	* Cefepima, HCL	3,9
	Labrasol	38,8
	Vitamina E TPGS, USP	2,3
	NaOAc, 0,1 M, pH 5,2	51,2
	Total	100

(continuado)

Formulación	**Composición**	**Concentración (% p/p)**
Formulación 5	Palmitoil DL Carnitina	6,6
	* Cefepima, HCL	6,6
	Tween 80	4,1
	Agua	82,6
	Total	100
Formulación 6	Palmitoil DL Carnitina	5,3
	* Cefepima, HCL	5,3
	Tween 80	3,3
	Citrato de sodio (anhidro)	19,9
	Agua	66,2
	Total	100,0
Formulación 7	Palmitoil DL Carnitina	6,1
	* Cefepima, HCL	6,1
	Tween 80	3,8
	Citrato de sodio (anhidro)	7,6
	Agua	76,3
	Total	100
Formulación 8	Palmitoil DL Carnitina	6,5
	* Cefepima, HCL	6,5
	Tween 80	4,1
	Citrato de sodio (anhidro)	1,4
	Agua	81,5
	Total	100,0
Formulación 9	Palmitoil DL Carnitina	6,5
	* Cefepima, HCL	6,5
	Tween 80	4,1
	Citrato de sodio (anhidro)	1,5
	Agua	81,4
	Total	100,0

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 10	Palmitoil DL Carnitina	6,5
	* Cefepima, HCL	6,5
	Tween 80	4,1
	Citrato de sodio (anhidro)	1,2
	Agua	81,6
	Total	100
Formulación 11	Palmitoil DL Carnitina	15,7
	* Cefepima, HCL	5,2
	Citrato de sodio (anhidro)	13,4
	Agua	65,6
	Total	100
Formulación 12	Palmitoil DL Carnitina	15,1
	* Cefepima, HCL	5,0
	Citrato de sodio (anhidro)	16,7
	Agua	63,1
	Total	100
Formulación 13	Palmitoil DL Carnitina	6,7
	* Cefepima, HCL	3,4
	Tween 80	4,2
	Citrato de sodio (anhidro)	1,4
	Agua	84,3
	Total	100,0
Formulación 14	Palmitoil DL Carnitina	6,8
	* Cefepima, HCL	2,3
	Tween 80	4,3
	Citrato de sodio (anhidro)	1,4
	Agua	85,2
	Total	100,0

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 15	Palmitoil DL Carnitina	17,3
	* Cefepima, HCL	5,8
	Tween 80	3,6
	Citrato de sodio (anhidro)	1,2
	Agua	71,9
	Total	100
Formulación 16	Palmitoil DL Carnitina	15,8
	* Cefepima, HCL	5,3
	Tween 80	10,0
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,1
	Agua	65,8
	Total	100,0
Formulación 17	Palmitoil DL Carnitina	15,8
	* Cefepima, HCL	5,3
	Tween 80	10,0
	Citrato de sodio (anhidro)	3,1
	Agua	65,8
	Total	100,0
Formulación 18	Palmitoil DL Carnitina	15,4
	* Cefepima, HCL	7,7
	Tween 80	9,8
	Citrato de sodio (anhidro)	3,0
	Agua	64,1
	Total	100,0
Formulación 19	Palmitoil DL Carnitina	15,8
	* Cefepima, HCL	5,3
	Tween 80	10,0
	Lactato de sodio	3,1
	Agua	65,8
	Total	100,0

(continuado)

Formulación	**Composición**	**Concentración (% p/p)**
Formulación 20	Palmitoil DL Carnitina	17,5
	* Cefepima, HCL	5,8
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,6
	Agua	73,0
	Total	100
Formulación 21	Palmitoil DL Carnitina	16,6
	* Cefepima, HCL	5,5
	Tween 80	5,2
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,5
	Agua	69,2
	Total	100,0
Formulación 22	Palmitoil DL Carnitina	16,3
	* Cefepima, HCL	5,4
	Propilenglicol	6,8
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,4
	Agua	68,0
	Total	100,0
Formulación 23	Palmitoil DL Carnitina	16,9
	* Cefepima, HCL	5,6
	Glicerina	14,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,5
	Agua	59,9
	Total	100,0
Formulación 24	Palmitoil DL Carnitina	17,5
	* Cefepima, HCL	5,8
	Tween 40	10,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,6
	Agua	62,0
	Total	100
Formulación 25	Palmitoil DL Carnitina	25,7
	* Cefepima, HCL	6,4
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,5
	Agua	64,3
	Total	100

