

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 486**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2017 PCT/EP2017/056252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17158099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2017 E 17710315 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3419598**

54 Título: **Formulación de fosfomicina para la administración parenteral**

30 Prioridad:

16.03.2016 EP 16160698

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

06.07.2020

73 Titular/es:

**GEORGOPOULOS, APOSTOLOS (33.3%)
Geneegasse 8
1130 Wien, AT;
SCHIFER, ALBERT (33.3%) y
ROUS, WOLFGANG (33.3%)**

72 Inventor/es:

**GEORGOPOULOS, APOSTOLOS;
SCHIFER, ALBERT y
ROUS, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 771 486 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

Formulación de fosfomicina para la administración parenteral

El campo de la presente invención es el de las formulaciones de fosfomicina para la administración parenteral, en particular para la administración intravenosa.

5 El antibiótico fosfomicina representa una sustancia estructuralmente completamente independiente dentro de los antibióticos y originalmente fue aislada de *Streptomyces fradiae*. La fosfomicina es administrada parenteralmente por ejemplo por vía intravenosa o intramuscular y es usada comúnmente para la terapia focalizada de infecciones en particular en el ámbito de la medicina intensiva, sobre todo cuando se esperan resistencias o incompatibilidades referentes a otros antibióticos. Los campos clínicos de aplicación para el uso de fosfomicina son, entre otros: en el campo del sistema nervioso central meningitis, meningoencefalitis, absceso cerebral y empiema subdural; en la cirugía infecciones postoperatorias, infecciones colaterales en tumores así como prostatitis; en la ortopedia y traumatología infecciones postoperatorias de huesos (osteosíntesis infectada, endoprótesis), osteomielitis, artritis purulenta, abscesos y flegmonas; en el ámbito del tracto respiratorio bronconeumonía, absceso pulmonar e inflamación paranasal; así como sepsis.

15 La sal de sodio de fosfomicina es una sal convencional de fosfomicina farmacéuticamente aceptable. Es un polvo fuertemente higroscópico blanco o casi blanco, que es muy bien soluble en agua. Como consecuencia del elevado valor de pH de la solución parenteral, la fosfomicina disuelta en agua no puede ser administrada. Por ello, para alcanzar un valor de pH compatible con los tejidos o compatible con las venas, en las formulaciones de fosfomicina para la administración parenteral, se añaden preparados de ácido succínico disponibles actualmente.

20 Actualmente, la adición de ácido succínico ocurre como polvo mediante mezcla estéril con fosfomicina en polvo. Esta mezcla es empacada como polvo en viales y llevada de esta forma al mercado. En esta forma como sustancia seca están aprobados para la preparación de infusión en países individuales de la Unión Europea, por ejemplo fosfomicina Astro (Astro-Pharma GmbH, Viena, AT), fosfomicina medicamentum (medicamentum pharma GmbH, Allerheiligen, AT) y fosfomicina Sandoz® (Sandoz GmbH, Kundl, AT) en Austria, fosfomicina Infectopharm® (Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Heppenheim, DE) en Alemania y Fomicyt® (Infectopharm Arzneimittel y Consilium GmbH, Heppenheim, DE) en el Reino Unido.

Justo antes de la administración parenteral, tales sustancias secas tienen que ser disueltas en un solvente adecuado, por personal experto en medicina.

30 La forma actual de proceder causa diferentes problemas. La mezcla física estéril de sustancias secas es muy laboriosa, por ejemplo tiene que garantizarse la homogeneidad de la mezcla, es decir no se permite la separación de la mezcla o la aglomeración del polvo. Para ello se requiere una tecnología complicada, que dominan sólo pocos fabricantes bajo las condiciones necesarias de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Por ello se llega a cuellos de botella en el suministro de fosfomicina para la administración parenteral. Por ejemplo, de acuerdo con información de la Agencia Federal para la Seguridad en Servicios de Salud, ninguna de las formulaciones de fosfomicina aprobadas para la administración parenteral está disponible en Austria, desde junio de 2015 presumiblemente hasta por lo menos marzo de 2016 (efectivo: febrero de 2016).

35 Adicionalmente, la etapa de procesamiento adicional requerida por los profesionales de la medicina para la disolución de la infusión representa un riesgo de salud, tanto para los profesionales de la medicina como también para los pacientes, en particular cuando se refuerza la susceptibilidad a error por elevada carga de trabajo: en primer lugar, la etapa de procesamiento adicional representa un riesgo adicional por pinchazos en el profesional de medicina en sí mismo. En segundo lugar, es elevado el riesgo para el paciente por una contaminación peligrosa o dosificación equivocada, por la etapa adicional de procesamiento. Y en tercer lugar puede, cuando la sustancia seca contiene como es usual sal de sodio de fosfomicina (dosificaciones usuales de aproximadamente 4 a 8 gramos contienen aproximadamente 60 - 120 mmol de iones sodio), y la sustancia seca es disuelta y administrada en solución fisiológica de sal debido a un error frente a la información de uso, debido al exceso de iones sodio causado por ello puede causar una hipernatremia ocasionalmente peligrosa para la vida del paciente.

40 Algunos de estos problemas son reconocidos por el documento DE 20 2008 012 514 U1. El documento propone como aproximación una unidad de embalaje para el suministro de una formulación farmacéutica farmacológicamente aceptable que puede ser administrada por vía parenteral, que contiene el antibiótico fosfomicina y ácido succínico u otro ácido biológicamente compatible, caracterizado porque la unidad comprende un recipiente empacado de manera estéril con fosfomicina presente en forma de polvo y un recipiente empacado de manera estéril con el ácido disuelto en el solvente farmacológicamente aceptable.

55 Un objetivo de la presente invención es poner a disposición ahora una formulación de fosfomicina para la administración parenteral, que debería superar las desventajas del estado de la técnica como, entre otros, cuellos de botella en el suministro por la fabricación laboriosa y etapas riesgosas de procesamiento adicional justamente antes de la administración, que son necesarias todavía por ejemplo en la aproximación del documento DE 20 2008 012 514 U1. Es decir, un objetivo de acuerdo con la invención es poner a disposición una formulación de fosfomicina para la administración parenteral, que sea de fácil fabricación y administración.

