

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
02 de enero de 2020 (02.01.2020)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2020/002740 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 38/14 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2019/070453

(22) Fecha de presentación internacional:

27 de junio de 2019 (27.06.2019)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201830644 27 de junio de 2018 (27.06.2018) ES

(71) Solicitante: **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD**
[ES/ES]; Avda. de la Constitución, 18, 41071 Sevilla (ES).

(72) Inventor: **GÓMEZ DE RUEDA, Félix**; Servicio Andaluz
de Salud, Avda. de la Constitución, 18, 41071 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **FUSTER, Gustavo**; Paseo de la Castellana
140, Planta 3ª. Edificio Lima, 28046 Madrid (ES).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: DALBAVANCIN IN THE TREATMENT OF BACTERIAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AND PEDIATRIC PATIENTS

(54) Título: DALBAVANCINA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS DEL TRACTO RESPIRATORIO EN NIÑOS Y PACIENTES PEDIÁTRICOS

(57) Abstract: The present invention relates to the use of a lipoglycopeptide antibiotic, dalbavancin, for the treatment of respiratory tract diseases, preferably pneumonia, in individuals aged under 18 years.

(57) Resumen: La presente invención se refiere al empleo de un antibiótico lipoglicopéptido, la dalbavancina, para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, preferiblemente neumonía, en individuos menores de 18 años.



WO 2020/002740 A1

Dalbavancina en el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto respiratorio en niños y pacientes pediátricos.

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se encuentra dentro de la medicina, y se refiere al empleo de un antibiótico lipoglicopéptido, dalbavancina, para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, preferiblemente neumonía, en menores de 18 años.

Estado del arte

- 10 La dalbavancina (DBV) es un antibiótico lipoglicopéptido (LGP) semisintético recientemente comercializado, activo frente a bacterias grampositivas y con un perfil farmacocinético (PK) novedoso que proporciona una semivida plasmática de unos 9 días, pudiendo llegar a 18 días en casos de insuficiencia renal grave (IRG). Esta propiedad farmacocinética se debe fundamentalmente a una cadena lipofílica, que por un lado favorece la formación de
- 15 homodímeros e inserción en el lípido C55, y por otro una actividad tiempo-dependiente cuando la concentración máxima (C_{max}) es cuatro veces superior a la concentración mínima inhibitoria (C_{MI}). El resultado es que una única dosis semanal de dalbavancina (1000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 500 mg el día 8), ha demostrado actividad clínica y microbiológica en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas (IPPBs) en el paciente adulto.
- 20 En la actualidad, la utilización de DBV está restringida a pacientes adultos debido a la ausencia de datos disponibles en población pediátrica, ya que son muy pocos los estudios llevados a cabo con niños.

- Dalbavancina ha demostrado potente actividad *in vitro* frente a gérmenes grampositivos como *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR), *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistente, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y el grupo de *Streptococcus anginosus*,
- 25

- Dalbavancina ha sido autorizado para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI) en adultos. Se presenta como polvo liofilizado
- 30 para administración en solución para infusión intravenosa (durante 30 minutos) conteniendo 500 mg de sustancia activa. La posología recomendada es de 1000 mg al inicio del tratamiento, seguido de 500 mg una semana después

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Registro de temperaturas corporales (T) en grados centígrados.

Fig. 2. Registro de frecuencia cardíaca (FC) en unidades pulsos por minuto (bpm).

5 Fig. 3. Recuento leucocitario (RL) en unidades de leucocitos/ml (leuc./ml).

Fig. 4. Evolución de niveles séricos de Proteína C-Reactiva (PCR) en unidades mg/l.

Fig. 5. Evolución de niveles séricos de Procalcitonina (PCT) en unidades ng/ml.

Fig. 6. Niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) en unidades (mg/dl).

Fig. 7. Niveles plasmáticos de ferritina (FRT) en ng/ml.

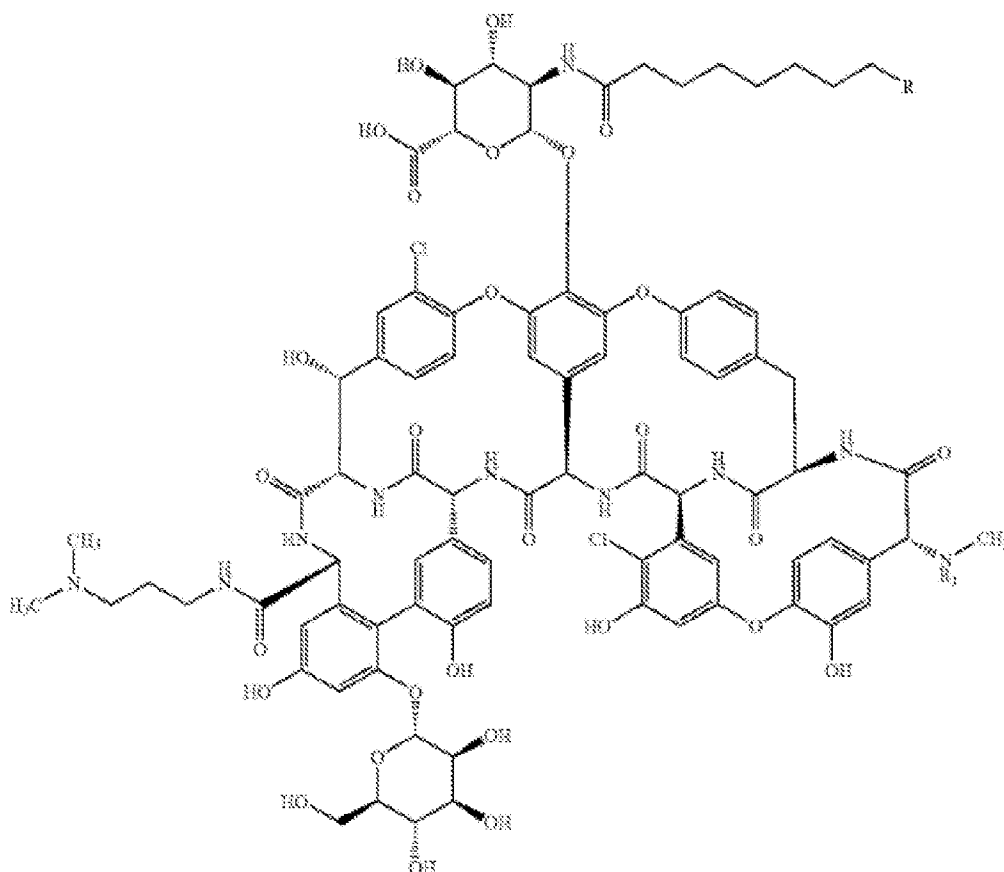
10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El autor de la presente invención ha demostrado que la administración de Dalbavancina a individuos menores de 18 años, preferiblemente menores de 16 años, e incluso menores de 12 años, es segura a unas determinadas dosis. Además, han demostrado que es útil en el
15 tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio. Se ha comprobado que ejercen su efecto y no son inactivados por el surfactante pulmonar, lo que la postula como un antibiótico alternativo a daptomicina (DPT) en las infecciones respiratorias y a linezolid (LNZ) en casos potenciales de toxicidad hematológica.