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 26	Palmitoil DL Carnitina	25,7
	* Cefepima, HCL	6,4
	Glicerina	12,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,5
	Agua	51,4
	Total	100
Formulación 27	Palmitoil DL Carnitina	30,0
	* Cefepima, HCL	7,5
	Tartrato de sodio (dihidrato)	6,3
	Agua	56,3
	Total	100
Formulación 28	Palmitoil DL Carnitina	30,0
	* Cefepima, HCL	7,5
	Glicerina	12,5
	Tartrato de sodio (dihidrato)	6,3
	Agua	43,8
	Total	100
Formulación 29	Palmitoil DL Carnitina	25,1
	* Cefepima, HCL	8,4
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,8
	Agua	62,7
	Total	100,0
Formulación 30	Palmitoil DL Carnitina	24,2
	* Cefepima, HCL	8,1
	Glicerina	10,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	3,7
	Agua	53,9
	Total	100,0
Formulación 31	Palmitoil DL Carnitina	22,9
	* Cefepima, HCL	7,6
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Agua	64,9
	Total	100,0

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 32	Palmitoil DL Carnitina	22,9
	* Cefepima, HCL	7,6
	Glicerina	11,5
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Agua	53,4
	Total	100,0
Formulación 33	Palmitoil DL Carnitina	22,8
	* Cefepima, HCL	7,6
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	64,7
	Total	100
Formulación 34	Palmitoil DL Carnitina	22,8
	* Cefepima, HCL	7,6
	Glicerina	11,4
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	53,3
	Total	100,0
Formulación 35	Palmitoil DL Carnitina	22,9
	* Cefepima, HCL	7,6
	Polietilenglicol 400	19,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Agua	45,8
	Total	100,0
Formulación 36	Palmitoil DL Carnitina	22,1
	* Cefepima, HCL	7,4
	Glicerina	33,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,4
	Agua	33,1
	Total	100

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 37	Palmitoil DL Carnitina	22,9
	* Cefepima, HCL	7,6
	Labrafil M 1944 CS	45,8
	Tartrato de sodio (dihvdrate)	4,6
	Agua	19,1
	Total	100,0
Formulación 38	Palmitoil DL Carnitina	20,1
	* Cefepima, HCL	6,7
	Sacarosa (Dipac)	14,4
	Tartrato de sodio (dihvdrate)	4,0
	Agua	54,7
	Total	100
Formulación 39	Palmitoil DL Carnitina	21,2
	* Cefepima, HCL	7,1
	Sacarosa (Dipac)	7,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,2
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	60,1
	Total	100,0
Formulación 40	Palmitoil DL Carnitina	22,9
	* Cefepima, HCL	7,6
	Propilenglicol	19,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Agua	45,8
	Total	100,0
Formulación 41	Palmitoil DL Carnitina	21,3
	* Cefepima, HCL	7,1
	Propilenglicol	19,7
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,7
	Agua	47,2
	Total	100,0

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 42	Palmitoil DL Carnitina	19,9
	* Cefepima, HCL	6,6
	Tartrato de sodio (dihidrato)	7,4
	Agua	66,2
	Total	100
Formulación 43	Palmitoil DL Carnitina	20,7
	* Cefepima, HCL	6,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	10,3
	Agua	55,9
	Total	100,0
Formulación 44	Palmitoil DL Carnitina	20,6
	* Cefepima, HCL	6,9
	Propilenglicol	64,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	7,6
	Total	100,0
Formulación 45	Palmitoil DL Carnitina	20,1
	* Cefepima, HCL	6,7
	Propilenglicol	7,4
	Tartrato de sodio (dihidrato)	7,4
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	58,0
	Total	100
Formulación 46	Palmitoil DL Carnitina	20,9
	* Cefepima, HCL	7,0
	Propilenglicol	3,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	63,3
	Total	100,0

(continuado)

Formulación	**Composición**	**Concentración (% p/p)**
Formulación 47	Palmitoil DL Carnitina	20,7
	* Cefepima, HCL	6,9
	Propilenglicol	7,7
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,6
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	59,8
	Total	100,0
Formulación 48	Palmitoil DL Carnitina	19,1
	* Cefepima, HCL	6,4
	Vitamina E TPGS	7,1
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,3
	Tween 80	2,8
	Agua	60,3
	Total	100,0
Formulación 49	Palmitoil DL Carnitina	20,5
	* Cefepima, HCL	6,8
	Sacarosa (Dipac)	6,8
	Propilenglicol	3,4
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,1
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	58,0
	Total	100
Formulación 50	Palmitoil DL Carnitina	18,7
	* Cefepima, HCL	6,2
	Propilenglicol	3,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,7
	Cloruro de sodio	0,4
	Agua	66,2
	Total	100

