

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 243**

51 Int. Cl.:

A61K 38/14 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017** **PCT/US2017/018340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017** **WO17143169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017** **E 17753910 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 3416672**

54 Título: **Formulaciones de oritavancina**

30 Prioridad:

18.02.2016 US 201662296989 P

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

03.12.2024

73 Titular/es:

MELINTA THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
389 Interpace Parkway, Suite 450
Parsippany, NJ 07054, US

72 Inventor/es:

GRIFFITH, DAVID, C.;
FAR, ADEL, RAFAI;
LEHOUX, DARIO y
KRISHNA, GOPAL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 991 243 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de oritavancina

Campo de la invención

La presente exposición se refiere a los campos de la química y la medicina. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que incluyen oritavancina, a su preparación y a su utilización como agentes terapéuticos.

Descripción de la técnica relacionada

La oritavancina es un nuevo antibiótico lipoglucopéptido semisintético. La oritavancina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI, por sus siglas en inglés) causadas, o que se sospecha que están causadas, por aislados susceptibles de microorganismos gram-positivos designados. Se ha llevado a cabo un amplio programa de desarrollo clínico previo a la aprobación. La oritavancina ha resultado bien tolerada en los estudios.

La oritavancina ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de sujetos adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras relacionadas con la piel causadas, o que se sospecha que están causadas, por aislados susceptibles de microorganismos gram-positivos designados, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) [ORBACTIV™ Package Insert 2014]. Kmeid y Kanafani (Core Evidence, 2015, 19, páginas 39 a 47) proporcionan una revisión de la utilización de la oritavancina para el tratamiento de las ABSSSI. Sin embargo, las formulaciones actuales de la oritavancina requieren inyectar grandes volúmenes de diluyente en el sujeto, y tiempos de infusión prolongados en la administración intravenosa. De esta manera, la formulación actual podría resultar problemática si se administra en determinadas poblaciones de pacientes, por ejemplo pacientes con insuficiencia renal.

El documento n.º WO2004/110473 enseña la utilización de agentes antifúngicos macrólidos de polieno en combinación con agentes antibacterianos glucopéptido que podrían utilizarse para tratar infecciones fúngicas. Opcionalmente, pueden incluirse compuestos de ciclodextrina en tales composiciones. El documento n.º WO2009/036121 enseña métodos de inhibición de *Clostridium difficile* mediante la administración de antibióticos glucopéptido tales como la oritavancina. La utilización de portadores y excipientes, tales como derivados de ciclodextrina, también se encuentra contemplada. Deng et al. (libro de resúmenes, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Am. Soc. Microbiol., 2010, vol. 50, páginas A1-1361, XP009512300) enseña formulaciones orales de oritavancina y PEG o hidroxipropil-ciclodextrina.

Descripción resumida de la invención

Algunas realizaciones tal como se definen en las reivindicaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, y una β -ciclodextrina modificada que es una hidroxipropil- β -ciclodextrina en una proporción tal como se indica en la presente memoria.

Otras realizaciones tal como se definen en las reivindicaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, y la β -ciclodextrina modificada en una proporción tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana.

En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

oritavancina, o una sal de la misma, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD, por sus siglas en inglés), en la que la HPCD y la oritavancina, o sal de la misma, están presentes en una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1, en la que dicha composición se encuentra:

- a) en forma sólida que al reconstituirse proporciona una composición farmacéutica intravenosa, o
- b) en una solución, que opcionalmente es diluida, que proporciona una composición farmacéutica intravenosa.

La invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD) para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende:

administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, HPCD y un medio acuoso, en la que la administración es intravenosa, en la que la HPCD y la oritavancina, o sal de la misma, están presentes en la composición en una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1.

Se proporcionan realizaciones de la invención en las reivindicaciones adjuntas.

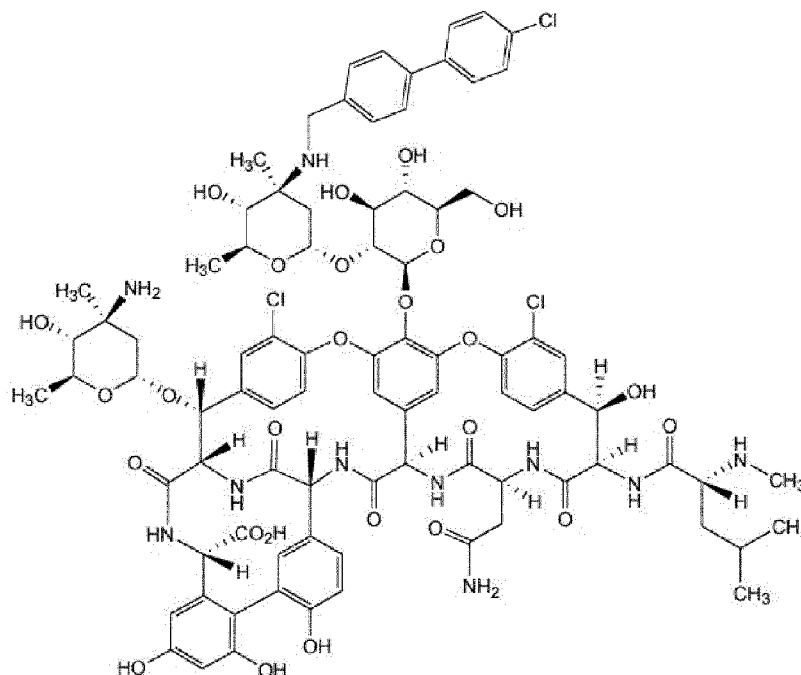
Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa datos farmacocinéticos de diversas formulaciones de oritavancina según el Ejemplo 2.

La figura 2 representa datos farmacocinéticos comparativos para diversas formulaciones de oritavancina según el Ejemplo 3.

Descripción detallada

La oritavancina es un antibiótico glucopéptido que presenta la estructura siguiente:



Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que consisten en 6, 7 u 8 unidades glucopiranosas, habitualmente denominadas α , β o γ -ciclodextrinas, respectivamente. Estos compuestos presentan estructuras en forma de donut. Muestran enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos hidroxilo C2 y C3 de unidades glucopiranosas vecinas. Las ciclodextrinas generalmente adoptan una forma toroidal con los hidroxilos C2 y C3 situados en torno a la abertura más grande y el hidroxilo C6 alineado en torno a la abertura más pequeña. La disposición de los hidroxilos C6 frente a los hidroxilos C2 y C3 unidos mediante enlace de hidrógeno fuerza a que los enlaces de oxígeno se encuentren en estrecha proximidad dentro de la cavidad, conduciendo a un interior hidrofóbico y rico en electrones. El tamaño de esta cavidad hidrofóbica es una función del número de unidades glucopiranosas que forman la ciclodextrina. La interacción entre una ciclodextrina y otra molécula puede denominarse relación huésped-invitado y el complejo puede denominarse "compuesto de inclusión" o "clatrato".

En donde los compuestos dados a conocer en la presente memoria presentan por lo menos un centro quiral, pueden existir en forma de enantiómeros y diastereómeros individuales, o en forma de mezclas de dichos isómeros, incluyendo racematos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por el experto en la materia. A menos que se indique lo contrario, la totalidad de dichos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de los compuestos dados a conocer en la presente memoria. Además, los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique lo contrario, la totalidad de dichas formas están incluidas en el alcance de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, incluyendo cualesquiera formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos), o solventes orgánicos habituales. A menos que se indique lo contrario, dichos solvatos están incluidos en el alcance de los compuestos dados a conocer en la presente memoria.

El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente memoria pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse suficientemente con otras estructuras químicas, incluso cinéticamente; el experto reconoce que tales estructuras pueden representar solo una parte muy pequeña de una muestra de tal compuesto o compuestos. Dichos compuestos se considera que están comprendidos dentro del

alcance de las estructuras ilustradas, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no están representadas en la presente memoria.

Puede haber isótopos presentes en los compuestos descritos. Cada elemento químico tal como se representa en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto puede darse a conocer explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto un átomo de hidrógeno. En cualquier posición del compuesto en que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo, aunque sin limitación, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De esta manera, la referencia en la presente memoria a un compuesto comprende la totalidad de las posibles formas isotópicas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

En algunas realizaciones, los compuestos indicados en la presente memoria pueden convertirse en formas alternativas o existir en equilibrio con las mismas. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, los compuestos indicados en la presente memoria pueden existir en combinación con una o más de estas formas.

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan el mismo significado que el normalmente entendido por el experto habitual en la materia a la que se refiere la presente exposición. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente memoria, aquellas en la presente sección prevalecerán, a menos que se indique lo contrario.

El término "oritavancina" tal como se proporciona en la presente memoria pretende incluir la totalidad de los solvatos y formas amorfas, cristalinas o polimórficas. Tal como se proporciona en la presente memoria, la oritavancina puede estar presente en forma de la base libre, o puede estar presente en forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido. En algunas realizaciones, la oritavancina puede estar presente en forma de la sal difosfato. En algunas realizaciones, la oritavancina puede estar presente en forma de la base libre. En algunas realizaciones, la oritavancina puede estar presente en forma de una mezcla de estados de adición de sal.

El término "solvato" se refiere al compuesto formado mediante la interacción de un solvente y un compuesto indicado en la presente memoria o sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos.

La expresión "β-ciclodextrina modificada" se refiere a una molécula de β-ciclodextrina que contiene uno o más grupos sustituyentes o en la que se ha sustituido una o más fracciones químicas por otra fracción química. El término incluye β-ciclodextrinas derivatizadas o sustituidas, y sales de las mismas. Tal como se proporciona en la presente memoria, la β-ciclodextrina modificada incluye β-ciclodextrinas modificadas mediante cualquier procedimiento químico o enzimático convencional, por ejemplo, alquilación, condensación, esterificación, eterificación, acoplamiento, eliminación, ciclización intra- o intermolecular, reorganización, oxidación, reducción, desproporción, etc.