- En el curso de la presente invención ha sido evidente de manera sorprendente, que la fosfomicina en solución acuosa es mucho más estable que lo asumido generalmente. En el curso de la presente invención se probó la estabilidad de fosfomicina en solución acuosa en presencia de un ácido a diferentes temperaturas y espacios de tiempo. Incluso aun después de varios procesos en el autoclave a 125 °C y almacenamiento de meses, la fosfomicina fue eficaz contra las bacterias probadas como *Staphylococcus* y *Escherichia* (véase ejemplo 2 y las figuras 1A-1D).
- Por ello, la presente invención pone a disposición un recipiente cerrado, que comprende una solución acuosa lista para el uso para la administración parenteral, en el que en la solución están disueltos por lo menos una sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y un ácido farmacéuticamente aceptable, en la que el ácido es ácido succínico, en la que la solución comprende una dosis total de fosfomicina correspondiente a 1 a 15 gramos de fosfomicina, en la que la relación de masa de ácido succínico a fosfomicina en la solución está entre 30:1 y 50:1, en la que el volumen de la solución está entre 1 ml y 100 ml / g de fosfomicina. En la solución pueden estar presentes otros principios activos y/o sustancias auxiliares. De modo conveniente, el recipiente es hermético (o "sellado herméticamente") es decir, en otras palabras, que no es posible un intercambio de gases entre la solución y el ambiente del recipiente.
- Para llegar a la presente invención, fue necesario superar un prejuicio fuertemente anclado en el estado de la técnica: Todas las formulaciones de fosfomicina para la administración parenteral en el estado de la técnica comparten que su creador parte de la base que la fosfomicina es tan inestable en solución, que en la formulación tiene que estar presente como polvo y tiene que ser disuelta justo antes de la administración. Este prejuicio está tan fuertemente arraigado en el estado la técnica, que por ejemplo la mezcla de polvo seco de fosfomicina y ácido succínico es ejecutada, con enorme coste, bajo condiciones de Buenas Prácticas de Manufactura como se ilustra y se toleran cuellos de botella en el suministro, como se expuso anteriormente.
- Así, el Public Assessment Report (PL 15011/0014 del 1 de septiembre de 2014) de la Agencia Regulatoria para Productos de Medicina y Cuidado de la Salud (MHRA) recomienda para Fomicyt® usar sólo soluciones recientemente preparadas. La estabilidad química de la solución de fosfomicina lista para uso, preparada en condiciones estériles está indicada en 12 horas a 2-8 °C, sujeto a protección contra la luz.
- La información de uso de fosfomicina Astro, fosfomicina Sandoz®, fosfomicina medicamentum y fosfomicina Infectopharm® recomienda en cada caso usar sólo solución recientemente preparada. La estabilidad química de la solución lista para el uso, preparada en condiciones estériles está indicada en 24 horas a 25 °C, sujeto a protección contra la luz.
- Quentin et al. (Quentin, Claudine, et al. "Stability of fosfomycin and quinolones in peritoneal dialysis solution." Journal of Antimicrobial Chemotherapy 25.5 (1990): 878-880) concluyen que determinadas soluciones de fosfomicina son estables por 24 horas a temperatura ambiente.
- Bailie et al. (Bailie, George R., y Michael P. Kane. "Stability of drug additives to peritoneal dialysate." Peritoneal dialysis international 15.8 (1995): 328-335) reproducen así mismo este resultado.
- Tampoco los siguientes documentos anticipan la presente invención, porque no incluyen una divulgación concreta respecto a la presente invención, y no conducen a ella, porque no entregan al experto una indicación concreta respecto a la presente invención.
- El documento WO 2014/040947 A1 se refiere a un dispositivo para la generación de aerosoles con elemento de apertura. En el documento se menciona fosfomicina como uno entre cientos de los más diversos tipos de principios activos, que dado el caso pueden ser administrados con el dispositivo de generación de aerosoles. Por ejemplo, en esta memoria no se divulga la combinación concreta de recipiente cerrado, agua, sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y ácido farmacéuticamente aceptable.
- Lo mismo aplica para el documento EP 2 062 608 A2, que divulga una ampolla desechable para un dispositivo para la generación de aerosoles.
- El documento WO 2008/071197 A1 se refiere a procedimientos para el tratamiento de fibrosis quística o inflamación bacteriana de pulmones, mediante la administración pulmonar de fosfomicina, pero no se divulga la combinación concreta de recipiente cerrado, agua, sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y ácido farmacéuticamente aceptable.
- El documento WO 2005/110022 A2 se refiere a una combinación de fosfomicina-aminoglicósido para el tratamiento de infecciones bacterianas de vías respiratorias. En esta memoria no se divulga la combinación concreta de recipiente cerrado, agua, sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y ácido farmacéuticamente aceptable. El documento US 2015/0057242 A1 se refiere a una combinación de fosfomicina-aminoglicósido para el tratamiento de neumonía asociada con respiración o bronquitis asociada con respiración, que es administrada por vía de inhalación mediante nebulizador, y para ello es suministrada por ejemplo en ampollas. Sin embargo, el documento no divulga las condiciones de almacenamiento de tales ampollas (por ejemplo respecto a la temperatura y duración del almacenamiento) ni a ningún resultado del ensayo respecto a la estabilidad al almacenamiento de la fosfomicina.

- 5 El documento WO 2012/030513 A2 divulga procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas, mediante administración pulmonar de ácido fusídico, dado el caso en combinación con tobramicina, amikacina, fosfomicina o levofloxacina. Para fosfomicina se propone sólo la administración oral y la administración pulmonar (véase la sección "Fosfomicin Dosage Forms", párrafos [0092] y [0093] del documento), contrario a otros de los principios activos mencionados (véase la sección "Amikacin Dosage Forms" inmediatamente antes de ella y sección "Levofloxacin Dosage Forms" inmediatamente después de ella). Por ejemplo en esta memoria tampoco se divulga la combinación concreta de recipiente cerrado, agua, sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y ácido farmacéuticamente aceptable.
- 10 El documento WO 2004/063036 A1 se refiere a un recipiente de seguridad para sustancias biológicamente activas y procedimientos para su fabricación. En el documento se menciona fosfomicina como uno entre miles de los más diversos tipos de principios activos, que dado el caso pueden ser suministrados en el recipiente de seguridad. Por ejemplo en esa memoria no se divulga la combinación concreta de recipiente cerrado, agua, sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y ácido farmacéuticamente aceptable.
- 15 Por último, el documento WO 2010/048059 A1 se refiere a combinaciones de fosfomicina-tobramicina para tratamiento o prevención de infecciones oftálmicas, otológicas y dermatológicas. Sin embargo, en esa memoria no se divulga la combinación concreta de recipiente cerrado, agua, sal farmacéuticamente aceptable fosfomicina y ácido farmacéuticamente aceptable, en la misma solución. De manera notable respecto al embalaje se divulga concretamente que, para la estabilización en el largo plazo, la fosfomicina es preservada separadamente en un empaque de ampolla (es decir seca) y es añadida a la solución de tobramicina justo antes del uso (p. 24, párrafo 1 del documento).
- 20 En una forma preferida de realización de la presente invención la solución acuosa, que comprende el recipiente cerrado de acuerdo con la invención, es para infusión o inyección en el cuerpo de un mamífero, en particular de un humano. Preferiblemente este mamífero o este humano es un paciente que está enfermo por una infección bacteriana.
- 25 En otra forma preferida de realización de la presente invención, la solución acuosa está prevista para una administración que es elegida de entre administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraósea, administración intravitreal, administración intraperitoneal y administración intratecal. De ellas es preferida de modo muy particular la administración intravenosa.
- 30 De acuerdo con la invención, la solución acuosa está lista para el uso para la administración parenteral. Ello significa en particular que ya no es necesaria ninguna dilución, mezcla (sobre todo con otras sustancias), disolución o reconstitución antes de la administración de la solución. Sin embargo, cuando la solución no está presente por ejemplo en una jeringa llena previamente o en una bolsa de infusión, dado el caso es necesaria por ejemplo una transferencia a otro recipiente adecuado para la administración, como por ejemplo una jeringa. De modo particular, preferiblemente la solución acuosa está lista para el uso para la administración intravenosa o lista para el uso para la administración por inhalación.
- 35 De modo ventajoso el recipiente cerrado de acuerdo con la invención está sellado, entre otros por motivos de seguridad de manipulación o también para impedir usos repetidos accidentales de un recipiente ya abierto, y por ello posiblemente contaminado. En el contexto de la presente invención, la expresión "sellado" significa que es detectable una abertura del recipiente, que ha tenido lugar después del sellado, preferiblemente incluso es evidente a simple vista, en lo cual las mencionadas facilidad de detección o seguridad pueden ser revertidas por lo menos no sin esfuerzo o sin notable esfuerzo. El experto conoce agentes para el sellado en el ámbito de los medicamentos, entre los cuales están por ejemplo láminas para halar, etiquetas de fibra rasgada, sello de seguridad, sello con perforación de cremallera y perforación en tapa de rosca ("banda de seguridad"). Preferiblemente el sello del recipiente cerrado de acuerdo con la invención o el recipiente de acuerdo con la invención satisface la norma DIN EN 16679:2015-03.
- 40
- 45 Entre otros, por razones similares a las mencionadas en el párrafo precedente, en otra forma preferida de realización de la presente invención el recipiente es cerrado de manera que una abertura del mismo es esencialmente irreversible (es decir es revertida sólo con considerable esfuerzo). Un ejemplo típico de ello son las ampollas de ruptura, por ejemplo de plástico o vidrio. Por ejemplo a partir de los documentos EP 0 243 580 A1 o EP 0 350 772 A1 se conoce una ampolla de ruptura.
- En otra forma preferida de realización el recipiente cerrado de acuerdo con la invención es elegido de entre:
- 50 - una ampolla en particular de plástico o vidrio, preferiblemente una ampolla de ruptura en particular de plástico o vidrio (en el contexto de la presente invención, todo recipiente que exhibe un cierre que tiene que ser roto, cae bajo el concepto de la "ampolla de ruptura")
- un vial (también denominado como "vial"; véase por ejemplo el documento WO 2006/072440 A1), preferiblemente sellado con una tapa protectora,
- 55 - una bolsa para infusión o un frasco para infusión (por ejemplo con Luer-Lok o tapones de caucho, dado el caso con graduación) y