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 51	Palmitoil DL Carnitina	18,0
	* Cefepima, HCL	6,0
	Sacarosa (Dipac)	7,5
	Tartrato de sodio (dihvdrate)	4,5
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	63,7
	Total	100,0
Formulación 52	Palmitoil DL Carnitina	18,1
	* Cefepima, HCL	6,0
	Sacarosa (Dipac)	5,3
	Propilenglicol	3,8
	Tartrato de sodio (dihvdrate)	4,5
	Cloruro de sodio	0,3
	Agua	61,9
	Total	100
Formulación 53	Palmitoil DL Carnitina	19,5
	* Cefepima, HCL	6,5
	Cloruro de sodio	0,7
	Agua	73,2
	Total	100
Formulación 54	Palmitoil DL Carnitina	19,2
	* Cefepima, HCL	6,4
	Tartrato de sodio (dihidrato)	2,4
	Agua	72,0
	Total	100,0
Formulación 55	Palmitoil DL Carnitina	19,6
	* Cefepima, HCL	6,5
	Cloruro de sodio	0,4
	Agua	73,5
	Total	100

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación 56	Palmitoil DL Carnitina	19,2
	* Cefepima, HCL	6,4
	Etanol (200 pruebas)	12,0
	Tartrato de sodio (dihidrato)	2,4
	Agua	60,0
	Total	100,0
Formulación 57	Palmitoil DL Carnitina	19,7
	* Cefepima, HCL	6,6
	Ácido clorhídrico (36%)	8,2
	Agua	65,6
	Total	100
Formulación 58	Palmitoil DL Carnitina	19,7
	* Cefepima, HCL	6,6
	Etanol (200 pruebas)	16,4
	Agua	57,4
	Total	100
Formulación 59	Palmitoil DL Carnitina	18,8
	* Cefepima, HCL	6,3
	Sacarosa (Dipac)	3,9
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,3
	Cloruro de sodio	0,4
	Agua	66,4
	Total	100
Formulación 60	Palmitoil DL Carnitina	19,1
	* Cefepima, HCL	6,4
	Propilenglicol	2,0
	Tartrato de sodio (dihidrato)	4,4
	Cloruro de sodio	0,4
	Agua	67,8
	Total	100
* como base libre		

Ejemplo 2: Formulaciones sólidas de cefepima

[0084] Las siguientes formulaciones sólidas se pueden usar en las composiciones y en los usos de las composiciones en los métodos de la invención, cuyo alcance está definido por las reivindicaciones adjuntas,

Tabla 2: Comprimidos sólidos y dosificaciones semisólidas,

Formulación	**Composición**	**peso**
Formulación 61 Tableta	Palmitoil DL Carnitina	200 mg
	* Cefepima, HCL	200 mg
	Manitol	480 mg
	desintegrante	20 mg
	Total	900 mg
Formulación 62 Semisólido en cápsula,	Palmitoil DL Carnitina	250 mg
	* Cefepima, HCL	250 mg
	Labrasol	600 mg
	Celulosa	150 mg
	Total	1.250 mg

Tabla 3: Formulaciones de mezcla seca para reconstitución,

Formulación	**Composición**	**Concentración (% p/p)**
Formulación B1	Palmitoil DL Carnitina	59,3
	* Cefepima, HCL	19,8
	Propilenglicol	6,2
	Tartrato de sodio (dihidrato)	13,6
	Cloruro de sodio	1,1
	Total	100,0
Formulación B2	Palmitoil DL Carnitina	55,9
	* Cefepima, HCL	18,6
	Sacarosa (Dipac)	11,6
	Tartrato de sodio (dihidrato)	12,8
	Cloruro de sodio	1,0
	Total	100
Formulación B3	Palmitoil DL Carnitina	61,49
	* Cefepima, HCL	20,49
	Tartrato de sodio (dihidrato)	14,08
	Total	100

(continuado)

Formulación	Composición	Concentración (% p/p)
Formulación B4	Palmitoil DL Carnitina	71,52
	* Cefepima, HCL	23,87
	Total	100
Formulación B5	Palmitoil DL Carnitina	52,72
	Cefepima saburral	
	* Cefepima, HCL	17,57
	Polímero Eudragit (Eudragit L100)	17,57
	Tartrato de sodio (dihidrato)	12,17
	Total	100
Formulación B6	Palmitoil DL Carnitina	50
	Cefepima recubierta	
	* Cefepima, HCL	12,5
	Ácido esteárico	37,5
	Total	100
* como base libre		

Ejemplo 3: Dosificación oral de cefepima en sujetos caninos

[0085] El objetivo de este estudio fue evaluar los perfiles farmacocinéticos de cefepima en las formulaciones de la invención tras la administración oral en perros beagle machos.

