

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 966**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/14** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2009** **E 15195726 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3006038**

54 Título: **Dosis únicas de oritavancina para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

**30.08.2008 US 93314 P**

**02.09.2008 US 93497 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**04.02.2025**

73 Titular/es:

**MELINTA THERAPEUTICS, LLC (100.00%)**

**389 Interpace Parkway Suite 450**

**Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**LEHOUX, DARIO;**

**PARR, THOMAS;**

**MOECK, GREGORY y**

**ETIENNE, PIERRE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 994 966 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

Dosis únicas de oritavancina para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El difosfato de oritavancina (oritavancin) es un derivado lipoglicopéptido semisintético de un glicopéptido natural. Su estructura confiere una potente actividad antibacteriana contra bacterias gram-positivas, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV), estafilococos resistentes a la meticilina y vancomicina, y estreptococos resistentes a la penicilina. La rapidez de su actividad bactericida frente a *S. aureus* en crecimiento exponencial (reducción de  $3 \geq \log$  en 15 minutos a 2 horas contra SAMS, SARM y SARV) es una de las características que lo distingue del glicopéptido prototípico vancomicina (McKay et al., J. Antimicrob. Chemother. 63(6): 1191-9 (2009), publicación electrónica: 15 de abril de 2009).

La oritavancina inhibe la síntesis de peptidoglicano, el principal componente estructural de la pared celular bacteriana, mediante un mecanismo que comparte con los glicopéptidos, tales como la vancomicina (Allen et al., Antimicrob. Agents Chemother. 41(1):66-71 (1997); Cegelski et al., J. Mol. Biol. 357:1253-1262 (2006); Arhin et al., póster n.º C1-1471: Mechanisms of action of oritavancin in *Staphylococcus aureus* [póster]. 47th Intersci. CONF Antimicro. Agents Chemo., 17 y 20 de septiembre de 2007; Chicago, IL). La oritavancina, al igual que la vancomicina, se une al extremo acil-D-alanilil-D-alanina del precursor peptidoglicano unido a lípido N-acetilglucosamina-N-acetilmurámico-pentapéptido (Reynolds, EUR J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 8(11):943-950 (1989); Nicas y Allen, Resistance and mechanism of action, en: Nagarajan R, editor. Glycopeptide antibiotics. New York: Marcel Dekker 195-215 (1994); Allen et al., Antimicrob. Agents Chemother. 40(10):2356-2362 (1996); Allen y Nicas, FEMS Microbiology Reviews 26:511-532 (2003); Kim et al., Biochemistry 45:5235-5250 (2006)). Sin embargo, la oritavancina inhibe la biosíntesis de la pared celular incluso cuando el sustrato es el precursor alterado de peptidoglicano que está presente en ERV y *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV). Por lo tanto, el espectro de actividad antibacteriana de la oritavancina se extiende más allá del de la vancomicina, al incluir enterococos y estafilococos resistentes a los glicopéptidos (Ward et al., Expert Opin. Investig. Drugs 15:417-429 (2006); Scheinfeld, J. Drugs Dermatol. 6:97-103 (2007)). La oritavancina puede inhibir bacterias resistentes al interactuar directamente con proteínas bacterianas en la etapa de transglicosilación de la biosíntesis de la pared celular (Goldman y Gange, Curr. Med. Chem. 7(8):801-820 (2000); Halliday et al., Biochem. Pharmacol. 71(7):957-967 (2006); Wang et al., Poster n.º C1-1474: Probing the mechanism of inhibition of bacterial peptidoglycan glycotransferases by glycopeptide analogs. 47th Intersci. Conf. Antimicro. Agents Chemo., 17 y 20 de septiembre de 2007). La oritavancina también colapsa el potencial transmembrana de las bacterias gram-positivas, llevando a su rápida eliminación (McKay et al., Poster C1-682: La oritavancina interrumpe el potencial transmembrana y la integridad de la membrana concomitantemente con la destrucción celular en *Staphylococcus aureus* y enterococos resistentes a la vancomicina. 46th Intersci. Conf. Antimicro Agents Chemo, San Francisco, CA, 27 a 30 de septiembre de 2006). Estos múltiples efectos contribuyen a la rápida actividad bactericida de la oritavancina.

Se ha propuesto el uso de oritavancina contra varios tipos de infecciones bacterianas. Por ejemplo, el documento n.º WO 99/10006 sugiere que la oritavancina puede usarse para tratar infecciones bacterianas en mamíferos causadas por *Staphylococcus aureus*, particularmente SARM; el documento n.º WO 00/66144 sugiere que la oritavancina puede usarse en la profilaxis a largo plazo frente a la infección por *Streptococcus pneumoniae*; el documento n.º WO 2008/097364 sugiere que oritavancina puede usarse para prevenir y tratar el ántrax; y el documento n.º US 2007/0249577 sugiere que la oritavancina puede administrarse en pacientes quirúrgicos de manera preoperatoria o perioperatoria para prevenir las infecciones de heridas.

La oritavancina está en desarrollo clínico contra infecciones gram-positivas graves, donde la administración del fármaco se realiza por infusión intravenosa utilizando varias dosis administradas a lo largo de una serie de días. Mercier y Hrebickova (Expert Review of Anti-Infective Therapy 3(3): 325-332, 2005) revisan la eficacia de la oritavancina como antibacteriano en diversos estudios. Lee et al. (Surgical Infections 6(3): 283-295, 2005) también han revisado los tratamientos para las IIECS ("infecciones de la piel y estructuras cutáneas complicadas"), incluyendo los ensayos de fase III con oritavancina. El desarrollo de regímenes de dosificación alternativos del fármaco podría ampliar las opciones de tratamiento disponibles para los médicos. La presente invención se refiere a la oritavancina, o a composiciones que contienen oritavancina, para usos médicos en los que se van a utilizar nuevos regímenes de dosificación.

## DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

Tal como se da a conocer en la presente memoria, se ha encontrado que el antibiótico glicopéptido oritavancina, también conocido como N<sup>DISACC</sup>-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y LY333328, muestra una actividad terapéutica clínicamente significativa contra infecciones bacterianas al administrarlo en un sujeto en una dosis durante un curso de terapia. El tratamiento, la profilaxis y/o la prevención de infecciones bacterianas en un sujeto, tal como un ser humano, se pueden conseguir con una dosis de oritavancina (o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, o una mezcla de los mismos).

Específicamente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, en donde dicho tratamiento, la prevención o profilaxis consiste en la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica durante un curso de terapia, prevención o profilaxis en un sujeto que presenta una infección bacteriana, que corre un riesgo de exposición a bacterias infecciosas o que corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, que, de este modo, trata, previene o proporciona profilaxis frente a dicha infección bacteriana en dicho sujeto, en donde dicha dosis comprende 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria causante de la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermedio a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.

De manera similar, la invención proporciona la utilización de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento, prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, en donde dicho tratamiento, la prevención o profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho medicamento durante un curso de terapia, prevención o profilaxis en un sujeto que presenta una infección bacteriana, que corre un riesgo de exposición a bacterias infecciosas o que corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, que, de este modo, trata, previene o proporciona profilaxis frente a dicha infección bacteriana en dicho sujeto, donde dicha dosis comprende por lo menos 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria causante de la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermedio a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.

La composición farmacéutica comprende 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La dosis única de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede ser suficiente para alcanzar una concentración en plasma máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de oritavancina en el sujeto no inferior a aproximadamente 20 µg/ml. En aspectos preferentes, la  $C_{\text{máx}}$  de la oritavancina no es inferior a aproximadamente 40 µg/ml, 60 µg/ml o 80 µg/ml.

La dosis única de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede ser suficiente para conseguir en el sujeto un área bajo la curva de concentración ( $AUC_{0-24 \text{ h}}$ ) de oritavancina de por lo menos aproximadamente 20 mg\*h/µg/ml. En aspectos preferentes, la  $AUC_{0-24 \text{ h}}$  de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 40 mg\*h/µg/mL, 80 mg\*h/µg/ml o 120 mg\*h/µg/ml.

En aspectos preferentes, en el caso de que la composición farmacéutica para uso según la invención es para la profilaxis de una infección bacteriana, la profilaxis se mantiene durante por lo menos 4, 8 o 12 horas. En un aspecto alternativo, la profilaxis se mantiene durante la totalidad de un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo.

En aspectos preferentes, en el caso de que la composición farmacéutica para uso según la invención esté destinada a la profilaxis de una infección bacteriana, la profilaxis se mantiene durante por lo menos aproximadamente 24, 72 o 114 horas.

La administración de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo por vía intravenosa o por vía oral.

La infección bacteriana para la que la presente invención proporciona tratamiento, prevención o profilaxis puede ser una infección complicada de la piel y estructuras cutáneas de la piel (IIECS).

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Tasas de curación clínica de *Staphylococcus aureus* por la concentración inhibitoria mínima (CIM) de oritavancina en la población evaluable microbiológicamente en el momento de la prueba de curación.

Figura 2: Tasas de curación clínica de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina por la CIM de oritavancina en la población evaluable microbiológicamente en el momento de la prueba de curación.

Figura 3: Estudio comparativo de respuesta a dosis única de oritavancina frente a SAMS y SARM en el modelo de infección en el muslo de ratón neutropénico. Infección causada por *S. aureus* ATCC13709 (SAMS) y NRS123 (SARM). ED<sub>50</sub> similar: 5,8 (3,3-10) y 2,4 (0,8-7,3) mg/kg para ATCC13709 y NRS123, respectivamente.

Figura 4: Eficacia de la dosis DEH de oritavancina en el modelo de infección en el muslo de ratón neutropénico (media  $\pm$  SEM). Infección causada por *S. aureus* ATCC13709. Se observa una relación dosis-respuesta con una reducción de  $\geq 2$ -log para 200, 400 y 1200 mg a las 72 h.

Figura 5: Eficacia de la oritavancina frente a cepas de SAMS y SARM en el modelo de infección en el muslo de ratón neutropénico 72 h después de la infección (media con IC al 95 %). \* Valor  $p \leq 0,05$  comparado con la dosis DEH de 200 mg. La eficacia *in vivo* no se resulta afectada por el fenotipo de resistencia a la oxacilina. La oritavancina era activa contra todas las cepas sometidas a ensayo, independientemente de su CIM.

Figura 6: histograma de dosis de oritavancina administrada.

Figura 7: histograma de la duración de la infusión de oritavancina.

Figura 8: histograma de las tasas de infusión de oritavancina.

Figura 9: diagrama de dispersión semilogarítmico de las concentraciones de oritavancina frente al tiempo desde el inicio de la última infusión, estratificado según intervalo de dosis, después de una dosis única de oritavancina.

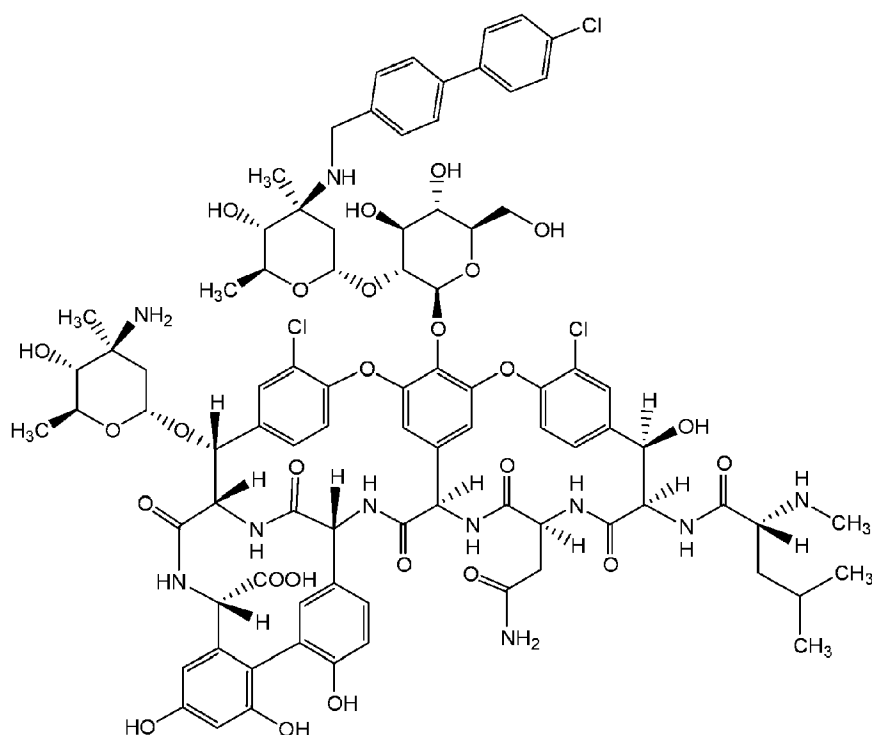
## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se basa en el hallazgo de los inventores de que la oritavancina muestra una semivida en plasma prolongada. Este hallazgo permite que dosis únicas del compuesto resulten eficaces en el tratamiento, profilaxis o prevención de infecciones bacterianas en un sujeto. De acuerdo con lo anterior, en una primera realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, en donde dicho tratamiento, prevención o profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica durante un curso de terapia, prevención o profilaxis en un sujeto que presenta una infección bacteriana, que corre un riesgo de exposición a bacterias infecciosas o que corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, que, de este modo, trata, previene o proporciona profilaxis frente a dicha infección bacteriana en dicho sujeto, en donde dicha dosis comprende 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria causante de la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermedio a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.