5 - una jeringa, en particular una jeringa llena previamente. El recipiente puede ser manufacturado de un material transparente o no transparente. Preferiblemente, el recipiente representa una protección contra la luz para la solución (en particular en el intervalo UV/VIS). El recipiente puede ser esencialmente opaco a la luz o permeable a la luz (en particular en el intervalo UV/VIS). Preferiblemente el recipiente es un recipiente desechable o para uso de una sola vez.

De modo conveniente el recipiente, en particular cuando es un vial o una bolsa para infusión, exhibe un septum intacto por ejemplo de caucho, o todos los septum, que exhibe el recipiente, están intactos.

10 En otra forma preferida de realización de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina es elegida de entre sal de disodio de fosfomicina, sal de monosodio de fosfomicina, una sal de potasio de fosfomicina, una sal de litio de fosfomicina, sal de magnesio de fosfomicina y sal de calcio de fosfomicina. De modo particular se prefieren las sales de sodio, en particular sal de disodio de fosfomicina.

15 Con ello, como ácido farmacéuticamente aceptable se describe un ácido débil o un ácido orgánico, preferiblemente un ácido orgánico débil. Los ácidos débiles son preferidos en particular debido a su efecto amortiguador. En particular el ácido preferiblemente orgánico tiene a 25 °C un valor pK_a de 2 a 9, preferiblemente de 2,5 a 8, más preferiblemente de 3 a 7, aún más preferiblemente de 3,5 a 6,5, en particular de 4 a 6, preferiblemente todos los valores pK_a del ácido (en tanto el ácido exhiba varios valores pK_a), independientemente uno de otro, están en este intervalo. De modo conveniente, el ácido farmacéuticamente aceptable es compatible con las venas.

De modo conveniente, el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido succínico.

20 De modo conveniente, en la solución acuosa que está contenida en el recipiente cerrado de acuerdo con la invención, están disueltos esencialmente sólo: una sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y ácido succínico dado el caso con glucosa o fructosa (por ejemplo en una concentración de 1 % a 5 % p/v).

25 En otra forma preferida de realización, la solución acuosa contiene como antibiótico sólo fosfomicina. Preferiblemente la solución acuosa contiene principalmente sólo fosfomicina como principio activo (con el ácido farmacéuticamente aceptable como sustancia auxiliar), dado el caso con otras sustancias auxiliares, en particular glucosa o fructosa (por ejemplo en una concentración de 1 % a 5 % p/v).

En una forma de la máxima preferencia de realización de la presente invención, en la solución acuosa están disueltos esencialmente sólo sal de disodio de fosfomicina y ácido succínico, dado el caso con glucosa o fructosa (por ejemplo en una concentración de 1 % a 5 % p/v).

30 En otra forma preferida de realización la solución acuosa exhibe (preferiblemente a 25 °C) un valor de pH menor que 10,0, preferiblemente menor que 9,0, más preferiblemente menor que 8,5, aún más preferiblemente menor que 8,0, en particular menor que 7,75 o incluso de máximo 7,5.

En otra forma preferida de realización la solución acuosa exhibe (preferiblemente a 25 °C) un valor de pH de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 8,5, más preferiblemente de 5 a 8,5, en particular de 6 a menos de 8,0.

35 En otra forma de realización preferida de modo particular la solución acuosa exhibe (preferiblemente a 25 °C) un valor de pH de 6,4 a 8,4, preferiblemente mayor que 6,5 y menor que 8,0, más preferiblemente de 6,9 a 7,9, más preferiblemente de 7,0 a 7,8, aún más preferiblemente de 7,1 a 7,7, en particular de 7,2 a 7,6 o incluso de 7,3 a 7,5. En particular esta forma de realización es adecuada para la infusión o inyección o la administración intravenosa, en la cual son particularmente convenientes valores de pH, que están tan cerca como sea posible a valores normales de pH de la sangre humana (7,35-7,45).

40 En otra forma preferida de realización la solución acuosa tiene (en particular cuando está lista para el uso para la administración intravenosa) una osmolaridad de máximo 800 mosmol/litro, preferiblemente máximo 600 mosmol/litro, más preferiblemente máximo 500 mosmol/litro, aún más preferiblemente máximo 450 mosmol/litro, en particular máximo 400 mosmol/litro o incluso máximo 350 mosmol/litro; de modo conveniente, está en una cierta osmolaridad mínima de por ejemplo al menos 50 mosmol/litro, al menos 100 mosmol/litro o al menos 200 mosmol/litro. De modo
45 muy particular preferiblemente la solución es isotónica o hipotónica (respecto al plasma sanguíneo humano), de modo conveniente está en una cierta osmolaridad mínima de por ejemplo al menos 50 mosmol/litro, al menos 100 mosmol/litro o al menos 200 mosmol/litro.

50 La solución acuosa en el recipiente cerrado de acuerdo con la invención contiene una dosificación total de fosfomicina correspondiente a 1 a 15 gramos de fosfomicina, en particular 1 a 4 gramos de fosfomicina. En particular la solución está prevista como dosificación individual. El volumen de la solución está entre 1 ml y 100 ml / g de fosfomicina, preferiblemente entre 5 ml y 50 ml / g de fosfomicina, más preferiblemente entre 10 ml y 40 ml / g de fosfomicina, aún más preferiblemente entre 22,5 ml y 27,5 ml / g de fosfomicina, en particular esencialmente en 25 ml / g de fosfomicina.

En otra forma preferida de realización el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido succínico y la relación de masa de ácido succínico a fosfomicina en la solución está esencialmente en 40:1.

De modo conveniente, el recipiente cerrado de acuerdo con la invención ha sido llenado en condiciones estériles con la solución. En particular el recipiente cerrado corresponde al "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" válido el 15 de febrero de 2016, en particular anexo 1 en la enmienda "25 de noviembre de 2008 (rev.)".