[0086] Los animales se mantuvieron en ayunas al menos 12 horas antes de cada dosis y se alimentaron después de tomarse la muestra de sangre de 4 horas. El agua se retuvo durante 1 hora antes y 4 horas después de cada evento de dosificación. Cada evento de dosificación fue seguido por una dosis de ~ 20 ml de agua. Cada evento de dosificación se separó por un período mínimo de lavado de 3 días. La dosis para cada animal se basó en el peso corporal más reciente.

[0087] Se recogió sangre de los animales para el análisis farmacocinético. Aproximadamente 1 ml de sangre se recogió en tubos K_3EDTA a través de la yugular (u otra vena adecuada). Para cada evento de dosificación, la sangre se recogió en puntos de tiempo predeterminados (por ejemplo, a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 2 horas, 3 horas y 4 horas) después de la dosificación.

[0088] Después de la recogida de sangre, las muestras se mantuvieron en hielo y se centrifugaron (a menos de ~ 30 minutos de la recogida) en condiciones de refrigeración (~ 5°C durante ~ 10 minutos a ~ 2.000 x g). Los componentes celulares y el plasma se separaron. Los componentes celulares se descartaron. El plasma se recogió en un solo tubo para cada animal en cada punto de tiempo y se almacenó congelado a aproximadamente -70°C y luego se analizó la concentración de cefepima.

[0089] La concentración pico en plasma (C_{max}), el tiempo requerido para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}), y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó a partir de los datos de concentración de plasma. La vida media terminal en plasma ($T_{1/2}$) se estimó si es posible. La biodisponibilidad oral se calculó comparando las concentraciones circulantes con las observadas para el fármaco administrado por vía intravenosa. Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron utilizando WinNonlin versión 4.1 (Pharsight Corp) mediante análisis no compartimental.

[0090] Las combinaciones de compuesto/formulación se prepararon frescas el día de la dosificación disolviendo o suspendiendo el compuesto en las formulaciones. Las formulaciones se usaron dentro de 1 a 2 horas de preparación. Los detalles de la formulación de cefepima, así como su biodisponibilidad oral resultante, se dan en la Tabla 4.

Tabla 4

Formulación	$T_{1/2}$ (minutos)	Biodisponibilidad oral promedio
1	70	14%
4	83	22%
salina	104	7,8%

[0091] La curva PK observada para la formulación 4 se representa en la Figura 1, junto con la curva para cefepima administrada por vía intravenosa (10 mg/kg). Las curvas PK observadas para la formulación 1 y para la cefepima en solución salina se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 4: Formulaciones para reconstitución.

[0092] Las siguientes tablas (Tablas 4a-4g) describen formas de dosificación oral que se pueden usar en las composiciones y en los usos de las composiciones en los métodos de la invención, cuyo alcance está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 4a. Formulación reconstituible 65.

Los ingredientes	% p/v
Palmitoil DL Carnitina	17,8
* Cefepima, HCL	5,9
Sacarosa (Dipac)	12,6
Tartrato de sodio	4,1
Cloruro de sodio	0,3
Acesulfamato k	1,5
Sucralosa	0,7
Fresa Artificial y Sabor Crema	0,9
Sabor a plátano artificial	0,6
Agua	55,6
Total	100
* como base libre	

Tabla 4b. Formulación reconstituible 66.

Los ingredientes	% p/v
Componente activo	
* Cefepima, HCL	5,9
Componente Placebo	
Palmitoil DL Carnitina	17,8
Sacarosa (Dipac)	12,6
Tartrato de sodio	4,1
Cloruro de sodio	0,3
Acesulfamato k	1,5
Sucralosa	0,7
Fresa Artificial y Sabor Crema	0,9
Sabor a plátano artificial	0,6
Para la reconstitución	
Agua	55,6
Total	100
* como base libre	

Tabla 4c. Formulación reconstituible 67.

Los ingredientes	**% p/v**
Palmitoil DL Carnitina	17,8
* Cefepima, HCL	5,9
Propilenglicol	1,9
Sacarosa (Dipac)	10,7
Tartrato de sodio	4,1
Cloruro de sodio	0,3
Acesulfamato k	1,5
Sucralosa	0,7
Fresa Artificial y Sabor Crema	0,9
Sabor a plátano artificial	0,6
Agua	55,6
Total	100
* como base libre	

Tabla 4d. Formulación reconstituible 68.

Los ingredientes	**% p/v**
Componente activo	
* Cefepima, HCL	5,9
Componente Placebo	
Propilenglicol	1,9
Palmitoil DL Carnitina	17,8
Sacarosa (Dipac)	10,7
Tartrato de sodio	4,1
Cloruro de sodio	0,3
Acesulfamato k	1,5
Sucralosa	0,7
Fresa Artificial y Sabor Crema	0,9
Sabor a plátano artificial	0,6
Para la reconstitución	
Agua	55,6
Total	100
* como base libre	

Tabla 4e. Formulación reconstituible 69.