Tras como se muestra en los ejemplos, en casos de neumonía complicada y de larga duración
20 en un paciente pediátrico, refractaria a tratamiento convencional, la utilización de Dalvavancina supuso una experiencia favorable..

Por tanto, un **primer aspecto** de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) (también referido como el compuesto de la invención):



Fórmula (I)

5 donde

-R es igual a $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3 , o nada.

- R1 es igual a H o CH_3

o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, para la prevención, alivio
10 y/o tratamiento de una infección bacteriana del aparato respiratorio en un individuo.

Preferiblemente, la enfermedad bacteriana del aparato respiratorio es una neumonía.

La neumonía o pulmonía es una enfermedad del sistema respiratorio que consiste en la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones. La neumonía puede afectar a un
15 lóbulo pulmonar completo (neumonía lobular), a un segmento de lóbulo, a los alvéolos

próximos a los bronquios (bronconeumonía) o al tejido intersticial (neumonía intersticial). La neumonía hace que el tejido que forma los pulmones se vea enrojecido, hinchado y se vuelva doloroso. Muchos pacientes con neumonía son tratados por médicos de cabecera y no ingresan en los hospitales. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o neumonía extrahospitalaria es la que se adquiere fuera de los hospitales, mientras que la neumonía nosocomial (NN) es la que se adquiere durante la estancia hospitalaria, una vez transcurridas las 48 horas o dos semanas después de recibir el alta.

En una realización particular de este aspecto de la invención, la neumonía es extrahospitalaria.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el individuo es menor de 18 años, más preferiblemente el individuo menor de 16 años, más preferiblemente en un individuo menor de 12 años.

En otra realización preferida, el individuo es menor de 11 años, opcionalmente menor de 10 años, de 9 años, de 8 años, de 7 años, de 6 años, de 5 años, de 4 años, de 3 años, de 2 años, o menor de 1 año

Hasta el momento la Davalbicina está indicada para las infecciones de la piel y tejidos blandos. En el ejemplo de la presente invención se demuestra que, frente a otras alternativas, la Davalbicina es efectiva en el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto respiratorio en individuos menores de 18 años. Por tanto, en otra realización preferida de este aspecto de la invención, la infección bacteriana es una infección respiratoria.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier derivado de un compuesto de fórmula (I) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que

potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento o composiciones alimentarias, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende al menos un compuesto de la invención, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, la prevención, alivio y/o tratamiento de una infección bacteriana del aparato respiratorio en un individuo.

Preferiblemente, la enfermedad bacteriana del aparato respiratorio es una neumonía. En una realización particular de este aspecto de la invención, la neumonía es extrahospitalaria.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el individuo es menor de 18 años, más preferiblemente el individuo menor de 16 años, más preferiblemente en un individuo menor de 12 años.

En otra realización preferida, el individuo es menor de 11 años, opcionalmente menor de 10 años, de 9 años, de 8 años, de 7 años, de 6 años, de 5 años, de 4 años, de 3 años, de 2 años, o menor de 1 año .

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la infección bacteriana es una infección respiratoria.

En otra realización preferida, la composición de la invención comprende uno o más, preferiblemente dos o más, en algunos casos tres o más, en algunos casos cuatro o más, en algunos casos cinco o más homólogos estrechamente relacionados, denominados "A₀", "A₁", "B₀", "B₁", "C₀", "C₁", "C₂", "D₀" y "D₁", como se describe a continuación, o monómeros, multímeros (es decir, dímero o multímero de orden superior) , tautómeros, ésteres, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Como se usa en este documento, "dímero" o "multímero" se refiere a un homodímero u homomultímero, es decir, un dímero o multímero compuesto de monómeros del mismo homólogo de dalbavancina, o un heterodímero o heteromultímero, es decir, un dímero o multímero compuesto de monómeros de al menos dos homólogos de dalbavancina diferentes. Los factores difieren en las estructuras de las cadenas laterales de ácidos grasos del resto ácido N-acilaminoglucurónico, con la excepción de C₂. La espectrometría de masas del componente C₂ ha indicado la presencia de un grupo metileno adicional en el grupo amino terminal.

Compuesto	R	R1
A ₀	—CH(CH ₃) ₂	H
A ₁	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
B ₀	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
B ₁	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
C ₀	—CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
C ₁	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
B ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
D ₀	-(CH ₃) ₂	H
D ₁	-CH ₂ CH ₃	H
MAG		H

Tabla 1. Posibles compuestos de la fórmula (I).

Preferiblemente la composición de la invención es Dalbavancina. Dalbavancina es un antibiótico lipoglicopéptido cíclico semisintético que consiste en una mezcla de cinco homólogos estrechamente relacionados que se pueden agrupar en dos familias estructurales, designadas dalbavancina A y dalbavancina B. La familia dalbavancin A consta de dos subtipos: 5 dalbavancin A₀ y A₁. Dalbavancin B, se compone de tres subtipos: B₀, B₁ y B₂.

Estos homólogos comparten la estructura central y todos tienen la misma estereoquímica. Se diferencian el uno del otro principalmente en la longitud y/o ramificación de sus respectivas cadenas laterales de ácidos grasos en el resto ácido N-acilaminoglucurónico (designado como R1) y/o la presencia de un grupo metilo adicional (designado como R2) en el grupo amino 10 terminal.

La sustancia farmacológica de Dalbavancin es una sal hidrocloreuro, aunque los compuestos de la presente invención no están limitados e incluyen todas las sales equivalentes posibles.

La dalbavancina a menudo incluye "MAG", una variante no homóloga descrita a continuación que carece del resto acilglucuronamina. Individualmente, los homólogos de dalbavancina y 15 MAG a veces se denominan aquí componentes de dalbavancina. "

La dalbavancina se prepara por modificación química del complejo glicopéptido natural A-40,926 como se describe en Malabarba y Donadio (1999) *Drugs of the Future* 24 (8): 839-846. El componente predominante de dalbavancin es el Factor B₀, que representa > 75% del complejo completo.

20 La cantidad de cada uno de los componentes presentes en una composición de la invención está dictada por una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, las condiciones de fermentación empleadas en la preparación del complejo glucopéptido natural A-40926, que es el precursor de la dalbavancina (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.843.679), las condiciones empleadas para recuperar A-40926 del caldo de fermentación, las 25 reacciones químicas empleadas para esterificar selectivamente el grupo carboxilo del resto de azúcar de A-40926, las condiciones empleadas para amidar el peptidil carboxilo grupo, las condiciones empleadas para saponificar el éster del grupo carboxilo de la función del ácido N-acilaminoglucurónico, las condiciones empleadas para recuperar dalbavancina de la mezcla sintética, y similares.

30 En realizaciones preferidas, las composiciones de dalbavancina comprenden al menos aproximadamente 80, y más preferiblemente al menos el 85%, el 90%, el 95%, o aproximadamente 98% en peso del compuesto B₀. En realizaciones particularmente preferidas, la dalbavancina comprende las siguientes cantidades de B₀:

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además comprende un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida la composición es una composición farmacéutica.

En una realización particular, la composición solo comprende como principio activo uno o
5 varios de los compuestos de la invención, aunque puede comprender otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

10 En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno,
15 y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o,
20 alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo.

Por tanto, en otra realización preferida, la composición farmacéutica además comprende otro principio activo.

