

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 415**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)
A61K 38/10	(2006.01)
A61K 38/12	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2013 E 22169277 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 4066849**

54 Título: **Formulaciones de daptomicina y usos de las mismas**

30 Prioridad:

11.09.2012 US 201261699570 P
26.06.2013 US 201361839699 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2025

73 Titular/es:

HOSPIRA AUSTRALIA PTY LTD (100.00%)
Level 15, 135-151 Clarence Street
Sydney NSW 2000, AU

72 Inventor/es:

ALEXIOU, JIM;
NORRIS, NOEL;
KNILL, ANDREW y
WHITTAKER, DARRYL

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 018 415 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

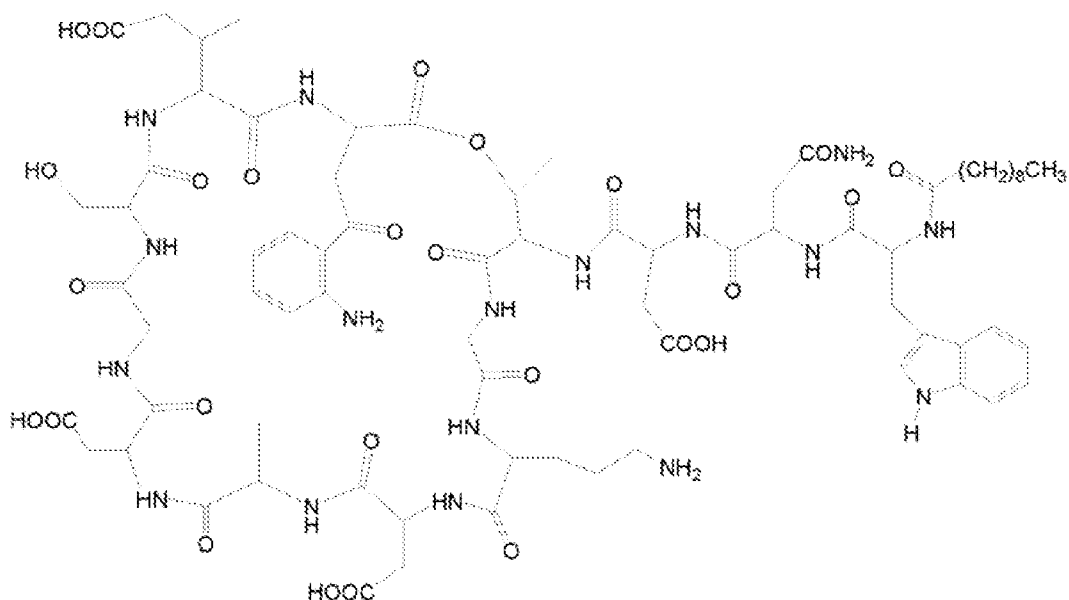
Formulaciones de daptomicina y usos de las mismas

Campo

5 La materia actualmente divulgada se refiere a formulaciones liofilizadas de daptomicina que tienen tiempos de reconstitución mejorados y a procedimientos para preparar las mismas. La materia actualmente divulgada también se refiere a formulaciones liofilizadas de daptomicina para su uso en procedimientos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

Antecedentes

10 La daptomicina (I) es un lipopéptido cíclico derivado de un producto natural de *Streptomyces roseosporus*. La daptomicina comprende un residuo de asparagina (Asn) en la configuración D. La daptomicina se ha utilizado para tratar infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea (cSSSI) causadas por cepas susceptibles de las siguientes bacterias grampositivas: *Staphylococcus aureus* (incluidos los aislados resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (solo aislados sensibles a la vancomicina).



15

(I)

20

La daptomicina también se ha utilizado para tratar infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia), incluidas las que cursan con endocarditis infecciosa del lado derecho, causadas por aislados sensibles a la meticilina y resistentes a la meticilina. Los efectos bactericidas de la daptomicina se derivan de su capacidad para despolarizar rápidamente el potencial de membrana de las bacterias grampositivas, lo que provoca la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y da lugar a la muerte celular. El efecto bactericida de la daptomicina es rápido, más del 99,9 % de las bacterias MRSA y MSSA mueren en menos de una hora.

25

La daptomicina también se ha utilizado para el tratamiento de biopelículas, incluidas las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres (CRBSI) causadas por bacterias grampositivas. En particular, la daptomicina se puede utilizar para el rescate de catéteres venosos centrales infectados por *S. aureus* y *S. epidermidis*.

30

La daptomicina se comercializa como CUBICIN® ("el producto CUBICIN®", Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA) y se suministra como un polvo liofilizado estéril. CUBICIN® se reconstituye en cloruro de sodio para inyección parenteral. Los estudios de estabilidad han demostrado que la solución reconstituida es estable en un vial durante 12 horas a temperatura ambiente y hasta 48 horas si se almacena refrigerada entre 2 y 8 °C. Sin embargo, después de este tiempo, o a temperaturas más altas, la daptomicina comienza a degradarse.

Una de las principales deficiencias de la daptomicina disponible en el mercado es que el tiempo de reconstitución del producto CUBICIN® es largo y por lo general está en el intervalo de aproximadamente 15 a

45 minutos, dependiendo del procedimiento de reconstitución. Este tiempo de reconstitución no es ideal en un entorno terapéutico con respecto a la facilidad y eficiencia de la administración. Un tiempo de reconstitución tan prolongado también aumenta el riesgo de disolución incompleta inadvertida antes de la administración y, además, aumenta la probabilidad de que la daptomicina se degrade antes de la administración al paciente.

5 Se han identificado un número de productos de degradación de la daptomicina. Los principales productos de degradación de la daptomicina son los derivados de la anhidro-daptomicina en los que un grupo α -aspartilo se transpeptida a un grupo anhidrosuccinamido, el isómero β de la daptomicina en el que el compuesto contiene un grupo β -aspartilo en lugar de un grupo α -aspartilo y el producto de hidrólisis de la lactona de la daptomicina en el que una de las fracciones ésteres se hidroliza. La ruta de degradación de la daptomicina se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2007/191280.

10 La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) del polvo liofilizado reconstituido se puede utilizar para determinar el nivel de daptomicina en relación con los productos de degradación de daptomicina. Tal comparación puede proporcionar así una indicación de la estabilidad de la daptomicina en la formulación. Por ejemplo, la Publicación de la Patente Internacional No. WO2011/063419 divulga preparaciones sólidas de daptomicina con tiempos de reconstitución y perfiles de estabilidad mejorados en relación con el producto CUBICIN®. Esto se logra cuando se introducen azúcares, tales como sacarosa, y un tampón de fosfato en la formulación. Las formulaciones tienen un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. Los azúcares utilizados pueden ser azúcares no reductores y se incluyen en las formulaciones en una cantidad de aproximadamente 2,5 % p/v a aproximadamente 25 % p/v. Por ejemplo, los azúcares se incluyen en cantidades de 15 % p/v y 20 % p/v.

15 Todavía existe la necesidad de formulaciones alternativas sólidas liofilizadas de daptomicina que presenten tiempos de reconstitución rápidos, preferentemente en menos de aproximadamente 5 minutos, en un diluyente farmacéuticamente aceptado. Además, todavía existe la necesidad de formulaciones sólidas de daptomicina que presenten tiempos de reconstitución rápidos y tengan una estabilidad mejorada tanto en forma sólida como reconstituida. Una formulación sólida de este tipo sería ventajosa, ya que proporcionaría una vida útil más larga, una menor necesidad de almacenamiento refrigerado y un tiempo de manipulación reducido en la reconstitución del producto antes del uso. Una formulación de este tipo también proporcionaría una administración más rápida y una dosificación más confiable de daptomicina debido a la presencia de menos impurezas resultantes de la degradación de la daptomicina.

20 El documento CN 1 616 083 divulga una formulación liofilizada de daptomicina que comprende daptomicina, dextrano, ácido cítrico e hidrogenocarbonato de sodio.

El documento WO 2011/063419 divulga formulaciones sólidas de daptomicina que, según se afirma, tienen una estabilidad química mejorada y tiempos de reconstitución más rápidos. Un ejemplo es una formulación que comprende daptomicina y sacarosa.