En una segunda realización, la presente invención proporciona la utilización de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento, prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, en donde dicho tratamiento, prevención o profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho medicamento durante un curso de terapia, prevención o profilaxis en un sujeto que presenta una infección bacteriana, que corre un riesgo de exposición a bacterias infecciosas o que corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, que, de este modo, trata, previene o proporciona profilaxis frente a dicha infección bacteriana en dicho sujeto, donde dicha dosis comprende por lo menos 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria causante de la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermedio a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.

La oritavancina debe administrarse en forma de una composición farmacéutica o un medicamento que comprende oritavancina.

La oritavancina (también denominada N-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y LY333328) presenta la siguiente estructura química:



La oritavancina puede utilizarse *per se* en la presente invención, o en forma de sal, hidrato o solvato, o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido no tóxicas derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque en la presente memoria se hace referencia tanto a "oritavancina" como a "una sal farmacéuticamente aceptable de la misma", debe entenderse que el término "oritavancina" incluye tanto el compuesto *per se* como una sal farmacéuticamente aceptable, a menos que el contexto indique otra cosa. ya que el término "oritavancina" por sí solo podría utilizarse en aras de la brevedad.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Entre las sales de adición de base se incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como el amonio o los hidróxidos metálicos alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos, bicarbonatos y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales para el uso en la presente invención incluyen, de esta manera, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico y similares. Las formas de sal potásico y sódica resultan particularmente preferentes.

Debe reconocerse que el contraíón particular que forma una parte de cualquier sal para el uso según la presente invención no es de naturaleza crítica, siempre y cuando la sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraíón no aporte cualidades no deseadas a la sal en su conjunto.

Los medios para la preparación de los antibióticos glicopéptidos, incluyendo la oritavancina y análogos de la misma, se pueden encontrar, por ejemplo, en la patente n.º US 5.840.684.

#### Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas para la utilización según la invención comprenden oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables son aquellos compuestos, soluciones, sustancias o materiales que pueden utilizarse para producir formulaciones de oritavancina que resultan adecuadas para la administración en un sujeto, tal como un ser humano. En particular, los portadores y excipientes utilizados en la presente invención son los útiles para preparar una composición farmacéutica que resulte generalmente segura, no tóxica y no sea biológica ni de otro modo indeseable, y que pueda presentar perfiles farmacológicamente favorables, e incluya los portadores y excipientes que resulten aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos de la técnica y pueden ser determinados por el experto en la materia según se justifique por la situación clínica. El experto en la

materia entenderá que los diluyentes se encuentran comprendidos dentro del alcance de los términos "portadores" y "excipientes". Entre los ejemplos de portadores y excipientes adecuados se incluyen dextrosa, agua, glicerol, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 (Tween-80™), polietilenglicol 300 y 400 (PEG 300 y 400), aceite de ricino PEGilado (p. ej., Cremophor EL), poloxámero 407 y 188, una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina (incluido el HPCD ((2-hidroxipropil)-ciclodextrina) y (2-hidroxietilo)-ciclodextrina; ver, p. ej., la solicitud publicada de patente US n.º 20060194717), portadores hidrofílicos e hidrofóbicos, y combinaciones de los mismos. Entre los portadores hidrofóbicos se incluyen, por ejemplo, emulsiones de grasa, lípidos, fosfolípidos PEGilados, matrices de polímeros, polímeros biocompatibles, liposferas, vesículas, partículas y liposomas. Los términos excluyen específicamente el medio de cultivo celular. Más particularmente: (1) dextrosa al 5 % (p/v), o (2) agua, puede utilizarse como un portador farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes incluidos en una formulación presentan diferentes objetivos dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del fármaco y del modo de administración. Entre los ejemplos de excipientes de uso general se incluyen, aunque sin limitación, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y surfactantes, tampones, antioxidantes y conservantes, agentes tonificantes, agentes de carga, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad, diluyentes inertes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, adyuvantes de administración y combinaciones de los mismos.

Las composiciones pueden contener portadores y excipientes comunes, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico, ácido alginico, croscarmelosa sódica, y glicolato de almidón sódico.

El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el objetivo para los cuales se está aplicando el ingrediente activo.

Entre los excipientes farmacéuticamente se incluyen, además, agentes tonificantes que hacen que la composición resulte compatible con la sangre. Los agentes tonificantes resultan particularmente deseables en formulaciones inyectables.

Los métodos aceptables para preparar las composiciones farmacéuticas para la utilización según la invención son conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse siguiendo las técnicas convencionales del químico farmacéutico, que implican etapas tales como mezclar, granular y comprimir en caso necesario para formatos de tabletas, o mezclar, llenar y disolver los ingredientes según corresponda, para proporcionar los productos deseados para diversas vías de administración.

#### *Usos para el tratamiento, la profilaxis y la prevención*

La presente invención facilita métodos que comprenden el contacto de bacterias con una cantidad eficaz de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por ejemplo, puede inhibirse la biosíntesis de la pared celular en una bacteria gram-positiva al poner en contacto dicha bacteria con oritavancina. El contacto puede realizarse *in vitro* (en ensayos bioquímicos y/o celulares), *in vivo* en un animal no humano, *in vivo en* mamíferos, incluidos los seres humanos y/o *ex vivo* (p. ej., con fines de esterilización). Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "contacto" se refiere en términos generales a poner una célula bacteriana y una molécula de oritavancina en suficiente proximidad para que la oritavancina pueda ejercer un efecto sobre la célula bacteriana. La oritavancina puede ser transportada a la ubicación de la célula bacteriana, o la oritavancina puede situarse en una ubicación a la que se desplace o en la que se ponga en contacto la célula bacteriana. El experto en la materia entenderá que el término "contacto" incluye la interacción física entre oritavancina y una célula bacteriana, así como las interacciones que no requieren interacción física.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un "sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, incluyendo seres humanos, otros primates superiores, primates inferiores y animales de importancia veterinaria, tales como perros, gatos, caballos, ovejas, cabras y vacas, y similares, preferentemente seres humanos. El sujeto puede presentar una infección bacteriana, puede estar en riesgo de desarrollar una infección bacteriana, o puede correr un mayor riesgo que la población general de exposición a bacterias infecciosas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por una especie o cepa de bacterias para la cual los métodos de dosis única que se describen en la presente memoria resultan apropiados. Por ejemplo, la composición farmacéutica (o medicamento) para la utilización según la invención puede utilizarse en el tratamiento de sujetos con infecciones bacterianas de la piel, tales como infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas (IIECS) e infecciones complicadas y no complicadas de la piel e infecciones de los tejidos blandos (ITB), incluyendo abscesos, úlceras, quemaduras y celulitis. La composición farmacéutica (o medicamento) para la utilización según la invención se puede utilizar, además, para el tratamiento de infecciones bacterianas profundas, tales como abscesos mayores, úlceras infectadas, quemaduras mayores o celulitis profunda y extensa. Entre las infecciones bacterianas adicionales que pueden tratarse según la presente invención se incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS), infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres (ITSRC), osteomielitis,

infecciones articulares protésicas, neumonía (adquirida en la comunidad y nosocomial), infecciones del espacio articular e infecciones de dispositivos (p. ej., infecciones asociadas a marcapasos y desfibriladores cardíacos internos). La composición farmacéutica (o medicamento) para la utilización según la invención también se puede utilizar concomitantemente con la intervención quirúrgica para la infección bacteriana.

Las composiciones farmacéuticas (o medicamentos) pueden utilizarse según la presente invención para tratar infecciones bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus pyogenes* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.

#### Tratamientos

Tal como se ha comentado en la descripción resumida de la invención anterior, la composición farmacéutica (o medicamento) para la utilización según la invención puede utilizarse para tratar una infección bacteriana en un sujeto. El tratamiento comprende administrar una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulada como una composición farmacéutica o medicamento, durante un curso de terapia en un sujeto. El sujeto presenta una infección bacteriana, que se trata mediante la administración de oritavancina.

El tratamiento según la presente invención puede basarse en conseguir un perfil farmacocinético particular de la oritavancina en un sujeto (Bhavnani et al., Antimicrobial Agents Chemother. 50(3):994-1000 (2006)). Por ejemplo, la dosis única de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulada como composición farmacéutica, puede administrarse en una cantidad suficiente para conseguir una o más de: (1) una concentración en plasma máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de oritavancina no inferior a un nivel seleccionado, o (2) un área mínima bajo la curva de concentración (AUC 0-24h) de por lo menos el nivel seleccionado.

Se entenderá que una  $C_{\text{máx}}$  mínima terapéuticamente eficaz de oritavancina variará en función de la concentración de oritavancina en la formulación que se esté administrando al sujeto, los medios de administración, la duración de la administración, el tipo de infección bacteriana que se está tratando y la identidad de las bacterias en la infección, entre otros factores tales como las características físicas del sujeto. Sin embargo, en la mayoría de las circunstancias se debe conseguir una  $C_{\text{máx}}$  mínima no inferior a aproximadamente 1  $\mu\text{g/ml}$  en el sujeto. Por lo tanto, el tratamiento según la presente invención puede alcanzar una  $C_{\text{máx}}$  mínima no inferior a aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100  $\mu\text{g/ml}$  en el sujeto. En aspectos preferentes, la  $C_{\text{máx}}$  de oritavancina no es inferior a aproximadamente 20  $\mu\text{g/ml}$ . En aspectos preferentes, la  $C_{\text{máx}}$  de la oritavancina no es inferior a aproximadamente 40  $\mu\text{g/ml}$ , 60  $\mu\text{g/ml}$  u 80  $\mu\text{g/ml}$ .

El tratamiento según la invención puede comprender la administración de una dosis de una composición farmacéutica que comprende oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, durante el curso de la terapia a un sujeto que presenta una infección bacteriana, en una cantidad suficiente para alcanzar un área bajo la curva de concentración (AUC 0-24 h) de oritavancina de por lo menos un valor seleccionado.

Se entenderá que la AUC 0-24 h de LA oritavancina variará en función de la concentración de oritavancina en la formulación que se esté administrando al sujeto, los medios de administración, la duración de la administración, el tipo de infección bacteriana que se está tratando y la identidad de las bacterias en la infección, entre otros factores tales como las características físicas del sujeto. Sin embargo, en la mayoría de las circunstancias se debe conseguir un AUC 0-24 h mínimo de por lo menos 20  $\text{mg}\cdot\text{h}/\mu\text{g/ml}$  en el sujeto. De esta manera, la presente invención incluye alcanzar un AUC mínimo no inferior a aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 o 150  $\text{mg}\cdot\text{h}/\mu\text{g/ml}$  en el sujeto. En aspectos preferentes, el AUC 0-24 h de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 20  $\text{mg}\cdot\text{h}/\mu\text{g/ml}$ . En otros aspectos preferentes, la AUC 0-24 h de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 40  $\text{mg}\cdot\text{h}/\mu\text{g/ml}$ , 80  $\text{mg}\cdot\text{h}/\mu\text{g/ml}$  o 120  $\text{mg}\cdot\text{h}/\mu\text{g/ml}$ .

Los términos "que trata" y "tratamiento" se refieren a por lo menos la mitigación de una enfermedad o síntoma asociado a una infección bacteriana en un sujeto que se consigue mediante una reducción del crecimiento, replicación y/o propagación, o la muerte o destrucción de bacterias, sobre o en el sujeto. Entre los términos "que trata" y "tratamiento" se incluyen curar, cicatrizar, inhibir, aliviar, mejorar y/o mitigar, total o parcialmente, el estado de enfermedad. La mitigación de una enfermedad o síntoma puede ser de aproximadamente 100 %, 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % en el sujeto, frente a un sujeto al que no se ha administrado oritavancina. En un aspecto, tratar significa reducir la población de bacterias causantes de la infección en el sujeto a un nivel indetectable, donde la detección es por cualquier medio convencional, tal como el cultivo de una muestra en el laboratorio. En otro aspecto, el tratamiento significa la curación completa de la infección, mostrada por la ausencia de síntomas clínicos asociados a infección. En otro aspecto de la invención, el tratamiento significa la mitigación de una enfermedad o síntoma en por lo menos aproximadamente 90 % en el sujeto. En un aspecto adicional, el tratamiento significa la mitigación de una enfermedad o síntoma en por lo menos aproximadamente 95 % en el sujeto.

La cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina y la cantidad suficiente para alcanzar los objetivos establecidos del tratamiento dados a conocer en la presente memoria en cada dosis variarán, por ejemplo, en vista de las características físicas del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, la forma de la infección, la forma de la infección, la identidad de las bacterias, la formulación y los medios utilizados para administrar el fármaco, y el método que se pone en práctica. La dosis específica para un sujeto dado generalmente habitualmente se establece a partir de los criterios del médico tratante.