25 Como se emplea aquí, el término "principio activo", "substancia activa", "substancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El
30 término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende el compuesto de la invención o la composición de
35 la invención.

En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

5 Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

10 Las composiciones y formas farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

15 El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales.

20 La administración de los compuestos, composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, tópica o parenteral. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

25 La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

30 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

35 En algunas realizaciones, se proporciona una dosis unitaria del compuesto o composición de la invención en forma de polvo seco (por ejemplo, liofilizado) y se reconstituye en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una formulación acuosa estéril, antes de la administración a un individuo. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable

incluye 5% de dextrosa en agua. Una composición farmacéutica de la invención se puede administrar a un mamífero que necesite tratamiento o prevención de una infección bacteriana, tal como un ser humano. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede incluir al menos un antibiótico, tal como un antibiótico que es eficaz (p. Ej., Bactericida) contra una bacteria Gram-negativa y/o un antibiótico que es eficaz contra especies Gram-positivas contra qué dalbavancina no es efectiva, como las cepas bacterianas resistentes a vancomicina VanA.

Se emplean una o más sustancias estabilizantes para inhibir la degradación de uno o más componentes de dalbavancina durante el almacenamiento como una formulación en polvo seco (por ejemplo, liofilizada) y / o como una formulación acuosa antes de la administración a un individuo. Con el tiempo, la degradación puede dar como resultado la formación indeseable de componentes menos activos y / o inactivos que podrían potencialmente provocar efectos adversos in vivo. Los estabilizantes preferidos incluyen componentes no iónicos tales como azúcares o alcoholes de azúcares, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, o un derivado del mismo, tal como, por ejemplo, manitol, lactosa, sacarosa, sorbitol, glicerol, celulosa, trehalosa, maltosa, o dextrosa, o mezclas de los mismos.

El compuesto y/o la composición de la invención se puede administrar como una dosis única o como dosis múltiples. En algunas realizaciones, se administra una única dosis de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 4000 mg, por ejemplo 3000 mg. En diversas realizaciones, una única dosis puede incluir al menos aproximadamente 0,1, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 gramos.

En otras realizaciones, se administran dos dosis de aproximadamente cinco a aproximadamente diez días, tal como una semana de diferencia. La primera dosis puede ser de aproximadamente 500 a aproximadamente 5000 mg y la segunda dosis puede ser de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2.500 mg. A menudo, la primera dosis incluye aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 veces, a menudo al menos aproximadamente el doble de la cantidad contenida en la segunda dosis. Por ejemplo, la primera dosis puede ser de aproximadamente 1000 mg y la segunda dosis puede ser de aproximadamente 500 mg. En los métodos en los que se administran dos dosis, el nivel plasmático en un individuo antes de la administración de la segunda dosis es generalmente de al menos aproximadamente 4 mg, a menudo al menos aproximadamente 10 mg, a menudo al menos aproximadamente 20 mg, más a menudo en al menos alrededor de 30 mg por litro de plasma.

En una realización más preferida, la dosis es de una carga inicial ajustada en peso a 15 mg / kg y 1 dosis de mantenimiento de 7,5 mg / kg a los 7-8 días, preferiblemente a los 8 días. En

otra realización más preferida, se administran 3 dosis de mantenimiento 7,5 mg / kg a los días 6-9, 13-17 y 20-25, y mucho más preferiblemente a los días 7, 14 y 21, o a los días 8, 16, 24.

5 En otra realización preferida, la vía de administración es parenteral, por ejemplo administración intravenosa. En algunas realizaciones, la administración es intravenosa con la velocidad de administración controlada de manera que la administración se produce durante al menos aproximadamente 30 minutos o más.

10 El término "tratamiento" tal como se entiende en la presente invención se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto(preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

(i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;

(ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;

(iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

15 El término "prevención" tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto(preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

20 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

25

EJEMPLOS DE LA INVENCION

30 Análisis retrospectivo y observacional de un caso de neumonía extrahospitalaria complicada de dos meses de evolución desde su ingreso en el hospital, que requirió estancia en el área de Cuidados Críticos de Pediatría de un hospital general de especialidades del sur de España. El paciente de 4 años tuvo una duración de ingreso de 54 días. El seguimiento del mismo fue llevado a cabo a través de los Servicios de Pediatría y Farmacia Hospitalaria, en el entorno del grupo de trabajo PROA (Programa de Optimización de Antibióticos) el cuál, prestó asesoramiento farmacoterapéutico del paciente a lo largo del periodo de hospitalización, registrando todos los datos analíticos y antropométricos, así como los datos clínicos y

evolutivos, en el software corporativo de la Junta de Andalucía DAH (Diraya Atención Hospitalaria).

Tanto la visita facultativa como la consigna de datos fueron realizadas a diario, evaluando tanto el estado clínico de paciente como los aspectos de mejora a través de las pruebas diarias de laboratorio.

Al inicio del ingreso, se consignaron datos relativos a talla (cm), peso (kg), FiO₂ (%), temperatura (°C), frecuencia respiratoria (FR, rpm), frecuencia cardíaca (FC, lpm), tensión arterial (TA, mmHg), proteína C reactiva (PCR, mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (VSG, mm/h) como reactantes de fase aguda, así como parámetros hemáticos y bioquímicos.

- 10 Como norma general, se considera febrícula cuando la temperatura axilar está comprendida entre 37 a 38°C, mientras que la fiebre es considerada cuando la temperatura medida en la axila es > 38°C y la rectal $\geq$ 38,5°C.

Se realizó estudio de identificación y seguimiento de microorganismos causantes del cuadro infeccioso, analizando la presencia de gérmenes en diferentes muestras biológicas.

- 15 Con la intención de realizar un diagnóstico, se solicitó estudio citobioquímico del líquido pleural compatible con empiema y respaldado con prueba de imagen mediante ecografía torácica para valoración del aumento del derrame.

Resultados

- 20 Al ingreso, tras evaluación y realización de pruebas bioquímicas y microbiológicas, el niño fue diagnosticado de neumonía de lóbulo inferior izquierdo por *Staphylococcus aureus* meticilinsensible (SAMS) y empiema pleural.

- 25 Los registros de temperatura oscilaron entre valores de febrícula y fiebre, llegando a alcanzar valores pico de 40,1 °C y donde los valores medios de temperatura corporal fueron de 37,20°C (IC95% 36,62 a 37,75). Se le practicó un Ecocardiograma-Doppler® para descartar posible endocarditis, mostrando resultados de normalidad salvo ligera regurgitación aórtica sin interés (Fig 1).

- 30 Se inició tratamiento antibiótico con gentamicina (5mg/kg/día) más cloxacilina (200mg/kg/día), observándose una mejora progresiva. Tanto en el aspecto respiratorio como en el hemodinámico, la evolución fue constante al igual que en el renal, sin embargo, en el perfil infeccioso el niño continuó con picos febriles con predominio vespertino y acompañados de exantema troncular, aceptando su compatibilidad con la potencial liberación de toxinas (Fig 2).

La citobioquímica del líquido pleural fue compatible por la presencia de bacterias, con niveles de glucosa al 50% (50 mg/dl).