35 **Sumario**

La materia actualmente divulgada proporciona una formulación liofilizada de daptomicina que comprende desde 200 mg a 600 mg de daptomicina y el aditivo ácido cítrico que, tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, conduce a una concentración de daptomicina desde 20 mg/ml a 100 mg/ml y una concentración de ácido cítrico desde 25 mM a 75 nM.

40 La formulación liofilizada de daptomicina se puede reconstituir en un diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la formulación liofilizada de daptomicina se reconstituye en un diluyente farmacéuticamente aceptable en menos de aproximadamente 5 minutos.

45 El pH de la formulación liofilizada de daptomicina reconstituida puede ser desde aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0. En una realización, el pH de la formulación liofilizada de daptomicina reconstituida es de aproximadamente 4,7.

50 El diluyente puede seleccionarse del grupo que consiste en agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,45 % para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, solución de Ringer, solución de Ringer lactato y combinaciones de las mismas. En una realización, el diluyente es una solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección. En otra realización, el diluyente es agua estéril para inyección.

La materia actualmente divulgada también proporciona una formulación liofilizada de daptomicina para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto. El procedimiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la formulación liofilizada de daptomicina divulgada anteriormente.

55 La materia actualmente divulgada proporciona además procedimientos de preparación de formulaciones liofilizadas de daptomicina. En una realización, el procedimiento incluye (a) formar una solución acuosa de

daptomicina y ácido cítrico; (b) ajustar el pH a aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; y (c) liofilizar la solución para obtener un liofilizado. En otra realización, el procedimiento incluye (a) formar una solución acuosa de daptomicina a un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; (b) disolver ácido cítrico en la solución acuosa de daptomicina; (c) ajustar el pH a aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; y (d) liofilizar la solución para obtener un polvo.

Descripción detallada

Definiciones

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular según lo determine un experto en la técnica, lo que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. De manera alternativa, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %, preferentemente hasta el 10 %, más preferentemente hasta el 5 % y aún más preferentemente hasta el 1 % de un valor dado. De manera alternativa, particularmente con respecto a sistemas o procedimientos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y más preferentemente dentro de 2 veces, de un valor.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "osmolalidad" de una solución significa el número de osmoles de soluto por kilogramo de disolvente. La osmolalidad es una medida de la presión osmótica ejercida por una solución real a través de una membrana semipermeable. Puede medirse mediante el uso de una propiedad de la solución que depende únicamente de la concentración de partículas. Estas propiedades incluyen la depresión de la presión de vapor, la depresión del punto de congelación y del punto de ebullición, y la presión osmótica, a las que se hace referencia colectivamente como propiedades coligativas. La osmolalidad de una solución se determina por lo general de forma más precisa y cómoda midiendo la depresión del punto de congelación.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "liofilizado" significa un procedimiento de estabilización utilizado para eliminar un disolvente de un tejido, sangre, suero, formulaciones farmacéuticas u otras sustancias biológicas; a bajas temperaturas mediante un procedimiento de sublimación (secado primario) y luego desorción (secado secundario). Una formulación liofilizada se puede reconstituir de manera sencilla para obtener una solución lista para su uso, que no contiene partículas visibles mediante la adición de un diluyente.

Formulaciones liofilizadas de daptomicina

La materia actualmente divulgada proporciona una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido cítrico.

La formulación liofilizada de daptomicina de la materia actualmente divulgada muestra tiempos de reconstitución rápidos en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Además, la inclusión de ácido cítrico en las formulaciones de daptomicina no afecta negativamente a la estabilidad de las formulaciones con respecto al producto CUBICIN®. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada muestran una buena elegancia farmacéutica y, tras la reconstitución, muestran una formación de espuma mínima. La presencia de formación de espuma tras la reconstitución puede ser problemática con las soluciones de daptomicina debido a sus propiedades anfífilas, en particular en un entorno clínico en el que la formación de espuma de la formulación afecta al tiempo de reconstitución, la homogeneidad de la solución reconstituida, así como a la facilidad y precisión de la administración de la formulación a un paciente. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada permiten, por tanto, una reconstitución sencilla y rápida y proporcionan formulaciones de solución de daptomicina con una homogeneidad mejorada que se pueden administrar de forma más fácil y precisa a un paciente.

Aditivos

El aditivo adecuado para su uso en las formulaciones de la materia actualmente divulgada es el ácido cítrico.

Daptomicina

El producto CUBICIN® incluye 250, 350 o 500 mg de daptomicina. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada incluyen desde 200 mg a 600 mg de daptomicina. En algunas realizaciones, las formulaciones liofilizadas de daptomicina incluyen desde 200 mg a 300 mg de daptomicina. En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina incluyen 250 mg de daptomicina. En algunas realizaciones, las formulaciones liofilizadas de daptomicina incluyen desde 300 mg a 400 mg de daptomicina. En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina incluyen 350 mg de daptomicina. En determinadas realizaciones, las formulaciones liofilizadas de daptomicina incluyen desde 450 mg a 550 mg de daptomicina. En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina incluyen 500 mg de daptomicina.

Componentes opcionales

Se pueden incluir otros componentes opcionales en las formulaciones de daptomicina liofilizada. Tales componentes opcionales incluyen, pero no se limitan a, agentes tampón, estabilizantes, solubilizantes, inhibidores de la cristalización, tensioactivos y agentes tonificantes.

5 Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada pueden incluir opcionalmente uno o más agentes tampón. Los agentes tampón adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones de fosfato, ácidos sulfónicos y tampones Tris. Los tampones específicos incluyen sales de sodio o potasio de ácido fosfórico (tales como fosfato de hidrógeno disódico), ácido 2-[N-morfolino]etanosulfónico (MES), ácido N-[tris (hidroximetil)metil]-2-amooetanosulfónico (TES), ácido N- (2-hidroxietil)piperazina-N'- (2-etanosulfónico) (HEPES), ácido 3- (N,N-Bis[2-hidroxietil]amino)-2-hidroxiopropanosulfónico (DIPSO), ácido 2-
10 hidroxil-3-[trishidroximetil]metilamina]-1-propanosulfónico (TAPSO), ácido N- (2-acetamido)2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido 1,4-piperazinedietansulfónico (PIPES), ácido 3- (N-morfolino)propanosulfónico (MOPS), ácido β-hidroxi-4-morfolinopropanosulfónico (MOPSO), ácido N- (2-acetamido)-iminodiacético (ADA) y 2-bis (2-hidroxietil)amino-2- (hidroximetil)-1,3-propanodiol (BIS-TRIS). El agente tampón se puede agregar en una cantidad de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 500 mM
15 a las formulaciones liofilizadas de daptomicina.

Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada pueden incluir opcionalmente uno o más estabilizantes. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, azúcares (tales como sacarosa, trehalosa y dextrano), aminoácidos (tales como arginina, glicina e histidina), polivinilpirrolidonas (povidona) y polioles (tales como manitol y tensioactivos poliméricos de polioliol, por ejemplo, Pluronic®).
20

Reconstitución de formulaciones liofilizadas de daptomicina

Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada muestran tiempos de reconstitución rápidos en un diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en un diluyente farmacéuticamente aceptable en menos de
25 aproximadamente 5 minutos. En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en un diluyente farmacéuticamente aceptable en menos de aproximadamente 4 minutos. En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en un diluyente farmacéuticamente aceptable en menos de aproximadamente 3 minutos. En otra realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en un diluyente farmacéuticamente aceptable en menos de aproximadamente 2 minutos. En otra
30 realización más, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en un diluyente farmacéuticamente aceptable en menos de aproximadamente 1 minuto. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada tienen tiempos de reconstitución mejorados en comparación con el producto CUBICIN®.

El producto CUBICIN® se reconstituye en cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada se pueden reconstituir con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables para proporcionar una solución adecuada para la administración.
35

Los diluyentes farmacéuticamente aceptables de la materia actualmente divulgada incluyen, pero no se limitan a, agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,45 % para inyección y solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, solución de Ringer y solución de Ringer lactato.
40 En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección. En otra realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyen en agua estéril para inyección.

Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada se pueden reconstituir agregando el o los diluyentes farmacéuticamente aceptables a la formulación liofilizada de daptomicina para proporcionar la concentración deseada para la administración directa o una dilución adicional para la administración por infusión. En algunas realizaciones, el volumen del o los diluyentes farmacéuticamente aceptables agregados a la formulación liofilizada de daptomicina es desde aproximadamente 5 ml a aproximadamente 15 ml. En algunas realizaciones, el volumen del o los diluyentes farmacéuticamente aceptables agregados a la formulación liofilizada de daptomicina es desde aproximadamente 8 ml a
45 aproximadamente 12 ml. En una realización, el volumen del o los diluyentes farmacéuticamente aceptables agregados a la formulación liofilizada de daptomicina es de aproximadamente 10 ml.
50

Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada se pueden reconstituir mediante cualquier procedimiento adecuado conocido para un experto en la técnica. En una realización, se agregan lentamente 10 ml de cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección a un vial que incluye 500 mg de la formulación liofilizada de daptomicina de la materia actualmente divulgada. La mezcla resultante se hace girar para asegurar que toda la formulación esté humedecida y luego se deja reposar sin tocar durante aproximadamente 2 minutos. Luego, el vial se hace girar suavemente o se hace girar de manera intermitente según sea necesario, para obtener una solución completamente reconstituida. Además y como alternativa, el procedimiento de reconstitución incluye agregar rápidamente un diluyente a un recipiente que incluye una
55

formulación liofilizada de daptomicina de la materia actualmente divulgada, seguido de girar el recipiente si es necesario. En algunas realizaciones, el diluyente se agrega en un período de aproximadamente 1-60 segundos. En algunas realizaciones, el diluyente se agrega en un período de aproximadamente 1-30 segundos. En una realización, el diluyente se agrega en menos de aproximadamente 20 segundos. En una realización, después de agregar el diluyente a la formulación de daptomicina divulgada actualmente, el recipiente que contiene la daptomicina se agita durante aproximadamente 1 minuto y se deja reposar durante aproximadamente 3-5 minutos hasta que se aclare.

Tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, el producto CUBICIN® incluye 50 mg/ml de daptomicina. Tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, cuando se proporciona en un vial, las formulaciones de daptomicina de la materia actualmente divulgada incluyen daptomicina en una concentración desde 20 mg/ml a 100 mg/ml, por ejemplo, desde 20 mg/ml a 30 mg/ml, desde 30 mg/ml a 40 mg/ml, desde 40 mg/ml a 50 mg/ml, desde 50 mg/ml a 60 mg/ml, desde 60 mg/ml a 70 mg/ml, desde 70 mg/ml a 80 mg/ml, desde 80 mg/ml a 90 mg/ml o desde 90 mg/ml a 100 mg/ml. En una realización, tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, cuando se proporciona en un vial, las formulaciones de daptomicina incluyen daptomicina en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. En otra realización, tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, cuando se proporciona en un vial, las formulaciones de daptomicina incluyen daptomicina en una concentración de aproximadamente 62,5 mg/ml.

La formulación de daptomicina reconstituida se puede diluir además en un diluyente farmacéuticamente aceptable para su administración a un sujeto. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,45 % para inyección, solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, solución de Ringer y solución de Ringer lactato. En una realización, cuando la formulación de daptomicina reconstituida se diluye además para su administración a un sujeto, la concentración final de daptomicina es desde aproximadamente 2,5 a aproximadamente 20 mg/ml.

El aditivo es ácido cítrico. La concentración de ácido cítrico en la formulación reconstituida es desde 25 mM a 75 mM.

En determinadas realizaciones, tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, el pH de las formulaciones de daptomicina divulgadas actualmente está en el intervalo desde aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,0. En una realización, el pH está en el intervalo desde aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0.

La pureza de la daptomicina en las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada se puede medir por cualquier medio conocido para un experto en la técnica, incluyendo resonancia magnética nuclear (RMN) o cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada con UV (HPLC/UV) o espectrometría de masas (HPLC/MS). En una realización, la pureza de las formulaciones liofilizadas de daptomicina se mide por reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable seguido de un análisis empleando HPLC/UV. El procedimiento HPLC/UV utilizado para medir la pureza de las formulaciones liofilizadas de daptomicina puede ser cualquier procedimiento conocido para un experto en la técnica, por ejemplo, utilizando máquinas HPLC/UV adecuadas que por lo general se encuentran en la industria, tal como el procedimiento HPLC/UV descrito en la Patente de los Estados Unidos 2007/191280 A1. En un ejemplo no limitativo, la pureza de la daptomicina en una solución reconstituida de una formulación liofilizada de daptomicina de la materia actualmente divulgada se puede determinar por HPLC/UV seguido de un análisis del área de pico (el área bajo la curva (AUC)) a una longitud de onda de 223 nm para picos individuales del cromatograma. La cantidad de daptomicina se puede medir con respecto a la cantidad total de impurezas presentes. Además, se puede determinar la cantidad relativa de daptomicina con respecto a tres de los productos de degradación de daptomicina conocidos, específicamente la anhidro-daptomicina, el isómero β de daptomicina y el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina.

En una realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada incluyen daptomicina en una pureza que es mayor que la del producto CUBICIN®, según se determina mediante análisis HPLC/UV de la solución reconstituida a una longitud de onda de 223 nm. En otra realización, las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada incluyen impurezas totales en una cantidad menor que la del producto CUBICIN®, según se determina mediante análisis HPLC/UV de la solución reconstituida a una longitud de onda de 223 nm.

Procedimientos de uso de formulaciones liofilizadas de daptomicina

La materia actualmente divulgada proporciona además una formulación liofilizada de daptomicina para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto. El procedimiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación liofilizada de daptomicina como se describió anteriormente.

Procedimientos de preparación de formulaciones liofilizadas de daptomicina

Además, la materia actualmente divulgada proporciona un procedimiento de preparación de la formulación liofilizada de daptomicina divulgada actualmente. La formulación liofilizada de daptomicina se puede liofilizar a partir de cualquier disolvente conocido por ser adecuado en la técnica. Los disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua, butanol acuoso y etanol acuoso. El procedimiento de liofilización utilizado para preparar las formulaciones liofilizadas de daptomicina divulgadas actualmente puede ser cualquier procedimiento conocido para un experto en la técnica que utilice máquinas de secado por congelación adecuadas que se encuentran normalmente en la industria. Los procedimientos de liofilización ejemplares incluyen los descritos en "Lyophilization: Introduction and Basic Principles" de Thomas A Jennings, InterPharm Press, 1999. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye: (a) formar una solución acuosa de daptomicina y ácido cítrico, (b) ajustar el pH a aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; y (c) liofilizar la solución para obtener un liofilizado. En una realización, el procedimiento incluye: (a) formar una solución acuosa de la daptomicina a un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; (b) disolver ácido cítrico en la solución acuosa de la daptomicina; (c) ajustar el pH a aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; y (d) liofilizar la solución para obtener un polvo. En otra realización, el procedimiento incluye: (a) formar una solución acuosa de terciario-butanol de la daptomicina a un pH de 4,0 a 5,0; (b) disolver ácido cítrico en la solución acuosa/butanol de la daptomicina; (c) ajustar el pH a aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0; y (d) liofilizar la solución para obtener un polvo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la materia actualmente divulgada y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

I. Formulaciones liofilizadas de daptomicina

La tabla 1 proporciona ejemplos de soluciones de formulación de daptomicina que posteriormente se liofilizaron para producir formulaciones liofilizadas. Las formulaciones B, C, D y E son solo para referencia.

Tabla 1

Formulación	Componentes de la formulación
A	Daptomicina (350 mg/vial), Ácido cítrico (56 mg/vial), NaOH (2 M, 0,14 ml/vial), Agua NaOH adicional para ajustar el pH
B	Daptomicina (350 mg/vial), Ácido tartárico (84 mg/vial), NaOH (2 M, 0,14 ml/vial), Agua NaOH adicional para ajustar el pH
C	Daptomicina (350 mg/vial), Ácido succínico (67,2 mg/vial), NaOH (2 M, 0,14 ml/vial), Agua NaOH adicional para ajustar el pH

(continuación)

Formulación	Componentes de la formulación
D	Daptomicina (350 mg/vial), Ácido edético (140 mg/vial), NaOH (2 M, 0,14 ml/vial), Agua NaOH adicional para ajustar el pH
E	Daptomicina (350 mg/vial), NaOH (2M, 0,14 ml/vial) ^t Butanol (1,12 ml/vial) Agua NaOH adicional para ajustar el pH
F	Daptomicina (350 mg/vial), Ácido cítrico (56 mg/vial), Agua

II. Análisis de formulaciones de daptomicina

5 El tiempo de reconstitución se determinó inyectando 7 ml de cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección en un vial que contenía 350 mg de la formulación liofilizada de daptomicina. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 minuto y se dejó reposar. El tiempo de reconstitución es el tiempo necesario desde la adición del diluyente hasta la disolución total de la formulación de daptomicina.