- 5 En otra forma preferida de realización el recipiente ha sido llenado con la solución acuosa y cerrado de acuerdo con el anexo 1 del "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" en la enmienda de "25 de noviembre de 2008 (rev.)".

10 Por el conocimiento sorprendente, según el cual la fosfomicina es tan estable en solución, es ahora posible suministrar ésta en solución en la fabricación industrial, con un antimicótico (en particular lista para el uso para la administración parenteral o por inhalación). Un producto de combinación así es bien adecuado de modo particular para pacientes con fibrosis quística (mucoviscidosis), cuyas vías respiratorias o pulmones son susceptibles a infecciones por bacterias y hongos. Por ello, se prefiere cuando la solución en el recipiente cerrado contiene además un antimicótico, que es elegido preferiblemente de entre el grupo consistente en Terbinafin, Naftifin, Butenafin y sales farmacéuticamente aceptables de ellos. La solución puede contener una dosificación total de 10 mg a 5.000 mg, preferiblemente de 20 mg a 2.000 mg, más preferiblemente de 30 mg a 1.000 mg, aún más preferiblemente de 40 mg a 500 mg, en particular de 50 mg a 250 mg del antimicótico.

15 En una forma de realización preferida de modo particular, el antimicótico es Terbinafin o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al respecto, se prefiere cuando la solución contiene una dosificación total de Terbinafin correspondiente a 10 mg a 2.000 mg de Terbinafin, preferiblemente 20 mg a 1.000 mg de Terbinafin, más preferiblemente 30 mg a 500 mg de Terbinafin, aún más preferiblemente 40 mg a 250 mg de Terbinafin, en particular 50 mg a 200 mg o incluso 50 mg a 100 mg de Terbinafin. La relación en masa de Terbinafin a fosfomicina en la solución está usualmente entre 1:1 y 1:200, preferiblemente entre 1:2 y 1:100, más preferiblemente entre 1:3 y 1:75, aún más preferiblemente entre 1:4 y 1:50, en particular entre 1:5 y 1:25.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un embalaje, que comprende al menos un recipiente cerrado de acuerdo con la invención. El embalaje puede ser fabricado, entre otros, de cartón, en particular cartón comprimido. El embalaje comprende preferiblemente una información al usuario. El embalaje representa una protección contra la luz para la solución o el recipiente (en particular en el intervalo UV/VIS) y/o el recipiente representa una protección contra la luz para la solución. El embalaje puede ser esencialmente opaco a la luz u opaco a la luz (en particular en el intervalo UV/VIS). Preferiblemente el embalaje preserva adicionalmente la esterilidad del recipiente cerrado (por consiguiente también su superficie exterior), por ejemplo cuando el embalaje o una parte de él es realizado como lámina plástica.

25 De manera ventajosa, el embalaje de acuerdo con la invención es sellado, entre otras, por razones de seguridad de manipulación o también para impedir esencialmente el uso accidentalmente repetido. En este contexto, la expresión "sellado" significa que una abertura del embalaje, la cual ha tenido lugar después del sellado, es detectable, incluso preferiblemente evidenciable a simple vista, en lo cual las mencionadas facilidad de detección o seguridad pueden ser revertidas por lo menos no sin esfuerzo o sin notable esfuerzo. El experto conoce agentes para el sellado de embalajes en el ámbito de los medicamentos, entre los cuales están por ejemplo láminas para halar, etiquetas de fibra rasgada, sello de seguridad. Preferiblemente el sello del embalaje de acuerdo con la invención o el embalaje de acuerdo con la invención satisfacen la norma DIN EN 16679:2015-03.

30 En una forma de realización preferida de modo particular, el embalaje comprende además un antimicótico, en particular Terbinafin. Normalmente, el antibiótico está presente en la solución con fosfomicina.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere al almacenamiento del recipiente cerrado de acuerdo con la invención o el embalaje de acuerdo con la invención, a una temperatura entre 0 °C y 60 °C, en particular a una temperatura de 15 °C a 35 °C o a temperatura ambiente, durante por lo menos una semana, preferiblemente durante por lo menos un mes, más preferiblemente durante por lo menos tres meses. El almacenamiento tiene lugar bajo protección contra la luz (en particular en el intervalo UV-VIS).

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento, que comprende el empaque estéril del recipiente con la solución y el cierre del recipiente. Preferiblemente, como otra etapa se prevé el sellado del recipiente cerrado, en particular de modo correspondiente con la norma DIN EN 16679:2015-03.

45 De modo conveniente, la solución acuosa no es preparada a partir de una mezcla de polvo de la sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y del ácido farmacéuticamente aceptable, mezclada en forma estéril, correspondiente al "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" válido el 15 de febrero de 2016, en particular anexo 1 en la enmienda "25 de noviembre de 2008 (rev.)".

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación del embalaje de acuerdo con la invención, que comprende la ejecución del procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación del recipiente cerrado de acuerdo con la invención y el empaque del recipiente cerrado en el embalaje. Preferiblemente como otra etapa, se prevé el sellado del embalaje, en particular de modo correspondiente a la norma DIN EN 16679:2015-03.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a fosfomicina para la aplicación en la prevención o tratamiento de una infección, en particular una infección de las vías respiratorias inferiores o los pulmones, en un paciente que tiene fibrosis quística. Tales pacientes son susceptibles de modo particular a infecciones de las vías respiratorias o de los pulmones, por bacterias u hongos que siempre pueden ocurrir nuevamente y frecuentemente se tornan también crónicos. Por ejemplo Lyczak et al. ("Lung infections associated with cystic fibrosis." *Clinical Microbiology Reviews* 15.2 (2002): 194-222.) o Gibson et al. ("Pathophysiology and management of pulmonary infections en cystic fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168.8 (2003): 918-951) suministran una vista general a este problema. Debido al elevado riesgo respecto a resistencias, es de modo particular sensato tener a disposición también antibióticos comparativamente más bien inusuales como fosfomicina (o en el uso sistémico antimicóticos comparativamente más bien inusuales como Terbinafin) para el uso simple, ya en solución (o incluso listos para el uso para la administración parenteral o por inhalación), como como es alcanzado mediante la presente invención. Adicionalmente, mediante ello se hace posible el uso de dosificaciones más bajas o el uso focalizado, lo cual a su vez reduce el riesgo de resistencia.

En este aspecto se administra fosfomicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, a los pacientes usualmente en una solución de modo parenteral, intravenoso o por inhalación. Dado el caso, la solución comprende también un antimicótico.

En una forma de realización preferida de modo particular de esta divulgación, se administra a los pacientes fosfomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, conjuntamente con Terbinafin o una sal farmacéuticamente aceptable de él. Normalmente, por lo menos una de las administraciones es parenteral o por inhalación. De modo conveniente la fosfomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella y Terbinafin o una sal farmacéuticamente aceptable de él están presentes para la administración (preferiblemente parenteral, en particular por inhalación), en la misma solución acuosa.

Otras definiciones:

En esta memoria, "parenteral" es interpretado en su significado más amplio ("sin pasar por el intestino"), es decir en este concepto se incluyen todos los tipos de administración, excepto la oral o la rectal.

En el sentido de la presente invención, la solución acuosa es preferiblemente líquida. En particular no se diferencia esencialmente de la viscosidad del agua a la misma temperatura. Preferiblemente la viscosidad de la solución a 20 °C y presión normal está entre 0,5 mPas y 25 mPas, preferiblemente en aproximadamente 1-2 mPas, en particular en aproximadamente 1 mPas. Preferiblemente la solución acuosa no es una suspensión, emulsión, crema o gel.