La β-ciclodextrina modificada para la utilización en composiciones farmacéuticas o usos de la invención es una hidroxipropil-β-ciclodextrina.

En general, puede utilizarse cualquier β-ciclodextrina modificada que sea una hidroxipropil-β-ciclodextrina y resulte adecuada para los materiales y métodos proporcionados en la presente memoria. La β-ciclodextrina modificada según la invención es la hidroxipropil-β-ciclodextrina ("HPBCD", "HPCD" o "HP βCD").

Tal como se proporciona en la presente memoria, una única molécula de la β-ciclodextrina modificada puede incluir cualquier combinación de grupos sustituyentes proporcionados en la presente memoria, y/o moléculas diferentes en la β-ciclodextrina modificada pueden incluir diferentes patrones de sustitución.

Algunos derivados de β-ciclodextrina se describen en, por ejemplo, las patentes US n.º 4.727.064 y n.º 5.376.645 y en la publicación de patente US n.º 2015/0045311.

Tal como se proporciona en la presente memoria, la β-ciclodextrina modificada puede caracterizarse por un grado de sustitución que puede medirse mediante, por ejemplo, espectroscopía FTIR. En algunas realizaciones, la β-ciclodextrina modificada puede caracterizarse por un grado de sustitución de entre aproximadamente 2 y 9. Ver Easton C.J. et al., Modified Cyclodextrins Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry (1999), World Scientific. El grado de sustitución puede ser un grado medio de sustitución de todas las moléculas modificadas de β-ciclodextrina en una composición.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de un compuesto y que no resultan indeseables biológicamente o de otro modo para la utilización en un fármaco. En muchos casos, los compuestos dados a conocer en la presente memoria son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre los ácidos inorgánicos a

partir de los cuales pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Entre los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. También pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables utilizando bases inorgánicas y orgánicas. Entre las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, bases que contienen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; resultan particularmente preferentes las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. En algunas realizaciones, el tratamiento de los compuestos dados a conocer en la presente memoria con una base inorgánica resulta en la pérdida de un hidrógeno lábil del compuesto, proporcionando la forma sal que incluye un catión inorgánico, tal como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} , y similares. Entre las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales; aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina y etanolamina. Muchas de dichas sales son conocidas de la técnica, tal como se describen en el documento n.º WO 87/05297, Johnston et al., publicada el 11 de septiembre de 1987.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "kit" significa una colección de por lo menos dos componentes que constituyen el kit. Juntos, los componentes constituyen una unidad funcional para un propósito dado. Los componentes elementales individuales pueden empaquetarse físicamente juntos o por separado. Por ejemplo, un kit que comprende instrucciones para utilizar el kit puede incluir o no físicamente las instrucciones con otros componentes del elemento individual. Alternativamente, las instrucciones pueden suministrarse en forma de un componente elemento separado, en forma de papel o en una forma electrónica que puede suministrarse en un dispositivo de memoria legible por ordenador o descargarse de un sitio web en internet, o en forma de presentación grabada.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "una o más instrucciones" se refiere a documentos que describen materiales o metodologías relevantes en relación con un kit. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de lo siguiente: información de antecedentes, una lista de componentes y su información de disponibilidad (información de compra, etc.), protocolos breves o detallados para utilizar el kit, resolución de problemas, referencias, asistencia técnica, y cualesquiera otros documentos relacionados. Las instrucciones pueden suministrarse con el kit o en forma de un componente elemento separado, en papel o en una forma electrónica que puede suministrarse en un dispositivo de memoria legible por ordenador o descargarse de un sitio web en internet, o en forma de presentación grabada. Las instrucciones pueden comprender uno o múltiples documentos, y está previsto que incluyan futuras actualizaciones.

El término "sujeto" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un mamífero humano o no humano, p. ej., un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, p. ej., un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico habitual. De esta manera, incluye específicamente, aunque sin limitación, primates, incluyendo simios (chimpancés, simios y monos) y seres humanos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, cobayas, o similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por una especie o cepa de bacteria para la que resulten apropiados los usos dados a conocer en la presente memoria. La infección puede encontrarse en cualquier tejido o tejidos del sujeto. Por ejemplo, los usos proporcionados en la presente memoria pueden ser en el tratamiento de sujetos que presentan infecciones del torrente sanguíneo (ITS), infecciones del torrente sanguíneo asociadas a un catéter (ITSAC), osteomielitis, infecciones de articulación prostética, neumonía, infecciones del espacio articular e infecciones por un dispositivo. Los usos proporcionados en la presente memoria pueden ser en el tratamiento de sujetos que presentan infecciones complicadas de la piel y estructuras relacionadas con la piel (cSSSI, por sus siglas en inglés) e infecciones complicadas y no complicadas de la piel y los tejidos blandos (SSTI, por sus siglas en inglés), incluyendo abscesos, úlceras, quemaduras, celulitis, infecciones bacterianas profundas, tales como abscesos mayores, úlceras infectadas, quemaduras mayores o celulitis profunda y extensa. Los usos para el tratamiento también pueden ponerse en práctica concomitantemente con una intervención quirúrgica para la infección bacteriana.

Una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que resulta eficaz para aliviar, en cierta medida, o para reducir la probabilidad de aparición, de uno o más de los síntomas de una enfermedad o afección, e incluye la curación de una enfermedad o afección. El término "curación" significa que los síntomas de una enfermedad o afección han sido eliminados; sin embargo, pueden existir determinados efectos a largo plazo o permanentes incluso después de alcanzar una curación (tal como daños extensos en tejidos).

Los términos "tratar", "tratamiento" o "que trata" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a la administración de un compuesto o composición farmacéutica a un sujeto con fines profilácticos y/o terapéuticos. La expresión "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un sujeto que todavía no muestra síntomas de una

enfermedad o afección, pero que es susceptible, o alternatively que corre el riesgo de sufrir, una enfermedad o afección particular, en donde el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle la enfermedad o afección. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya sufre de una enfermedad o afección.

Métodos de preparación

Tal como se proporciona en la presente memoria, la β -ciclodextrina modificada puede proceder de cualquier fuente. Tal como se proporciona en la presente memoria, la β -ciclodextrina modificada puede producirse a partir de acción enzimática, aisladamente o por la acción de microorganismos completos, o puede sintetizarse mediante técnicas de laboratorio de moléculas pequeñas, o cualquier combinación de los mismos. Los métodos de producción de las β -ciclodextrinas pueden encontrarse en, por ejemplo, la patente US n.º 4.384.898. La β -ciclodextrina puede purificarse o puede proporcionarse en la presencia de una cantidad no sustancial de materiales contaminantes. La purificación de las β -ciclodextrinas puede llevarse a cabo mediante cualquier método adecuado, por ejemplo los proporcionados en la patente US n.º 4.808.232.

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

Administración y composiciones farmacéuticas

Las composiciones dadas a conocer en la presente memoria o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas se administran por vía intravenosa.

Las composiciones dadas a conocer en la presente memoria están incluidas en formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración intravenosa. En particular, una composición farmacéutica de la invención comprende:

oritavancina, o una sal de la misma, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD), en las que la HPCD y la oritavancina, o sal de la misma, están presentes en una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1, en donde dicha composición se encuentra:

- a) en forma sólida que al reconstituirla proporciona una composición farmacéutica intravenosa, o
- b) en solución, que opcionalmente está diluida, que proporciona una composición farmacéutica intravenosa.

Se utilizan técnicas estándares de formulación farmacéutica, tales como las descritas en *The Science and Practice of Pharmacy*, de Remington, 21ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005). De acuerdo con lo anterior, algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de oritavancina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, (b) una β -ciclodextrina modificada, y (c) un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o combinación de los mismos.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares. Entre los ejemplos de clases de excipientes se utilizan generalmente, aunque sin limitación, agentes estabilizantes, agentes solubilizadores y surfactantes, tampones, antioxidantes y conservantes, agentes de tonicidad, agentes volumétricos, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad, diluyentes inertes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, adyuvantes de administración y combinaciones de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional resulte incompatible con el ingrediente activo, se encuentra contemplada su utilización en las composiciones terapéuticas. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes tales como los utilizados habitualmente en la técnica. Se describen consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas en, p. ej., Gilman et al. (editores) (1990); *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, de Goodman y Gilman, 8ª ed., Pergamon Press.

Algunos ejemplos de sustancias, que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos, son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina, talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato cálcico; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como los TWEEN; agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes de tableteo; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica, y soluciones tampón de fosfato, en la medida en que resulten adecuados para composiciones intravenosas.

Las composiciones indicadas en la presente memoria se proporcionan preferentemente en forma de dosis unitaria. Tal como se utiliza en la presente memoria, una "forma de dosis unitaria" es una composición que contiene una cantidad de oritavancina que resulta adecuada para la administración a un animal, preferentemente un sujeto mamífero, en una única dosis, de acuerdo con las buenas prácticas médicas. Sin embargo, la preparación de una forma de dosis individual o unitaria, no implica que la forma de dosis se administre una vez al día o una vez por curso de terapia. Dichas formas de dosis está contemplado que se administren una, dos, tres o más veces al día, y pueden administrarse en forma de infusión durante un periodo de tiempo (p. ej., entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 a 6 horas), o administrarse en forma de una infusión continua, y pueden administrarse más de una vez durante un curso de terapia. En una realización preferente, el tratamiento incluye una única administración. El experto en la materia reconocerá que la formulación no contempla específicamente el curso completo de la terapia y tales decisiones se dejan al experto en la materia del tratamiento y no de la formulación.

Las composiciones útiles tal como se ha indicado anteriormente se encuentran en una forma adecuada para la administración intravenosa. A la luz de la vía de administración particular, puede utilizarse una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos de la técnica. Entre los portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, rellenos líquidos, diluyentes, hidrotropos y agentes activos en superficie. Pueden incluirse materiales farmacéuticamente activos opcionales que no interfieran sustancialmente con la actividad biológica. La cantidad de portador utilizada resulta suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosis útiles en los métodos descritos en la presente memoria se describen en las referencias siguientes: Modern Pharmaceutics, 4a ed., capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 8a edición (2004).