A pesar de que en el momento del ingreso registró una leucocitosis de 37.000 leucos/ μ L, en el recuento leucocitario (RL), a los pocos días del ingreso, los resultados analíticos aún evidenciaban una leucocitosis en líquido pleural de 24.350 leucocitos/ μ L, Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa): 24,1 segundos (rango de normalidad: 25,0-37,0),
5 Dímero-D: 19.550 ng/ml (rango de normalidad: 0-500), PCR: 291,6 mg/L (rango de normalidad: 0-5 mg/L) y procalcitonina (PCT): 2,30 ng/ml (rango de normalidad: 0-0,05 ng/ml). Durante los primeros 20 días, tuvo 2-3 picos febriles diarios.

A pesar de una ligera mejoría y recuperación parcial del apetito, se solicitó cultivo y antibiograma de control donde continuaban creciendo cocos grampositivos agrupados en
10 racimo (*Staphylococcus* spp).

Después de seis días de tratamiento antibiótico con gentamicina más cloxacilina, se decidió modificar la pauta antibiótica por ausencia de mejoría clínica y analítica (PCR: 324 mg/L y leucocitos: 21.000/mm³), valorando vancomicina (VCM) o linezolid (LNZ) como posibles
15 candidatos. Debido a que se desconocía la concentración mínima inhibitoria (CMI) de VCM (dato no facilitado por laboratorio de microbiología), finalmente se optó por iniciar tratamiento con LNZ por cuestiones de seguridad tanto renal como hematológica. En este momento, los picos febriles llegaron a 40,1 °C.

Tras 3 días de terapia combinada linezolid más cloxacilina, se añadió gentamicina por continuar con picos febriles de 39,3 °C y aparición súbita de exantema en miembros inferiores.
20 Tras dos días con triple terapia antibiótica, el paciente continuó con picos febriles de 39,1 °C, PCR: 291 mg/L y 36.740 leucocitos/mm³.

En ausencia de mejora, el día 20 de ingreso, se solicitó serología de control y pruebas moleculares para descartar infecciones atípicas por Bordetella pertusis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae o diversos tipos de virus, dando negativos todos los
25 resultados.

Ante la sospecha de infección por catéter venoso central (CVC), éste fue retirado y se realizó cultivo de la punta del mismo, en el que pudo aislarse Haemophilus influenzae. En este momento, se optó por sustituir linezolid por amoxicilina/ácido clavulánico.

Tres días después de modificar la pauta antibiótica, el paciente volvió a tener fiebre alta con intensos escalofríos, PCR: 303 mg/L y signos sépticos, por lo que se realizó interconsulta a la
30 Unidad de Farmacia Hospitalaria para valoración de alternativas antibióticas.

Una vez se hubo revisado la evolución cronológica del paciente y los antibióticos utilizados, fueron consideradas otras terapias como daptomicina (DPT), rifampicina (RFP), macrólidos (MCR) y fluoroquinolonas (FQ). Macrólidos fueron descartados inicialmente debido a su

indicación en neumonías atípicas y alergias a betalactámicos, daptomicina no era candidata por su inactivación por el surfactante pulmonar, rifampicina se comportaba como inductor enzimático de LNZ y FQ tienen limitada su indicación en paciente pediátrico por su interferencia de crecimiento con el cartílago

- 5 Finalmente se decidió administrar Dalbavancina (DBV). El ajuste de dosis se realizó por peso del paciente, usando 15 mg/kg en dosis de carga el día de inicio de tratamiento y 7,5 mg/kg en dosis de mantenimiento. El paciente mantuvo función renal conservada durante todo el periodo de hospitalización.

- 10 Desde el inicio de tratamiento con DBV, el paciente fue mejorando sustancialmente todos los signos y síntomas del cuadro infeccioso hasta disminuir niveles de leucocitos, PCR, PCT y otros biomarcadores a niveles normales.

- El valor medio de leucocitos fue de 23.231,17 leucocitos/ μ L (IC95% 19.504,63 a 26.957,70) y situando la mediana en 25.400 leucocitos/ μ L. Así mismo, los valores medios de PCR y PCT fueron respectivamente de 195,28 mg/L (IC95% 140,82 a 249,73) y 8,33 ng/ml (2,23 a 14,43)
15 (Fig. 3 – 5).

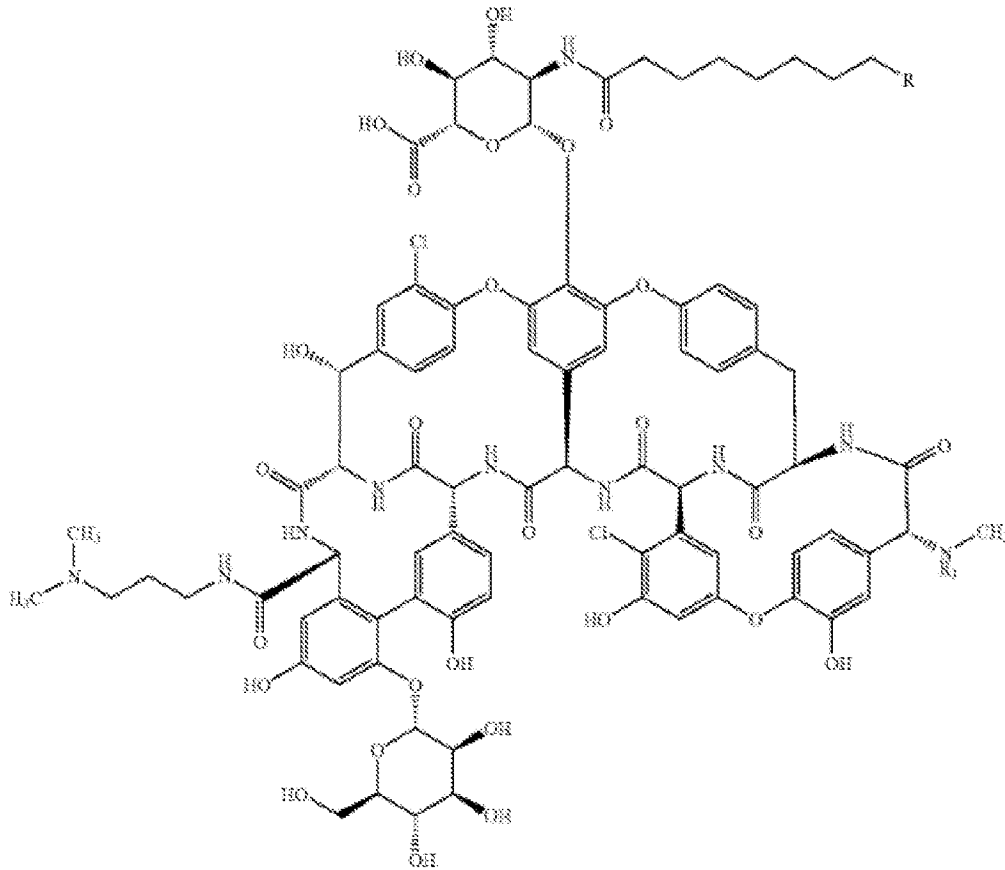
- Debido a la excelente respuesta al tratamiento, además de la dosis de carga, se optó por administrar tres dosis de mantenimiento a pesar de no existir evidencia científica –en términos de seguridad y eficacia- con DBV, debido a que aunque se consideró resuelto el caso, aún tenía síntomas respiratorios. En ningún momento el paciente estuvo en riesgo, pues fueron
20 monitorizadas sus constantes fisiológicas constantemente.