Preferiblemente el agua en la solución acuosa es agua para propósitos de inyección, en particular de acuerdo con Ph. Eur. (8a edición).

La presente invención se refiere en particular a las siguientes formas preferidas de realización:

Forma 1 de realización. Recipiente cerrado, que contiene una solución acuosa lista para el uso para la administración parenteral, en la que en la solución están disueltos por lo menos una sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y un ácido farmacéuticamente aceptable, en la que el ácido es ácido succínico, en la que la solución contiene una dosificación total de fosfomicina correspondiente a 1 a 15 gramos de fosfomicina, en la que la relación de masa de ácido succínico a fosfomicina en la solución está entre 30:1 y 50:1, en la que el volumen de la solución está entre 1 ml y 100 ml / g de fosfomicina.

Forma 2 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con la forma 1 de realización, en la que la solución está lista para el uso para la administración intravenosa o lista para el uso para la administración por inhalación.

Forma 3 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con las formas 1 o 2 de realización, en la que el recipiente cerrado está sellado.

Forma 4 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 3 de realización, en la que el recipiente está cerrado de manera que una apertura del recipiente es esencialmente irreversible.

Forma 5 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 4 de realización, en la que el recipiente es elegido de:

- una ampolla en particular de plástico o vidrio, preferiblemente una ampolla de ruptura en particular de plástico o vidrio,

- un vial, preferiblemente sellado con una tapa protectora,

- una bolsa para infusión y

- una jeringa, en particular una jeringa llena previamente.

Forma 6 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 5 de realización, en la que el

recipiente que es preferiblemente un vial o una bolsa para infusión, exhibe un septum intacto por ejemplo de caucho.

Forma 7 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 6 de realización, en la que el recipiente representa una protección contra la luz para la solución, en particular es esencialmente opaco a la luz.

5 Forma 8 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 7 de realización, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina es elegida de entre sal de sodio de fosfomicina, sal de monosodio de fosfomicina, una sal de potasio de fosfomicina, una sal de litio de fosfomicina, sal de magnesio de fosfomicina y sal de calcio de fosfomicina.

10 Forma 9 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 8 de realización, en la que en la solución están disueltos esencialmente sólo una sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y un ácido farmacéuticamente aceptable, dado el caso con glucosa o fructosa.

Forma 10 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con la forma 9 de realización, en la que en la solución están disueltos esencialmente sólo sal de sodio de fosfomicina y ácido succínico, dado el caso con glucosa o fructosa.

15 Forma 11 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 10 de realización, en la que la solución exhibe (preferiblemente a 25 °C) un valor de pH de 6,4 a 8,4, preferiblemente mayor que 6,5 y menor que 8,0, más bien preferiblemente de 6,9 a 7,9, más preferiblemente de 7,0 a 7,8, aún más preferiblemente de 7,1 a 7,7, en particular de 7,2 a 7,6 o incluso de 7,3 a 7,5; o en la que la solución exhibe (preferiblemente a 25 °C) un valor de pH menor que 10,0, preferiblemente menor que 9,0, más preferiblemente menor que 8,5, aún más preferiblemente menor que 8,0, en particular menor que 7,75 o incluso de máximo 7,5; o en la que la solución exhibe (preferiblemente a 25 °C) un valor de pH de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 8,5, más preferiblemente de 5 a 8,5, en particular de 6 a menor que 8,0.

Forma 12 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 11 de realización, en la que la solución contiene una dosificación total de fosfomicina correspondiente a 1 a 4 gramos de fosfomicina.

25 Forma 13 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 12 de realización, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido succínico y la relación en masa de ácido succínico a fosfomicina en la solución está esencialmente en 40:1.

Forma 14 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 13 de realización, en la que el recipiente fue llenado de manera estéril con la solución.

30 Forma 15 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 14 de realización, en la que el recipiente cerrado corresponde al "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" válido el 15 de febrero de 2016, en particular anexo 1 en la enmienda "25 de noviembre de 2008 (rev.)

35 Forma de realización 16. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 15 de realización, en la que el recipiente está lleno con la solución y cerrado de acuerdo con el anexo 1 de "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" en la enmienda "25 de noviembre de 2008 (rev.)

Forma 17 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 8 y 11 a 16 de realización, en la que en la solución está disuelto además un antimicótico.

40 Forma 18 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con la forma 17 de realización, en la que el antimicótico es elegido de entre el grupo consistente en Terbinafin, Naftifin, Butenafin y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

Forma 19 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con la forma 18 de realización, en la que el antimicótico es Terbinafin o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Forma 20 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 17 a 19 de realización, en la que la solución contiene una dosificación total de 10 mg a 5.000 mg, preferiblemente de 20 mg a 2.000 mg, más preferiblemente de 30 mg a 1.000 mg, aún más preferiblemente de 40 mg a 500 mg, en particular de 50 mg a 250 mg el antimicótico.

50 Forma 21 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con la forma 19 de realización, en la que la solución contiene una dosificación total de Terbinafin correspondiente a 1 mg a 2.000 mg de Terbinafin, preferiblemente 20 mg a 1.000 mg de Terbinafin, más preferiblemente 30 mg a 500 mg de Terbinafin, aún más preferiblemente 40 mg a 250 mg de Terbinafin, en particular 50 mg a 200 mg o incluso 50 mg a 100 mg de Terbinafin.

Forma 22 de realización. Recipiente cerrado de acuerdo con la forma 19 de realización, en la que la relación de masa de Terbinafin a fosfomicina en la solución está entre 1:1 y 1:200, preferiblemente entre 1:2 y 1:100, más

preferiblemente entre 1:3 y 1:75, aún más preferiblemente entre 1:4 y 1:50, en particular entre 1:5 y 1:25.

5 Forma 23 de realización. Embalaje que comprende por lo menos un recipiente cerrado de acuerdo con una de las formas 1 a 16 de realización y preferiblemente una información de uso; en la que el embalaje representa una protección contra la luz para la solución o el recipiente cerrado, en particular es esencialmente opaco a la luz, y/o en la que el recipiente representa una protección contra la luz para la solución, en particular es esencialmente opaco a la luz.

Forma 24 de realización. Embalaje de acuerdo con la forma 23 de realización, que comprende además un antimicótico, en particular Terbinafin, preferiblemente en la que el antimicótico está presente como se definió en una de las formas 17 a 22 de realización.

10 Forma 25 de realización. Embalaje de acuerdo con las formas 23 o 24 de realización, en la que el embalaje es esencialmente opaco a la luz.

15 Forma 26 de realización. Procedimiento que comprende el almacenamiento del recipiente cerrado de una de las formas 1 a 22 de realización, o del embalaje de una de las formas 23 a 25 de realización a una temperatura entre 0 °C y 60 °C, en particular a una temperatura de 15 °C a 35 °C o a temperatura ambiente, durante por lo menos una semana, preferiblemente durante por lo menos un mes, más preferiblemente durante por lo menos tres meses, en el que el almacenamiento tiene lugar bajo protección contra la luz.

Forma 27 de realización. Procedimiento para la fabricación del recipiente cerrado de una de las formas 1 a 22 de realización, que comprende el llenado estéril del recipiente con la solución, y el cierre del recipiente.

20 Forma 28 de realización. Procedimiento para la fabricación de acuerdo con la forma 27 de realización, que comprende además el sellado del recipiente cerrado.