10 La tabla 2 proporciona los tiempos de reconstitución de las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluyen un aditivo en cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección. Se proporcionan los tiempos de reconstitución inicial y de reconstitución después de 1, 3 o 6 meses de almacenamiento a 5 °C, 25 °C y 40 °C para las composiciones. El pH de las formulaciones liofilizadas de daptomicina reconstituidas es 4,7. Los tiempos de reconstitución del producto CUBICIN® se incluyen a modo de comparación.

Tabla 2

Formulación a 5 °C	Inicial	3 meses	6 meses
A	2 min 40 s	1 min 35 s	No probado
B	1 min 10 s	2 min 0 s	No probado
C	3 min 20 s	5 min 50 s	No probado
D	2 min 30 s	2 min 10 s	No probado
E	No probado	No probado	No probado
CUBICIN®	18 min 00 s	21 min 30 s	13 min 00 s
Formulación a 25 °C	Inicial	3 meses	6 meses
A	2 min 40 s	2 min 35 s	2 min 45 s
B	1 min 10 s	1 min 0 s	No probado
C	3 min 20 s	4 min 40 s	No probado
D	2 min 30 s	1 min 0 s	No probado
E	10 min 30 s	No probado	No probado
CUBICIN®	18 min 00 s	14 min 55 s	14 min 42 s

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Formulación a 40 °C	Inicial	3 meses	6 meses
A	2 min 40 s	1 min 50 s	No probado
B	No probado	No probado	0 min 55 s
C	1 min 10 s	1 min 0 s	No probado
D	3 min 20 s	11 min 30 s	No probado
E	2 min 30 s	1 min 0 s	No probado
F	No probado	No probado	No probado
CUBICIN®	18 min 00 s	No probado	No probado

5 Se evaluó el efecto del pH sobre el tiempo de reconstitución del polvo liofilizado de daptomicina que incluye ácido cítrico. La tabla 3 proporciona los tiempos de reconstitución en cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección de formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluyen 350 mg de daptomicina, 56 mg de ácido cítrico e hidróxido de sodio suficientes para ajustar el pH de la solución de liofilización tras la reconstitución de la formulación liofilizada. Se proporcionan los tiempos de reconstitución inicial y los tiempos de reconstitución después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C para las composiciones.

Tabla 3

pH de la formulación	Inicial	3 meses
2,5	3 min 0 s	2 min 30 s
3,0	3 min 0 s	2 min 30 s
3,3	> 5 min 0 s	3 min 15 s
3,5	> 5 min 0 s	4 min 30 s
3,8	> 5 min 0 s	4 min 54 s
4,0	1 min 50 s	5 min 00 s
4,3	1 min 30 s	2 min 20 s
4,5	1 min 20 s	3 min 28 s
4,8	2 min 20 s	1 min 21 s
5,0	2 min 0 s	3 min 00 s
5,3	1 min 0 s	2 min 20 s
5,5	1 min 0 s	1 min 20 s
5,8	1 min 10 s	1 min 30 s
6,0	1 min 10 s	1 min 40 s
6,3	1 min 0 s	1 min 46 s
6,5	0 min 50 s	1 min 30 s
6,8	0 min 50 s	1 min 10 s
7,0	0 min 20 s	0 min 58 s

10

15 Las formulaciones liofilizadas de daptomicina de la materia actualmente divulgada se analizaron para determinar la estabilidad de la daptomicina como una medida relativa de los niveles de impurezas de degradación de la daptomicina. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina se reconstituyeron en cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección y las soluciones resultantes se analizaron por HPLC/UV. La cantidad de daptomicina e impurezas en la solución se determinó mediante el % del área de pico a una longitud de onda de 223 nm. La cantidad total de impurezas se calculó a partir del % del área de pico a una longitud de onda de 223 nm para todos los picos distintos del de daptomicina. Los datos se presentan en las siguientes Tablas 4-9.

ES 3 018 415 T3

La tabla 4 muestra la cantidad de impurezas totales, representadas como % del área de pico, para cada composición a los 1, 2, 3 y 6 meses después del almacenamiento a 5, 25 y 40 °C. La diferencia con el valor inicial se muestra entre paréntesis.

Tabla 4

Formulación a 5 °C	Impurezas totales Iniciales	Impurezas totales 1 mes	Impurezas totales 2 meses	Impurezas totales 3 meses	Impurezas totales 6 meses
A	4,62	No probado	4,82 (0,2)	4,42 (-0,20)	No probado
B	4,64	No probado	No probado	4,88 (0,24)	No probado
C	4,97	No probado	No probado	4,60 (-0,37)	No probado
D	4,68	No probado	No probado	4,52 (-0,16)	No probado
CUBICIN®	6,38	No probado	No probado	6,57 (0,19)	6,89 (0,51)
Formulación a 25 °C	Impurezas totales Iniciales	Impurezas totales 1 mes	Impurezas totales 2 meses	Impurezas totales 3 meses	Impurezas totales 6 meses
A	4,62	4,98 (0,36)	5,13 (0,51)	4,42 (-0,2)	5,28 (0,66)
B	4,64	4,62 (-0,02)	4,73 (0,09)	5,13 (0,49)	No probado
C	4,97	4,59 (-0,38)	4,75 (-0,22)	5,13 (0,16)	No probado
D	4,68	4,45 (-0,23)	4,60 (-0,08)	4,91 (0,23)	No probado
CUBICIN®	6,38	6,98 (0,60)	6,71 (0,33)	7,18 (0,80)	7,87 (1,49)
Formulación a 40 °C	Impurezas totales Iniciales	Impurezas totales 1 mes	Impurezas totales 2 meses	Impurezas totales 3 meses	Impurezas totales 6 meses
A	4,62	4,68 (0,06)	No probado	5,83 (1,21)	No probado
B	4,64	5,29 (0,65)	5,36 (0,72)	5,77 (1,13)	No probado
C	4,97	5,98 (1,01)	6,91(1,94)	7,79 (2,82)	No probado
D	4,68	4,97 (0,29)	5,38 (0,70)	5,89 (1,21)	No probado
CUBICIN®	6,38	No probado	No probado	No probado	No probado

5

La tabla 5 muestra la cantidad de impurezas de daptomicina anhidra, representada como % del área de pico, para cada composición a los 1, 2, 3 y 6 meses después del almacenamiento a 5, 25 y 40 °C. La diferencia con el valor inicial se muestra entre paréntesis.

ES 3 018 415 T3

Tabla 5

Formulación a 5 °C	Impureza anhídrica Inicial	Impureza anhídrica 1 mes	Impureza anhídrica 2 meses	Impureza anhídrica 3 meses	Impureza anhídrica 6 meses
A	1,18	No probado	1,1 (-0,08)	1,06 (-0,12)	No probado
B	0,97	No probado	No probado	1,00 (0,03)	No probado
C	1,08	No probado	No probado	1,04 (-0,04)	No probado
D	1,11	No probado	No probado	1,09 (-0,02)	No probado
CUBICIN®	1,71	No probado	No probado	1,69 (-0,02)	2,06 (0,35)
Formulación a 25 °C	Impureza anhídrica Inicial	Impureza anhídrica 1 mes	Impureza anhídrica 2 meses	Impureza anhídrica 3 meses	Impureza anhídrica 6 meses
A	1,18	1,19 (0,01)	1,29 (0,11)	1,22 (0,04)	1,45 (0,27)
B	0,97	1,04 (0,07)	1,11 (0,14)	1,18 (0,21)	No probado
C	1,08	1,16 (0,08)	1,27 (0,19)	1,39 (0,31)	No probado
D	1,11	1,15 (0,04)	1,16 (0,05)	1,32 (0,21)	No probado
CUBICIN®	1,71	1,92 (0,21)	2,23 (0,52)	2,06 (0,35)	2,56 (0,85)
Formulación a 40 °C	Impureza anhídrica Inicial	Impureza anhídrica 1 mes	Impureza anhídrica 2 meses	Impureza anhídrica 3 meses	Impureza anhídrica 6 meses
A	1,18	1,48 (0,30)	No probado	1,72 (0,54)	No probado
B	0,97	1,33 (0,36)	1,49 (0,52)	1,63 (0,66)	No probado
C	1,08	1,71 (0,63)	2,05 (0,97)	2,49 (2,41))	No probado
D	1,11	1,50 (0,39)	1,71 (0,60)	1,87 (0,76)	No probado
CUBICIN®	1,71	No probado	No probado	No probado	No probado

5 La tabla 6 muestra la cantidad de impurezas de daptomicina resultantes de la hidrólisis, representadas como % del área de pico, para cada composición a los 1, 2, 3 y 6 meses después del almacenamiento a 5, 25 y 40 °C. La diferencia con el valor inicial se muestra entre paréntesis.