Los ingredientes	**% p/v**
Componente activo	
* Cefepima, HCL	19,8
Componente Placebo	
Propilenglicol	5,2
Palmitoil DL Carnitina	59,3
Tartrato de sodio	12,6
Cloruro de sodio	1,1
Mezcla de agentes edulcorantes artificiales,	1,0
Fresa Artificial y Sabor Crema	0,9
Sabor a plátano artificial	0,6
Total	100
* como base libre	

Tabla 4f. Formulación reconstituible 70.

Los ingredientes	**% p/v**
Palmitoil DL Carnitina	22,9
* Cefepima, HCL	7,6
Eudragit Polymer (Eudragit L100)	7,6
Tartrato de sodio	4,6
Para la reconstitución	
Agua	57,25
Total	100

Tabla 4g. Formulación reconstituible 71.

Los ingredientes	**% p/v**
Palmitoil DL Carnitina	20,69
* Cefepima, HCL	6,8
Ácido esteárico	20,69
Para la reconstitución	
Agua	51,72
Total	100
* como base libre	

[0093] Las formulaciones reconstituibles se pueden proporcionar, por ejemplo, como bolsitas que se abren y el contenido de sólidos de las bolsitas se combina con un volumen predeterminado de agua antes de la administración oral. Para ciertas formulaciones, los componentes activos e inactivos de la formulación pueden proporcionarse por separado (es decir, como paquetes separados) y combinarse con agua justo antes de la administración.

Ejemplo 5: Estabilidad de la formulación de cefepima 72.

[0094] La estabilidad de cefepima formulada como una mezcla seca (Formulación 72) se controló por HPLC. La formulación 72 se preparó mezclando cefepima con todos los demás excipientes enumerados en la Tabla 5a y se almacenó en la oscuridad a temperatura ambiente. La mezcla seca se reconstituyó con agua antes del análisis.

Tabla 5a. Formulación 72.

COMPONENTE:	**CANTIDAD POR DOSIS DE 1G (G)**	**PORCENTAJE (% p/p)**
Cefepima HCl *	*1,000	*13,6
PEG 400 Decanoate Esters	4,002	45,6
Tween 80, NF	0,600	6,8
Aceite De Limón, Prensado En Frío, California Tipo USP	0,138	1,6
Acesulfamato K (Sunnett® Pharma D)	0,305	3,5
Emprove® Sucralose Powder NF	0,179	2,0
Azúcar compresible DiPac, NF (sacarosa)	1,536	17,5
Citrato de sodio, anhidro, NF	0,395	4,5
Fresas y sabor a crema, USP artificial.	0,250	2,8
Sabor a plátano, USP artificial.	0,180	2,0
Total	**8,783**	**100,0**
* ajustado para ensayo y humedad		

[0095] Para cada punto de tiempo, la formulación de mezcla en seco se reconstituyó con agua y se ensayó para determinar el porcentaje de cefepima restante en la formulación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5b.

Tabla 5b. Datos de estabilidad para la formulación 72.

Punto de tiempo	**Contenido CP-001 (% p/p)**	**Nominal (%) (Cambio desde el inicio)**
Inicial	7.30	100,0
2 días	7.21	98.8
7 días	6.70	91.8
10 días	6,62	90,7

[0096] Se encontró que la Formulación 72 era estable sólo durante un mínimo de 2 días a temperatura ambiente.

Ejemplo 6: Estabilidad de la formulación de cefepima 73.

[0097] La estabilidad de cefepima formulada como una mezcla seca (Formulación 73) se controló por HPLC. La formulación 73 se preparó mezclando cefepima con todos los demás excipientes enumerados en la Tabla 6a y se almacenó en la oscuridad a temperatura ambiente. La mezcla seca se reconstituyó con agua antes del análisis.

Tabla 6a. Formulación 73.

Componente	**Porcentaje (% p/p)**
Cefepima HCl	12,9
Labrasol®	66,9
Vitamina E TPGS	16,7
Cloruro de sodio	0,45
Citrato de sodio, dihidrato	3,1

[0098] Para cada punto de tiempo de la formulación de mezcla en seco se reconstituyó con agua y se ensayó para determinar el porcentaje de cefepima restante en la formulación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 6b.

Tabla 6b. Datos de estabilidad para la formulación 73.

Punto de tiempo	**Contenido de Cefepima (% p/p)**	**% Nominal (basado en el resultado inicial)**
Inicial	11,15	100,0
1 día	11,32	101,5
2 días	11,39	102,2
3 días	10,26	92,0

[0099] Se encontró que la Formulación 73 era estable sólo durante un mínimo de 2 días a temperatura ambiente.