Las composiciones indicadas en la presente memoria pueden incluir opcionalmente otros activos farmacológicos.

Para la administración intravenosa, las composiciones indicadas en la presente memoria pueden disolverse o dispersarse en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina o de dextrosa. Un diluyente preferente es dextrosa al 5 % p/v ("D5W"). Pueden incluirse excipientes adecuados. Pueden incluirse algunos excipientes para conseguir el pH deseado, incluyendo, aunque sin limitación, NaOH, carbonato sódico, acetato sódico, HCl y ácido cítrico.

En diversas realizaciones, el pH de la composición final esta comprendida entre aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5 o aproximadamente 8 y aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5 o aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9 o aproximadamente 10. En algunas realizaciones, el pH de la composición final está comprendido entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 8.

En algunas realizaciones, pueden incluirse excipientes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, bisulfito sódico de acetona, formaldehído sódico, sulfoxilato, tiourea y EDTA. En algunas realizaciones, pueden incluirse agentes estabilizantes, tales como carbohidratos, aminoácidos y polisorbato. En algunas realizaciones, pueden incluirse agentes solubilizadores, tales como cetrimida, docusato sódico, monooleato de glicerilo, polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG). En algunas realizaciones, pueden incluirse surfactantes, tales como polisorbato, succinato de tocoferol-PEG, poloxámero y Cremophor™. En algunas realizaciones, pueden incluirse tampones, tales como acetatos, citratos, fosfatos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y similares. En algunas realizaciones, pueden incluirse antioxidantes o conservantes, tales como BHA, BHT, ácido gentísico, vitamina E, ácido ascórbico, ascorbato sódico y agentes que contienen azufre, tales como sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tioglicerol, tioglicolatos y similares. En algunas realizaciones, pueden incluirse agentes de tonicidad (para ajustar la compatibilidad fisiológica), agentes de suspensión o viscosidad, agentes quelantes y adyuvantes de administración (p. ej., anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, agentes anticoagulación, vasoconstrictores para la prolongación y agentes que incrementan la permeabilidad de los tejidos). También pueden incluirse agentes antimicrobianos para conseguir una solución bacteriostática o fungistática, incluyendo, aunque sin limitación, nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol y clorobutanol. Entre otros ejemplos no limitativos de excipientes adecuados presentes en la composición intravenosa final pueden incluirse fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos, tales como manitol o dextrano. Se describen excipientes aceptables adicionales en Powell et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 1998, 52, 238-311, y Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 2011, 65, 287-332. En los materiales y usos de la presente exposición, puede incluirse cualquier combinación de excipientes adecuados, incluyendo, aunque sin limitación, los proporcionados en la presente memoria.

En algunas realizaciones, está presente oritavancina, o una sal de la misma, y HPCD en una proporción tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en un medio acuoso para proporcionar una composición

farmacéutica intravenosa. En determinadas realizaciones, el medio acuoso se selecciona del grupo que consiste en agua, solución salina normal, dextrosa al 5 % en agua, solución de Ringer lactato o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, está presente oritavancina, o una sal de la misma, y HPCD en una proporción tal como se de ha definido anteriormente en la presente memoria, en un medio acuoso que está libre de material no disuelto, por ejemplo un medio acuoso que está libre de material no disuelto tras 24 horas de almacenamiento. Generalmente, el almacenamiento puede llevarse a cabo bajo cualesquiera condiciones habituales para las formulaciones acuosas. En diversas realizaciones, el almacenamiento puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, bajo condiciones de refrigeración habituales tal como entenderá el experto en la materia, que están comprendidas entre aproximadamente 0 °C y 5°C, bajo condiciones de congelación tal como entenderá el experto en la materia, que están comprendidas entre aproximadamente -5 °C y 0 °C, o bajo condiciones de congelación profunda tal como entenderá el experto en la materia, que son inferiores a aproximadamente -5 °C.

En algunas realizaciones, pueden incluirse agentes carboxílicos para incrementar la solubilidad, tal como se describe en la patente US n.º 5.646.131.

Las composiciones para la administración intravenosa pueden proporcionarse al cuidador en la forma de uno o más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado, tal como agua para inyección ("WFT", por sus siglas en inglés), agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan en solución lista para la administración parenteral. En todavía otras realizaciones, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye adicionalmente antes de la administración. En realizaciones que incluyen la administración de una combinación de un compuesto indicado en la presente memoria y otro agente, la combinación puede proporcionarse al cuidador en forma de una mezcla, o el cuidador puede mezclar los dos agentes previamente a la administración, o los dos agentes pueden administrarse por separado. En algunas realizaciones, el sólido proporcionado es una mezcla que comprende, consiste esencialmente o consiste en oritavancina, o una sal de la misma, y la β -ciclodextrina modificada. En algunas realizaciones, la mezcla de la oritavancina y la β -ciclodextrina modificada es un complejo de la oritavancina con la β -ciclodextrina modificada. En algunas realizaciones, la mezcla de la oritavancina y la β -ciclodextrina modificada es una mezcla de sólidos de oritavancina y sólidos de β -ciclodextrina modificada. Según la invención, la β -ciclodextrina modificada es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y la β -ciclodextrina y oritavancina, o sal de la misma, están presentes en la mezcla en una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1, por ejemplo de aproximadamente 4:1.

Con el fin de conseguir la administración intravenosa, puede utilizarse cualquier medio adecuado para combinar componentes de una composición de tratamiento. Los compuestos o composiciones indicados en la presente memoria pueden disolverse o dispersarse en una única composición, o en más de una composición. Los compuestos o composiciones pueden disolverse o dispersarse en un único receptáculo, tal como una bolsa IV, o en más de un receptáculo previamente a la administración. Los componentes de la composición pueden combinarse, por ejemplo, en un receptáculo adecuado para contener una solución de tratamiento, en medios adecuados para transportar una solución de tratamiento, tal como un tubo, o en el torrente sanguíneo del sujeto. Los componentes de una composición de tratamiento se combinan para formar una solución antes de la administración. En algunas realizaciones, puede disolverse una mezcla de sólidos que incluye oritavancina, o una sal de la misma, y la β -ciclodextrina modificada, en agua para preparar una composición acuosa, por ejemplo una solución acuosa. La concentración de oritavancina en la composición acuosa puede ser de entre aproximadamente 10 y 400 mg/ml, de entre aproximadamente 10 y 100 mg/ml, o de entre aproximadamente 20 y 75 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 20 ml, aproximadamente 30 ml, aproximadamente 40 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 60 ml, aproximadamente 70 ml, aproximadamente 80 ml, aproximadamente 90 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 300 ml, o aproximadamente 400 ml. La composición acuosa puede diluirse adicionalmente con un diluyente adecuado para preparar una formulación de oritavancina, o una sal de la misma, incluyendo la β -ciclodextrina modificada lista para la administración. El diluyente puede seleccionarse de entre agua, solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9 %), dextrosa al 5 % en agua, solución de Ringer lactato, o mezclas de las mismas. La composición acuosa puede diluirse con una cantidad seleccionada de diluyente, de manera que la formulación presente una concentración final de oritavancina de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/l, de entre aproximadamente 5 y 75 mg/ml, de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 mg/ml, o de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 50 mg/ml. La concentración final de la β -ciclodextrina modificada generalmente estará determinada por la proporción deseada con oritavancina, o una sal de la misma, y puede ser, por ejemplo, de entre 10 mg/ml y 500 mg/ml. En algunas realizaciones, puede diluirse oritavancina sólida, o una sal de la misma, con una solución acuosa de la β -ciclodextrina modificada, y la composición acuosa resultante de oritavancina, o una sal de la misma, y la β -ciclodextrina modificada puede diluirse adicionalmente, por ejemplo, con agua, solución salina normal (por ejemplo, solución salina al 0,9 %), dextrosa al 5 % en agua, solución de Ringer lactato, o mezclas de las mismas, para preparar una formulación que esté lista para la administración. En realizaciones adicionales, puede distribuirse oritavancina sólida, o una sal de la misma, y opcionalmente la β -ciclodextrina modificada, en una pluralidad de recipientes, por ejemplo viales, en los que puede disolverse el contenido de cada recipiente con un medio acuoso, y las soluciones resultantes, combinarse antes o durante la administración.

En algunas realizaciones, la oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo de la misma, y la β -ciclodextrina modificada, se proporcionan en forma de una solución lista para utilizar en un medio acuoso. El medio acuoso puede seleccionarse de entre agua, solución salina normal, dextrosa al 5 % en agua, solución de Ringer lactato o mezclas de las mismas. En algunas realizaciones, se proporciona oritavancina, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, y la β -ciclodextrina modificada, en forma de una solución en un medio acuoso, junto con instrucciones para el tratamiento de una infección bacteriana.

Liofilización

En algunas realizaciones, la oritavancina y la β -ciclodextrina modificada están presentes en forma de unos polvos liofilizados. En algunas realizaciones, pueden producirse unos polvos liofilizados mediante liofilización de una formulación que incluye oritavancina y la β -ciclodextrina modificada. En algunas realizaciones, pueden formarse unos polvos liofilizados mediante liofilización de una formulación líquida tal como se proporciona en la presente memoria. La reconstitución de los polvos liofilizados proporciona una composición farmacéutica intravenosa que resulta adecuada para la inyección intravenosa.

Unos "polvos liofilizados" tal como se proporcionan en la presente memoria incluyen todas las formulaciones liofilizadas y constituyentes de formulaciones, incluyendo tortas, tabletas y similares. La liofilización es un procedimiento en el que se sublima el agua a partir de una formulación líquida congelada. En este procedimiento, pueden secarse agentes farmacéuticos y biológicos, y opcionalmente excipientes, sin la aplicación de calor, y almacenarse en un estado seco, con frecuencia durante periodos de tiempo prolongados. El experto en la materia puede hacer referencia a recursos disponibles para la preparación de unos polvos liofilizados (ver Remington's Pharmaceutical Sciences (18a ed., 1990)).