La dosis contenía 1200 mg de oritavancina.

Dependiendo de los medios de administración, la dosis puede administrarse toda a la vez, tal como con una formulación oral en una cápsula, o lentamente durante un período de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para los medios de administración más lentos, el período de administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 o más minutos, o un período de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas. La administración de la dosis puede interrumpirse, por ejemplo, cuando la dosis se administra por infusión intravenosa y la dosis se divide en dos o más bolsas de infusión. En tales circunstancias, la administración de la dosis puede interrumpirse mientras se cambian las bolsas de infusión.

### *Profilaxis*

En las composiciones para el uso o usos de la invención se puede proporcionar profilaxis de las infecciones bacterianas en un sujeto mediante la administración de una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulada como una composición farmacéutica (o medicamento) durante un curso de terapia a un sujeto. El sujeto corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, y la administración de oritavancina proporciona profilaxis frente a una infección bacteriana en el sujeto.

Muchos médicos consideran que los seres humanos deben ser considerados para la profilaxis antibiótica antes de un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo para mitigar la posibilidad de una infección que resulta de una esterilidad ineficaz durante el procedimiento. La infección profunda es una complicación grave que a veces requiere intervenciones médicas posteriores y se acompaña de una morbilidad y mortalidad significativas. Por lo tanto, la oritavancina puede utilizarse como sustituto o complemento de los antibióticos profilácticos en esta situación. Por ejemplo, la oritavancina y/o las composiciones farmacéuticas para uso según la invención pueden administrarse a un sujeto para conseguir un efecto sistémico y/o local contra las bacterias relevantes poco antes de un tratamiento médico invasivo, tal como cirugía o inserción de un dispositivo implantado (p. ej., reemplazo de articulaciones (cadera, rodilla, hombro, etc.)). La administración puede repetirse después del tratamiento médico invasivo, tal como postoperatoriamente o durante el periodo durante el que el dispositivo se encuentra implantado.

El término "profilaxis" se refiere a una reducción de la probabilidad de que una enfermedad asociada a una infección bacteriana se desarrolle en el sujeto, preferentemente en un ser humano. En particular, el término se refiere a la administración de oritavancina a un sujeto para reducir la probabilidad de que ocurra una infección bacteriana, tal como una infección bacteriana que puede ocurrir durante o después de una cirugía, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo. Por ejemplo, se puede reducir la probabilidad de una infección bacteriana en un sujeto mediante la administración de oritavancina antes de la exposición a bacterias. La profilaxis puede ser una reducción de por lo menos aproximadamente 100 %, 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % en el sujeto, frente a un sujeto al que no se ha administrado oritavancina. La profilaxis puede durar en el sujeto por lo menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23 o 24 horas, o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 o más días después de la administración de oritavancina. En un aspecto alternativo, la profilaxis se mantiene durante la totalidad de un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo.

En aspectos preferentes de la invención, la profilaxis (es decir, la reducción de la probabilidad de que una enfermedad asociada a una infección bacteriana se desarrolle en un sujeto) se mantiene durante por lo menos 4, 8 o 12 horas. En un aspecto particular, la reducción de la probabilidad de que una enfermedad asociada con una infección bacteriana se desarrolle en un sujeto es una reducción de por lo menos aproximadamente 90 % durante por lo menos aproximadamente 4 horas. En otro aspecto particular, la reducción de la probabilidad de que una enfermedad asociada a una infección bacteriana se desarrolle en un sujeto es una reducción de por lo menos aproximadamente 95 % durante por lo menos aproximadamente 4 horas.

La oritavancina o una composición farmacéutica que comprende el compuesto puede administrarse en 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día, o en las 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 horas anteriores a que un sujeto se vea potencialmente expuesto a bacterias, tal como antes de una cirugía o un procedimiento dental, permitiendo de esta manera la presencia sistémica o local recomendable de oritavancina, preferentemente en las zonas potencialmente expuestas a contaminación bacteriana durante el procedimiento quirúrgico.



La cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina en cada dosis para profilaxis variará dependiendo, por ejemplo, de las características físicas del sujeto, del procedimiento al que se someterá el sujeto, de la identidad de las bacterias que potencialmente podrían causar infección, de la formulación y de los medios utilizados para administrar el medicamento. La dosis específica para un sujeto dado generalmente habitualmente se establece a partir de los criterios del médico tratante.

La dosis contenía 1200 mg de oritavancina.

Dependiendo de los medios de administración, la dosis puede administrarse toda a la vez, tal como con una formulación oral en una cápsula, o lentamente durante un período de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para los medios de administración más lentos, el período de administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 o más minutos, o un período de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas. La administración de la dosis puede interrumpirse, por ejemplo, cuando la dosis se administra por infusión intravenosa y la dosis se divide en dos o más bolsas de infusión. En tales circunstancias, la administración de la dosis puede interrumpirse mientras se cambian las bolsas de infusión.

### *Prevención*

Las infecciones bacterianas en un sujeto pueden prevenirse mediante la administración de una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulada en forma de una composición farmacéutica, durante el curso de terapia a un sujeto. El sujeto está en riesgo de exposición a bacterias infecciosas, y la administración de oritavancina previene una infección bacteriana en el sujeto.

Los términos "prevenir" y "prevención" significan bloquear o detener el desarrollo de una enfermedad asociada a una infección bacteriana en un sujeto, preferentemente un ser humano. La prevención de las infecciones bacterianas puede llevarse a cabo, por ejemplo, en sujetos que corren un riesgo más alto de infección bacteriana que la población general, incluidos los pacientes sometidos a tratamiento para infecciones bacterianas en las que la flora intestinal normal resulta inhibida por la terapia antimicrobiana, pacientes con una función inmunitaria deficiente (p. ej., deficiencia de inmunoglobulinas, disfunción esplénica, esplenectomía, infección por VIH, alteración de la función leucocitaria, hemoglobinopatías, etc.), personas de edad avanzada (Loo et al., 2005, NEJM 353:2442), personas con ciertas neoplasias malignas (p. ej., mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica o linfoma), personas con mayor riesgo ocupacional (p. ej., trabajadores de servicios públicos, tales como bomberos, trabajadores de servicios de agua, sanitarios, policía, médicos, trabajadores de laboratorio y trabajadores de hospitales), personas en poblaciones cerradas (p. ej., cárceles, militares y residencias de ancianos) y otros que presentan deficiencias inmunitarias que podrían aumentar su susceptibilidad a infecciones bacterianas. La prevención puede tener una duración en el sujeto de por lo menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más días después de la administración de la oritavancina.

En un aspecto de la invención, la prevención dura por lo menos aproximadamente 24 horas en el sujeto. En otro aspecto, la prevención dura por lo menos aproximadamente 72 horas en el sujeto. En un aspecto adicional, la prevención dura por lo menos aproximadamente 144 horas en el sujeto.

La oritavancina, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, puede administrarse en 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día, o en los 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 horas anteriores a que un sujeto esté potencialmente expuesto a bacterias, tal como antes del contacto de personal militar con un material sospechoso de contener una bacteria en particular.

La cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina en cada dosis para la prevención variará dependiendo, por ejemplo, de las características físicas del sujeto, de la identidad de las bacterias a las que el sujeto podría exponerse, o de la formulación y los medios utilizados para administrar el medicamento. La dosis específica para un sujeto dado generalmente habitualmente se establece a partir de los criterios del médico tratante.

La dosis contenía 1200 mg de oritavancina.

Dependiendo de los medios de administración, la dosis puede administrarse toda a la vez, tal como con una formulación oral en una cápsula, o lentamente durante un período de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para los medios de administración más lentos, el período de administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 o más minutos, o un período de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas. La administración de la dosis puede interrumpirse, por ejemplo, cuando la dosis se administra por infusión intravenosa y la dosis se divide en dos o más bolsas de infusión. En tales circunstancias, la administración de la dosis puede interrumpirse mientras se cambian las bolsas de infusión.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "dosis", "dosis unitaria", "dosis", "dosis eficaz" y términos

relacionados se refieren a unidades físicamente discretas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. Una dosis única es, de esta manera, una cantidad predeterminada de oritavancina que se administra a un sujeto. Tal como se ha dado a conocer anteriormente, la oritavancina puede formularse como una composición farmacéutica para la administración al sujeto.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "curso de terapia" depende del aspecto particular de la invención; sin embargo, la expresión generalmente se refiere al período de tiempo en el cual o durante el cual se consigue un objetivo seleccionado. En términos de tratamiento, el curso de terapia es el período de tiempo que se requiere para conseguir el tratamiento de la infección bacteriana en el sujeto. En términos de profilaxis, el curso de terapia es el período de tiempo durante el cual se consigue la profilaxis de una infección bacteriana. En términos de prevención, el curso de terapia es el período de tiempo durante el cual se consigue la prevención de una infección bacteriana.

Aunque las composiciones para el uso y los usos de la invención se refieren al tratamiento, prevención y/o profilaxis de infecciones bacterianas, los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar útiles contra otras enfermedades causadas o relacionadas con una infección bacteriana, incluyendo, aunque sin limitación a ellas, otitis, conjuntivitis, neumonía, bacteremia, sinusitis, empiema pleural y endocarditis pleural, infecciones intravasculares o endoteliales, osteomielitis y meningitis. En dichos métodos, se administra una dosis de oritavancina a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico y, de esta manera, prevenir o tratar la infección del sujeto.

Las composiciones farmacéuticas y los medicamentos para la utilización según la presente invención pueden formularse, por ejemplo, para la administración oral, entérica, sublingual, intranasal, intraocular, rectal, intravaginal, transdérmica, mucosa, tópica o parenteral. Entre los modos de administración parenteral se incluyen, aunque sin limitación, intradérmica, subcutánea (s.c., s.q., sub-Q), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.), intraarterial, intramedular, intracardiaca, intraarticular (articulación), intrasinovial (área del líquido articular), intracraneal, intraespinal e intratecal (líquidos espinales). Puede utilizarse cualquier dispositivo conocido que resulte útil para la inyección parenteral o la infusión de formulaciones de fármacos para efectuar dicha administración.

Para uso tópico, las composiciones farmacéuticas o los medicamentos para la utilización según la presente invención pueden prepararse en formas adecuadas para la aplicación en la piel, o en membranas mucosas de la nariz y la garganta, la vagina o el recto, y puede presentar la forma de cremas, ungüentos, supositorios, gotas nasales, aerosoles líquidos o inhalantes, pastillas o soluciones para la garganta. Dichas formulaciones tópicas pueden incluir, además, compuestos químicos tales como el dimetilsulfóxido (DMSO) para facilitar la penetración superficial del ingrediente activo. Para su aplicación en los ojos o en los oídos, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma líquida o semilíquida formulada en bases hidrofóbicas o hidrofílicas, tales como ungüentos, cremas, lociones, soluciones o polvos. Para la administración rectal, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de supositorios mezclados con portadores convencionales, tales como manteca de cacao, cera u otro glicérido.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentar la forma de soluciones estériles isotónicas acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones grasas. La dosis unitaria de estas soluciones o suspensiones puede presentarse en forma líquida, en polvo o granular concentrada para su reconstitución extemporánea en el portador farmacéuticamente aceptable adecuado, tal como agua estéril, en el momento de la administración. Además de los excipientes mencionados anteriormente, entre las formas en polvo se incluyen opcionalmente agentes de carga (p. ej., manitol, glicina, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, almidón hidroxietilo, Ficoll y gelatina) y crio- o lioprotectores. En una realización alternativa, la forma de administración parenteral de composiciones farmacéuticas y medicamentos para la utilización según la presente invención puede ser una solución lista para usar de las composiciones farmacéuticas y medicamentos en un portador adecuado en ampollas estériles, herméticamente selladas o en jeringas estériles precargadas. El portador adecuado comprende opcionalmente cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente. La forma parenteral utilizada para la inyección debe ser fluida en la medida en que permita una fácil jeringabilidad.

Entre los excipientes utilizados en preparaciones parenterales también pueden incluirse, aunque sin limitación, agentes estabilizantes (p. ej., carbohidratos, aminoácidos y polisorbatos, tales como dextrosa al 5%), agentes solubilizantes (p. ej., cetrimida, docusato sódico, monooleato de glicerilo, polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG)), surfactantes (p. ej., polisorbatos, tocoferol succinato de PEG, poloxámero y Cremophor™), tampones (p. ej., acetatos, citratos, fosfatos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y similares), antioxidantes y conservantes (p. ej., BHA, BHT, ácidos genticos, vitamina E, ácido ascórbico, ascorbato sódico y agentes que contienen azufre, tales como sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tiogliceroles, tioglicolatos y similares), agentes tonificantes (para ajustar la compatibilidad fisiológica), agentes de suspensión o viscosidad, antibacterianos (p. ej., timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol y clorobutanol), agentes quelantes y adyuvantes de administración (p. ej., anestésicos locales, antiinflamatorios, anticoagulantes, vasoconstrictores para la prolongación y agentes que aumentan la permeabilidad de los tejidos), y combinaciones de los mismos.