Ejemplo 7: Estabilidad de la formulación 74 de cefepima.

[0100] La estabilidad de cefepima formulada como una mezcla seca (Formulación 74) se controló por HPLC. La formulación 74 se preparó mezclando cefepima con todos los demás excipientes enumerados en la Tabla 7a y se almacenó en la oscuridad a temperatura ambiente. La mezcla seca se reconstituyó con agua antes del análisis.

Tabla 7a. Formulación 74.

Ingredientes	Composición por peso
Cefepima HCL	250 mg (base)
Labrasol, USP/EUP	600 mg
Caprato na	125 mg

[0101] Para cada punto de tiempo, la formulación de la mezcla seca se reconstituyó con agua y se ensayó para determinar el porcentaje de cefepima restante en la formulación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 7b.

Tabla 7b. Datos de estabilidad para la formulación 74.

Punto de tiempo	Contenido de cefepima (mg/cápsula de llenado de peso)	% Nominal *(basado en el resultado inicial)*
Inicial	250,34	100,0
1 semana	198,32	79,2
2 semanas	187,14	74,8

[0102] Se encontró que la Formulación 74 era inestable después de 1 semana a temperatura ambiente.

Ejemplo 8: Estabilidad de la Formulación 75 de cefepima.

[0103] La estabilidad de cefepima formulada con carnitina palmitoil como una mezcla seca (Formulación 75) se controló por HPLC. La formulación 75 se preparó mezclando cefepima con todos los demás excipientes enumerados en la Tabla 8a y se almacenó en la oscuridad a temperatura ambiente. La mezcla seca se reconstituyó con agua antes del análisis.

Tabla 8a. Formulación 75.

Los ingredientes	**Cantidad (mg)**	**% p/p**
Cefepima HCl *	80 *	23,87
Palmitoil Carnitina	240	71,52
* ajustado para ensayo y humedad		

[0104] Para cada punto de tiempo de la formulación de mezcla en seco se reconstituyó con agua y se ensayó para determinar el porcentaje de cefepima restante en la formulación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 8b.

Tabla 8b. Datos de estabilidad para la formulación 75.

Punto de tiempo	**Contenido de Cefepima (% p/p)**	**% de declaración de etiqueta**	**% Nominal del resultado inicial**
Inicial	23,00	96,34	100,0
1 mes	23,70	99,29	103,0
6 meses	22,35	93,65	97,2

[0105] Se encontró que la Formulación 75 era estable durante varios meses a temperatura ambiente.

Ejemplo 9: Estabilidad de la Formulación 76 de cefepima.

[0106] La estabilidad de cefepima formulada con carnitina palmitoil como una mezcla seca (Formulación 76) se controló por HPLC. La Formulación 76 se preparó mezclando cefepima con todos los demás excipientes enumerados en la Tabla 9a y se almacenó en la oscuridad a temperatura ambiente. La mezcla seca se reconstituyó con agua antes del análisis.

Tabla 9a. Formulación 76.

Los ingredientes	**Cantidad (mg)**	**% p/p**
Cefepima HCl *	80 *	20,49
Palmitoil Carnitina	240	61,44
Tartrato de Sodio	55	14,08
* ajustado para ensayo y humedad		

[0107] Para cada punto de tiempo, la formulación de la mezcla seca se reconstituyó con agua y se ensayó para determinar el porcentaje de cefepima restante en la formulación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 9b.

Tabla 9b. Datos de estabilidad para la Formulación 76.

Punto de tiempo	**Contenido de Cefepima (% p/p)**	**% Nominal del resultado inicial**
Inicial	20,66	100,0
3 meses	21,31	103,1
6 meses	21,02	101,7

[0108] Se encontró que la Formulación 76 era estable durante al menos 6 meses a temperatura ambiente.

[0109] Los resultados de los Ejemplos 8 y 9 demuestran que cefepima es compatible con acil carnitinas, tales como palmitoil carnitina, en forma de polvo de mezcla seca y que las formulaciones con una acil carnitina se pueden desarrollar en una forma farmacéutica terminada con una vida útil comercial adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de dosificación oral que comprende cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aditivo que comprende una acil carnitina o una sal de la misma, en la que dicho aditivo está presente en una cantidad suficiente para aumentar la biodisponibilidad oral de dicha cefepima, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicha forma de dosificación oral comprende una relación (p/p) de cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a acil carnitina de 1:0,5 a 1:6.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación oral comprende una relación (p/p) de cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a acil carnitina de 1:2 a 1:5.

3. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicho aditivo comprende además un alcohol, un agente tensioactivo polisorbato, un ácido carboxílico, un polietilenglicol, un glicérido poliglicolizado, alquil sacáridos, éster sacáridos, un compuesto TPGS, o un azúcar.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3:

en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende de 1% a 60% (p/p) de un alcohol seleccionado de propilenglicol, etanol o glicerol;
en donde dicha forma de dosis unitaria comprende de 1% a 10% (p/p) de un ácido carboxílico seleccionado de ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido málico, ácido L-glutámico, ácido L-aspártico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido salicílico y sales de los mismos;
en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende de 0,5% a 10% (p/p) de un agente tensioactivo polisorbato; en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende de 0,2% a 12% (p/p) de compuesto de TPGS;
en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende de 2% a 30% (p/p) de polietilenglicol;
en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende de 5% a 30% (p/p) de alquil sacárido o éster sacárido;
en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende de 5% a 60% (p/p) de glicérido poliglicolizado; o
en donde dicha forma de dosis unitaria comprende de 5% a 25% (p/p) de azúcar seleccionado de monosacáridos, disacáridos y alcoholes de azúcar.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha acil carnitina se selecciona de oleoil carnitina, palmitoil carnitina, decanoil carnitina, dodecanoil carnitina, miristoil carnitina, estearoil carnitina y sus sales.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5:

en la que dicha forma de dosificación unitaria se formula como una cápsula de gel llena de líquido o como un sobre para reconstitución; o
en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende un sólido o semisólido, tal como un polvo.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha forma de dosificación oral comprende de 5% a 50% (p/p) de acil carnitina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7:

en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación líquida que comprende de 1,5% a 15% (p/p) de cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida o semisólida que comprende de 10% a 33% (p/p) de cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o
en donde dicha composición farmacéutica es una tableta que comprende un desintegrante y una matriz hidrófila, opcionalmente seleccionada entre maltosa, manitol, sacarosa, celulosa cristalina, almidón de maíz y metilcelulosa.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende de 0,1% a 60% (p/p) de agua, más específicamente de 0,1% (p/p) a 15% (p/p) de agua, opcionalmente:

en donde dicha forma de dosificación unitaria se formula como una suspensión para la reconstitución; o
en donde dicha forma de dosificación unitaria se formula como una cápsula de gel llena de líquido.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha cefepima, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y dicho aditivo se adsorben sobre una matriz sólida.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicha matriz sólida es un silicato poroso, opcionalmente:

en donde dicho silicato poroso comprende silicato de aluminio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio o silicato de calcio; o
en donde dicha composición farmacéutica comprende de 0,2% a 5% (p/p) de sal de cloruro.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es una mezcla reconstituible que comprende de 50% (p/p) a 75% (p/p) de acil carnitina y de 15% (p/p) a 25% (p/p) cefepima, o una sal del mismo.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12:

en donde dicha composición farmacéutica comprende además de 10% (p/p) a 20% (p/p) de ácido carboxílico o una sal del mismo; y/o
en donde dicha composición farmacéutica es un polvo.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los reclamos 1 a 13 para su uso en un procedimiento para prevenir una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar oralmente a dicho sujeto una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicha composición se administra en una cantidad eficaz para tratar dicha infección.