Kits

Pueden proporcionarse kits que comprenden oritavancina, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, la β -ciclodextrina modificada, y opcionalmente, instrucciones para tratar una infección bacteriana.

La oritavancina y la β -ciclodextrina modificada pueden coformularse o coenvasarse. La oritavancina y la β -ciclodextrina modificada pueden proporcionarse en forma de unos polvos liofilizados. La oritavancina y la β -ciclodextrina modificada pueden envasarse con uno o más agentes activos adicionales. Los kits pueden comprender, además, compuestos y/o productos coenvasados, coformulados y/o coadministrados con otros componentes. Por ejemplo, el fabricante farmacéutico, comercializador de fármacos, médico, farmacia de preparados magistrales o un farmacéutico pueden proporcionar un kit que comprende un compuesto dado a conocer y/o producto y otro componente para la administración a un paciente.

Puede utilizarse directamente un kit listo para utilizar, para la administración a un paciente. Un kit de este tipo incluye un envase y una solución acuosa de oritavancina y la β -ciclodextrina modificada dentro del envase. La solución acuosa puede incluir oritavancina y β -ciclodextrina modificada a concentraciones que pueden administrarse directamente al paciente sin dilución adicional. El recipiente puede ser una bolsa intravenosa. La bolsa intravenosa puede almacenarse en un estado congelado antes de la utilización y después descongelarse cuando debe utilizarse. El kit puede incluir una pluralidad de envases, por ejemplo viales, cada uno de los cuales contenga oritavancina, o una sal de la misma, y la β -ciclodextrina modificada, en donde el contenido de los envases puede combinarse antes de la administración.

En algunas realizaciones, la concentración de oritavancina en una formulación para la administración intravenosa puede ser de aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml.

En algunas realizaciones, la concentración de oritavancina en una formulación para la administración intravenosa puede ser de aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, o entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml,

aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml o aproximadamente 100 mg/ml.

En algunas realizaciones, la β -ciclodextrina modificada y la oritavancina, o sal de la misma, puede combinarse en una proporción molar de ciclodextrina a oritavancina de aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9, o aproximadamente 10, siempre que se alcance una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1.

En algunas realizaciones, la β -ciclodextrina modificada y la oritavancina, o sal de la misma, puede combinarse en una proporción molar en una formulación de entre aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,8, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9 o aproximadamente 10, siempre que se alcance una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1.

En algunas realizaciones, la β -ciclodextrina modificada y la oritavancina, o sal de la misma, puede combinarse en una proporción molar en una formulación de entre aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9, y aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9 o aproximadamente 10, siempre que se alcance una proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1.

En algunas realizaciones, el volumen de oritavancina en una formulación para la administración intravenosa puede ser de aproximadamente 10 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 160 ml, aproximadamente 170 ml, aproximadamente 180 ml, aproximadamente 190 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 210 ml, aproximadamente 220 ml, aproximadamente 230 ml, aproximadamente 240 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 260 ml, aproximadamente 270 ml, aproximadamente 280 ml, aproximadamente 290 ml, aproximadamente 300 ml, aproximadamente 310 ml, aproximadamente 320 ml, aproximadamente 330 ml, aproximadamente 340 ml, aproximadamente 350 ml, aproximadamente 400 ml, aproximadamente 500 ml, aproximadamente 600 ml, aproximadamente 700 ml, aproximadamente 800 ml, o aproximadamente 900 ml. En algunas realizaciones, el volumen de una formulación para administración intravenosa que incluye oritavancina puede seleccionarse de manera que proporcione una única dosis de oritavancina.

En algunas realizaciones, el volumen de una formulación para la administración intravenosa que contiene oritavancina puede ser de entre aproximadamente 10 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 160 ml, aproximadamente 170 ml, aproximadamente 180 ml, aproximadamente 190 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 210 ml, aproximadamente 220 ml, aproximadamente 230 ml, aproximadamente 240 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 260 ml, aproximadamente 270 ml, aproximadamente 280 ml, aproximadamente 290 ml, aproximadamente 300 ml, aproximadamente 310 ml, aproximadamente 320 ml, aproximadamente 330 ml, aproximadamente 340 ml, aproximadamente 350 ml, aproximadamente 400 ml, aproximadamente 500 ml, aproximadamente 600 ml, aproximadamente 700 ml, aproximadamente 800 ml, o aproximadamente 900 ml o aproximadamente 1000 ml y aproximadamente 50 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 160 ml, aproximadamente 170 ml, aproximadamente 180 ml, aproximadamente 190 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 210 ml, aproximadamente 220 ml, aproximadamente 230 ml, aproximadamente 240 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 260 ml, aproximadamente 270 ml, aproximadamente 280 ml, aproximadamente 290 ml, aproximadamente 300 ml, aproximadamente 310 ml, aproximadamente 320 ml, aproximadamente 330 ml, aproximadamente 340 ml, aproximadamente 350 ml, aproximadamente 400 ml, aproximadamente 500 ml,

aproximadamente 600 ml, aproximadamente 700 ml, aproximadamente 800 ml, aproximadamente 900 ml o aproximadamente 1.000 ml.

En algunas realizaciones, el tiempo durante el que se administra una formulación para la administración intravenosa que contiene oritavancina y la β -ciclodextrina modificada puede ser inferior a: aproximadamente 0,1 horas, aproximadamente 0,2 horas, aproximadamente 0,3 horas, aproximadamente 0,4 horas, aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 0,6 horas, aproximadamente 0,7 horas, aproximadamente 0,8 horas, aproximadamente 0,9 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 1,75 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,25 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 2,75 horas o aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, el tiempo durante el que se administra una formulación para la administración intravenosa que contiene oritavancina y la β -ciclodextrina modificada puede ser de aproximadamente 0,1 horas, aproximadamente 0,2 horas, aproximadamente 0,3 horas, aproximadamente 0,4 horas, aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 0,6 horas, aproximadamente 0,7 horas, aproximadamente 0,8 horas, aproximadamente 0,9 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 1,75 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,25 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 2,75 horas o aproximadamente 3 horas.

Entre los portadores hidrofóbicos se incluyen, por ejemplo, lípidos, por ejemplo, fosfolípidos, y las formulaciones pueden incluir matrices de polímero, polímeros biocompatibles, lipoesferas, vesículas, partículas y liposomas. Entre algunas formulaciones pueden incluirse emulsiones, por ejemplo, incluyendo emulsionantes, tales como fosfolípidos, poloxámeros, polisorbatos y aceite de ricino polioxi-etilenado, y agentes osmóticos, tales como cloruro sódico, glicerol, sorbitol, xilitol y glucosa. Entre los liposomas se incluyen lípidos anfipáticos, tales como fosfolípidos naturales o derivados, y opcionalmente agentes tales como colesterol o triacilglicerol.

En la presente memoria se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina. La dosis terapéuticamente eficaz variará, por ejemplo, en vista de las características particulares del sujeto, los medicamentos concurrentes administrados al sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, la forma de la inyección, la identidad de las bacterias, la localización en el sujeto de la afección que va a tratarse, la presentación de la afección en el sujeto, y la formulación y los medios utilizados para administrar la formulación farmacéutica; la selección de la dosis apropiada se encuentra perfectamente comprendida en los conocimientos del experto en la materia. La dosis específica para un sujeto dado habitualmente es fijada según el criterio del médico responsable. El experto en la materia puede hacer referencia a recursos disponibles para determinar la dosis terapéuticamente eficaz, por ejemplo, la patente US n.º 8.420.592 y la información de prescripción de Orbactiv®.

En algunas realizaciones, una dosis diaria puede ser de entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 120 mg/kg o más de peso corporal, entre aproximadamente 0,5 mg/kg o menos de aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 17 mg/kg de peso corporal. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de entre aproximadamente 17 mg al día y aproximadamente 8000 mg al día, de entre aproximadamente 35 mg al día o menos de aproximadamente 3500 mg al día o más, de entre aproximadamente 70 mg al día y aproximadamente 2000 mg al día, o de entre aproximadamente 100 mg al día y aproximadamente 1200 mg al día.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina puede ser de aproximadamente 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina. En algunas realizaciones, en cada dosis la cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina puede ser de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 3000 mg de oritavancina, o de entre aproximadamente 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg y aproximadamente 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg. En una realización preferente, la dosis terapéuticamente eficaz de oritavancina es de aproximadamente 1200 mg.

Tratamiento de infecciones bacterianas

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen el tratamiento de una infección bacteriana con las composiciones indicadas en la presente memoria. Entre algunos métodos se incluyen la administración de una composición indicada en la presente memoria a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un animal, p. ej., un mamífero, un ser humano.

En particular, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD) para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende:

administra a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, HPCD y un medio acuoso,

en la que la administración es intravenosa, en la que la HPCD y la oritavancina, o sal de la misma, están presentes en la composición en una proporción molar de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1.

Entre los ejemplos de infecciones bacterianas se incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología *Bacteroides* 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con heteroresistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* o *Staphylococcus saccharolyticus*, y combinaciones de los mismos. Tal como se proporciona en la presente memoria, la infección bacteriana tratada puede estar causada por bacterias de cualquier fenotipo o genotipo proporcionado en la presente memoria, o cualquier otra bacteria capaz de causar una infección bacteriana tal como se proporciona en la presente memoria. Las bacterias pueden evolucionar con el tiempo, y cualquier forma de bacteria infecciosa se encuentra comprendida dentro del alcance de la presente exposición. Podrían identificarse bacterias tratables adicionales, por ejemplo mediante los métodos descritos en la patente US n.º 8.815.535, y cualquiera de dichas bacterias se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente exposición. Tal como se proporciona en la presente memoria, la infección tratada en un sujeto puede deberse a más de una especie bacteriana, o deberse a más de un fenotipo o genotipo de una sola especie bacteriana.