- El resto de biomarcadores fueron normalizándose a medida que pasaban los días, sin gran variabilidad. Sin embargo, hubo dos parámetros analíticos que experimentaron un aumento significativo. Por un lado y a pesar de no haberse podido establecer relación alguna, se observó una elevación de los triglicéridos (TG) con el inicio de tratamiento con DBV (Fig. 6) y, por otro
25 lado, se registraron niveles de ferritina (FRT) de hasta 26.600 ng/ml (Fig. 7), lo que hizo plantearnos la sospecha de un síndrome hemofagocítico (SHF) en el contexto de la infección.

- Tras descartar mediante recuento de marcadores CD25 solubles el SHF y habiéndose normalizado tanto los parámetros clínicos como analíticos, el paciente fue dado de alta con tratamiento de cloxacilina oral y citado a revisión 15 días después, considerándose como
30 variable principal “respuesta clínica favorable (RCF).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) (también referido como el compuesto de la invención):



Fórmula (I)

5 donde

-R es igual a $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3 , o nada.

- R1 es igual a H o CH_3

o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres,
 10 tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, para la prevención, alivio y/o tratamiento de una infección bacteriana del aparato respiratorio de un individuo.

- 2.- Composición que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1, para la prevención, alivio y/o tratamiento de una infección bacteriana del aparato respiratorio de un individuo.
- 3.- La composición según la reivindicación 2 que además comprende excipientes y/o un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 4.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde la composición es una composición farmacéutica.
- 5.- El compuesto según la reivindicación 1, o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde la infección bacteriana del aparato respiratorio es la neumonía.
- 10 6.- El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el individuo es menor de 18 años.
7. El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el individuo es menor de 12 años.
8. El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la
15 administración se realiza con una dosis de carga inicial ajustada en peso a 15 mg / kg y 3 dosis de mantenimiento de 7,5 mg / kg, en los días 6-9, 13-17 y 20-25.
- 9.- El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la administración se realiza con una dosis de carga inicial ajustada en peso a 15 mg / kg y 3 dosis de mantenimiento de 7,5 mg / kg, en los días 7, 14 y 21.
- 20 10.- El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la administración se realiza con una dosis de carga inicial ajustada en peso a 15 mg / kg y 3 dosis de mantenimiento de 7,5 mg / kg, en los días 8, 16, 24.

FIGURAS

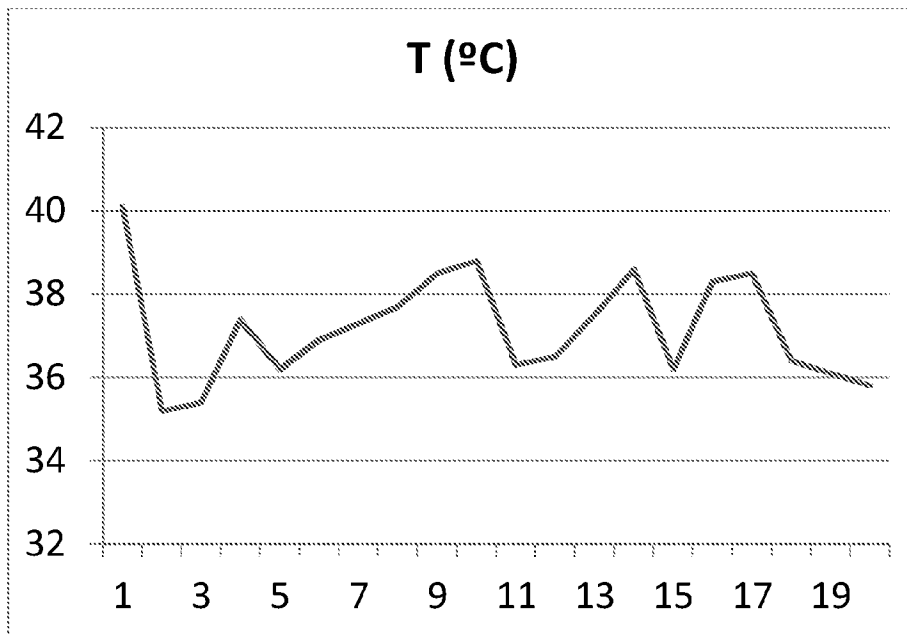


Fig. 1.

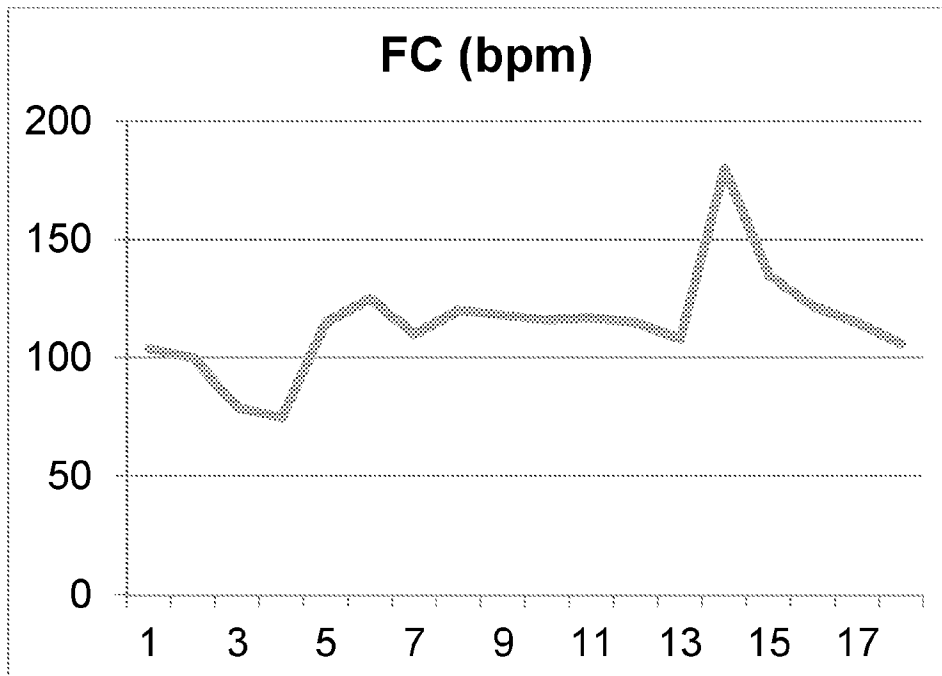


Fig. 2.