Tabla 6

Formulación a 5 °C	Impureza de hidrólisis Inicial	Impureza de hidrólisis 1 mes	Impureza de hidrólisis 2 meses	Impureza de hidrólisis 3 meses	Impureza de hidrólisis 6 meses
A	0,52	No probado	0,57 (0,05)	0,53 (0,01)	No probado
B	0,73	No probado	No probado	0,68 (-0,05)	No probado
C	0,62	No probado	No probado	0,53 (-0,09)	No probado
D	0,51	No probado	No probado	0,43 (-0,08)	No probado
CUBICIN®	0,40	No probado	No probado	0,44 (0,04)	0,45 (0,05)

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Formulación a 25 °C	Impureza de hidrólisis Inicial	Impureza de hidrólisis 1 mes	Impureza de hidrólisis 2 meses	Impureza de hidrólisis 3 meses	Impureza de hidrólisis 6 meses
A	0,52	0,61 (0,09)	0,64 (0,12)	0,61 (0,09)	0,62 (0,10)
B	0,73	0,75 (0,02)	0,79 (0,06)	0,76 (0,03)	No probado
C	0,62	0,66 (0,04)	0,71 (0,09)	0,77 (0,15)	No probado
D	0,51	0,52 (0,01)	0,55 (0,04)	0,53 (0,02)	No probado
CUBICIN®	0,40	0,49 (0,09)	0,51 (0,11)	0,56 (0,16)	0,65 (0,25)
Formulación a 40 °C	Impureza de hidrólisis Inicial	Impureza de hidrólisis 1 mes	Impureza de hidrólisis 2 meses	Impureza de hidrólisis 3 meses	Impureza de hidrólisis 6 meses
A	0,52	0,66 (0,14)	No probado	0,86 (0,34)	No probado
B	0,73	0,89 (0,16)	0,96 (0,23)	1,02 (0,29)	No probado
C	0,62	0,98 (0,36)	1,18 (0,56)	1,39 (0,77)	No probado
D	0,51	0,64 (0,13)	0,73 (0,22)	0,80 (0,29)	No probado
CUBICIN®	0,40	No probado	No probado	No probado	No probado

La tabla 7 muestra la cantidad de impurezas del isómero β de daptomicina, representadas como % del área de pico, para cada composición a los 1, 2, 3 y 6 meses después del almacenamiento a 5, 25 y 40 °C. La diferencia con el valor inicial se muestra entre paréntesis.

5

Tabla 7

Formulación a 5 °C	Impureza isómero β inicial	Impureza isómero β 1 mes	Impureza isómero β 2 meses	Impureza isómero β 3 meses	Impureza isómero β 6 meses
A	0,56	No probado	0,6 (0,04)	0,62 (0,06)	No probado
B	0,64	No probado	No probado	0,70 (0,06)	No probado
C	0,62	No probado	No probado	0,63 (0,01)	No probado
D	0,57	No probado	No probado	0,60 (0,03)	No probado
CUBICIN®	1,15	No probado	No probado	1,17 (0,02)	1,17 (0,02)
Formulación a 25 °C	Impureza isómero β inicial	Impureza isómero β 1 mes	Impureza isómero β 2 meses	Impureza isómero β 3 meses	Impureza isómero β 6 meses
A	0,56	0,6 (0,04)	0,6 (0,04)	0,61 (0,05)	0,64 (0,08)
B	0,64	0,67 (0,03)	0,67 (0,03)	0,69 (0,05)	No probado
C	0,62	0,62 (0)	0,62 (0,00)	0,63 (0,01)	No probado
D	0,57	0,59 (0,02)	0,59 (0,02)	0,60 (0,03)	No probado
CUBICIN®	1,15	1,16 (0,01)	1,20 (0,05)	1,17 (0,02)	1,19 (0,04)

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Formulación a 40 °C	Impureza isómero β inicial	Impureza isómero β 1 mes	Impureza isómero β 2 meses	Impureza isómero β 3 meses	Impureza isómero β 6 meses
A	0,56	0,54 (-0,02)	No probado	0,63 (0,07)	No probado
B	0,53	No probado	No probado	No probado	0,59 (0,06)
C	0,64	0,69 (0,05)	0,68 (0,04)	0,69 (0,05)	No probado
D	0,57	0,64 (0,02)	0,64 (0,02)	0,65 (0,03)	No probado
E	0,57	0,60 (0,03)	0,61 (0,04)	0,62 (0,05)	No probado
CUBICIN®	1,15	No probado	No probado	No probado	No probado

5 Se probó el efecto del pH sobre la estabilidad de las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluían ácido cítrico como medida relativa de los niveles de impurezas de degradación de la daptomicina. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina, que incluían 350 mg de daptomicina, 56 mg de ácido cítrico e hidróxido de sodio suficiente para ajustar el pH de la solución de liofilización, se reconstituyeron en cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección y las soluciones resultantes se analizaron por HPLC/UV. La tabla 8 muestra la cantidad de impurezas de daptomicina, representada como % del área de pico, para cada composición tras la preparación inicial y después del almacenamiento a 25 °C durante 3 meses. La diferencia con el valor inicial se muestra entre paréntesis.

10

Tabla 8

pH	Impurezas anhidras iniciales	Impurezas anhidras 3 meses	Impurezas de hidrólisis iniciales	Impurezas de hidrólisis 3 meses	Impurezas isómero β inicial	Impurezas isómero β 3 meses
2,5	0,83	1,10 (0,27)	0,40	0,37 (-0,03)	0,57	0,51 (-0,06)
3,0	0,88	1,17 (0,29)	0,45	0,42 (-0,03)	0,58	0,52 (-0,06)
3,3	0,88	1,19 (0,31)	0,46	0,43 (-0,03)	0,58	0,53 (-0,05)
3,5	0,90	1,27 (0,37)	0,47	0,46 (-0,01)	0,58	0,54 (-0,04)
3,8	0,93	1,32 (0,39)	0,49	0,49 (0,00)	0,59	0,54 (-0,05)
4,0	0,93	1,25 (0,32)	0,53	0,53 (0,00)	0,60	0,56 (-0,04)
4,3	0,94	1,26 (0,32)	0,55	0,58 (0,03)	0,61	0,58 (-0,03)
4,5	0,96	1,27 (0,31)	0,58	0,62 (0,04)	0,62	0,58 (-0,04)
4,8	0,95	1,26 (0,31)	0,64	0,72 (0,08)	0,65	0,61 (-0,04)
5,0	0,95	1,23 (0,28)	0,64	0,76 (0,12)	0,65	0,62 (-0,03)
5,3	0,90	1,15 (0,25)	0,69	0,85 (0,16)	0,66	0,63 (-0,03)
5,5	0,87	1,10 (0,23)	0,74	0,95 (0,21)	0,68	0,65 (-0,03)
5,8	0,83	1,01 (0,18)	0,84	1,18 (0,34)	0,72	0,67 (-0,05)
6,0	0,80	0,94 (0,14)	1,01	1,42 (0,41)	0,74	0,69 (-0,05)
6,3	0,74	0,89 (0,15)	1,09	1,59 (0,50)	0,76	0,72 (-0,04)
6,5	0,69	0,86 (0,17)	1,16	1,80 (0,64)	0,77	0,76 (-0,01)
6,8	0,65	0,80 (0,15)	1,20	1,90 (0,70)	0,77	0,74 (-0,03)
7,0	0,64	0,78 (0,14)	1,24	2,00 (0,76)	0,79	0,83 (0,04)

ES 3 018 415 T3

La tabla 9 muestra la cantidad total de todas las impurezas de daptomicina, representadas como % del área de pico, para cada composición tras la preparación inicial y después del almacenamiento a 25 °C durante 3 meses. La diferencia con el valor inicial se muestra entre paréntesis.