Entre las formulaciones parenterales que utilizan portadores hidrofóbicos se incluyen, por ejemplo, emulsiones de grasa y formulaciones que contienen lípidos, liposferas, vesículas, partículas y liposomas. Entre las emulsiones grasas se incluyen, además de los excipientes mencionados, una fase lipídica y una fase acuosa, y aditivos como

emulsionantes (p. ej., fosfolípidos, poloxámeros, polisorbatos y aceite de ricino de polioxietileno), y agentes osmóticos (p. ej., cloruro sódico, glicerol, sorbitol, xilitol y glucosa). Entre los liposomas se incluyen fosfolípidos naturales o derivados y agentes estabilizadores opcionales, tales como el colesterol.

En el uso intravenoso (IV), una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas para la utilización según la presente invención y opcionalmente uno o más aditivos, incluidos solubilizantes o surfactantes, puede disolverse o suspenderse en cualquiera de los líquidos intravenosos de uso común y administrarse mediante infusión. Los líquidos intravenosos incluyen dextrosa al 5 % en agua.

En preparaciones intramusculares, una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas para la utilización según la presente invención puede disolverse y administrarse en un diluyente farmacéutico tal como agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés) o dextrosa al 5 % en agua. Puede prepararse y administrarse una forma insoluble adecuada de las composiciones farmacéuticas en forma de suspensión en una base acuosa o una base aceitosa farmacéuticamente aceptable, p. ej., un éster de un ácido graso de cadena larga tal como el oleato de etilo.

Para uso oral, la composición farmacéutica oral puede prepararse en forma de una dosis unitaria que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas. Las formulaciones sólidas, tales como tabletas y cápsulas, resultan particularmente útiles. También pueden concebirse preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, la suspensión, los jarabes y los comprimidos masticables resultan especialmente adecuados. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se presentan en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, suspensiones o jarabes líquidos o elixires, obleas y similares. Para la administración oral general, entre los excipientes o aditivos se incluyen, aunque sin limitación, diluyentes inertes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes.

Los comprimidos y cápsulas pueden contener, además de los antibióticos glicopéptidos, portadores convencionales, tales como diluyentes inertes (p. ej., carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa), agentes aglutinantes (p. ej., goma de acacia, almidón, gelatina, sacarosa, polivinilpirrolidona (povidona), sorbitol, tragacanto-metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil-metilcelulosa y etilcelulosa), rellenos (p. ej., fosfato cálcico, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol y sacarosa), agentes humectantes, agentes lubricantes (p. ej., estearatos metálicos, ácido esteárico, polietilenglicol, ceras, aceites, sílice y sílice coloidal, silicona líquida y talco), agentes desintegrantes (p. ej., fécula de patata, almidón de maíz y ácido algínico), aromatizantes (p. ej., menta, aceite de menta gaultheria, aromatizantes de frutas, cereza, uva, chicle, y similares), y agentes colorantes. Los portadores también pueden incluir excipientes de recubrimiento, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las preparaciones líquidas orales, generalmente en forma de soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones o elixires, pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes no acuosos, conservantes, agentes colorantes y aromatizantes. Entre los ejemplos de aditivos para preparaciones líquidas se incluyen acacia, aceite de almendras, alcohol etílico, aceite de coco fraccionado, gelatina, jarabe de glucosa, glicerina, grasas hidrogenadas comestibles, lecitina, metilcelulosa, celulosa microcristalina, metil- o propilparahidroxibenzoato, propilenglicol, sorbitol o ácido sórbico. En una realización, los compuestos pueden formularse en hidroxipropil-ciclodextrina beta al 10 %. En una realización adicional, los compuestos pueden formularse en polietilenglicol-400 (PEG400) al 85 % en agua estéril. La formulación oral puede presentarse en forma de líquido para ser bebida por el sujeto, en forma de una cápsula que contenga la formulación, u otros medios conocidos por el experto en la materia para la administración de una formulación oral.

Aunque el tratamiento puede administrarse de manera sistémica a través de los medios indicados anteriormente, también puede administrarse de manera localizada. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse directamente, tal como a través de una composición tópica, o directamente en una herida subcutánea u otra forma de herida.

La presente invención puede ponerse en práctica, además, en combinación con la administración de un segundo agente terapéutico al sujeto. Dichos segundos agentes terapéuticos pueden incluirse en una formulación farmacéutica que comprende oritavancina, o pueden administrarse por separado. Una amplia gama de segundos agentes terapéuticos, como los antibióticos, se pueden utilizar en combinación con las composiciones o medicamentos para la utilización según la presente invención. Los antibióticos utilizados como segundos agentes terapéuticos pueden actuar mediante la interferencia con la síntesis de la pared celular, la integridad de la membrana plasmática, la síntesis de ácido nucleico, la función ribosómica, la síntesis de folato, etc. Una lista no limitativa de antibióticos útiles incluye: ácido fusídico, trimetoprim, sulfadiazina, sulfametoxazol, una penicilina, un monobactam, un penam, un clavam, un clavem, un carbopenam, un carbopenem, un cefán, un cefem, un oxacefam, un oxacefem, un carbocefam, un carbocefem, una cefalosporina, tetraciclina, un agente antibacteriano derivado de la tetraciclina, gliciliciclina, un agente antibacteriano derivado de la gliciliciclina, minociclina, un agente antibacteriano derivado de la minociclina, sanciclina, un agente antibacteriano derivado de la sanciclina, metaciclina, un agente antibacteriano derivado de la metaciclina, un agente antibacteriano derivado de la oxazolidinona, un agente antibacteriano aminoglucósido antibacteriano, un agente antibacteriano derivado de la daptomicina, rifamicina, un agente antibacteriano derivado de la rifamicina, rifampina, un agente antibacteriano derivado de la rifampina, rifalazilo, un agente antibacteriano derivado de rifalazilo,

rifabutina, un agente antibacteriano derivado de rifabutina, rifapentina, un agente antibacteriano derivado de rifapentina, rifamixina y un agente antibacteriano derivado de rifaximina.

El segundo agente terapéutico puede administrarse antes, simultáneamente o después de administrar al sujeto una formulación farmacéutica para la utilización según la presente invención.

Puede proporcionarse en un recipiente adecuado un kit que comprende una composición farmacéutica para la utilización según la invención e instrucciones escritas para su uso en el tratamiento, la profilaxis y/o la prevención de una infección bacteriana.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

La oritavancina (Ori) es un lipoglicopéptido semisintético con eficacia demostrada contra IIECS gram-positivo, incluyendo SARM, administrada a una dosis IV diaria de 200 mg durante 3 a 7 días (D) en forma de dosis múltiples (DM). Los datos de animales y de FC de fase 2 y 3 sugieren un potencial para la dosis única (DE) o dosis infrecuentes (ID) de Ori como potencialmente eficaces para la IIECS.

Se llevó a cabo un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, con comparador activo, en el que se exploraron tres regímenes de dosis de oritavancina como tratamiento para IIECS debido a patógenos gram-positivos utilizando una dosis diaria (200 mg) administrada durante tres a siete días, una dosis única (1200 mg) y una dosis infrecuente (800 mg con opción de 400 mg adicionales el día 5).

**Diseño y tratamiento del estudio.** Los pacientes fueron aleatorizados a través de un sistema interactivo de respuesta de voz en una relación 1:1:1 para recibir 1) la dosis diaria del comparador de oritavancina: 200 mg por vía intravenosa al día durante 3 a 7 días según lo determinado por el investigador basándose en criterios clínicos, 2) dosis única de oritavancina: 1200 mg de oritavancina IV el día 1, o 3) dosis infrecuente de oritavancina: 800 mg IV el día 1 con 400 mg IV opcionales el día 5 según lo determinado por el investigador basándose en criterios clínicos. Durante la aleatorización, los pacientes fueron estratificados por categorías de enfermedad de infección de la herida, absceso mayor y celulitis. Se administró placebo IV (dextrosa al 5 % en agua) para mantener el ciego.

**Criterios de inclusión y exclusión.** Los pacientes fueron inscritos en el estudio si tenían una IIECS, sospechada o demostradamente causado por uno o más patógenos gram-positivos, que cumplía con los criterios de diagnóstico de enfermedad (enumerados a continuación y separados según estado de la enfermedad), presentaban  $\geq 18$  años de edad, y un índice de masa corporal  $\geq 17$  kg/m<sup>2</sup> y  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

Para que la infección cutánea y la estructura de la piel se clasificara como complicada, había que cumplir uno o más de los siguientes criterios: 1) la infección requería una intervención quirúrgica significativa en las 48 horas antes o después de la inscripción; 2) sospecha o confirmación de que el proceso de infección involucraba tejido blando más profundo, no capas de fascia y/o músculo, o 3) enfermedad subyacente significativa presente que complicaba la respuesta al tratamiento, incluyendo, aunque sin limitación, diabetes mellitus, bacteremia, terapia de corticosteroides o cualesquiera niveles de neutropenia.

Debieron cumplirse criterios adicionales para cada una de las tres categorías de infección (infección de herida, absceso mayor y celulitis). Las infecciones de herida debían haber presentado un drenaje purulento de la herida o úlcera, pero no del componente de órgano/espacio de la lesión y uno o más de los siguientes: manifestación sistémica de infección con fiebre ( $>38$  °C) o leucocitosis (GB $>10.000$ /mm<sup>3</sup> o un recuento diferencial que mostraba  $>10$  % formas de banda); dolor o sensibilidad localizados, eritema o hinchazón localizada. Los abscesos mayores debían haber presentado inicio agudo en los 7 días previos al ingreso, drenaje purulento o aspirado purulento, manifestaciones sistémicas de infección con fiebre o leucocitosis, eritema o induración ( $\geq 2$  cm de diámetro) o sensibilidad, y pruebas de líquido loculado en examen físico, aspiración a ciegas o ultrasonidos que requirieron intervención (p. ej., aspiración, incisión y drenaje, o excisión) dentro de las 48 horas posteriores a la inscripción. La celulitis debía haber tenido un inicio agudo en los 7 días previos a la inscripción; dolor o sensibilidad, eritema cutáneo, edema o induración avanzados, y antecedentes de fiebre en los 3 días previos a la inscripción.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si habían recibido algún antimicrobiano sistémico con cobertura de gram-positivos durante más de 24 horas en los 3 días anteriores a la inscripción (a menos que el patógeno gram-positivo fuera resistente *in vitro* al antimicrobiano o que el paciente estuviera fracasando clínicamente en el tratamiento previo), tenía antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a los glicopéptidos y a cualquiera de sus excipientes (no se excluyó a los pacientes que presentaban reacciones de infusión similares a la histamina frente al glicopéptido vancomicina) o presentaban una necesidad prevista de más de 10 días de tratamiento antibiótico convencional. Las mujeres embarazadas o las mujeres que estaban lactando también fueron excluidas del estudio.

**Análisis de poblaciones.** Se realizaron análisis en cuatro poblaciones de pacientes: por intención de tratar (ITT), por intención de tratar modificada (ITTM), evaluable clínicamente (EC) y evaluable microbiológicamente (EM). La

población IDT incluía pacientes que habían sido aleatorizados al tratamiento y habían recibido cualquier cantidad de medicamento en estudio. Dos pacientes potencialmente desenmascarados fueron excluidos de la población IDT para todos los análisis de eficacia. La población IDTM incluyó a todos los pacientes del grupo IDT con un patógeno gram-positivo aislado al inicio del estudio. La población EC incluía pacientes IDT de eficacia que cumplían los criterios de inscripción, que habían recibido  $\geq 80$  % de la dosis prevista del fármaco en el plazo previsto según la asignación al grupo de tratamiento, no habían presentado una respuesta clínica de indeterminada al final del tratamiento o en la primera evaluación de seguimiento, habían tenido una primera evaluación de seguimiento de curación, fracaso o mejoría, o habían presentado una respuesta clínica de fracaso al final del tratamiento. Los pacientes de la población EM eran pacientes EC que presentaban un patógeno gram-positivo aislado al inicio del estudio.

*Evaluaciones clínicas y microbiológicas.* El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la población EC en la prueba de curación (PDC), que ocurrió 20 a 28 días después de la inscripción en el estudio el día 1. La respuesta clínica fue determinada por el investigador como parte de los procedimientos de final de tratamiento, PDC y seguimiento tardío mediante la evaluación de los signos y síntomas, incluyendo fiebre, dolor, sensibilidad, eritema, induración, edema, drenaje purulento, costras y tejido desvitalizado. El investigador asignó una respuesta clínica de curación, mejoría, fracaso o indeterminada al final del tratamiento y PDC basándose en signos y síntomas clínicos. En el seguimiento tardío, el investigador podría asignar la respuesta clínica de recaída además de curación, mejoría o indeterminada. Solo se evaluó la respuesta clínica en el seguimiento tardío en pacientes con una respuesta clínica de curación o mejoría en la PDC.