La infección tratada puede ser una infección complicada de la piel y estructuras relacionadas con la piel, tal como se describe en la patente US n.º 8.420.592.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Los tratamientos de la presente exposición también pueden estar basados en conseguir un perfil farmacocinético particular para la oritavancina en un sujeto (Bhavnani et al., Antimicrobial Agents Chemother. 50(3):994-1000 (2006)). Por ejemplo, el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una dosis de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, puede resultar suficiente para conseguir uno o más de: (1) una concentración plasmática máxima (C_{max}) de oritavancina de un nivel seleccionado, o (2) una superficie mínima bajo la curva de concentración (AUC_{0-24 h}) de un nivel seleccionado.

De esta manera, en la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la β -ciclodextrina modificada, en una proporción tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende: administrar por vía intravenosa a un sujeto que lo necesita, en una cantidad mínima para conseguir una concentración plasmática máxima (C_{max}) de oritavancina no inferior a un valor seleccionado, o comprendida dentro de un intervalo especificado. En una variación de dicha realización, también puede administrarse al sujeto una segunda dosis de la composición farmacéutica.

Se entenderá que variará la C_{max} terapéuticamente eficaz de la oritavancina según la concentración de oritavancina en la formulación que se administra al sujeto, los medios de administración, la duración de la administración, el tipo de infección bacteriana bajo tratamiento y la identidad de la bacteria en la infección, entre otros factores, tales como las características físicas del sujeto. En algunas realizaciones, la C_{max} tras la administración puede ser de entre

aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mg/l en el sujeto y aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270 o 280 mg/l. En algunas realizaciones, la $C_{\max}$ tras la administración intravenosa de una composición que incluye oritavancina tal como se proporciona en la presente memoria es sustancialmente igual a la $C_{\max}$ tras la administración intravenosa de oritavancina en la ausencia de la β -ciclodextrina modificada.

Se proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la β -ciclodextrina modificada, en una proporción tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende: administrar por vía intravenosa a un sujeto que lo necesita, en una cantidad suficiente para conseguir una superficie bajo la curva de concentración en plasma sanguíneo de la oritavancina de por lo menos un valor seleccionado durante las 24 horas siguientes a la administración (AUC 0-24 h). En una variación de dicha realización, también puede administrarse al sujeto una segunda dosis de la composición farmacéutica.

Se entenderá que variará la AUC 0-24 h mínima terapéuticamente eficaz de oritavancina según la concentración de la oritavancina en la formulación que se administra al sujeto, los medios de administración, la duración de la administración, el tipo de infección bacteriana bajo tratamiento y la identidad de la bacteria en la infección, entre otros factores, tales como las características físicas del sujeto. Sin embargo, bajo la mayoría de circunstancias, debe alcanzarse en el sujeto una AUC 0-24 h mínima de por lo menos aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. De esta manera, la presente invención incluye alcanzar una AUC 0-24 h mínima de entre aproximadamente 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250 o 2500 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ en el sujeto y aproximadamente 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500 o 2750 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$. En aspectos preferentes, la AUC 0-24 h de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 300 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$. En otros aspectos preferentes, la AUC 0-24 h de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 400 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$, 500 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ o 600 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$.

Se proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la β -ciclodextrina modificada, en una proporción tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende: administrar por vía intravenosa a un sujeto que lo necesita, en una cantidad suficiente para alcanzar una superficie bajo la curva de concentración en plasma sanguíneo, medida desde la administración hasta que ya no es detectable ningún agente activo/metabolito (AUC 0-inf), de la oritavancina, de por lo menos un valor seleccionado. En una variación de dicha realización, también puede administrarse al sujeto una segunda dosis de la composición farmacéutica.

La presente invención incluye alcanzar una AUC 0-inf mínima de entre aproximadamente 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750 o 5000 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ en el sujeto y aproximadamente 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, 5000 o 5250 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$. En aspectos preferentes, la AUC 0-inf de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 100 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$. En otros aspectos preferentes, la AUC 0-inf de la oritavancina es de por lo menos aproximadamente 110 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$, 1200 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$, 1300 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$, 1400 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$, 1500 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ o 1600 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$.

Entre las realizaciones adicionales se incluyen administrar una combinación de compuestos activos a un sujeto que lo necesita. La combinación puede incluir oritavancina (en una composición tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria) en combinación con un medicamento adicional.

Entre algunas realizaciones se incluyen coadministrar oritavancina (en una composición tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria) con un medicamento adicional. Mediante "coadministración" se hace referencia a que los dos o más agentes pueden encontrarse en el sujeto simultáneamente, con independencia de cuándo o cómo se han administrado realmente. En una realización, los agentes se administran simultáneamente. En una de tales realizaciones, la administración en combinación se lleva a cabo mediante combinación de los agentes en una única forma de dosificación. En otra realización, los agentes se administran secuencialmente. En una realización, los agentes se administran por la misma ruta. En otra realización, los agentes se administran por rutas diferentes, tal como una administrada por vía oral y administrando la oritavancina por vía i.v.

Entre los ejemplos de medicamentos adicionales se incluyen un agente antibacteriano, un inhibidor de β -lactamasa, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio y un agente antialérgico.

Se da a conocer, además, un método para proporcionar profilaxis para infecciones bacterianas en un sujeto mediante la administración de una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la β -ciclodextrina modificada. El término "profilaxis" se refiere a una reducción de la probabilidad de que se desarrolle una infección bacteriana en un sujeto, tal como una infección bacteriana que puede ocurrir durante o después de una cirugía, un procedimiento dental u otro procedimiento médico invasivo.

En un aspecto, un sujeto que recibe la administración de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la β -ciclodextrina modificada puede experimentar una irritación reducida en el lugar de administración, es decir, cuando la administración se realiza mediante inyección en el lugar de administración es el sitio de inyección. La reducción de la irritación en el lugar de inyección puede ser respecto a la irritación experimentada tras la inyección de una formulación de oritavancina en la ausencia de β -ciclodextrina modificada. En algunas realizaciones, la reducción de la irritación en el lugar de inyección de una formulación que contiene oritavancina y la β -ciclodextrina modificada es inferior a aproximadamente 90 %, 80 %, 70 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % de la irritación experimentada tras la inyección de una formulación de oritavancina en la ausencia de la β -ciclodextrina modificada. El nivel de irritación en el lugar de inyección puede medirse utilizando escalas conocidas de dolor del paciente, tales como una escala visual analógica (EVA).

Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención, los ejemplos siguientes están incluidos. Los ejemplos no deben interpretarse evidentemente como específicamente limitativos de la invención. El alcance de la invención es tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas. El lector reconocerá que el experto en la materia, armado con la presente exposición, y los conocimientos de la técnica, será capaz de preparar y utilizar la invención sin ejemplos exhaustivos.

Ejemplos

Ejemplo 1: ensayo de formulaciones de oritavancina y una hidroxipropil- β -ciclodextrina

Se utilizaron los materiales siguientes: HPCD (2-hidroxipropil- β -ciclodextrina); Orbactiv 400 mg/vial (oritavancina); Oritavancin API; fracción activa: 79,2 %; NaOH 1 N; solución salina al 0,9 %; solución salina equilibrada de Hank (HBSS, por sus siglas en inglés).

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) con HPCD al 50 %. Se disolvieron 5,915 g de HPCD en 11,83 ml de agua para preparar una solución acuosa al 50 % en peso. Se añadieron 8 ml de la solución de HPCD al 50 % a un vial con 400 mg de Orbactiv para una concentración diana de oritavancina de 50 mg/ml. La oritavancina se solubilizó en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se midió el pH y la solución se almacenó a temperatura ambiente, protegida de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 1).

Tabla 1: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituido utilizando HPCD al 50 % p/v en agua

Solución de HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total (ml)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
50	50	8,0	3,94	0	Solución incolora y transparente
50	50	8,0	ND	24	Solución incolora y transparente

La solución de oritavancina 50 mg/ml se diluyó adicionalmente en solución salina al 0,9 % hasta alcanzar una concentración de 5 mg/ml. Se midió el pH y la solución se almacenó a temperatura ambiente, protegida de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 2).

Tabla 2: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD acuosa al 50 % p/v, seguidamente diluido adicionalmente en solución salina al 0,9 %

HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total (ml)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
5	5	60,0	4,14	0	Solución incolora y transparente
			4,14	0,08	Solución incolora y transparente
			4,14	0,5	Solución incolora y transparente
			4,14	1	Solución incolora y transparente
			4,15	24	Solución incolora y transparente
			4,26	720	Solución incolora y transparente

Con una solución acuosa de HPCD al 50 % se pudieron reconstituir 400 mg de oritavancina a una concentración de 50 mg/ml en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente; durante 24 horas, la solución no mostró ningún indicio de precipitación visible. Al diluir adicionalmente a 5 mg/ml en solución salina al 0,9 %, la solución se mantuvo transparente e incolora, sin ninguna precipitación, durante 24 horas. Al comprobar nuevamente la solución un mes después, la solución seguía transparente e incolora, mientras que el pH se había incrementado ligeramente.

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 20 % p/v. Se disolvieron 3,095 g de HPCD en 15,474 ml de agua, preparando una solución al 20 % p/v (pH=6,05). Se añadieron 8 ml de la solución de HPCD al 20 % p/v a un vial con 400 mg de Orbactiv para una concentración diana de oritavancina de 50 mg/ml. La

oritavancina se solubilizó en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se midió el pH y la solución se almacenó a temperatura ambiente, protegida de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 3).

Tabla 3: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituido utilizando HPCD al 20 % p/v en agua

HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total (ml)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
20	50	8,0	3,85	0	Solución incolora y transparente
			4,17	24	Solución incolora y transparente

La solución de concentración 50 mg/ml de oritavancina se diluyó adicionalmente en solución salina al 0,9 % hasta alcanzar una concentración de 5 mg/ml. Se midió el pH y la solución se almacenó a temperatura ambiente, protegida de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 4).