25 Forma 29 de realización. procedimiento para la fabricación de acuerdo con una de las formas 27 a 28 de realización, en el que la solución no es preparada a partir de una mezcla de polvo de la sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y del ácido farmacéuticamente aceptable mezclada en forma estéril, correspondiente al "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" válido el 15 de febrero de 2016, en particular correspondiente al anexo 1 en la enmienda "25 de noviembre de 2008 (rev.)".
Forma 30 de realización. Procedimiento para la fabricación del embalaje de acuerdo con una de las formas 23 a 25 de realización, que comprende la ejecución del procedimiento de acuerdo con una de las formas 27 a 29 de realización, mediante el cual es obtenido dicho recipiente cerrado, y el empaque del recipiente cerrado en el embalaje.

30 La presente divulgación se refiere en particular a las siguientes formas de realización.

Forma 31 de realización. Fosfomicina para la aplicación en la prevención o tratamiento de una infección, en particular una infección de las vías respiratorias inferiores, en un paciente que tiene fibrosis quística, en la que la fosfomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella es administrada al paciente en una solución, como se la define en una de las formas 1 a 16 de realización, por vía parenteral, en particular intravenosa o por inhalación.

35 Forma 32 de realización. Fosfomicina para la aplicación en la prevención o tratamiento de una infección, en particular una infección de las vías respiratorias inferiores, en un paciente que tiene fibrosis quística, en la que la fosfomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella es administrada a los pacientes conjuntamente con un antimicótico en una solución, como se la define en una de las formas 17 a 22 de realización, por vía parenteral, en particular intravenosa o por inhalación.

40 Forma 33 de realización. Fosfomicina para la aplicación en la prevención o tratamiento de una infección, en particular una infección de las vías respiratorias inferiores, en un paciente que tiene fibrosis quística, en la que la fosfomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella es administrada al paciente conjuntamente con Terbinafin o una sal farmacéuticamente aceptable de él, preferiblemente por vía parenteral, en particular intravenosa o por inhalación.

45 Forma 34 de realización. Fosfomicina para la aplicación de acuerdo con la forma 33 de realización, en la que la fosfomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella y Terbinafin o una sal farmacéuticamente aceptable de él están presentes para la administración en la misma solución acuosa.

La invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos y figuras, a los cuales evidentemente ella no está limitada.

50 **Figuras 1A-1D:** Concentración inhibitoria mínima (MHK) de una solución de fosfomicina-ácido, en función de la duración y la temperatura de almacenamiento respecto a *Staphylococcus aureus* ATTC 49775 (Fig. 1A), *Staphylococcus aureus* ATTC 33592 (Fig. 1B), *Staphylococcus hominis* AG 1115 (Fig. 1C) y *Escherichia coli* AG 1215 (Fig. 1D). Cuanto más bajo es la MHK de un antibiótico, más fuerte es como se sabe el efecto antimicrobiano del antibiótico. Los valores de MHK medidos en el curso de la presente invención contra las cepas de bacterias probadas estuvieron, en comparación con el valor inicial, en el ámbito usual de dispersión del arreglo experimental, es decir de

manera sorprendente en el intervalo de tiempo estudiado no pudo observarse ningún deterioro de la MHK causado por el almacenamiento.

5 En consecuencia, una solución de fosfomicina y un ácido, a temperatura ambiente (e incluso en un proceso de autoclave o en condiciones extremas de temperatura) mantiene durante un periodo de tiempo de al menos tres meses, la eficacia antimicrobiana, lo cual contradice al prejuicio fuertemente anclado en el estado de la técnica, que dice que la fosfomicina es inestable.

Ejemplo 1 - preparación

10 En 500 litros de agua para propósitos de inyección de acuerdo con Ph. Eur. (8ª edición) se disuelven bajo condiciones de esterilidad 26,4 kg de disodio de fosfomicina (corresponde a 20 kg de fosfomicina) y 500 g de ácido succínico. Bajo condiciones de esterilidad esta solución es empacada en 5.000 frascos para infusión (volumen individual: 100 ml). Los frascos para infusión son cerrados en cada caso con un tapón adecuado de caucho y cada 10 piezas son empacadas en una caja de cartón.

15 El valor de pH de esta solución está en 7,5. La solución contenida en los frascos para infusión está lista para el uso para la administración intravenosa y puede ser almacenada por meses a temperatura ambiente. Cuando se usa fosfomicina preparada por fermentación, en el empaque final y bajo condiciones estériles se conecta antes al frasco para infusión, un filtro estéril.

Ejemplo 2 - estudios de estabilidad

20 Fue propósito de la presente invención, determinar si la actividad antimicrobiana de fosfomicina con un valor de pH adecuado para la aplicación intravenosa es preservada en una solución adecuada para la aplicación intravenosa. Para ello se usó disodio de fosfomicina (14,5 mmol de sodio/g) y ácido succínico para el ajuste de pH (0,025 gramos de ácido succínico por gramo de fosfomicina). El valor de pH de esta solución estuvo en 7,5.

Se preparó una solución madre de 4g de disodio de fosfomicina y ácido succínico (0,025 gramos de ácido succínico por gramo de fosfomicina, correspondientes a aproximadamente 3g de fosfomicina) en 10 ml de agua destilada y se dividió en 5 criotubos con en cada caso 2 ml y se expuso la solución a diferentes temperaturas, como sigue:

25 Cada 2 ml de la muestra fueron preservados -80 °C, a temperatura de cámara de refrigeración (2-8 °C), a temperatura ambiente (20-25 °C) y a 45-65 °C hasta el fin del ensayo. Otros 2 ml de la solución madre fueron almacenados a temperatura de cámara de refrigeración (2-8 °C) y antes de los ensayos fueron sometidos en el autoclave a 125 °C durante 30 minutos. Después de ello se probó la eficacia antimicrobiana en todas las muestras.

30 Para la determinación de la eficacia antimicrobiana de fosfomicina se determinó la concentración mínima inhibitoria (MHK) para las 4 cepas mencionadas de bacterias, mediante el procedimiento de dilución en tubos en placas de microtítulo, usando un caldo de Müller-Hinton. Para la inoculación de las placas de microtítulo se ajustó el inóculo a $1,5 \cdot 10^4$ gérmenes/ml. la evaluación ocurrió después de 24 horas de incubación a 37 °C.

35 Se diluyeron las muestras, comenzando en 2.000 µg/ml de sustancia de prueba en cada caso, en un factor de 2. Se prepararon series de dilución de 2.000 µg/ml a 1,95 µg/ml. Para la detección de la actividad antimicrobiana y la estabilidad de una solución de fosfomicina y ácido succínico en un solvente adecuado para la administración intravenosa, se determinaron los valores de MHK después de una incubación durante 24 horas a 37 °C.

Para las investigaciones se usaron las siguientes cepas de bacterias:

Staphylococcus aureus Nr. ATTC 49775,

Staphylococcus aureus Nr. ATTC 33592,

40 *Staphylococcus hominis* Nr. AG 1115 und

Escherichia coli Nr. AG 1215.

45 En la tabla 1 se presentan los resultados, y son ilustrados en las figuras 1A-1D. Los valores medidos de MHK respecto a las bacterias probadas están, en comparación con los valores de partida, en el ámbito usual de dispersión del diseño experimental, es decir en el intervalo de tiempo estudiado, de manera sorprendente no pudo observarse ningún deterioro de la MHK causado por el almacenamiento. En consecuencia, una solución de fosfomicina y un ácido a temperatura ambiente (e incluso con proceso de autoclave o a condiciones extremas de temperatura) durante un periodo de tiempo de al menos tres meses retiene la eficacia antimicrobiana, lo cual contradice el prejuicio fuertemente anclado en el estado de la técnica, que dice que la fosfomicina es inestable.