Se definió curación como la resolución del drenaje purulento, dolor, edema, fiebre, eritema, sensibilidad e induración. Podía haber presencia de drenaje o aspirado seroso y/o tejido de granulación. La mejoría se definió como la resolución del drenaje purulento y, en el caso de la celulitis, el cese de la fiebre y el dolor. Podían estar presentes eritema residual, edema, dolor (en caso de herida o absceso), sensibilidad y/o induración, así como drenaje seroso, tejido de granulación, costras y/o tejido desvitalizado. El fracaso incluyó cualquiera de los siguientes elementos: presencia de drenaje (o aspirado) purulento y/o fiebre; necesidad imprevista de drenaje de abscesos o retirada de suturas (para el tratamiento de la infección)  $>48$  horas después del inicio del tratamiento del estudio; o tratamiento con antibióticos sistémicos no del estudio que presentasen actividad contra patógenos gram-positivos para el sitio de infección primario o uso de antibióticos tópicos en el sitio de la infección primario 24 horas o más después de iniciar el tratamiento con el medicamento en estudio.

Los cultivos de sangre y sitio de infección se obtuvieron dentro de los tres días posteriores a la inscripción (a menudo realizados en el momento de la inscripción). Se obtuvieron cultivos de final de tratamiento, PDC y seguimiento tardío (o en la recaída temprana) del sitio de la infección en caso de estar clínicamente indicado. Si un paciente demostraba presentar bacteriemia al inicio del estudio, los hemocultivos de seguimiento se llevaron a cabo como mínimo al final del tratamiento y PDC. Se cultivaron especímenes y se identificaron patógenos en el laboratorio certificado de cada centro de investigación. Todos los patógenos gram-positivos aislados que se obtuvieron del sitio de la infección al inicio/aleatorización y hasta el momento del PDC, se subcultivaron y se enviaron a un laboratorio central (Covance Clinical Laboratories, Indianapolis, IN) para la identificación confirmatoria y ensayos de susceptibilidad. En casos de discrepancia entre el laboratorio local y el central, se utilizaron los resultados del laboratorio central.

*Análisis estadístico.* La hipótesis principal fue que las dosis únicas o infrecuentes de oritavancina no eran inferiores a las dosis diarias de oritavancina. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica (ya sea la curación o la mejoría frente al fracaso) al PDC en la población EC. Los análisis primarios de eficacia fueron una comparación de las proporciones de pacientes EC con una respuesta clínica de curación (definida como evaluación de curación o mejoría por parte del investigador) en el grupo de dosis diaria en comparación con 1) el grupo de dosis única y 2) el grupo de dosis infrecuente. Se construyeron estimaciones ajustadas para las diferencias en las tasas de respuesta y los intervalos de confianza (IC) correspondientes utilizando el método de Mantel-Haenszel estratificado por categoría de enfermedad.

El estudio diseñado utilizó un tamaño de muestra que se calculó asumiendo un intervalo de confianza a dos lados del 90 % para la diferencia en las tasas de respuesta del 85 % con un margen de no inferioridad del 15 % con una potencia del 80 %. Bajo dichas premisas se requirió un total de 210 pacientes evaluables clínicamente (70 por grupo). Suponiendo una tasa de evaluabilidad del 70 %, necesitaron inscribirse 300 pacientes en total (100 por brazo) para obtener 210 pacientes EC.

## RESULTADOS

*Pacientes.* Se aleatorizó un total de 302 pacientes y recibieron el medicamento en estudio (100 en el grupo de dosis diaria, 99 en el de dosis única y 103 en los grupos de dosis infrecuentes), siendo evaluables clínicamente 228 (75,5 %) de estos pacientes (Tabla 1). Dos pacientes en la población IDT pudieron haber sido desenmascarados antes de completar el estudio. Estos dos pacientes no se incluyeron en ninguna población de eficacia, aunque se incluyeron en todos los análisis de la seguridad. En la población de IDT, el 88,9 % de los pacientes del grupo de dosis única, el 86,4 % de los pacientes del grupo de dosis infrecuentes y el 89,0 % de los pacientes del grupo de dosis diaria completaron la terapia IV. En la población IDT hubo 96 pacientes con infecciones de heridas (19 quirúrgicas, 47 traumatismos, 1

quemadura infectada y 29 úlceras cutáneas), 114 con abscesos mayores y 92 con celulitis. Las características demográficas y basales eran comparables entre los tres regímenes de dosificación (Tabla 2).

Tabla 1

	Oritavancina 200 mg	Oritavancina 1200 mg	Oritavancina 800 mg			Total N=302
	N=100	N=99	Todos N=103	800 mg N=34	800/400 mg N=69	
Población de pacientes	n (%)					
Intención de tratar <sup>a</sup>	98 (98)	99 (100)	103 (100)	34 (100)	69 (100)	300 (99,3)
Clínicamente evaluable	76 (76)	81 (81,8)	71 (68,9)	23 (67,6)	48 (69,6)	228 (75,5)
Intención de tratar modificada	72 (72)	68 (68,7)	69 (67,0)	18 (52,9)	51 (73,9)	209 (69,2)
Evaluable microbiológicamente	55 (55)	58 (58,6)	48 (46,6)	11 (32,4)	37 (53,6)	161 (53,3)

<sup>a</sup> Dos pacientes en la población por intención de tratar fueron desenmascarados antes de completar el estudio. Estos dos pacientes no fueron incluidos en ninguna población de eficacia, aunque se incluyeron en todos los análisis de la seguridad

Tabla 2

Característica	oritavancina 200 mg N=98	oritavancina 1200 mg N=99	oritavancina 800 mg N=103
Pacientes varones	70 (71,4)	64 (64,6)	64 (62,1)
Edad, mediana (intervalo), años	47,0 (18 – 87)	46 (18 – 94)	45 (18 – 86)
Peso, media $\pm$ SD, kg	75,6 $\pm$ 19,0	77,8 $\pm$ 18,1	76,2 $\pm$ 18,2
Origen étnico			
Caucásico	64 (65,3)	65 (65,7)	61 (59,2)
Asiático	22 (22,4)	22 (22,2)	27 (26,2)
Origen africano	5 (5,1)	5 (5,1)	12 (11,7)
Otros <sup>a</sup>	7 (7,1)	7 (7,1)	3 (2,9)
Afecciones comórbidas			
Diabetes	13 (13,3)	15 (15,2)	22 (21,4)
Deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina estimado $\leq$ 50 ml/min) <sup>b</sup>	7/97 (7,2)	6/97 (6,2)	4/102 (3,9)

Categoría de enfermedad			
Infección de la herida	32 (32,7)	30 (30,3)	34 (33,0)
Absceso mayor	36 (36,7)	39 (39,4)	38 (36,9)
Celulitis	30 (30,6)	30 (30,3)	31 (30,1)
Signo clínico			
Fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ )	22 (22,4)	27 (27,3)	20 (19,4)
Recuento de glóbulos blancos $>10,000/\text{mm}^3$	45 (45,9)	38 (38,4)	49 (47,6)

Tejido más profundo involucrado			
Piel	4 (4,1)	3 (3,0)	6 (5,8)
Subcutáneo	82 (83,7)	85 (85,9)	86 (83,5)
Músculo	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Plano fascial	7 (7,1)	5 (5,1)	9 (8,7)
Otro	4 (4,1)	6 (6,1)	1 (1,0)
Duración de la enfermedad, media $\pm$ SD, días	2,5 (5,27)	1,9 (1,34)	2,9 (6,38)
Terapia antibacteriana concomitante utilizada para IIECS primaria			
Aztreonam	7 (7,1)	3 (3,0)	7 (6,8)
Metronizadol	8 (8,2)	3 (3,0)	12 (11,7)

Nota: los datos son n (%) de pacientes, a menos que se indique lo contrario

<sup>a</sup> Se incluyó otro parentesco mixto, nativo americano, nativo de Alaska, nativo hawaiano u otro isleño del Pacífico

<sup>b</sup> El aclaramiento de creatinina estimado se calculó utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y la creatinina sérica basal

*Patógenos iniciales y susceptibilidad.* Se aisló por lo menos un organismo gram-positivo del sitio de infección al inicio

en 209 pacientes (69,2 %) en la población IDT. El patógeno aislado más comúnmente fue *S. aureus*, que se aisló en el 87,6 % (183/209) de los pacientes IDTM. Se aisló SARM en el 49 % (103/209) de los pacientes IDTM. Los otros tres patógenos más frecuentes identificados en la población IDTM fueron *Streptococcus pyogenes* (5,7 %, 12/209), *Streptococcus agalactiae* (3, 8%, 8/209) y *Enterococcus faecalis* (3,8 %, 8/209). El intervalo de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de oritavancina para *S. aureus* en la población IDTM, evaluadas mediante microdilución en caldo con polisorbato-80 al 0,002 %, fue de entre 0,008 y 0,5 µg/ml. La CIM<sub>90</sub> de la oritavancina para todos los subconjuntos de *S. aureus* y SARM fue de 0,12 µg/ml.

**Eficacia clínica** Las dosis únicas e infrecuentes de oritavancina demostraron no inferioridad a la dosis diaria de oritavancina con tasas de curación clínica en el PDC en la población EC de 72,4 % (55/76), 81,5 % (66/81) y 77,5 % (55/71) en los grupos de dosis diaria, dosis única y dosis infrecuentes, respectivamente (Tabla 3). La diferencia estimada en las tasas de curación junto con el IC al 90 % entre los grupos de dosis única y diaria fue del 8,6 % (-2,5, 18,2) y entre los grupos de dosis infrecuentes y diarias fue del 5,2 % (-6,8, 15,4), demostrando la no inferioridad de los regímenes de dosis única y dosis infrecuente. Los pacientes evaluables clínicamente en el grupo de dosis infrecuentes que solo recibieron 800 mg el día 1 (23/71) y aquellos que recibieron 800 mg el día 1 más la dosis opcional de 400 mg el día 5 (48/71) presentaron tasas de curación del 78,3 % (18/23) y del 77,1 % (37/48), respectivamente, que eran comparables a las tasas de curación generales. Las tasas de curación por categoría de enfermedad fueron comparables entre todos los grupos de tratamiento para infección de heridas y absceso mayor y entre la dosis infrecuente y la dosis diaria en pacientes con celulitis (Tabla 3). Se observó una tasa de curación estadísticamente más alta (IC al 90 %; 9,2, 49,1) en los pacientes con celulitis en el grupo de dosis única (87,5 %) en comparación con el grupo de dosis diaria (58,3 %). Más pacientes con celulitis que fracasaron en el grupo de dosis diaria presentaron procedimientos o intervenciones quirúrgicas no planificadas (4/14, 29 %) que los pacientes de los grupos de dosis única (0/9) o infrecuentes (1/14, 7 %).

Tabla 3

Respuesta	Oritavancina 200 mg N=98 <sup>a</sup>	Oritavancina 1200 mg N=99	Oritavancina 800 mg N=103	Diferencia estimada <sup>b</sup> 1200 mg - 200 mg (IC al 90 %)	Diferencia estimada <sup>b</sup> 800 mg - 200 mg (IC al 90 %)
% (n.º de pacientes/total)					
Intención de tratar					
Curación	72,4 (63/87)	81,8 (72/88)	78,2 (68/87)	8,7 (-1,7, 17,8)	5,1 (-5,8, 14,6)
Clínicamente evaluable					
Curación	72,4 (55/76)	81,5 (66/81)	77,5 (55/71)	8,6 (-2,5, 18,2)	5,2 (-6,8, 15,4)
Tasas de curación evaluables clínicamente según categoría de enfermedad					
Herida	65,4 (17/26)	66,7 (18/27)	72,0 (18/25)	1,3 (-20,1, 22,7)	6,6 (-14,7, 27,9)
Absceso mayor	92,3 (24/26)	90,0 (27/30)	87,5 (21/24)	-2,3 (-14,8, 10,1)	-4,8 (-18,9, 9,2)
Celulitis	58,3 (14/24)	87,5 (21/24)	72,7 (16/22)	29,2 (9,2, 49,1) <sup>c</sup>	14,4 (-8,4, 37,2)
Intención de tratar modificada					
Curación	68,8 (44/64)	80,3 (49/61)	80,6 (50/62)	10,1 (-2,7, 20,9)	11,1 (-1,5, 21,7)
Evaluable microbiológicamente					
Curación	69,1 (38/55)	79,3 (46/58)	81,3 (39/48)	8,5 (-5,2, 20,0)	11,0 (-2,9, 22,6)
Observación: La curación incluye los resultados de curación y mejoría					
<sup>a</sup> Dos pacientes de la población por intención de tratar fueron desenmascarados antes de completar el estudio. Por lo tanto, estos dos pacientes no fueron incluidos en ningún análisis de eficacia (IDT N=98), aunque se incluyeron en todos los análisis de la seguridad (IDT, N=100).					
<sup>b</sup> Diferencia en la tasa de respuesta entre los pacientes mediante la utilización del método de Mantel-Haenszel estratificado según enfermedad					
<sup>c</sup> Después de completar el análisis de los datos se encontró que un paciente aleatorizado al grupo de dosis única realmente recibió 200 mg/día durante 6 días. Se llevó a cabo un análisis de la sensibilidad transfiriendo al paciente del grupo de dosis única al grupo de dosis diaria y la significancia estadística permaneció inalterada en la categoría de enfermedad de celulitis.					