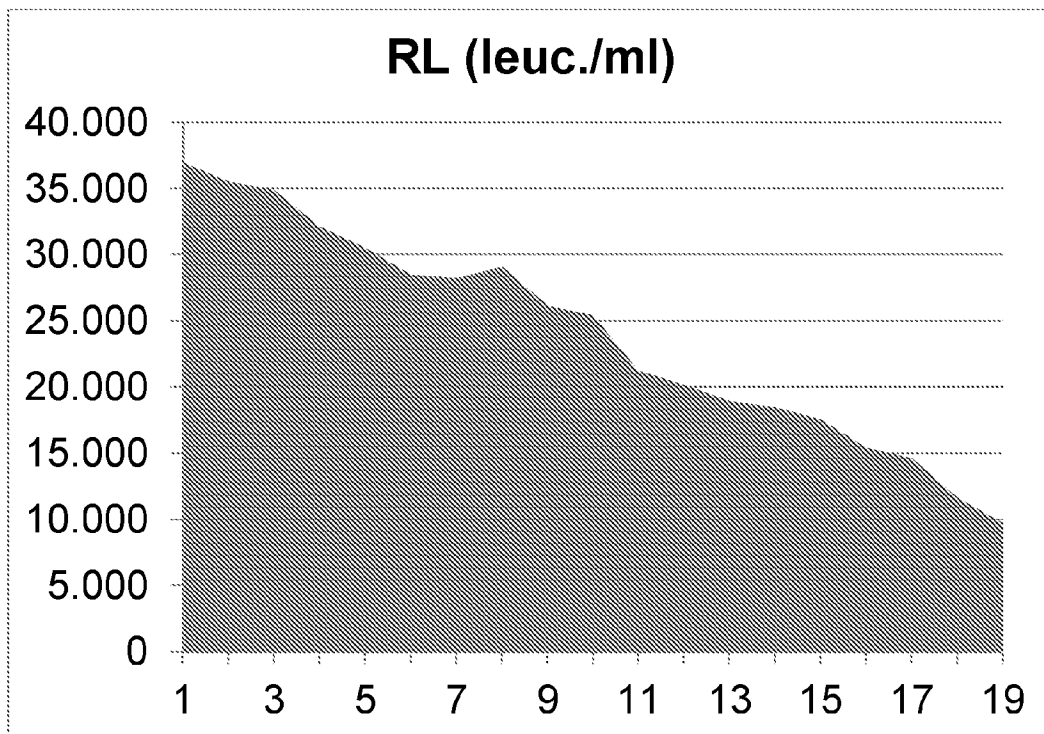


Fig. 3.

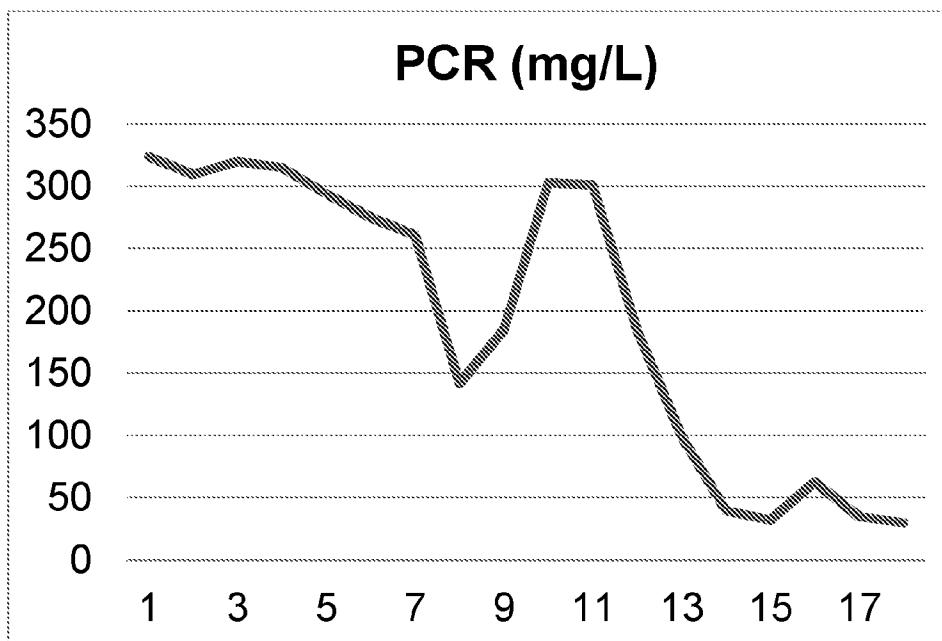


Fig. 4.

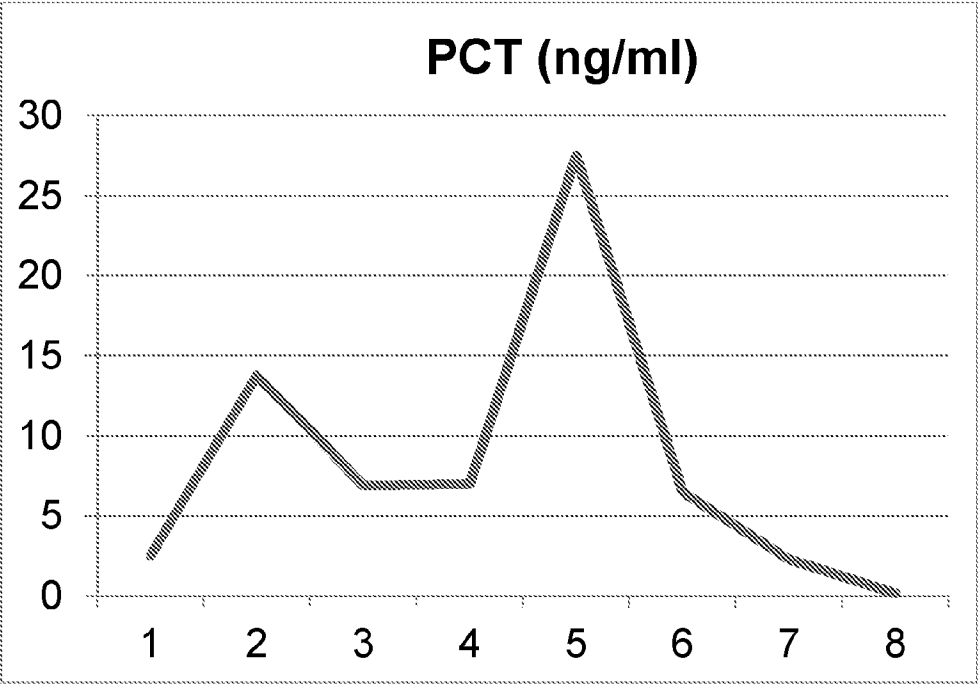


Fig. 5.

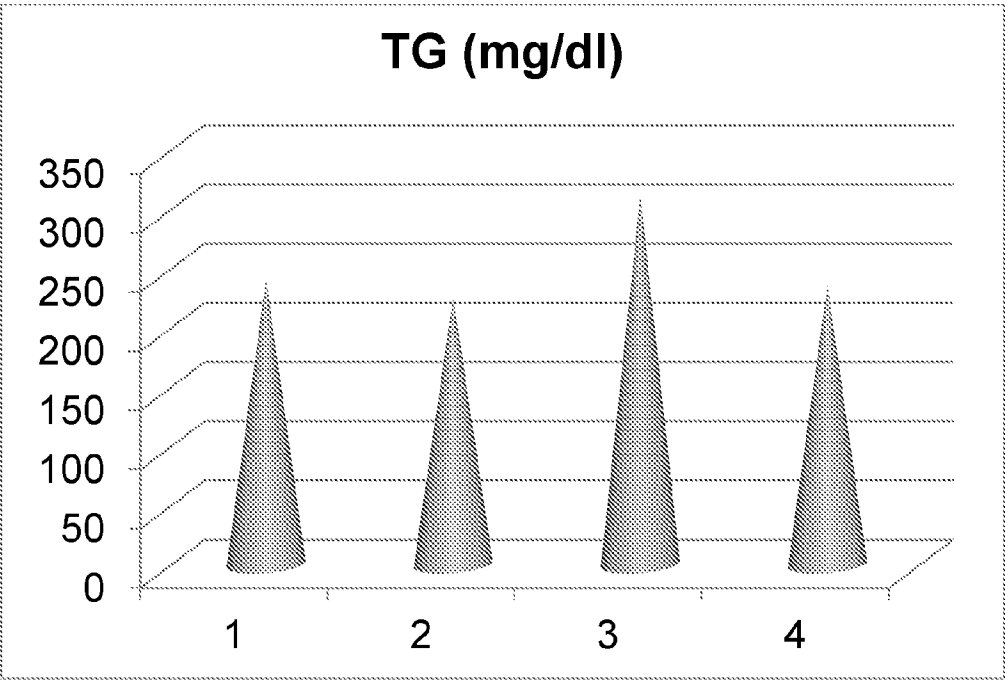


Fig. 6.