Tabla 9

pH	Impurezas totales iniciales	Impurezas totales 3 meses
2,5	4,02	6,12 (2,10)
3,0	4,18	5,68 (1,50)
3,3	4,15	5,32 (1,17)
3,5	4,21	5,37 (1,16)
3,8	4,13	5,24 (1,11)
4,0	4,32	5,16 (0,84)
4,3	4,20	5,19 (0,99)
4,5	4,31	5,21 (0,90)
4,8	4,54	5,29 (0,75)
5,0	4,36	5,34 (0,98)
5,3	4,39	5,34 (0,95)
5,5	4,57	5,45 (0,88)
5,8	4,78	5,40 (0,62)
6,0	4,74	5,57 (0,83)
6,3	4,79	5,80 (1,01)
6,5	4,97	6,60 (1,63)
6,8	4,77	5,90 (1,13)
7,0	4,84	6,19 (1,35)

5

Ejemplo 2

Se evaluaron las osmolalidades de las formulaciones liofilizadas de daptomicina divulgadas actualmente, que incluyen ácido cítrico (175 mM, 237,5 mM, 300 mM o 500 mM), ácido ascórbico (237,5 mM o 300 mM) y 62,5 mg/ml de daptomicina.

- 10 La tabla 10 proporciona las osmolalidades de las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico en agua estéril para inyección ("WFI") o una solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección. El pH de las formulaciones liofilizadas de daptomicina reconstituidas se encontraba en el intervalo de 4,45 a 4,74. Se incluyeron las osmolalidades del producto CUBICIN® y de una formulación de daptomicina de sacarosa de referencia para fines de comparación.

15

ES 3 018 415 T3

Tabla 10

Concentración de la solución para infusión		Osmolalidad (mOsmol/kg)							
		CUBICIN®	Sacarosa	Ácido cítrico				Ácido ascórbico	
		CDF049M	438 mM	175 mM	237,5 mM	300 mM	500 mM	237,5 mM	300 mM
Reconstitución de NaCl	Bolo IV (50 mg/ml)	338	712	642	740	828	1156	636	705
	Infusión IV (20 mg/ml)	310	444	435	473	510	628	425	453
	Infusión IV (10 mg/ml)	302	36	364	383	400	464	357	367
Reconstitución de WFI	Infusión IV (20 mg/ml)	49	427	No probado	458	572	940	343	421
	Infusión IV (10 mg/ml)	198	No probado	No probado	No probado	398	562	315	344
	Infusión IV (10 mg/ml)	249	313	No probado	327	344	422	306	321

Las osmolalidades de las formulaciones de daptomicina con ácido ascórbico fueron inferiores a las de las formulaciones de daptomicina con ácido cítrico.

5 Ejemplo 3

Se evaluaron los tiempos de reconstitución, las osmolalidades, las apariencias de color y las estabildades de las formulaciones liofilizadas de daptomicina divulgadas actualmente, por ejemplo, que incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico y acetilglucosamina como aditivo y 62,5 mg/ml de daptomicina.

- 10 El tiempo de reconstitución se determinó inyectando 7 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9 % en un vial que contenía 350 mg/vial de daptomicina liofilizada. La mezcla resultante se agitó durante un minuto y se dejó reposar. El tiempo de reconstitución es el tiempo necesario para la adición del diluyente hasta la disolución total de la formulación liofilizada de daptomicina.

ES 3 018 415 T3

Tabla 11

Concentración del aditivo	Tiempo promedio de reconstitución para una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido cítrico	Tiempo promedio de reconstitución para una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido ascórbico	Tiempo promedio de reconstitución para una formulación liofilizada de daptomicina que incluye acetilglucosamina	Sacarosa	CUBICIN®
237,5 mM	1 m 55 s (todas las muestras, n=15) ¹	1 m 45 s (todas las muestras) (n=15)	3 m 39 s (todas las muestras, n=15) ²	1 m 01 s (todas las muestras)	23 m 44 s (todas las muestras)
300 mM	2 m 14 s (todas las muestras, n=30) ¹	1 m 57 s (todas las muestras, n=30) ³	3 m 8 s (todas las muestras, n=30) ⁴	(n=8)	(n=10)

La tabla 11 proporciona los tiempos de reconstitución promedio de las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico y acetil glucosamina en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección. El pH de las formulaciones liofilizadas de daptomicina reconstituidas se encontraba en el intervalo de 4,45 a 4,74. Se incluyeron los tiempos de reconstitución del producto CUBICIN® y de una formulación de daptomicina de sacarosa de referencia para fines de comparación.

¹2 muestras tuvieron un tiempo de reconstitución de > 5 min

²3 muestras tuvieron un tiempo de reconstitución de > 5 min

10 ³1 muestra tuvo un tiempo de reconstitución de > 5 min

⁴6 muestras tuvieron un tiempo de reconstitución de > 5 min

La tabla 12 proporciona las osmolalidades de las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico y acetilglucosamina. Estas formulaciones se reconstituyeron con una solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % para inyección y WFI. Las osmolalidades del producto CUBICIN® y de una formulación de daptomicina de sacarosa de referencia se incluyeron para comparación, como se muestra en la tabla 13.

Tabla 12

Concentración del aditivo	Administración	Osmolalidad de una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido cítrico	Osmolalidad de una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido ascórbico	Osmolalidad de una formulación liofilizada de daptomicina que incluye acetilglucosamina
237,5 mM	Reconstitución de cloruro de sodio al 0,9 % (mOsmol/kg)			
	Bolo (50 mg/ml)	740	636	548
	Infusión (10 mg/ml)	383	357	339
	Reconstitución de WFI (mOsmol/Kg)			
	Bolo (50 mg/ml)	458	343	249
	Infusión (10 mg/ml)	327	306	289

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Concentración del aditivo	Administración	Osmolalidad de una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido cítrico	Osmolalidad de una formulación liofilizada de daptomicina que incluye ácido ascórbico	Osmolalidad de una formulación liofilizada de daptomicina que incluye acetilglucosamina
300 mM	Reconstitución de cloruro de sodio al 0,9 % (mOsmol/kg)			
	Bolo (50 mg/ml)	828	705	602
	Infusión (10mg/ml)	400	367	346
	Reconstitución de WFI (mOsmol/Kg)			
	Bolo (50 mg/ml)	572	421	305
	Infusión (10 mg/ml)	344	321	297

Tabla 13

Administración	Osmolalidad de sacarosa	Osmolalidad de CUBACIN®
Reconstitución de cloruro de sodio al 0,9 % (mOsmol/kg)		
Bolo (50 mg/ml)	712	338
Infusión (10 mg/ml)	366	302
Reconstitución de WFI (mOsmol/Kg)		
Bolo (50 mg/ml)	427	49
Infusión (10 mg/ml)	313	249

- 5 La tabla 14 proporciona las apariencias de color iniciales de las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico y acetilglucosamina en un bolo de 50 mg/ml o una solución de infusión de 10 mg/ml expuestas a una temperatura de temperatura ambiente de laboratorio (aproximadamente 20 °C) y una condición de iluminación de iluminación ambiente de laboratorio (aproximadamente 400 lux). Las apariencias de color del producto CUBICIN® y una formulación de daptomicina de sacarosa de referencia se incluyeron para comparación.
- 10

Tabla 14

Concentración de la formulación	Ácido cítrico	Ácido ascórbico	Acetilglucosamina	Sacarosa	CUBICIN®
237,5 mM	Amarillo claro	Amarillo claro a marrón claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro
300 mM					