Figura 1

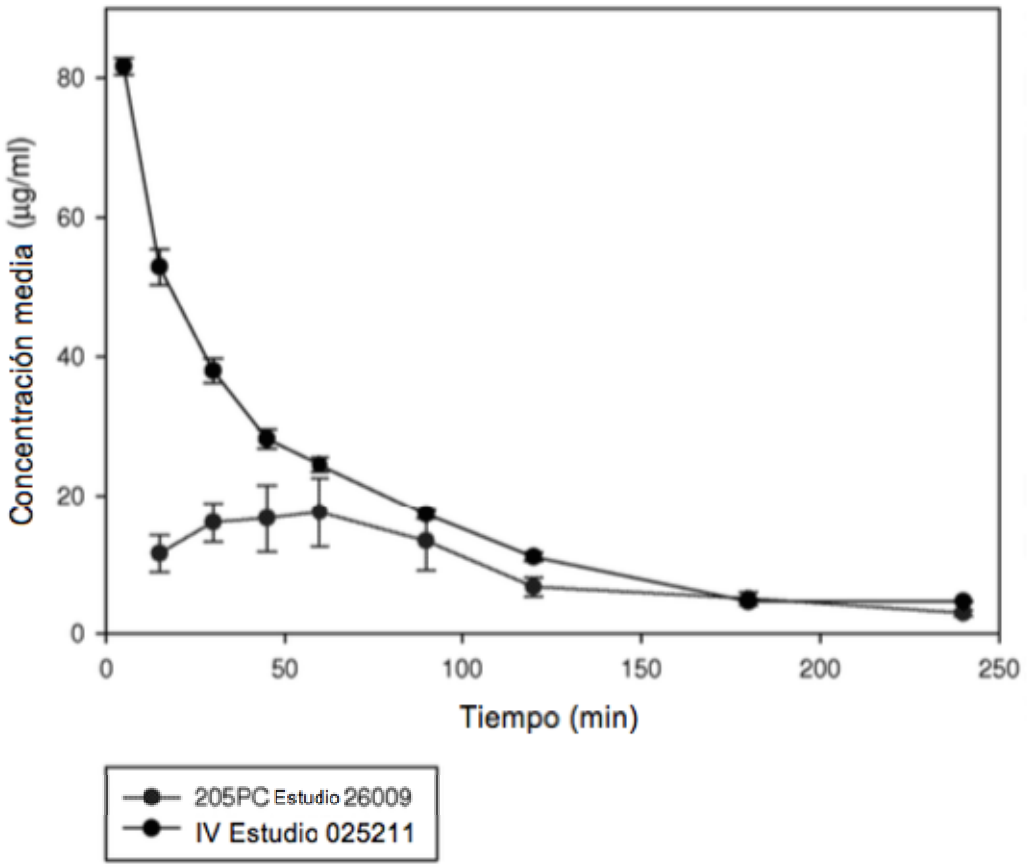
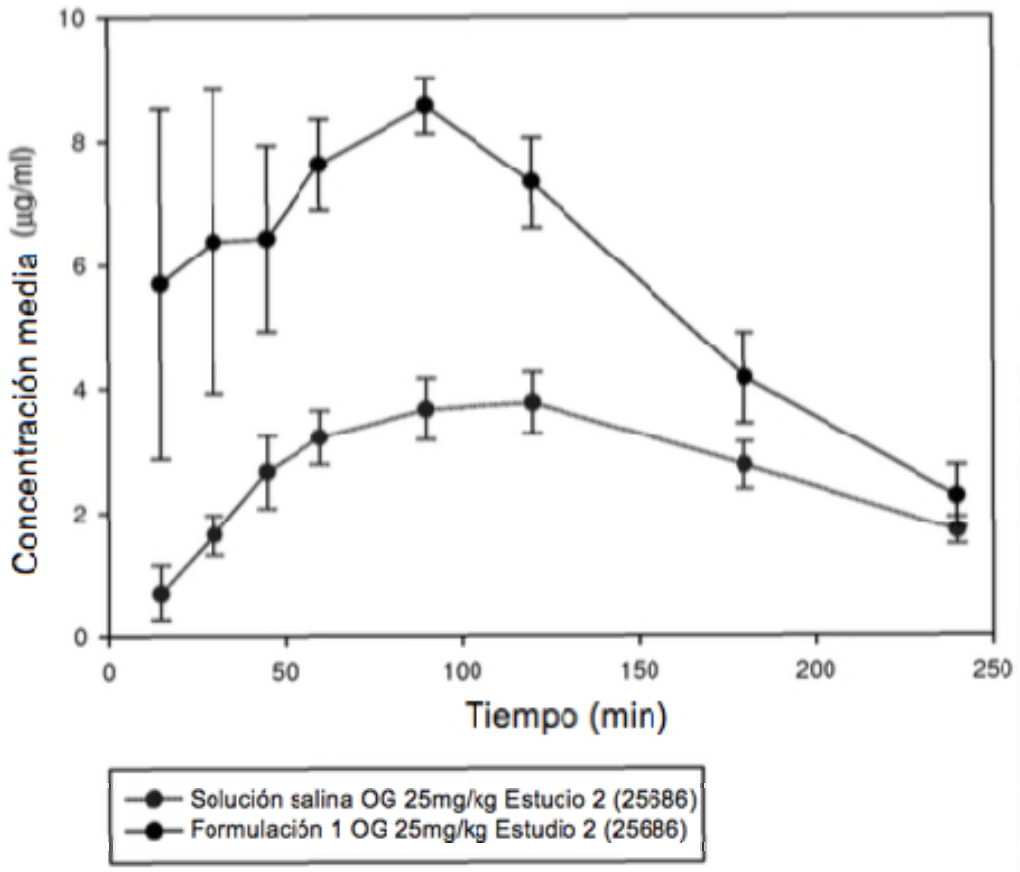

Concentración media (µg/ml)
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
Tiempo (min)
205PC Estudio 26009
IV Estudio 025211

Figura 2


Concentración media (µg/ml)
10
8
6
4
2
0
0
50
100
150
200
250
Tiempo (min)
Solución salina OG 25mg/kg Estucio 2 (25686)
Formulación 1 OG 25mg/kg Estudio 2 (25686)