Las tasas de curación en el PDC fueron de 67,4 %, 78,9 % y 79,5 % para los pacientes con *S. aureus* al inicio y de 78,3 %, 73,0 % y 87,0 % para los pacientes con SARM al inicio en los grupos de dosis diaria, dosis única y dosis infrecuentes, respectivamente (Tabla 4). No se observó ninguna relación evidente entre la CIM de la oritavancina y la tasa de curación para los pacientes, incluyendo aquellos con *S. aureus* y SARM al inicio en la PDC en la población EM y muy pocos aislados presentaban una CIM superior a 0,12 (figuras 1 y 2).

Tabla 4

	Oritavancina 200 mg	Oritavancina 1200 mg	Oritavancina 800 mg
Patógeno	% de pacientes curados (n.º de pacientes/total)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	67,4 (31/46)	78,9 (45/57)	79,5 (31/39)
SARM	78,3 (18/23)	73,0 (27/37)	87,0 (20/23)
SAMS	56,5 (13/23)	90,9 (20/22)	68,8 (11/16)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	66,7 (4/6)	100 (1/1)	100 (2/2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	33,3 (1/3)	100 (1/1)	100 (1/1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	50,0 (2/4)	100 (1/1)	100 (3/3)
Observación: la curación incluía los resultados de curación y de mejoría.			

Las tasas de recaída en pacientes EC fueron bajas, sin pacientes en el grupo de dosis diaria, 1/61 (1,6 %) de pacientes en el grupo de dosis única y 2/54 (3,7 %) pacientes en los grupos de dosis infrecuentes experimentaron recaída. En la población IDT, la duración media de la medicación del estudio (oritavancina o placebo) fue similar en los grupos de dosis diaria, única e infrecuente (5,4, 5,1 y 5,2 días, respectivamente).

**Seguridad y tolerabilidad.** En general, los hallazgos de seguridad fueron comparables en los tres grupos de tratamiento. La razón más frecuente para la interrupción temprana de la medicación del estudio fue la falta de eficacia (3,3 %, 10/302). Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, flebitis, diarrea, dolor de cabeza, extravasación en el lugar de infusión, vómitos y estreñimiento. Hubo una mayor incidencia de aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (CPK, por sus siglas en inglés) en el grupo de dosis única en comparación con los grupos de dosis diaria y de dosis infrecuente. La revisión de estos casos mostró que los pacientes con aumentos en la CPK presentaban elevaciones leves y asintomáticas respecto a lo normal o ya estaban ligeramente elevados al inicio. La mayoría se había normalizado en la última visita. En un sujeto la elevación solo se observó al día 35.

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron considerados de intensidad leve o moderada por el investigador (85,7 %, 94,5 % y 95,2 % en los grupos de dosis diaria, única e infrecuente, respectivamente) y más de la mitad en cada grupo de tratamiento fueron leves (51,8 %, 58,2 % y 60,3 %). La mayoría de los acontecimientos adversos no estaba relacionados con la medicación en estudio. De los acontecimientos adversos que el investigador registró como relacionados con la medicación del estudio, la flebitis, la diarrea y las náuseas fueron los más comunes. El porcentaje de pacientes con flebitis evaluado por el investigador como relacionado con la medicación del estudio fue de 3,0 % (3/100), 4,0 % (4/99) y 8,7 % (9/103) en los grupos de dosis diaria, única e infrecuente, respectivamente, y ninguno de los acontecimientos de flebitis fue grave. En el grupo de dosis infrecuentes, el porcentaje de pacientes con flebitis relacionada fue del 11,8 % (4/34) en pacientes que recibieron solo 800 mg y del 7,2 % (5/69) en pacientes que recibieron 800 mg más la dosis de 400 mg.

Un total de 25 pacientes (8,3 %) presentó un acontecimiento adverso grave. La incidencia de acontecimientos adversos graves fue mayor en el grupo de dosis diaria (11 %, 11/100) en comparación con el grupo de dosis única (7,1 %, 7/99) y el grupo de dosis infrecuentes (6,8 %, 7/103). Dos pacientes del grupo de dosis única presentaron un acontecimiento adverso grave que fue evaluado por el investigador como relacionado con la medicación del estudio. Un paciente padecía disnea y el otro presentaba hipersensibilidad. Cinco pacientes murieron durante el estudio (3/100 en el grupo de dosis diaria, 0/99 en el grupo de dosis única y 2/103 en el grupo de dosis infrecuentes). Los acontecimientos adversos que llevaron a las muertes fueron paro cardíaco, insuficiencia cardiopulmonar, shock séptico, infarto de miocardio y embolia pulmonar. Ninguna de las muertes fue evaluada por el investigador como relacionada con la medicación del estudio y ningún paciente murió durante el tratamiento. Un total de siete pacientes interrumpieron la medicación del estudio debido a un acontecimiento adverso (3,0 % [3/100], 3,0 % [3/99] y 1,0 % [1/103] en los grupos de dosis diaria, única e infrecuente, respectivamente). Los efectos adversos que llevaron a la interrupción temprana de la medicación en estudio fueron absceso, gangrena, dolor en el sitio del catéter, insuficiencia renal, prurito ocular e hipersensibilidad (2 pacientes).

Los datos de signos vitales no eran notables y típicos de los pacientes tratados por infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el grupo de tratamiento en dichos parámetros ni ninguna indicación de efectos sistémicos adversos inesperados del tratamiento.

Las pruebas aportadas por el presente estudio demuestran que la oritavancina administrada en una dosis única de 1200 mg o una dosis infrecuente de 800 mg con una dosis opcional de 400 mg el día 5 no es inferior a una dosis diaria de 200 mg durante 3 a 7 días en el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea. El presente estudio proporciona pruebas de la eficacia de la dosis única o de dosis infrecuentes de oritavancina en el tratamiento de la IIECS. Las dosis únicas e infrecuentes de oritavancina resultaron tan eficaces como las dosis diarias para infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea causadas por patógenos gram-positivos, incluido el SARM. La seguridad y la tolerabilidad fueron similares entre los grupos de dosis.

**Ejemplo 2. Eficacia comparativa de oritavancina (ORI) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a la meticilina en un modelo de infección en el muslo de ratón neutropénico**



La oritavancina (ORI) es un nuevo lipoglicopéptido con una actividad *in vitro* altamente potente contra la mayoría de las bacterias gram-positivas, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) (Allen, N. E. y T. I. Nicas, FEMS Microbiol. Rev. 26(5): 511-32 (2003); Arhin et al., Antimicrob. Agents Chemother. 52(5): 1597-603 (2008)).

En el presente estudio, se utilizaron dosis únicas de oritavancina (ORI) en bolo y dosis equivalente humana (DEH) para comparar su actividad frente a aislados clínicos de SAMS y SARM en un modelo murino de infección del muslo.

Métodos: se estableció infección en el muslo para 14 aislados clínicos de SA (3 SAMS y 11 SARM; CIM 0,0015 a 2 µg/mL) en ratones Cd-1 neutropénicos (n=3/grupo) con  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC) de células. Se analizaron dosis intravenosas únicas de ORI (0,5 a 40 mg/kg) contra una cepa de SAMS y una cepa de SARM. También se evaluó la eficacia de dosis de ORI que simulaban la exposición humana (dosis DEH, es decir, de AUC 24 h correspondiente) de 100, 200 o 400 mg diarios x 3 días, y una sola dosis DEH de 1200 mg contra las cepas de SAMS y SARM. Se recolectaron ambos muslos y se evaluaron los recuentos de UFC después de 24 h (dosis únicas) o 72 h (dosis DEH) de tratamiento.

Cepas: en el presente estudio se utilizaron 14 aislados clínicos de *S. aureus* (3 SAMS y 11 SARM; CIM 0,0015 a 2 µg/ml). Las CIM se determinaron mediante el ensayo de microdilución en caldo contra oritavancina siguiendo las directrices de CLSI e incluía polisorbato-80 (concentración final de ensayo: 0,002 %) tal como se ha descrito anteriormente (Arhin et al., Antimicrob. Agents Chemother. 52(5): 1597-603 (2008)).

Estudios *in vivo*: todos los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con protocolos aprobados por el Comité institucional de cuidado y uso de animales. Se estableció infección en el muslo para 14 aislados clínicos de *S. aureus* en ratones Cd-1 neutropénicos (19-21g, n=3/grupo) con  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC) de células en ambos muslos. En el estudio dosis única-respuesta, se realizó un seguimiento del número de bacterias/muslo 24 h después de la infección (postinfección, PI). En el estudio de intervalo de dosis equivalentes humanas (DEH), se determinó el título bacteriano en muslos de ratón 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72 h PI. Se diluyeron los muslos y se sembraron en serie en placas de agar Baird-Parker para determinar el título bacteriano. El límite de detección fue de 1,69 Log<sub>10</sub> UFC/muslo. Se calcularon las reducciones de los títulos bacterianos (en comparación con el inóculo inicial) en los muslos a las 72 h PI para cada régimen de dosis DEH de ORI.

Antibioterapia: 1) En el estudio de respuesta a dosis única, los ratones fueron tratados por vía intravenosa (IV) con ORI a dosis comprendidas entre 0,4 y 40 mg/kg 1 h PI. 2) En el estudio de intervalo de dosis DEH, comenzando 1 h PI, los ratones recibieron un régimen de dosis múltiples IV para simular el perfil de concentración de fármaco en el ser humano. Se simularon las siguientes dosis DEH: dosis diarias (QD) de 100, 400, 800 mg durante 72 h, o una sola dosis de 1200 mg (Lehoux et al. "Efficacy of Oritavancin (ORI) in the Mouse Bacteremia Model", 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 25 a 28 de septiembre de 2008; Washington (DC) Póster n.º B-1009).

Análisis de datos: Se utilizó el modelo de inhibición sigmoideal  $E_{max}$  para calcular la  $DE_{50}$  de la oritavancina (dosis que resultaba en el 50 % de las muertes bacterianas máximas)  $\pm$  intervalo de confianza al 95 % mediante el uso del software GraphPad Prism. Los cálculos estadísticos para comparar el título bacteriano de cada grupo experimental se realizaron de acuerdo con la prueba U de Mann-Whitney utilizando el software StatsDirect. se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05.

Resultados: Los estudios de dosis única-respuesta de ORI arrojaron una  $DE_{50}$  (dosis que resultó en el 50 % del máximo de muertes) similar: 5,8 mg/kg (IC al 95 %: 3,3-10) para SAMS y 2,4 mg/kg (IC al 95 %: 0,8-7,3) para SARM (figura 3). Además, la eficacia de la ORI era dependiente de la dosis DEH (figura 4). La ORI fue eficaz de manera similar contra las cepas de SAMS y SARM (figura 5). La reducción de la carga bacteriana fue significativamente mayor para la dosis única de 1200 mg que con la dosis diaria de 200 mg ( $p \leq 0,0005$ ) (Tabla 5).

Tabla 5

Dosis DEH	Promedio Log UFC/muslo respecto al valor inicial			
	SAMS		SARM	
	media	IC al 95 %	media	IC al 95 %
100 mg x 3 días	1,5 (n=3)	0,7 a 2,3	0,8 (n=3)	-0,2 a 1,8
200 mg x 3 días	-0,1 (n=3)	-1,3 a 1,1	-0,9 (n=11)	-1,9 a -0,2
400 mg x 3 días	-1,6 (n=3)	-2,7 a -0,6	-2,8 (n=3)	-3,7 a -2,0
1200 mg x 1 día	-2,7 (n=3)	-3,6 a -1,8	-2,8 (n=11)	-3,3 a -2,3
n=número de cepas sometidas a ensayo				

Conclusiones: ORI fue equivalentemente eficaz contra SAMS y SARM *in vivo*. El estudio de dosis única-respuesta (1200 mg) reveló que la ORI era equivalentemente eficaz (DE<sub>50</sub> similar) frente a SAMS y SARM en el modelo del muslo.

### Ejemplo 3

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético (FC) de la oritavancina en pacientes con infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea (IIECS) o bacteremia. La población para el análisis consistía en sujetos tratados con oritavancina y pacientes de 12 estudios, que consistían en nueve estudios de fase 1, dos estudios de fase 2 y un estudio de fase 2/3. Se administró oritavancina en forma de infusiones intravenosas (IV) de dosis única y de múltiple dosis, en dosis fijas comprendidas entre 100 y 800 mg o en dosis basadas en el peso comprendidas entre 0,02 y 10 mg/kg.

Resultados: La población de análisis final contenía datos de un total de 560 sujetos: 200 de los estudios de fase 1, 86 del estudio de fase 2 de bacteremia, 29 del estudio de fase 2 de IIECSS y 245 del estudio de fase 2/3 de IIECS. El conjunto de datos del análisis farmacocinético final contenía un total de 6.336 concentraciones en plasma de oritavancina, recolectadas de dichos 560 sujetos, de las cuales 6.290 concentraciones de oritavancina fueron incluidas en los resultados. La mayoría de los sujetos (>90 %) aportaron por lo menos seis muestras al análisis farmacocinético poblacional.