Tabla 4: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD acuosa al 20 % p/v y después se diluyó adicionalmente en solución salina al 0,9 %

HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total (ml)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
2	5	60,0	4,17	0	Solución incolora y transparente
			4,17	0,08	Solución incolora y transparente
			4,17	0,5	Solución incolora y transparente
			4,17	1	Solución incolora y transparente
			4,17	24	Solución incolora y transparente
			4,32	720	Solución incolora y transparente

Con una solución acuosa de HPCD al 20 % se pudieron reconstituir 400 mg de oritavancina a una concentración de 50 mg/ml en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente; durante 24 horas, la solución no mostró ningún indicio de precipitación visible. Al diluir adicionalmente a 5 mg/ml en solución salina al 0,9 %, la solución se mantuvo transparente e incolora, sin ninguna precipitación, durante 24 horas. Al comprobar nuevamente la solución un mes después, la solución seguía transparente e incolora, mientras que el pH se había incrementado ligeramente.

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 20 % p/v, diluyendo en solución salina y después ajustando el pH. La solución de concentración 50 mg/ml de oritavancina en HPCD al 20 % p/v (descrita en la Tabla 3) se diluyó adicionalmente en solución salina al 0,9 % hasta una concentración de 6 mg/ml en un vial de vidrio pequeño. Se ajustó el pH utilizando NaOH 1 N. Se añadió NaOH a la solución de oritavancina en incrementos de 5 µl y se sometió a agitación con vórtex. Se registraron las observaciones visuales y el pH (Tabla 5).

Tabla 5: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD acuosa al 20 % p/v y diluido adicionalmente en solución salina al 0,9 % seguido de ajuste del pH con NaOH 1 N

Base	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total de base añadido (µl)	pH	Observaciones
NaOH 1 N	6,00	0	4,10	Solución incolora y transparente
	5,99	5	5,33	Solución incolora y transparente
	5,97	10	6,05	Solución incolora y transparente
	5,96	15	6,32	Solución que se torna ligeramente lechosa y opaca
	5,94	20	6,51	Solución lechosa y opaca

Con una solución acuosa de HPCD al 20 % se pudieron reconstituir 400 mg de oritavancina a una concentración de 50 mg/ml en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Al diluir adicionalmente a 6 mg/ml en solución salina al 0,9 %, la solución se mantuvo transparente e incolora, sin ninguna precipitación visible. El ajuste del pH con NaOH 1 N más allá de 6 causó precipitación visible de la oritavancina a partir de la solución.

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 50 % p/v, ajustando el pH y después diluyendo en solución salina. Se disolvieron 6,269 g de HPCD en 12,538 ml de agua para preparar una solución al 50 % p/v (pH=7,23). Se añadieron siete (7) ml de la solución al 50 % p/v a un vial con 400 mg de Orbactiv para alcanzar una concentración diana de oritavancina de 57,14 mg/ml. La oritavancina se solubilizó en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se extrajo del vial una alícuota de 2 ml de 57,14 mg/ml de concentración y se introdujo en un vial de vidrio pequeño. Se ajustó el pH a 6,5 utilizando NaOH 1 N. Se añadió NaOH a la solución de oritavancina

en incrementos de 5 µl y se sometió a agitación con vórtex. Se registraron las observaciones visuales y el pH (Tabla 6).

Tabla 6: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD acuosa al 50 % p/v y ajustando después el pH con NaOH 1 N

Base	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total de base añadido (µl)	pH	Observaciones
NaOH 1 N	57,14	0	4,08	Solución incolora y transparente
	57,10	5	4,26	Solución incolora y transparente
	57,06	10	4,56	Solución incolora y transparente
	57,02	15	4,90	Solución incolora y transparente
	56,98	20	5,19	Solución incolora y transparente
	56,94	25	5,39	Solución incolora y transparente
	56,90	30	5,65	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 1
	56,86	35	5,81	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 2
	56,82	40	6,10	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 3
	56,78	45	6,17	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 4
	56,74	50	6,33	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 5

Se prepararon cinco alícuotas diferentes con diferentes valores de pH según la Tabla 7. La alícuotas indicadas en la Tabla 6 se diluyeron con solución salina la 0,9 % hasta la concentración indicada en la Tabla 7. Cada vial se sometió a agitación con vórtex y se midió el pH. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente, protegidas de la luz, y se observaron para cualquier precipitación visible durante un máximo de una hora (Tabla 7).

Tabla 7: Orbactiv 400 mg (oritavancina reconstituida utilizando HPCD acuosa al 50 % p/v, titulada utilizando NaOH 1 N y después diluida en solución salina al 0,9 %

Base	Concentración de oritavancina (mg/ml)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
Solución n.º 1	4,98	6,15	0	Solución incolora y transparente
	4,98	6,15	0,08	Solución incolora y transparente
	4,98	ND	1	Solución incolora y transparente
Solución n.º 2	4,98	6,17	0	Solución incolora y transparente
	4,98	6,17	0,08	Solución incolora y transparente
	4,98	ND	1	Solución incolora y transparente
Solución n.º 3	4,97	6,25	0	Solución incolora y transparente
	4,97	6,25	0,08	Solución incolora y transparente
	4,97	ND	1	Solución incolora y transparente
Solución n.º 4	4,97	6,35	0	Solución incolora y transparente
	4,97	6,35	0,08	Solución incolora y transparente
	4,97	ND	1	Solución incolora y transparente
Solución n.º 5	4,97	6,44	0	Solución incolora y transparente
	4,97	6,44	0,08	Solución incolora y transparente
	4,97	ND	1	Solución incolora y transparente

Con una solución acuosa de HPCD al 20 % se pudieron reconstituir 400 mg de oritavancina a una concentración de 57 mg/ml en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se pudo ajustar el pH de la misma a 6,3 sin ningún indicio de precipitación a lo largo de una hora. Al diluir adicionalmente a 5 mg/ml en solución salina al 0,9 %, no se observó ninguna precipitación durante por lo menos 1 hora.

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 50 % p/v, ajustando el pH y después diluyendo en solución salina. Se disolvieron 6,112 g de HPCD en 12,224 ml de agua para preparar una solución al 50 % p/v (pH=6,74). Se añadieron siete (7) ml de la solución de HPCD al 50 % p/v a un vial con 400 mg de Orbactiv para alcanzar una concentración diana de oritavancina de 57,14 mg/ml. La oritavancina se solubilizó en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se extrajo del vial una alícuota de 3 ml de 57,14 mg/ml de concentración y se introdujo en un vial de vidrio pequeño. Se ajustó el pH a 7 utilizando NaOH 1 N. Se añadió NaOH a la solución de

oritavancina en incrementos de 5 µl y se sometió a agitación con vórtex. Se registraron las observaciones visuales y el pH (Tabla 8).

Tabla 8: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD al 50 % p/v seguido del ajuste del pH con NaOH 1 N

Base	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total de base añadida (µl)	pH	Volumen total (ml)	Observaciones
NaOH 1 N	57,14	0	4,05	3,000	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución no ajustada
	57,04	5	4,28	2,830	Solución incolora y transparente
	56,94	10	4,44	2,835	Solución incolora y transparente
	56,84	15	4,68	2,840	Solución incolora y transparente
	56,74	20	4,93	2,845	Solución incolora y transparente
	56,64	25	5,11	2,850	Solución incolora y transparente
	56,54	30	5,23	2,855	Solución incolora y transparente
	56,44	35	5,36	2,860	Solución incolora y transparente
	56,35	40	5,48	2,865	
	56,24	45	5,77	2,695	Solución incolora y transparente
	56,14	50	5,82	2,700	Solución incolora y transparente
	56,03	55	5,85	2,705	Solución incolora y transparente
	55,93	60	5,94	2,710	Solución incolora y transparente
	55,83	65	6,05	2,715	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 7
	55,72	70	6,15	2,545	Solución incolora y transparente
	55,61	75	6,20	2,550	Solución incolora y transparente
	55,50	80	6,23	2,555	Solución incolora y transparente
	55,39	85	6,34	2,560	Solución incolora y transparente
	55,28	90	6,32	2,565	Solución incolora y transparente
	55,17	95	6,38	2,570	Solución incolora y transparente
	55,07	100	6,46	2,575	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 8
	54,95	105	6,57	2,405	Solución incolora y transparente
	54,84	110	6,59	2,410	Solución incolora y transparente
	54,73	115	6,71	2,415	Solución incolora y transparente
	54,61	120	6,70	2,420	Solución incolora y transparente
	54,50	125	6,75	2,425	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 9
	54,38	130	6,90	2,255	Solución incolora y transparente
	54,26	135	6,90	2,260	Solución incolora y transparente
	54,14	140	6,96	2,265	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar la solución n.º 10

Tal como puede observarse en la Tabla 9, se prepararon cinco soluciones en solución salina partiendo de diversas alícuotas, tal como se indica en la Tabla 8, después de ajustar el pH a 5,5, 6, 6,5, 6,75 y 7. Cada vial se sometió a agitación con vórtex y se midió el pH. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente, protegidas de la luz, y se observaron para cualquier precipitación visible durante 24 horas (Tabla 9).