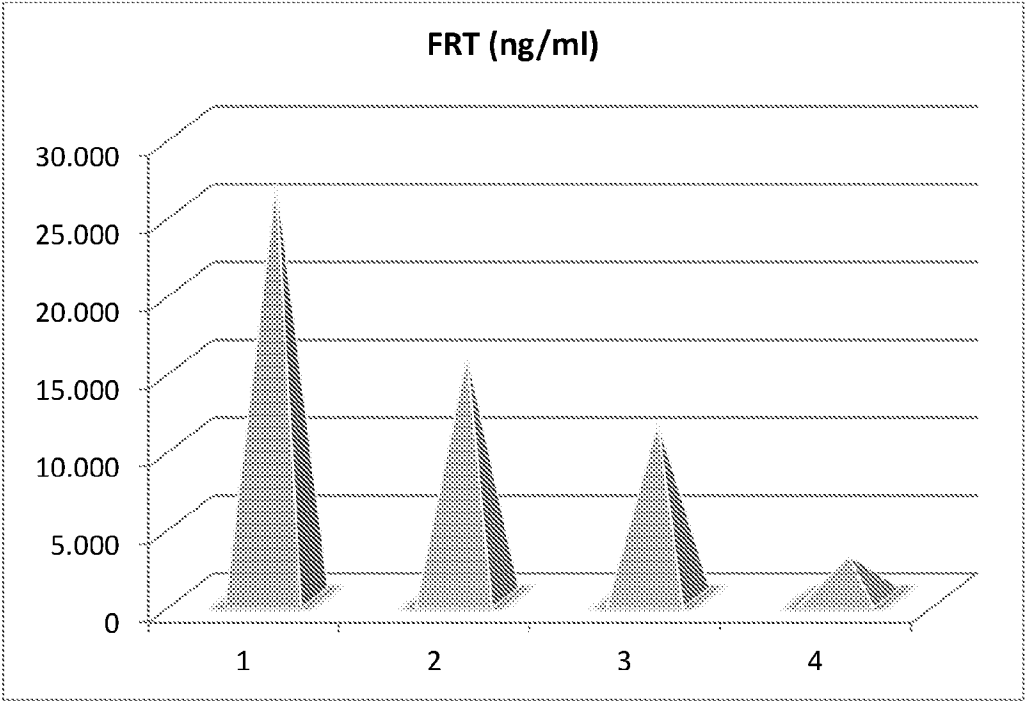


Fig. 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/14 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, TXPCN, TXSPJI, TXSPK, TXPUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, PUBCHEM, XPESP, GOOGLE PATENTS, GOOGLE SCHOLAR

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	GÓMEZ DE RUEDA F et al. A case report of dalbavancin Off-Label use in a 4 years old pediatric patient. European Journal of Clinical Pharmacy, Rasgo, Editorial S.A. esp. 01/04/2019, Vol. 21, N° 2, Pages 112 - 115, ISSN 2385-409X; the whole document	1-10
X	BARBER K et al.. Dalbavancin use for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, Medknow Publications ind. 01/04/2017, Vol. 8, N° 2, Pages 77 - 79, ISSN 0976-500X,	1-5
Y	<DOI: 10.4103/jpp.JPP_2_17> see pages 77-79	8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26/09/2019

Date of mailing of the international search report

(27/09/2019)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
J. Collado Martínez

Telephone No. 91 3493095

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070453

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GAUGUET S et al.. S. aureus pneumonia in the pediatric ICU: bench to bedside. SCCM Communications. Critical Connections, 04/2011, Pages 12-14, especially pag. 12	6-7
Y	US 2005277581 A1 (STOGNIEW MARTIN) 15/12/2005, especially paragraphs 12, 14, 46-50, 166, 207 and 501-506	8-10
A	GONZALEZ D et al. Dalbavancin Pharmacokinetics and Safety in Children 3 Months to 11 Years of Age. Pediatric Infectious Disease Journal, Lippincott Williams and Wilkins usa. 01/07/2017, Vol. 36, N° 7, Pages 645 - 653, ISSN 0891-3668, <DOI: 10.1097/INF.0000000000001538 pubmed:28060045>, especially págs. 3-4, 8-9	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070453

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2005277581 A1	15.12.2005	HUE041133T T2	28.05.2019
		ES2712656T T3	14.05.2019
		DK1565201T T3	25.02.2019
		US2017190744 A1	06.07.2017
		IL239913 A	31.01.2019
		IL168327 A	27.02.2014
		JP2013155188 A	15.08.2013
		US2013172528 A1	04.07.2013
		HK1114014 A1	19.04.2013
		JP2013014613 A	24.01.2013
		HK1103639 A1	16.11.2012
		KR20120056310 A	01.06.2012
		US2012184497 A1	19.07.2012
		NZ588109 A	25.05.2012
		JP2011157381 A	18.08.2011
		AU2011200423 A1	24.02.2011
		AU2011200423B B2	29.11.2012
		NZ550053 A	28.01.2011
		RU2008142899 A	10.05.2010
		IL178207 A	28.05.2014
		US2009305953 A1	10.12.2009
		US2009298749 A1	03.12.2009
		US8143212 B2	27.03.2012
		US2009298748 A1	03.12.2009
		SG152274 A1	29.05.2009
		ZA200607889 B	27.12.2007
		ZA200607888 B	26.03.2008
		ZA200503695 B	25.10.2006
		MXPA06012301 A	15.03.2007
		WO2006078277 A2	27.07.2006
		WO2006078277 A3	19.10.2006
		US2005130914 A1	16.06.2005
		US2005032721 A1	10.02.2005
		US2005004051 A1	06.01.2005
		US2005004050 A1	06.01.2005
		US7119061 B2	10.10.2006
		US2004224908 A1	11.11.2004
		US2004198715 A1	07.10.2004
		US2004197415 A1	07.10.2004
		US7115564 B2	03.10.2006
		US2004220122 A1	04.11.2004
		US2004142883 A1	22.07.2004
		US6900175 B2	31.05.2005
		US2005130909 A1	16.06.2005
		US2005004011 A1	06.01.2005
		US2005090433 A1	28.04.2005
		US2006074014 A1	06.04.2006
		WO2004045637 A1	03.06.2004
		WO2004046196 A2	03.06.2004
		WO2004046196 A3	19.08.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070453