- 15 Las formulaciones liofilizadas de daptomicina que incluían ácido ascórbico (237,5 mM y 300 mM), ácido cítrico (237,5 mM y 300 mM) o acetilglucosamina (237,5 mM y 300 mM) y 62,5 mg/ml de daptomicina se probaron para determinar la estabilidad de la daptomicina como una medida relativa del nivel de impurezas de degradación de la daptomicina. La cantidad de daptomicina e impurezas en la solución se determinó por el % del área del pico a una longitud de onda de 223 nm. La tabla 15 muestra la cantidad de impurezas de daptomicina, representadas como % del área del pico, para cada composición tras la preparación inicial y después del almacenamiento a 25 °C y 40 °C durante 2, 3 y 6 meses. La diferencia con el valor inicial se mostró entre paréntesis. Las impurezas del producto CUBICIN® y una formulación de daptomicina de sacarosa de referencia se incluyeron para comparación.
- 20

ES 3 018 415 T3

Tabla 15

Temperatura (°C)	Concentración del aditivo	Aditivo	Punto temporal (mes)	Impureza %			
				Hidrolisis	Daptomicina Anhidra	Impureza 1	Isómero B
25 °C	237,5 mM	Ácido cítrico	T=0	0,43	1,05	0,12	0,57
			T=2	0,48 (0,06)	1,02 (-0,03)	0,07 (-0,05)	0,57 (0,0)
			T=3	0,46 (0,03)	1,10 (0,05)	0,07 (-0,05)	0,52 (-0,05)
			T=6	0,43 (0,00)	1,11 (0,06)	0,07 (-0,06)	0,53 (-0,04)
		Ácido ascórbico	T=0	0,43	1,11	0,12	0,60
			T=2	0,52 (0,10)	1,14 (0,03)	0,14 (0,02)	0,53 (-0,07)
			T=3	0,52 (0,09)	1,12 (0,01)	0,12 (0,00)	0,53 (-0,07)
			T=6	0,46 (0,04)	1,14 (0,03)	0,29 (0,17)	0,55 (-0,05)
		Acetil glucosamina	T=0	0,41	0,97	0,10	0,56
			T=2	0,45 (0,04)	1,04 (0,07)	0,07 (-0,03)	0,52 (-0,04)
			T=3	0,46 (0,05)	1,10 (0,13)	0,07 (-0,03)	0,52 (-0,04)
			T=6	0,43 (0,03)	1,07 (0,10)	0,12 (0,02)	0,60 (0,04)
	300 mM	Ácido cítrico	T=0	0,40	1,05	0,12	0,56
			T=2	0,46 (0,06)	1,03 (0,02)	0,08 (-0,04)	0,56 (0,00)
			T=3	0,44 (0,04)	1,13 (0,08)	0,07 (-0,04)	0,51 (-0,05)
			T=6	0,40 (0,0)	1,06 (0,01)	0,06 (-0,05)	0,51 (-0,05)
Ácido ascórbico		T=0	0,42	1,13	0,11	0,59	
		T=2	0,50 (0,08)	1,16 (0,03)	0,12 (0,02)	0,53 (-0,06)	
		T=3	0,49 (0,07)	1,12 (-0,01)	0,11 (0,0)	0,53 (-0,06)	
		T=6	0,45 (0,03)	1,12 (-0,01)	0,22 (0,12)	0,54 (-0,05)	

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Temperatura (°C)	Concentración del aditivo	Aditivo	Punto temporal (mes)	Impureza %			
				Hidrolisis	Daptomicina Anhidra	Impureza 1	Isómero B
	300 mM	Acetil glucosamina	T=0	0,40	0,97	0,10	0,59
			T=2	0,44 (0,04)	1,03 (0,05)	0,07 (-0,03)	0,52 (-0,07)
			T=3	0,44 (0,04)	1,13 (0,16)	0,07 (-0,03)	0,51 (-0,07)
			T=6	0,42 (0,02)	1,05 (0,08)	0,12 (0,02)	0,59 (0,0)
	438 mM	Sacarosa (Formulación de referencia)	T=0	0,53	0,91	0,08	0,53
			T=2	0,67 (0,14)	0,99 (0,08)	0,08 (0,0)	0,59 (0,06)
			T=3	0,58 (0,05)	0,95 (0,04)	0,06 (-0,02)	0,52 (-0,01)
			T=6	0,55 (0,02)	0,98 (0,07)	0,12 (0,04)	0,48 (-0,05)
	Cubicin®	T=0	0,79	2,38	0,28	1,13	
		T=2	0,58 (-0,21)	1,87 (-0,51)	0,40 (0,12)	1,15 (0,02)	
		T=3	0,60 (-0,19)	1,94 (-0,44)	0,19 (-0,09)	1,08 (-0,05)	
		T=6	0,67 (-0,12)	2,17 (-0,21)	0,26 (-0,02)	1,16 (0,03)	
40 °C	237,5 mM	Ácido cítrico	T=0	0,43	1,05	0,12	0,57
			T=1	0,48 (0,05)	1,17 (0,12)	0,08 (-0,05)	0,55 (-0,03)
			T=2	0,51 (0,09)	1,26 (0,21)	0,06 (-0,06)	0,59 (0,01)
			T=3	0,52 (0,09)	1,27 (0,22)	0,04 (-0,08)	0,51 (-0,06)
			T=6	0,57 (0,14)	1,44 (0,39)	0,12 (0,0)	0,54 (-0,03)
		Ácido ascórbico	T=0	0,43	1,11	0,12	0,60
			T=1	0,59 (0,16)	1,25 (0,14)	0,19 (0,07)	0,61 (0,01)
			T=2	0,63 (0,21)	1,30 (0,20)	0,31 (0,19)	0,63 (-0,03)
			T=3	0,66 (0,23)	1,32 (0,22)	0,22 (0,10)	0,57 (-0,03)
			T=6	0,66 (0,23)	1,40 (0,29)	0,27 (0,15)	0,71 (0,11)

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Temperatura (°C)	Concentración del aditivo	Aditivo	Punto temporal (mes)	Impureza %			
				Hidrolisis	Daptomicina Anhidra	Impureza 1	Isómero B
40 °C	237,5 mM	Acetil glucosamina	T=0	0,41	0,97	0,10	0,56
			T=1	0,47 (0,06)	1,13 (0,16)	0,08 (-0,02)	0,54 (-0,02)
			T=2	0,49 (0,09)	1,20 (0,23)	0,09 (-0,01)	0,64 (0,08)
			T=3	0,50 (0,09)	1,26 (0,29)	0,04 (-0,06)	0,56 (0,0)
			T=6	0,54 (0,13)	1,52 (0,55)	0,26 (0,16)	0,71 (0,15)
	300 mM	Ácido cítrico	T=0	0,40	1,05	0,12	0,56
			T=1	0,44 (0,04)	1,19 (0,13)	0,08 (-0,05)	0,54 (-0,02)
			T=2	0,47 (0,07)	1,28 (0,23)	0,06 (-0,06)	0,55 (-0,02)
			T=3	0,48 (0,08)	1,25 (0,20)	0,05 (-0,07)	0,50 (-0,06)
			T=6	0,50 (0,10)	1,40 (0,35)	0,14 (0,02)	0,55 (-0,01)
		Ácido ascórbico	T=0	0,42	1,13	0,11	0,59
			T=1	0,55 (0,13)	1,24 (0,11)	0,16 (0,06)	0,60 (0,01)
			T=2	0,60 (0,18)	1,28 (0,15)	0,25 (0,14)	0,62 (0,03)
			T=3	0,59 (0,17)	1,29 (0,16)	0,18 (0,07)	0,56 (-0,03)
			T=6	0,60 (0,18)	1,32 (0,19)	0,26 (0,15)	0,69 (0,10)
		Acetil glucosamina	T=0	0,40	0,97	0,10	0,59
			T=1	0,46 (0,06)	1,11 (0,14)	0,08 (-0,02)	0,54 (-0,05)
			T=2	0,48 (0,08)	1,16 (0,19)	0,09 (-0,01)	0,60 (0,01)
			T=3	0,47 (0,07)	1,19 (0,22)	0,09 (-0,01)	0,55 (-0,04)
			T=6	0,57 (0,17)	1,40 (0,43)	0,11 (0,01)	0,65 (0,06)

ES 3 018 415 T3

(continuación)