Se administró una amplia gama de dosis de oritavancina en los estudios incluidos en el análisis de FC poblacional, en el que el 42 % (236 de 560) de los sujetos recibieron  $\geq 400$  mg, mientras que el 25 % (142 de 560) recibió 800 mg o más. En la figura 6 se muestra un histograma de las dosis de oritavancina administradas, en el que se muestra sobre cada columna el valor de punto medio para cada intervalo de dosis. El tiempo durante el que se infundió la oritavancina estuvo comprendido entre 0,13 y 6,5 horas en todos los estudios; sin embargo, la oritavancina se administró durante más de 1 hora en la mayoría de los sujetos. Los histogramas de las duraciones y tasas reales de infusión se muestran en las figuras 7 y 8, respectivamente, con valores de punto medio mostrados para cada duración o tasa de infusión sobre cada columna.

El intervalo de dosis permitió una evaluación robusta de la proporcionalidad de las dosis (también denominada linealidad) de la FC de la oritavancina. Aunque no se realizó una evaluación estadística formal de la proporcionalidad de las dosis, se utilizó la bondad de ajuste del modelo final de FC poblacional para detectar cualquier falta aparente de proporcionalidad de las dosis.

En este análisis, el modelo estructural definitivo de FC para la oritavancina fue un modelo de tres compartimientos (uno central y dos periféricos) con una tasa de infusión intravenosa de orden cero y una eliminación lineal de orden uno. El modelo se ajustaba bien a los datos (datos no mostrados), independientemente de la concentración observada o de la dosis administrada. Si hubiera sido necesario un modelo no lineal, se habría producido un sesgo significativo en los residuos ponderados en las concentraciones y/o dosis más bajas y/o más altas. No se encontraron tendencias de disminución de la CL con dosis crecientes. Las estadísticas resumidas de las estimaciones clave de los parámetros de FC, estratificadas según dosis, se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6

Variable	<180 mg/día (n=181)		180-330 mg/día (n=140)		>330 mg/día (n=239)	
	Media (SD)	Mediana (Mín.-Máx.)	Media (SD)	Mediana (Mín.-Máx.)	Media (SD)	Mediana (Mín.-Máx.)
Dosis (mg)	114 (37,9)	113 (1,00-179)	239 (40,4)	231 (180-330)	682 (179)	800 (333-1220)
CL (l/h)	0,558 (0,194)	0,550(0,169-1,40)	0,574 (0,219)	0,544(0,208-1,45)	0,441 (0,202)	0,401(0,121-1,43)
T <sub>1/2,<math>\alpha</math></sub> (h)	2,01 (0,467)	1,97 (0,939-3,55)	2,13 (0,460)	2,13 (0,910-3,27)	2,45 (0,643)	2,35 (1,03-4,78)
T <sub>1/2,<math>\beta</math></sub> (h)	27,4 (7,89)	27,5 (8,37-58,3)	29,7 (9,97)	29,3 (10,4-81,5)	31,4 (14,2)	29,3 (9,38-99,6)
T <sub>1/2,<math>\gamma</math></sub> (h)	376 (71,1)	387 (142-567)	376 (77,5)	373 (192-545)	353 (80,8)	347 (166-302)
AUC <sub>0-24</sub> (mg·h/l)	90,0 (61,7)	73,6 (1,02-519)	181 (77,1)	171 (46,5-424)	750 (412)	712 (109-2090)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	(11,5)	(0,156-87,2)	(13,2)	(12,4-92,7)	(42,2)	(20,4-251)
C <sub>min</sub> (µg/ml)	(0,813)	0,949 (0,016-6,78)	(1,45)	2,20 (0,452-8,00)	(8,74)	11,0 (1,41-40,7)

En la figura 9 se muestra un diagrama de dispersión semilogarítmico de las concentraciones de oritavancina frente al tiempo desde el inicio de la última infusión, estratificado según intervalo de dosis, después de una dosis única de

oritavancina. Las estadísticas resumidas de las estimaciones clave de los parámetros de FC, estratificadas según dosis, se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

Variable	Dosis única (n=91)	Dosis múltiples (n=109)
CL (l/h)	0,402 (26,0)	0,309 (30,2)
Vc (l)	5,30 (20,0)	5,10 (28,1)
T <sub>1/2,α</sub> (h)	2,25 (24,4)	2,82 (22,0)
T <sub>1/2,β</sub>	19,8 (28,2)	33,0 (35,3)
T <sub>1/2,γ</sub> (h)	316 (16,9)	320 (19,9)
AUC <sub>0-24</sub>	216 (28,6)	459 (160) <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (μg/ml) <sup>a</sup>	33,9 (22,5)	46,8 (14,0) <sup>b</sup>
C <sub>min</sub> (μg/ml) <sup>a</sup>	3,30 (41,8)	11,5 (4,71) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Se ha normalizado AUC <sub>0-24</sub> , C <sub>máx.</sub> y C <sub>mín.</sub> respecto a una dosis de 200 mg para facilitar las comparaciones entre los grupos.		
<sup>b</sup> Parámetros de exposición obtenidos después de una mediana (mín.-máx.) de 4 (2-14) días.		

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria se proporcionan con fines exclusivamente ilustrativos.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para la utilización en el tratamiento, prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, en donde dicho tratamiento, prevención o profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica durante un curso de terapia, prevención o profilaxis en un sujeto que presenta una infección bacteriana, que corre un riesgo de exposición a bacterias infecciosas o que corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, que, de este modo, trata, previene o proporciona profilaxis frente a dicha infección bacteriana en dicho sujeto, en donde dicha dosis comprende 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria causante de la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermedio a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para la utilización en la provisión de profilaxis frente a una infección bacteriana, en la que la profilaxis debe mantenerse durante por lo menos 4 horas.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para la utilización en la provisión de profilaxis frente a una infección bacteriana, en la que la profilaxis debe mantenerse durante por lo menos 8 horas o por lo menos 12 horas.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la utilización en la provisión de profilaxis frente a una infección bacteriana, en la que la profilaxis debe mantenerse durante la duración de un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para la utilización en la prevención de una infección bacteriana, en la que la prevención debe mantenerse durante por lo menos 24 horas.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 para la utilización en la prevención de una infección bacteriana, en la que la prevención debe mantenerse durante por lo menos 72 horas o por lo menos 144 horas.
7. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha administración debe ser mediante administración intravenosa o administración oral.
8. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la infección bacteriana es una infección complicada de la piel y la estructura cutánea (IIECS).
9. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la bacteria que causa la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus faecalis*.
10. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el sujeto es un ser humano.
11. Utilización de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento, prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, en donde dicho tratamiento, prevención o profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho medicamento durante un curso de terapia, prevención o profilaxis en un sujeto que presenta una infección bacteriana, que corre un riesgo de exposición a bacterias infecciosas o que corre un riesgo de desarrollar una infección bacteriana, que, de este modo, trata, previene o proporciona profilaxis frente a dicha infección bacteriana en dicho sujeto, donde dicha dosis única comprende 1200 mg de oritavancina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria causante de la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermedio a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina.
12. Utilización según se reivindica en la reivindicación 11, en la que dicho tratamiento, profilaxis, prevención, administración, infección bacteriana o sujeto es según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13. Utilización según se reivindica en la reivindicación 11 o 12, en la que la bacteria que causa la infección bacteriana es una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus faecalis*.