Tabla 9: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD acuosa al 50 % p/v y titulado utilizando NaOH 1 N y después diluido adicionalmente en solución salina al 0,9 %

Solución	Concentración de oritavancina (mg/ml)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
No ajustada	5	4,38	4,28	0	Solución incolora y transparente
			4,71	12	Solución incolora y transparente
			4,77	24	Solución incolora y transparente
Solución n.º 6	4,93	4,32	5,92	0	Solución incolora y transparente
			6,00	12	Solución incolora y transparente
			5,93	24	Partículas visibles, ligeramente opaca

(continuación)

Solución	Concentración de oritavancina (mg/ml)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
Solución n.º 7	4,89	4,28	6,21	0	Solución incolora y transparente
			6,27	12	Solución incolora y transparente
			6,23	24	Muy pocas partículas visibles, ligeramente opaca
Solución n.º 8	4,82	4,22	6,60	0	Solución incolora y transparente
			6,58	12	Solución incolora y transparente
			6,58	24	Ligero cambio de calor, tornándose ligeramente opaca
Solución n.º 9	4,77	4,17	6,84	0	Solución incolora y transparente
			6,85	12	Solución incolora y transparente
			6,82	24	Tornándose ligeramente opaca
Solución n.º 10	4,74	4,15	7,03	0	Solución incolora y transparente
			7,11	12	Solución incolora y transparente
			7,08	24	Tornándose muy ligeramente opaca

Con una solución acuosa de HPCD al 20 % se pudieron reconstituir 400 mg de oritavancina a una concentración de 57 mg/ml en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se pudo ajustar el pH de la misma a 7 sin ningún indicio de precipitación a lo largo de 24 horas. Al diluir adicionalmente a 5 mg/ml en solución salina al 0,9 %, no se observó ninguna precipitación durante por lo menos 12 horas. Se observó cierta decoloración en la solución a las 24 horas.

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 20 % p/v, ajustando el pH y después diluyendo en solución salina. Se disolvieron 3,555 g de HPCD en 17,775 ml de agua para preparar una solución al 20 % p/v (pH=6,88). Se añadieron siete (7) ml de la solución de HPCD al 20 % p/v a un vial con 400 mg de Orbactiv para alcanzar una concentración diana de oritavancina de 57,14 mg/ml. La oritavancina se solubilizó en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se extrajo del vial una alícuota de 3 ml de 57,14 mg/ml de concentración y se introdujo en un vial de vidrio pequeño. Se ajustó el pH a 7 utilizando NaOH 1 N. Se añadió NaOH a la solución de oritavancina en incrementos de 5 µl y se sometió a agitación con vórtex. Se registraron las observaciones visuales y el pH (Tabla 10).

Tabla 10: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida con HPCD acuosa al 20 % p/v seguido del ajuste del pH con NaOH 1 N

Base	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total de base añadida (µl)	pH	Volumen total (ml)	Observaciones
NaOH 1 N	57,14	0	3,95	3,000	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución no ajustada
	57,04	5	4,11	2,830	Solución incolora y transparente
	56,94	10	4,31	2,835	Solución incolora y transparente
	56,84	15	4,68	2,840	Solución incolora y transparente
	56,74	20	4,89	2,845	Solución incolora y transparente
	56,64	25	5,19	2,850	Solución incolora y transparente
	56,54	30	5,29	2,855	Solución incolora y transparente
	56,44	35	5,45	2,860	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución A
	56,34	40	5,57	2,690	Solución incolora y transparente
	56,23	45	5,63	2,695	Solución incolora y transparente
	56,13	50	5,69	2,700	Solución incolora y transparente
	56,03	55	5,82	2,705	Solución incolora y transparente
	55,92	60	5,87	2,710	Solución incolora y transparente
	55,82	65	5,95	2,715	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución B
	55,71	70	6,01	2,545	Solución incolora y transparente
	56,60	75	6,06	2,550	Solución incolora y transparente
	55,49	80	6,10	2,555	Solución incolora y transparente
	55,38	85	6,18	2,560	Solución incolora y transparente
	55,28	90	6,20	2,565	Solución incolora y transparente

(continuación)

Base	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen total de base añadida (µl)	pH	Volumen total (ml)	Observaciones
NaOH 1 N	55,17	95	6,24	2,570	Solución incolora y transparente
	55,06	100	6,28	2,575	Solución incolora y transparente
	54,95	105	6,34	2,580	Solución incolora y transparente
	54,85	110	6,38	2,585	Solución incolora y transparente
	54,74	115	6,44	2,590	Solución incolora y transparente
	54,64	120	6,49	2,595	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución C
	54,52	125	6,52	2,425	Solución incolora y transparente
	54,41	130	6,54	2,430	Solución incolora y transparente
	54,30	135	6,57	2,435	Solución incolora y transparente
	54,19	140	6,62	2,440	Solución incolora y transparente
	54,09	145	6,65	2,445	Solución incolora y transparente
	53,97	150	6,69	2,450	Solución incolora y transparente
	53,86	155	6,72	2,455	Solución incolora y transparente
	53,75	160	6,76	2,460	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución D
	53,63	165	6,80	2,290	Solución incolora y transparente
	53,51	170	6,82	2,295	Solución incolora y transparente
	53,40	175	6,86	2,300	Solución incolora y transparente
	53,28	180	6,90	2,305	Solución incolora y transparente
	53,17	185	6,93	2,310	Solución incolora y transparente
	53,05	190	6,98	2,315	Solución incolora y transparente
	52,94	195	7,03	2,320	Solución incolora y transparente. Diluida adicionalmente para formar solución E

Tal como se observa en la Tabla 10, se prepararon cinco soluciones en solución salina partiendo de diversas alícuotas, indicadas en la Tabla 9, después de ajustar el pH a 5,5, 6, 6,5, 6,75 y 7. Cada vial se sometió a agitación con vórtex y se midió el pH. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente, protegidas de la luz, y se observaron para cualquier precipitación visible durante 24 horas (Tabla 11).

Tabla 11: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida con HPCD acuosa al 20 % p/v, titulado con NaOH 1 N, seguido de la dilución adicional en solución salina al 0,9 %

Solución	Concentración de oritavancina (mg/ml)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
No ajustada	5	1,75	4,29	0	Solución incolora y transparente
			4,60	12	Solución incolora y transparente
			4,72	24	Solución incolora y transparente
Solución A	4,94	1,73	5,77	0	Solución incolora y transparente
			5,78	12	Solución incolora y transparente
			5,70	24	Ligero cambio de color, tornándose ligeramente opaca
Solución B	4,88	1,71	6,06	0	Solución incolora y transparente
			6,18	12	Solución incolora y transparente
			6,17	24	Ligero cambio de color, tornándose ligeramente opaca
Solución C	4,78	1,67	6,51	0	Solución incolora y transparente
			6,62	12	Solución incolora y transparente
			6,61	24	Solución incolora y transparente
Solución D	4,70	1,65	6,80	0	Solución incolora y transparente
			6,88	12	Solución incolora y transparente
			6,85	24	Solución incolora y transparente
Solución E	4,63	1,62	7,05	0	Solución incolora y transparente
			7,18	12	Solución incolora y transparente
			7,15	24	Solución incolora y transparente

Con una solución acuosa de HPCD al 20 % se pudieron reconstituir 400 mg de oritavancina a una concentración de 57 mg/ml en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se pudo ajustar el pH de la misma a 7 sin

ningún indicio de precipitación a lo largo de 24 horas. Al diluir adicionalmente a 5 mg/ml en solución salina al 0,9 %, no se observó ninguna precipitación durante por lo menos 12 horas. Se observó cierta decoloración en la solución a las 24 horas a pH 5,7-6,18. A pH 6,5 y superior, la solución se mantuvo transparente e incolora durante 24 horas.

Reconstitución de Orbactiv 400 mg (oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 20 % p/v, seguido de la dilución en solución salina equilibrada de Hank (HBSS). Se disolvieron 2,641 g de HPCD en 13,205 ml de agua para preparar una solución al 20 % p/v (pH=6,70). Se añadieron ocho (8) ml de la solución al 20 % p/v a un vial con 400 mg de Orbactiv para alcanzar una concentración diana de oritavancina de 50 mg/ml. La oritavancina se solubilizó en 5 minutos, formando una solución incolora y transparente. Se extrajo del vial una alícuota de 1,5 ml de 50 mg/ml de concentración y se introdujo en un vial de vidrio pequeño y se midió el pH. Se diluyeron 2 ml de solución de oritavancina 50 mg/ml en 8 ml de HBSS. Se registraron las observaciones visuales y el pH (Tabla 12).

Tabla 12: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituida utilizando HPCD acuosa al 20 % p/v, seguido de la dilución adicional a 10 mg/ml en HBSS

Concentración de oritavancina (mg/ml)	HPCD (% p/p)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
10	4	5,83	0	Solución incolora y transparente
		5,86	0,5	Solución incolora y transparente
		5,87	1	Solución incolora y transparente
		5,92	2	Precipitado blanco floculento

Se utilizó HBSS como sustituto de plasma en el presente experimento. A partir de una solución en HBSS precipitó la oritavancina, a una concentración de 5 o 10 mg/ml, a las 2 horas. Se repitió este experimento con el mismo material 24 horas después y se observó a lo largo de intervalos de tiempo más cortos. Se diluyeron 0,5 ml de oritavancina 50 mg/ml en HPCD acuosa al 20 % p/v en 4,5 ml de HBSS en un vial de vidrio pequeño para preparar una solución de 10 mg/ml. Se diluyeron 0,25 ml de oritavancina 50 mg/ml en HPCD acuosa al 20 % p/v en 4,75 ml de HBSS en un vial de vidrio pequeño para preparar una solución de 5 mg/ml. Se observaron las soluciones y se sometió a ensayo el pH cada 0,25 h (Tablas 14 y 15).

Tabla 14: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituido utilizando HPCD acuosa al 20 % p/v, seguido de la dilución adicional a 10 mg/ml en HBSS

Concentración de oritavancina (mg/ml)	HPCD (% p/p)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
10	2	6,19	0	Solución incolora y transparente
		6,21	0,25	Solución incolora y transparente
		6,30	0,5	Partículas muy tenues, solución incolora
		6,33	0,75	Partículas tenues, solución incolora
		6,38	1	Partículas tenues, solución ligeramente opaca

Tabla 15: Orbactiv 400 mg (oritavancina) reconstituido utilizando HPCD acuosa al 20 % p/v, seguido de la dilución adicional a 5 mg/ml en HBSS

Concentración de oritavancina (mg/ml)	HPCD (% p/p)	pH	Tiempo de observación (h)	Observaciones
5	2	6,39	0	Solución incolora y transparente
		6,47	0,25	Solución incolora y transparente
		6,50	0,5	Solución incolora y transparente
		6,59	0,75	Solución incolora y transparente
		6,61	1	Solución incolora y transparente
		6,63	1,25	Empiezan a formarse partículas muy tenues y minúsculas, solución incolora
		6,71	1,5	Partículas tenues, solución incolora
		6,76	1,75	Partículas tenues, solución incolora

Utilizando HBSS como sustituto del plasma, la oritavancina 10 mg/ml empezó a precipitar de la solución tras 0,5 h. La oritavancina cinco (5) mg/ml empezó a precipitar de la solución a las ~1,5 h. Se observó la diferencia de pH con la solución entre el tiempo de reconstitución y la solución utilizada 24 horas después. Se llevará a cabo un estudio

adicional utilizando material fresco reconstituido en HPCD al 20 % y diluido a 10 y 5 mg/ml en HBSS. Se midió el pH y se observó la solución cada 0,25 h.