50 Tabla 1: En la tabla se listan los valores de MHK de las cepas bacterianas probadas, en función de las condiciones de almacenamiento de la fosfomicina (duración y temperatura).

Concentraciones (en µg/ml) mínimas inhibitorias dependientes del almacenamiento de fosfomicina

Temperatura de almacenamiento (°C) Duración del almacenamiento de fosfomicina en días

			0	19	27	31	54	59	64	92
Staphylococcus aureus ATTC 49775										
-80	7,8	3,9	----	3,9	----		----	----	----	
							-	-		
4 - 8	7,8	3,9	----	3,9	----		----	----	----	
							-	-		
20 - 25	3,9	15,6	----	15,6	----		----	----	----	
							-	-		
45 - 65	7,8	7,8	----	7,8	----		----	----	----	
							-	-		
125	15,6	7,8	----	7,8	----		----	----	----	
							-	-		

ES 2 771 486 T3

(continuación)

<i>Staphylococcus aureus</i> ATTC 33592								
-80	15,6	7,8	----	7,8	----	----	----	----
4 - 8	15,6	7,8	----	3,9	----	----	----	----
20 - 25	7,8	15,6	----	7,8	----	----	----	----
45 - 65	15,6	31,2	----	7,8	----	----	----	----
125	15,6	31,2	----	7,8	----	----	----	----
<i>Staphylococcus hominis</i> AG 1115								
-80	----	----	7,8	7,8	7,8	15,6	15,6	15,6
4 - 8	----	----	15,6	7,8	7,8	15,6	15,6	15,6
20 - 25	----	----	31,2	7,8	15,6	7,8	31,2	62,5
45 - 65	----	----	15,6	3,9	15,6	15,6	15,6	62,5
125	----	----	15,6	7,8	7,8	15,6	31,2	31,2
<i>Escherichia coli</i> AG 1215								
-80	62,5	125,0	62,5	----	----	15,6	62,5	62,5
4 - 8	62,5	62,5	62,5	----	----	62,5	15,6	62,5
20 - 25	250,0	125,0	31,2	----	----	31,2	31,2	125,0
45 - 65	62,5	250,0	31,2	----	----	62,5	62,5	125,0
125	125,0	125,0	62,5	----	----	31,2	62,5	125,0

Ejemplo 3 - Preparación del preparado de fosfomicina-Terbinafin

- 5 En 500 litros de agua para propósitos de inyección de acuerdo con Ph. Eur. (8ª edición) se disuelven bajo condiciones estériles 26,4 kg de disodio de fosfomicina (correspondientes a 20 kg de fosfomicina), 500 g de ácido succínico y 0,5 kg de clorhidrato de Terbinafin. Esta solución es empacada bajo condiciones estériles en 50.000 frascos (volumen individual: 10 ml). Los frascos son cerrados en cada caso con un tapón adecuado de caucho y cada 50 piezas son empacadas en una caja de cartón.
- 10 La solución empacada en los frascos está lista para el uso para la administración por inhalación, como aerosol y puede ser almacenada por meses a temperatura ambiente.

REIVINDICACIONES

1. Recipiente cerrado, que contiene una solución acuosa lista para el uso para la administración parenteral, en el que en la solución están disueltos por lo menos una sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y un ácido farmacéuticamente aceptable, en donde el ácido es ácido succínico, conteniendo la solución una dosificación total de fosfomicina correspondiente a 1 a 15 gramos de fosfomicina, en donde la relación en masa de ácido succínico a fosfomicina en la solución está entre 30:1 y 50:1, en donde el volumen de la solución está entre 1 ml y 100 ml / g de fosfomicina.
2. Recipiente cerrado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución está lista para el uso para la administración intravenosa.
3. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el recipiente cerrado está sellado, preferiblemente en donde el recipiente está cerrado de modo que una abertura del recipiente es esencialmente irreversible.
4. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el recipiente es elegido de entre:
- una ampolla en particular de plástico o de vidrio, preferiblemente una ampolla de ruptura en particular de plástico o de vidrio,
 - un vial, preferiblemente sellado con una tapa protectora,
 - una bolsa para infusión y
 - una jeringa, en particular una jeringa llena previamente.
5. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el recipiente que es preferiblemente un vial o una bolsa para infusión, exhibe un septum intacto por ejemplo de caucho.
6. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el recipiente representa una protección contra la luz para la solución, es en particular esencialmente opaco a la luz.
7. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina es elegida de entre sal de disodio de fosfomicina, sal de monosodio de fosfomicina, una sal de potasio de fosfomicina, una sal de litio de fosfomicina, una sal de magnesio de fosfomicina y sal de calcio de fosfomicina.
8. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la solución exhibe un valor de pH de 6,4 a 8,4, preferiblemente mayor que 6,5 y menor que 8,0, más bien preferiblemente de 6,9 a 7,9, más preferiblemente de 7,0 a 7,8, aún más preferiblemente de 7,1 a 7,7, en particular de 7,2 a 7,6 o incluso de 7,3 a 7,5; o en el que la solución exhibe un valor de pH menor que 10,0, preferiblemente menor que 9,0, más preferiblemente menor que 8,5, aún más preferiblemente menor que 8,0, en particular menor que 7,75 o incluso de como máximo 7,5.
9. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la relación de masa de ácido succínico a fosfomicina está esencialmente en 40:1.
10. Recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el recipiente cerrado corresponde a las "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" válido el 15 de febrero de 2016, en particular el anexo 1 en la versión "25 de noviembre de 2008 (rev.)" y/o en donde el recipiente ha sido llenado con la solución y cerrado de acuerdo con el anexo 1 de las "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" en la versión "25 de noviembre de 2008 (rev.)"
11. Embalaje, que comprende por lo menos un recipiente cerrado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 y preferiblemente una información para uso;
- en donde el embalaje representa una protección contra la luz para la solución o el recipiente cerrado, en particular es esencialmente opaco a la luz, y/o en el que el recipiente representa una protección contra la luz para la solución, en particular es esencialmente opaco a la luz.
12. Procedimiento que comprende el almacenamiento del recipiente cerrado de una de las reivindicaciones 1 a 10 o del embalaje de la reivindicación 11, a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C, en particular a una temperatura de 15 °C a 35 °C o a temperatura ambiente, durante por lo menos una semana, preferiblemente durante por lo menos un mes, más preferiblemente durante por lo menos tres meses, en el que el almacenamiento tiene lugar bajo protección contra la luz.
13. Procedimiento para la fabricación del recipiente cerrado de una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende el llenado en condiciones estériles del recipiente con la solución y el cierre del recipiente, que dado el caso comprende además el sellado del recipiente cerrado;

preferiblemente en el que la solución no es preparada a partir de una mezcla de polvo de la sal farmacéuticamente aceptable de fosfomicina y del ácido farmacéuticamente aceptable, mezclada en forma estéril, correspondiente a las "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use" válido el 15 de febrero de 2016, en particular el anexo 1 en la versión "25 de noviembre de 2008 (rev.)