Figura 1

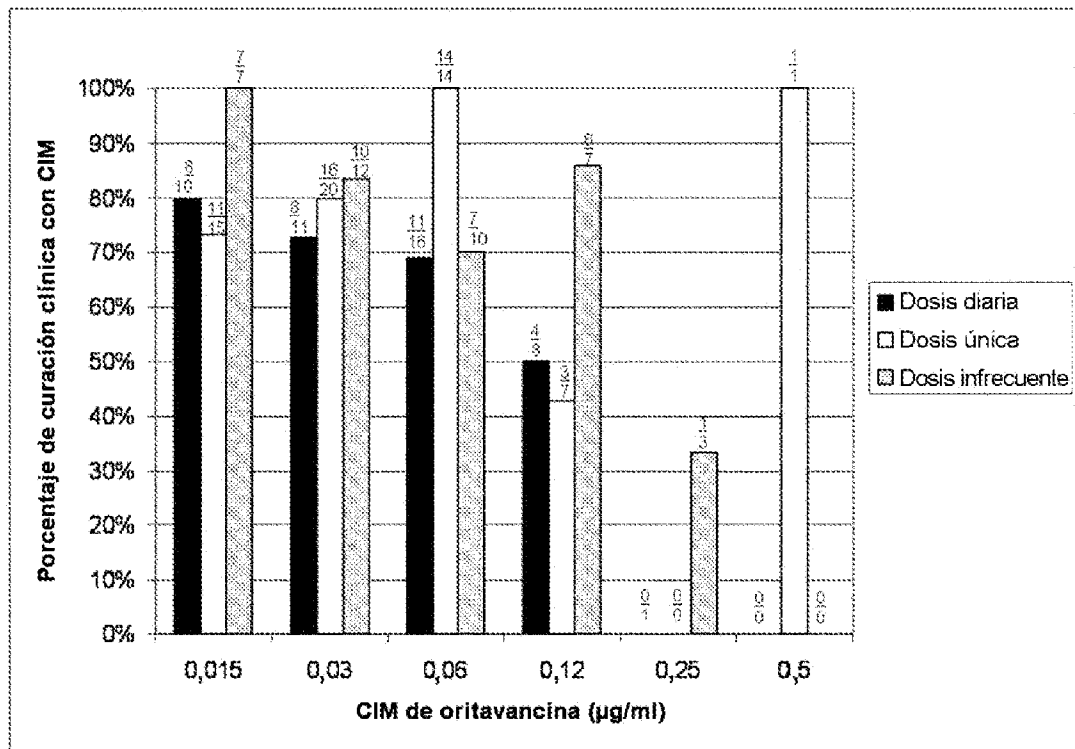


Figura 2

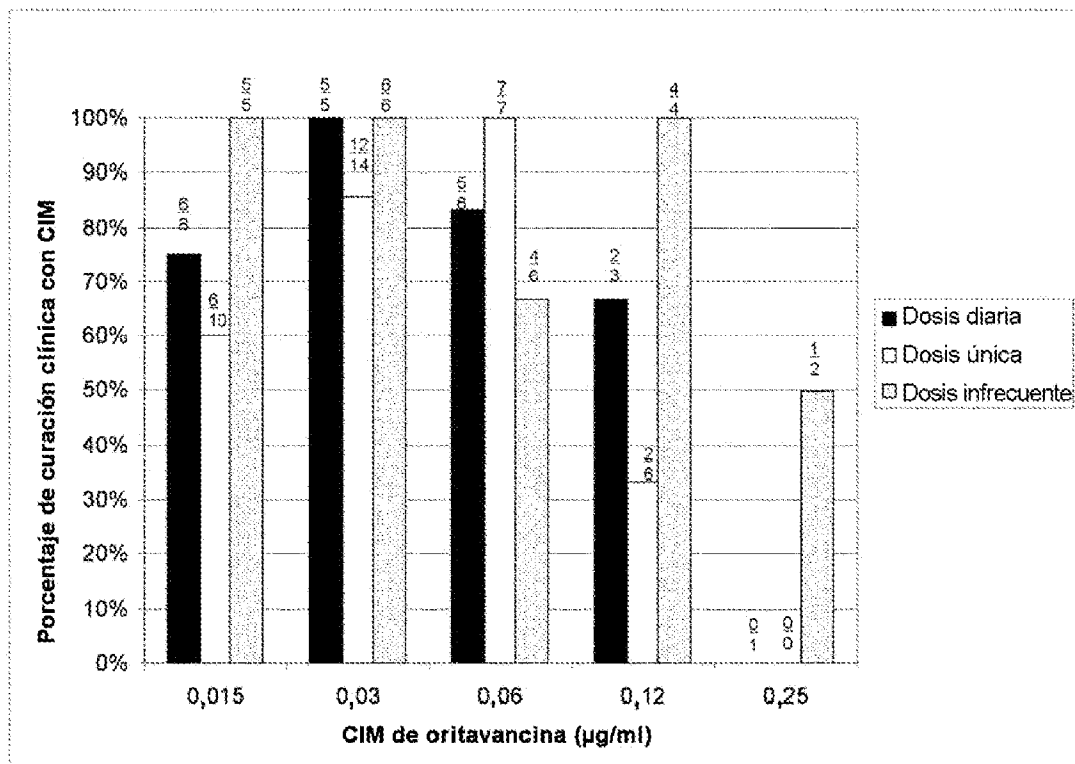


Figura 3

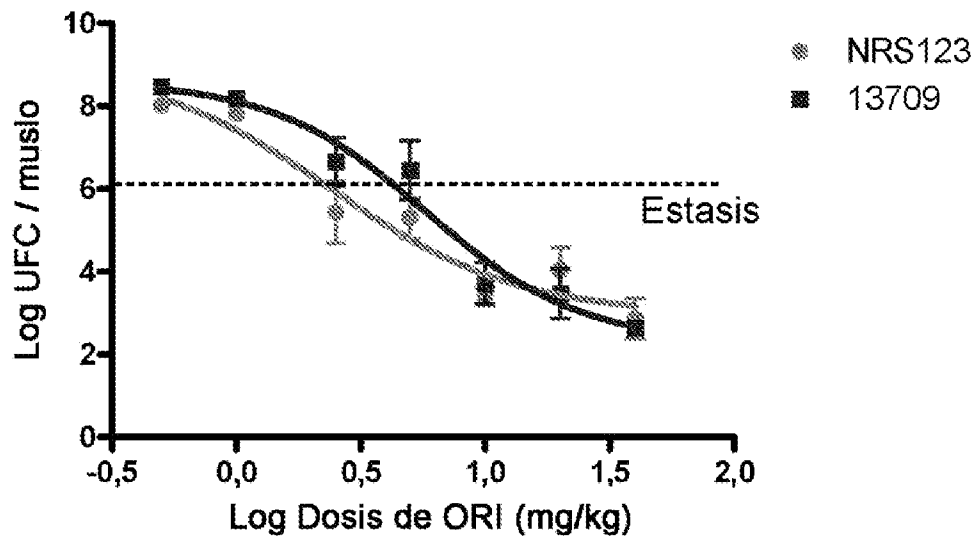


Figura 4

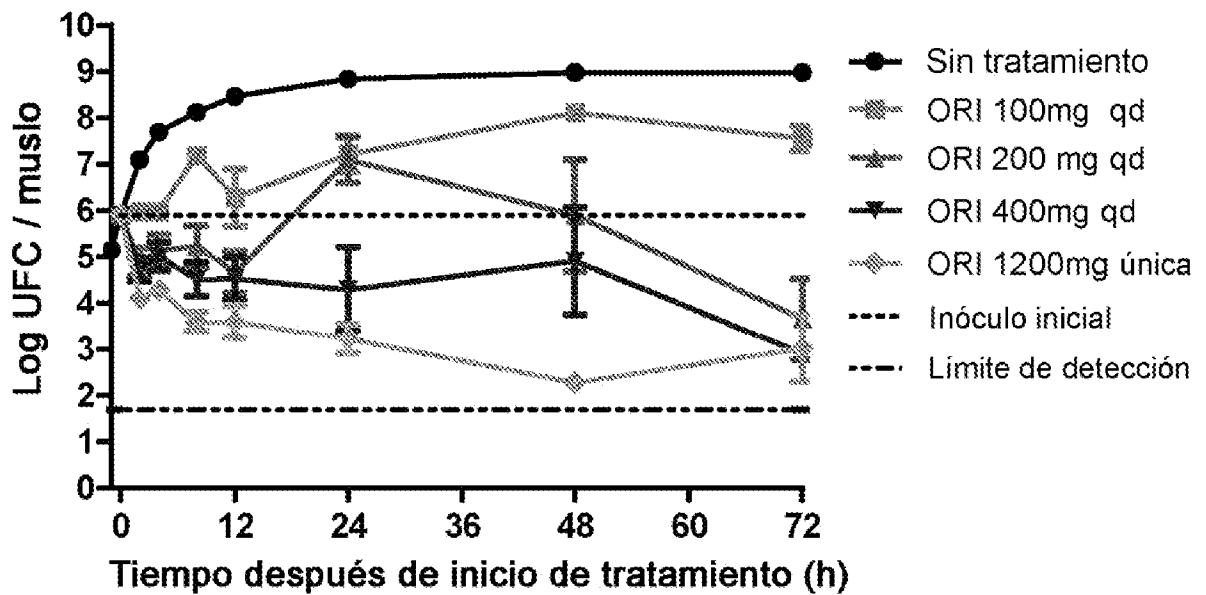


Figura 5

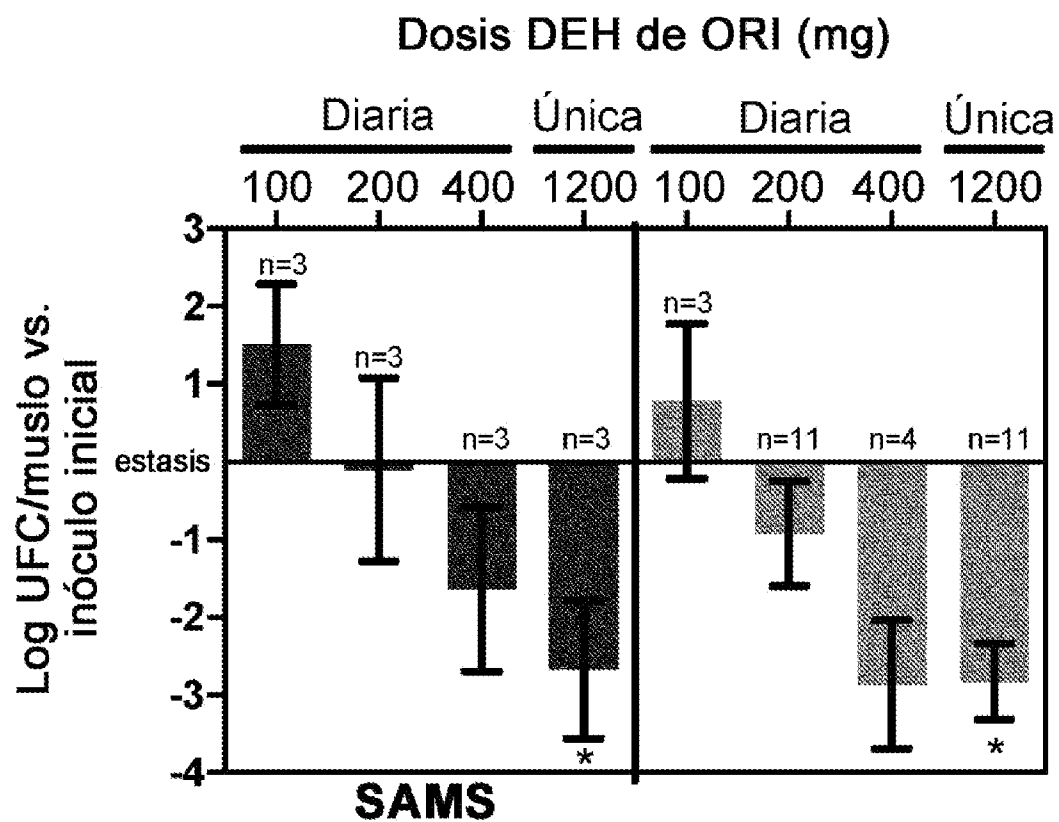


Figura 6

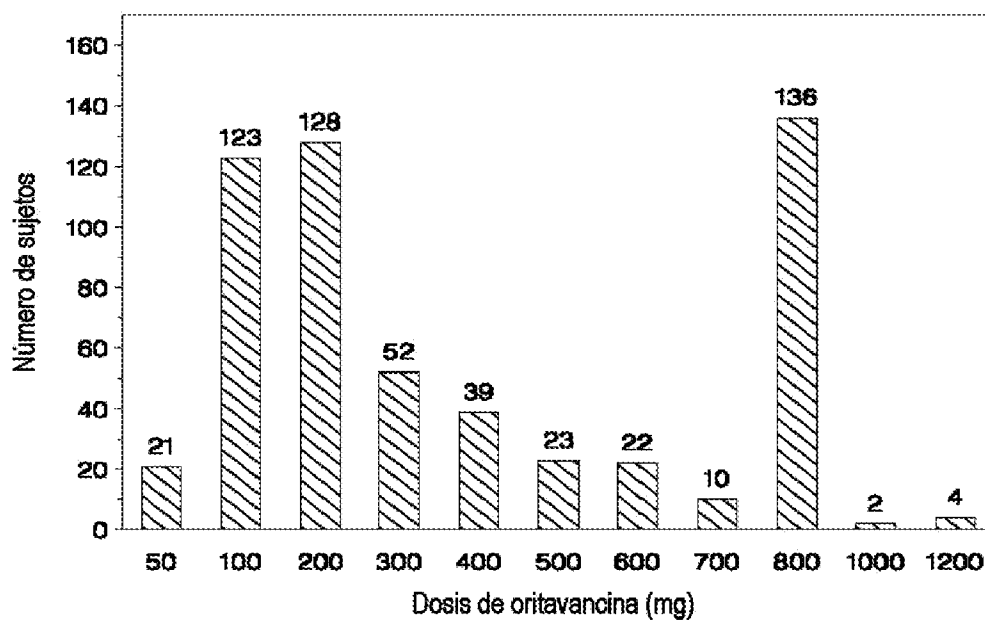
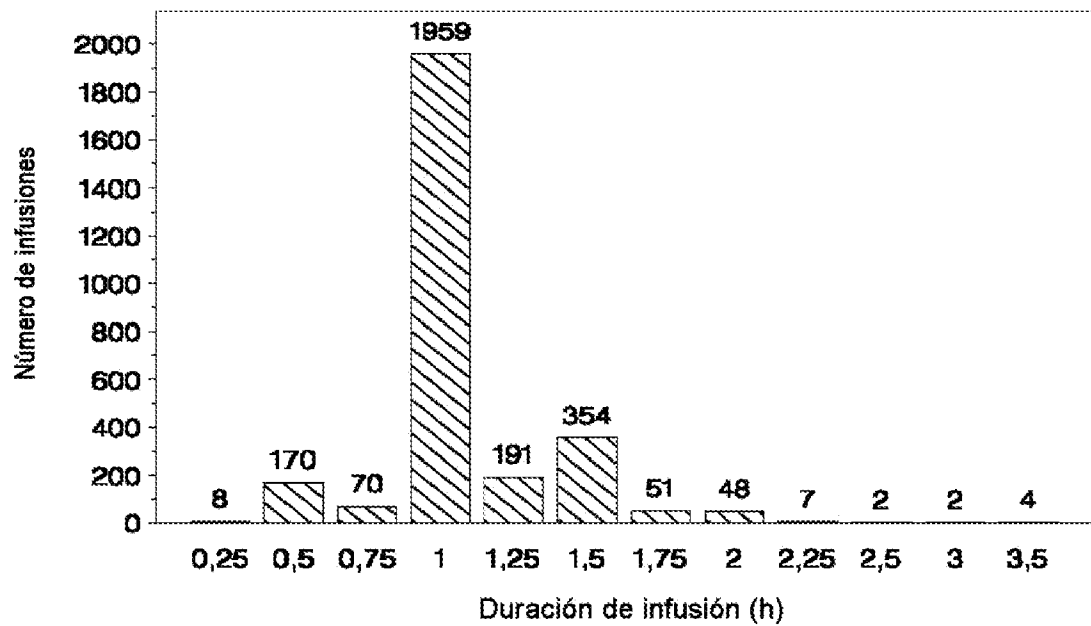


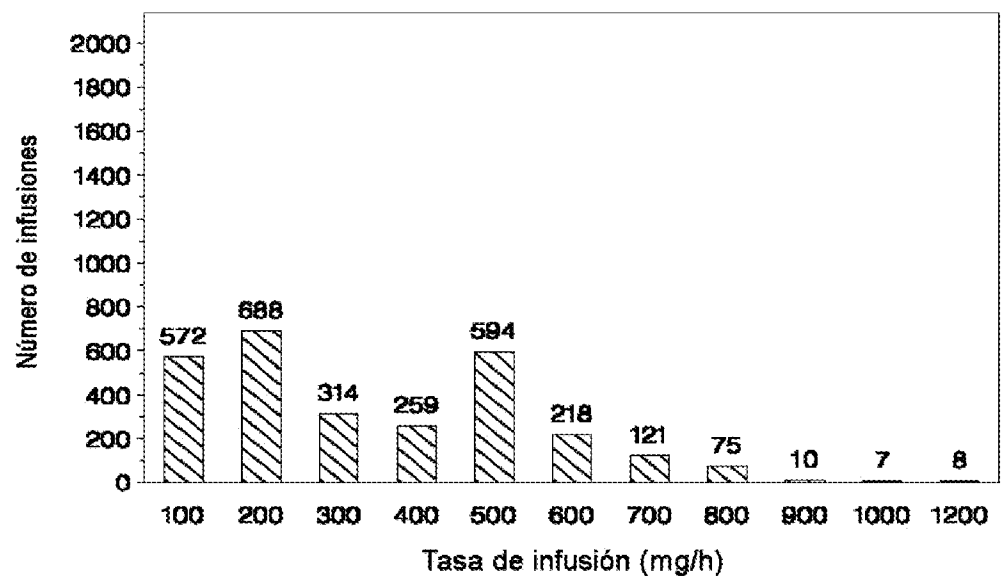


Figura 7



Todas las dosis están incluidas (un sujeto puede haber recibido más de una 1 dosis)

Figura 8



Todas las dosis están incluidas (un sujeto puede haber recibido más de una 1 dosis)

Figura 9