Temperatura (°C)	Concentración del aditivo	Aditivo	Punto temporal (mes)	Impureza %			
				Hidrolisis	Daptomicina Anhidra	Impureza 1	Isómero B
40 °C	438 mM	Sacarosa (Formulación de referencia)	T=0	0,53	0,91	0,08	0,53
			T=1	0,59 (0,06)	1,05 (0,14)	0,06 (-0,02)	0,64 (0,11)
			T=2	0,67 (0,14)	1,13 (0,22)	0,06 (-0,02)	0,58 (0,05)
			T=3	0,59 (0,06)	1,11 (0,20)	0,15 (0,07)	0,53 (0,0)
			T=6	0,55 (0,02)	1,24 (0,33)	0,14 (0,06)	0,48 (-0,05)
	Cubicin®	T=0	0,51	1,55	0,30	1,14	
		T=1	0,79 (0,28)	2,38 (0,83)	0,28 (-0,02)	1,13 (-0,01)	
		T=2	0,94 (0,43)	2,80 (1,25)	0,29 (-0,02)	1,16 (0,02)	
		T=3	1,04 (0,53)	3,20 (1,65)	0,22 (0,07)	1,10 (-0,04)	
		T=6	1,24 (0,73)	3,70 (2,15)	N/A	1,20 (0,06)	

Como se muestra en la tabla 15, cuando se almacenó a 25 °C durante 6 meses, las impurezas de daptomicina anhidra aumentaron hasta aproximadamente 0,1 % para todas las formulaciones en comparación con el valor inicial, que fue comparable a la formulación de daptomicina de sacarosa de referencia. La impureza 1 aumentó aproximadamente 0,2 % para las formulaciones de daptomicina de ácido ascórbico liofilizado 237,5 mM y 300 mM, aproximadamente 0,02 % para las formulaciones de daptomicina de acetilglucosamina liofilizada 237,5 mM y 300 mM, mientras que permaneció estable para las formulaciones de daptomicina de ácido cítrico liofilizado 237,5 mM y 300 mM, que fue comparable a la formulación de daptomicina de sacarosa de referencia y al producto CUBICIN®. Todas las demás impurezas principales permanecieron estables sin aumentos significativos. La impureza de daptomicina del isómero β permaneció estable para casi todas las formulaciones.

Cuando se almacenaron a 40 °C durante 6 meses, se observaron diferencias en los aumentos de impurezas de daptomicina anhidra entre las formulaciones de ácido cítrico y las formulaciones de ácido ascórbico. Las impurezas de daptomicina impureza 1 e isómero β se mantuvieron estables para las formulaciones de ácido cítrico, sin embargo aumentaron hasta 0,2 % y 0,1 %, respectivamente, para las formulaciones de ácido ascórbico, en comparación con el valor inicial. La impureza de hidrólisis aumentó hasta 0,14 % para las formulaciones de ácido cítrico (0,14 % para la formulación de 237,5 mM y 0,1 % para la formulación de 300 mM).

La impureza por hidrólisis aumentó hasta un 0,23 % para las formulaciones de ácido ascórbico (0,23 % para la formulación de 237,5 mM y 0,18 % para la formulación de 300 mM). La impureza por hidrólisis aumentó hasta un 0,17 % para las formulaciones de acetilglucosamina (0,14 % para la formulación de 237,5 mM y 0,17 % para la formulación de 300 mM). Las impurezas de daptomicina anhidra aumentaron hasta un 0,39 % para las formulaciones de ácido cítrico y hasta un 0,29 % para las formulaciones de ácido ascórbico, lo que fue comparable a la formulación de sacarosa. La tasa de aumento de las impurezas de daptomicina anhidra fue la más baja para la formulación de ácido ascórbico de 300 mM. Las tasas de aumento de todas las demás impurezas principales fueron aproximadamente el doble para las formulaciones de ácido ascórbico en comparación con las formulaciones de ácido cítrico.

Los datos de estabilidad presentados anteriormente mostraron que las formulaciones liofilizadas de daptomicina con ácido cítrico tienen una ligera ventaja sobre las formulaciones liofilizadas de daptomicina con ácido ascórbico y las formulaciones liofilizadas de daptomicina con acetilglucosamina, ya que las formulaciones liofilizadas de daptomicina con ácido cítrico tolerarían las excursiones de calor mejor que las formulaciones

liofilizadas de daptomicina con ácido ascórbico y las formulaciones liofilizadas de daptomicina con acetilglucosamina.

5 Las cantidades de impurezas o la estabilidad de las formulaciones de 237,5 mM fueron comparables a las de las formulaciones de 300 mM; por ejemplo, la formulación de 237,5 mM no fue significativamente diferente de la formulación de 300 mM para el ácido cítrico. En algunos ejemplos, se prefiere una concentración de formulación de 237,5 mM al menos porque tiene una osmolalidad menor y es posible que sea fácil registrar cantidades menores de aditivos.

Ejemplo 4

10 Se evaluaron las apariencias de color de las formulaciones liofilizadas de daptomicina divulgadas actualmente, por ejemplo, que incluyen ácido ascórbico (237,5 mM y 300 mM) o ácido cítrico (237,5 mM y 300 mM) y 62,5 mg/ml de daptomicina en bolo IV de 50 mg/ml o infusión IV de 10 mg/ml al inicio, a las 4, 24 y 48 horas expuestas a temperatura ambiente y condiciones de iluminación de aproximadamente 400 lux. Se incluyeron las apariencias de color para el producto CUBICIN® y para una formulación de daptomicina de sacarosa de referencia para comparación. Las formulaciones liofilizadas de daptomicina y la formulación de daptomicina de 15 sacarosa de referencia se reconstituyeron tanto en NaCl al 0,9 % como en WFI.

20 En una solución IV en bolo de 50 mg/ml, la tendencia general de color de todas las formulaciones de daptomicina fue un amarillo claro al inicio y a las cuatro horas, seguido de un aumento en la intensidad del color a amarillo entre las 24 y las 48 horas. La formulación de daptomicina de sacarosa de referencia fue un amarillo ligeramente opaco/menos intenso. Las formulaciones de daptomicina de ácido cítrico de 237,5 mM y 300 mM fueron equivalentes al producto CUBICIN® en cuanto a color. Las formulaciones de daptomicina de ácido ascórbico de 237,5 mM y 300 mM fueron de un color amarillo ligeramente más intenso que el producto CUBICIN® entre las 24 y las 48 horas.

25 Solución de infusión IV de 10 mg/ml, la tendencia general de color de todas las soluciones fue amarillo claro, que permaneció amarillo claro con el tiempo hasta 48 horas. La formulación de daptomicina de sacarosa de referencia fue de un amarillo ligeramente menos intenso. Las formulaciones de daptomicina de ácido cítrico de 237,5 mM y 300 mM fueron equivalentes al producto CUBICIN® en cuanto a color. Las formulaciones de daptomicina de ácido ascórbico de 237,5 mM y 300 mM fueron ligeramente más claras que el producto CUBICIN® a las 24 a 48 horas.

30 Por lo tanto, todas las soluciones reconstituidas eran esencialmente amarillas y cualquier variación se consideraba diferente en cuanto al amarillo del producto CUBICIN®. Las diferencias de color entre las formulaciones de daptomicina con ácido ascórbico y el producto CUBICIN® eran sutiles. Por lo tanto, el color de la solución reconstituida de las formulaciones de daptomicina con ácido cítrico y ácido ascórbico es aceptable.

35 Cualquier análisis de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva tiene como único fin proporcionar un contexto para la presente invención. No debe interpretarse como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general común en el campo pertinente a la presente invención tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de la solicitud.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación liofilizada de daptomicina que comprende desde 200 mg a 600 mg de daptomicina y el aditivo ácido cítrico que, tras la reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, conduce a una concentración de daptomicina desde 20 mg/ml a 100 mg/ml y una concentración de ácido cítrico de 25 mM a 75 mM.
2. La formulación liofilizada de daptomicina de la reivindicación 1, que, tras su reconstitución en un diluyente farmacéuticamente aceptable, conduce a una concentración de daptomicina de 50 mg/ml a 60 mg/ml.
- 10 3. La formulación liofilizada de daptomicina según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento reconstituir la formulación liofilizada de daptomicina en un diluyente farmacéuticamente aceptable y administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la formulación liofilizada de daptomicina reconstituida.