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO2004045636 A1	03.06.2004
		RU2006136736 A	10.06.2008
		RU2352353 C2	20.04.2009
		RU2005119206 A	20.11.2005
		RU2333766 C2	20.09.2008
		NO20064287L L	24.10.2006
		NO20052362L L	17.08.2005
		MXPA05005338 A	14.12.2005
		KR20080048093 A	30.05.2008
		KR100930982B B1	10.12.2009
		KR20070015179 A	01.02.2007
		KR20050094396 A	27.09.2005
		KR101173310B B1	10.08.2012
		JP2007534768 A	29.11.2007
		JP5207734B B2	12.06.2013
		JP2006514092 A	27.04.2006
		JP5519090B B2	11.06.2014
		HK1083684 A1	09.05.2008
		EP1748786 A2	07.02.2007
		EP1748786 A4	15.07.2009
		EP1565201 A1	24.08.2005
		EP1565201 B1	31.10.2018
		CN101130060 A	27.02.2008
		CN101130060B B	05.09.2012
		CN1964736 A	16.05.2007
		CN1964736B B	04.07.2012
		CN1711102 A	21.12.2005
		CN100339129C C	26.09.2007
		CA2564112 A1	27.07.2006
		CA2564112 C	05.08.2014
		CA2506236 A1	03.06.2004
		CA2506236 C	17.07.2018
		BRPI0510269 A	30.10.2007
		BRPI0510269 B1	06.08.2019
		AU2005325261 A1	27.07.2006
		AU2005325261B B2	11.11.2010
		AU2003299561 A1	15.06.2004
		AU2003298662 A1	15.06.2004
		AU2003294262 A1	15.06.2004
		AU2003294262B B2	23.08.2007

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2019/070453

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K38/14 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, TXPCN, TXPSPI, TXPSPK, TXPUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, PUBCHEM, XPESP, GOOGLE PATENTS, GOOGLE SCHOLAR

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	GÓMEZ DE RUEDA F et al. A case report of dalbavancin Off-Label use in a 4 years old pediatric patient. European Journal of Clinical Pharmacy. Rasgo Editorial S.A. esp. 01/04/2019, Vol. 21, Nº 2, Páginas 112 - 115, ISSN 2385-409X (print); todo el documento	1-10
X	BARBER K et al. Dalbavancin use for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, Medknow Publications ind. 01/04/2017, Vol. 8, Nº 2, Páginas 77 - 79, ISSN 0976-500X,	1-5
Y	<DOI: 10.4103/jpp.JPP_2_17>; especialmente páginas 77-79.	8-10

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
26/09/2019

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
27 de septiembre de 2019 (27/09/2019)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
J. Collado Martínez
Nº de teléfono 91 3493095

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2019/070453

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	GAUGUET S et al. S. aureus pneumonia in the pediatric ICU: bench to bedside. SCCM Communications. Critical Connections, 04/2011, Páginas 12-14;especialmente pág. 12	6-7
Y	US 2005277581 A1 (STOGNIEW MARTIN) 15/12/2005, especialmente párrafos 12, 14, 46-50, 166, 207 y 501-506	8-10
A	GONZALEZ D et al. Dalbavancin Pharmacokinetics and Safety in Children 3 Months to 11 Years of Age. Pediatric Infectious Disease Journal, Lippincott Williams and Wilkins usa. 01/07/2017, Vol. 36, Nº 7, Páginas 645 - 653, ISSN 0891-3668, <DOI: 10.1097/INF.0000000000001538 pubmed:28060045>; especialmente págs. 3-4, 8-9	1-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2019/070453

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2005277581 A1	15.12.2005	HUE041133T T2	28.05.2019
		ES2712656T T3	14.05.2019
		DK1565201T T3	25.02.2019
		US2017190744 A1	06.07.2017
		IL239913 A	31.01.2019
		IL168327 A	27.02.2014
		JP2013155188 A	15.08.2013
		US2013172528 A1	04.07.2013
		HK1114014 A1	19.04.2013
		JP2013014613 A	24.01.2013
		HK1103639 A1	16.11.2012
		KR20120056310 A	01.06.2012
		US2012184497 A1	19.07.2012
		NZ588109 A	25.05.2012
		JP2011157381 A	18.08.2011
		AU2011200423 A1	24.02.2011
		AU2011200423B B2	29.11.2012
		NZ550053 A	28.01.2011
		RU2008142899 A	10.05.2010
		IL178207 A	28.05.2014
		US2009305953 A1	10.12.2009
		US2009298749 A1	03.12.2009
		US8143212 B2	27.03.2012
		US2009298748 A1	03.12.2009
		SG152274 A1	29.05.2009
		ZA200607889 B	27.12.2007
		ZA200607888 B	26.03.2008
		ZA200503695 B	25.10.2006
		MXPA06012301 A	15.03.2007
		WO2006078277 A2	27.07.2006
		WO2006078277 A3	19.10.2006
		US2005130914 A1	16.06.2005
		US2005032721 A1	10.02.2005
		US2005004051 A1	06.01.2005
		US2005004050 A1	06.01.2005
		US7119061 B2	10.10.2006
		US2004224908 A1	11.11.2004
		US2004198715 A1	07.10.2004
		US2004197415 A1	07.10.2004
		US7115564 B2	03.10.2006
		US2004220122 A1	04.11.2004
		US2004142883 A1	22.07.2004
		US6900175 B2	31.05.2005
		US2005130909 A1	16.06.2005
		US2005004011 A1	06.01.2005
		US2005090433 A1	28.04.2005
		US2006074014 A1	06.04.2006
		WO2004045637 A1	03.06.2004
		WO2004046196 A2	03.06.2004
		WO2004046196 A3	19.08.2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES2019/070453

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		WO2004045636 A1	03.06.2004
		RU2006136736 A	10.06.2008
		RU2352353 C2	20.04.2009
		RU2005119206 A	20.11.2005
		RU2333766 C2	20.09.2008
		NO20064287L L	24.10.2006
		NO20052362L L	17.08.2005
		MXPA05005338 A	14.12.2005
		KR20080048093 A	30.05.2008
		KR100930982B B1	10.12.2009
		KR20070015179 A	01.02.2007
		KR20050094396 A	27.09.2005
		KR101173310B B1	10.08.2012
		JP2007534768 A	29.11.2007
		JP5207734B B2	12.06.2013
		JP2006514092 A	27.04.2006
		JP5519090B B2	11.06.2014
		HK1083684 A1	09.05.2008
		EP1748786 A2	07.02.2007
		EP1748786 A4	15.07.2009
		EP1565201 A1	24.08.2005
		EP1565201 B1	31.10.2018
		CN101130060 A	27.02.2008
		CN101130060B B	05.09.2012
		CN1964736 A	16.05.2007
		CN1964736B B	04.07.2012
		CN1711102 A	21.12.2005
		CN100339129C C	26.09.2007
		CA2564112 A1	27.07.2006
		CA2564112 C	05.08.2014
		CA2506236 A1	03.06.2004
		CA2506236 C	17.07.2018
		BRPI0510269 A	30.10.2007
		BRPI0510269 B1	06.08.2019
		AU2005325261 A1	27.07.2006
		AU2005325261B B2	11.11.2010
		AU2003299561 A1	15.06.2004
		AU2003298662 A1	15.06.2004
		AU2003294262 A1	15.06.2004
		AU2003294262B B2	23.08.2007