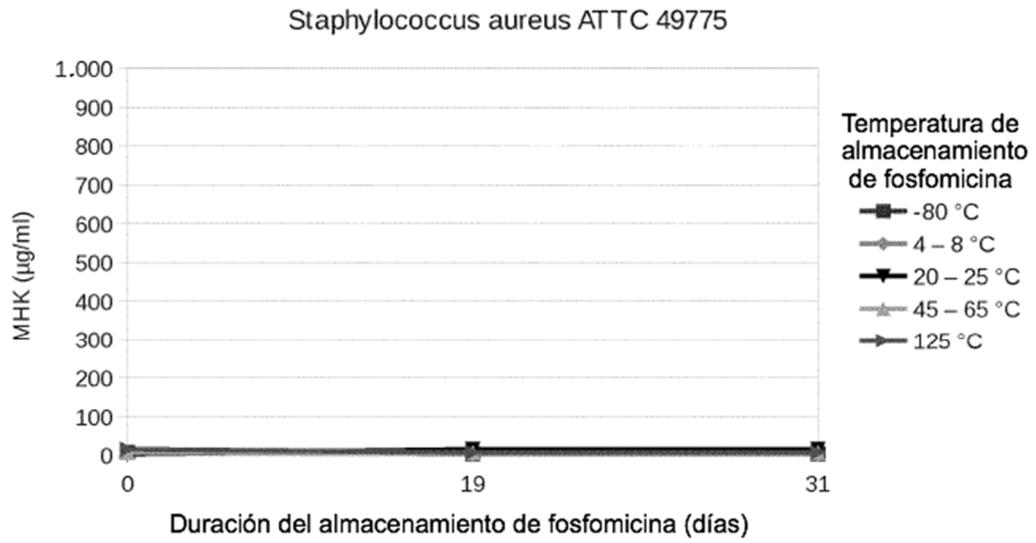


Fig. 1A

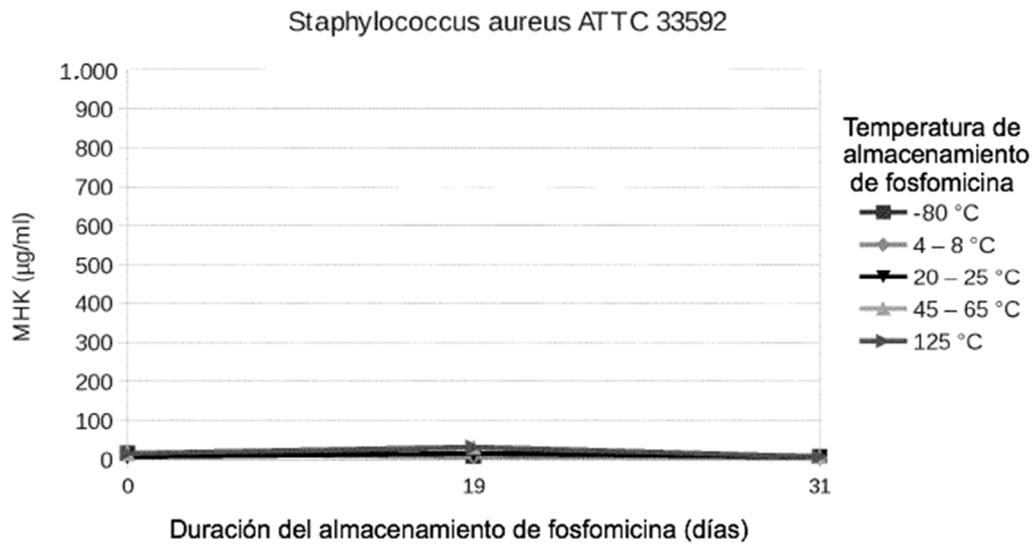


Fig. 1B

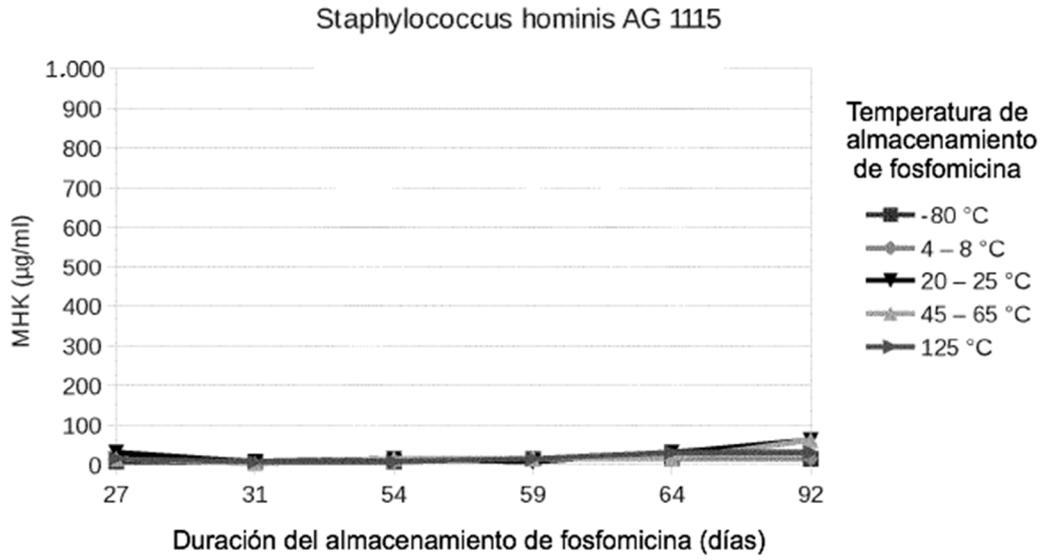


Fig. 1C

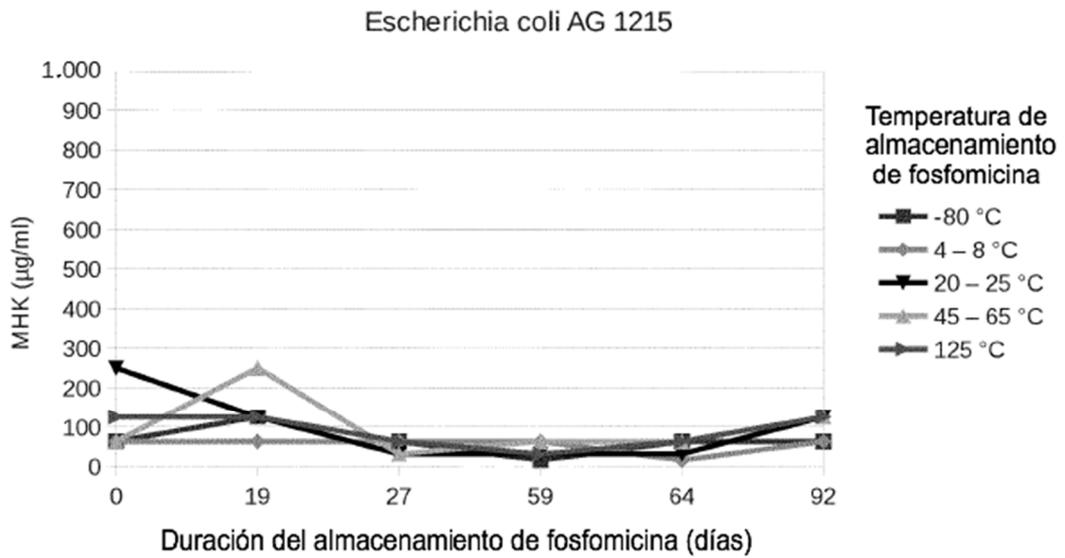


Fig. 1D