Estos experimentos muestran que la oritavancina puede reconstituirse utilizando soluciones acuosas de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina tanto al 20 % p/v como al 50 % p/v. Esta solución puede diluirse en solución salina a una concentración de 5 mg/ml y no precipita de la solución durante por lo menos un mes. El ajuste del pH de la solución a pH 7 en solución salina utilizando NaOH mostró que la solución podía mantener la transparencia durante por lo menos 12 horas. Al diluir la oritavancina en HPCD acuosa al 20 % p/v en HBSS a 5 mg/ml, se mantuvo en solución durante por lo menos 1 hora.

Ejemplo 2: estudio con doble enmascaramiento de la farmacocinética de nuevas formulaciones

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado y con doble enmascaramiento en cohortes de un solo centro sobre una nueva formulación de una única dosis IV de 1200 mg de oritavancina en voluntarios sanos, ajustando el tiempo de infusión, la concentración y las soluciones de reconstitución/administración, de una única infusión intravenosa (IV) de 1200 mg de oritavancina en sujetos adultos sanos. La cohorte 1 recibió la formulación actual aprobada de oritavancina, que utiliza agua estéril para inyección (SWFI, por sus siglas en inglés) como el agente de reconstitución y D5W para la dilución adicional para obtener un volumen de 1000 ml. Se administró esta infusión según la etiqueta aprobada durante tres horas. La cohorte 2 recibió una nueva formulación en la que se incluyó hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) en el diluyente de reconstitución y se utilizó D5W para la dilución adicional para un volumen total de 250 ml. Se administró esta formulación a lo largo de dos horas. Las cohortes 3, 4 y 5 recibieron la administración de la misma nueva formulación que la cohorte 2 (HPBCD y 250 ml de D5W); sin embargo, la infusión se administró a lo largo de 90, 60 y 30 minutos, respectivamente. Dos sujetos en cada una de las cohortes 2, 3, 4 y 5 recibieron una infusión de placebo de D5W para la utilización a título comparativo durante la revisión de los datos de acontecimientos adversos. En el estudio se aleatorizaron sujetos voluntarios sanos que habían dado su consentimiento informado y cumplían todos los criterios de elegibilidad del estudio, y recibieron una dosis IV de 1200 mg de oritavancina o placebo (solo las cohortes 2 a 5).

Se incluyeron cuarenta y seis sujetos sanos en el estudio (aproximadamente 50 % varones y 50 % mujeres) de entre 18 y 65 años de edad.

Para cada cohorte, se proporcionó oritavancina en forma de unos polvos liofilizados en viales. Cada vial contenía 400 mg de oritavancina. Se requirieron tres viales de 400 mg para cada sujeto que recibía oritavancina.

COHORTE 1: en el momento de la utilización se reconstituyó cada vial mediante la adición de 40 ml de agua estéril para inyección ("SWFI", Farmacopea estadounidense) a cada vial de 400 mg de oritavancina. Los viales reconstituidos de esta manera proporcionaron una solución de 10 mg/ml. Tras la reconstitución, se combinaron las composiciones y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5 % en agua (D5W), proporcionando un volumen total de aproximadamente 1000 ml. En cada administración de dosis, se administraron 1200 mg de oritavancina en 1000 ml en total de diluyente a una tasa de infusión IV constante durante 3 horas mediante una única línea IV periférica dedicada (n=6).

COHORTE 2: en el momento de la utilización se reconstituyó cada vial mediante la adición de 4 ml de SWFI y 4 ml de solución de HPBCD al 20 % (p/v) a cada vial de 400 mg de oritavancina. Los viales reconstituidos de esta manera proporcionaron una solución de oritavancina 50 mg/ml. Tras la reconstitución, se combinaron las composiciones y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5 % en agua (D5W), proporcionando un volumen total de aproximadamente 250 ml. En cada administración de dosis, se administraron 1200 mg de oritavancina en 250 ml de diluyente a una tasa de infusión IV constante durante 2 horas mediante una única línea IV periférica dedicada (n=8) o una infusión IV de placebo durante 2 horas de 250 ml de D5W (n=2).

COHORTE 3: en el momento de la utilización se reconstituyó cada vial mediante la adición de 4 ml de SWFI y 4 ml de solución de HPBCD al 20 % (p/v) a cada vial de 400 mg de oritavancina. Los viales reconstituidos de esta manera proporcionaron una solución de oritavancina 50 mg/ml. Tras la reconstitución, se combinaron las composiciones y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5 % en agua (D5W), proporcionando un volumen total de aproximadamente 250 ml. En cada administración de dosis, se administraron 1200 mg de oritavancina en 250 ml de diluyente a una tasa de infusión IV constante durante 90 minutos mediante una única línea IV periférica dedicada (n=8) o una infusión IV de placebo durante 90 minutos de 250 ml de D5W (n=2).

COHORTE 4: en el momento de la utilización se reconstituyó cada vial mediante la adición de 4 ml de SWFI y 4 ml de solución de HPBCD al 20 % (p/v) a cada vial de 400 mg de oritavancina. Los viales reconstituidos de esta manera proporcionaron una solución de oritavancina 50 mg/ml. Tras la reconstitución, se combinaron las composiciones y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5 % en agua (D5W), proporcionando un volumen total de aproximadamente 250 ml. En cada administración de dosis, se administraron 1200 mg de oritavancina en 250 ml de diluyente a una tasa de infusión IV constante durante 60 minutos mediante una única línea IV periférica dedicada (n=8) o una infusión IV de placebo durante 60 minutos de 250 ml de D5W (n=2).

COHORTE 5: en el momento de la utilización se reconstituyó cada vial mediante la adición de 4 ml de SWFI y 4 ml de solución de HPBCD al 20 % (p/v) a cada vial de 400 mg de oritavancina. Los viales reconstituidos de esta manera proporcionaron una solución de oritavancina 50 mg/ml. Tras la reconstitución, la oritavancina se diluyó adicionalmente en dextrosa al 5 % en agua (D5W), proporcionando un volumen total de aproximadamente 250 ml. En cada administración de dosis, se administraron 1200 mg de oritavancina en 250 ml de diluyente a una tasa de infusión IV constante durante 30 minutos mediante una única línea IV periférica dedicada (n=8) o una infusión IV de placebo durante 90 minutos de 250 ml de D5W (n=2).

COHORTE 6: en el momento de la utilización se reconstituyó cada vial mediante la adición de 4 ml de SWFI y 4 ml de solución de HPBCD al 20 % (p/v) a cada vial de 400 mg de oritavancina. Los viales reconstituidos de esta manera proporcionaron una solución de oritavancina 50 mg/ml. Tras la reconstitución, se diluyó adicionalmente la oritavancina en cloruro sódico al 0,9 % para inyección, o solución salina normal (SSN), proporcionando un volumen total de aproximadamente 250 ml. En cada administración de dosis, se administraron 1200 mg de oritavancina en 250 ml de diluyente a una tasa de infusión IV constante durante 60 minutos mediante una única línea IV periférica dedicada (n=8) o una infusión IV de placebo durante 60 minutos de 250 ml de SSN (n=2).

Antes del inicio de la administración (T=0) y al final de la infusión (T=3, T=2 horas, T=90 min, T=60 min o T=30 min), se obtuvieron muestras de sangre de los sujetos para los análisis de concentración plasmática de oritavancina. Se obtuvieron muestras adicionales de los sujetos nuevamente 3, 9, 21, 45, 69 y 165 horas después de completar la infusión. Los sujetos se sometieron a una extracción de sangre final el día 8 (168 horas). Los resultados de las mediciones farmacocinéticas (FC) se proporcionan en la Tabla 16 (figura 1). Desde el tiempo de la administración hasta 7 días después de la administración de dosis, se evaluó la seguridad mediante la evaluación de los acontecimientos adversos (AA)/acontecimientos adversos graves (AAG), resultados de laboratorio de la seguridad clínica, mediciones de constantes vitales y hallazgos de las exploraciones físicas. Los sujetos volvieron el día 15 (336 horas) después de la administración de dosis para recoger plasma para el análisis de los niveles de inmunoglobulinas y de anticuerpos contra la oritavancina, ensayo de Coombs directo e indirecto y evaluación de la seguridad mediante el estudio de los acontecimientos adversos, los acontecimientos adversos graves y el registro de la medicación concomitante.

Tabla 16: datos de C_{max} media y AUC para las poblaciones de cohorte del Ejemplo 2; los datos "ORBACTIV®" se adquirieron tras la administración de oritavancina (en forma de ORBACTIV®) a los sujetos de acuerdo con el impreso en el envase de Orbactiv®, tal como se indica en el Ejemplo comparativo 4.

Parámetro	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	Cohorte 5	Cohorte 6	Orbactiv
Tiempo de infusión	3 h	2 h	1,5 h	1 h	0,5 h	1 h	3 h
Diluyente	D5W	D5W	D5W	D5W	D5W	SSN	D5W
C_{max} (mg/l)	183	153	177	202	199	206	138
AUC _{0-inf} (mg*h/l)	3681	2713	2851	2867	3183	2962	2800

Ejemplo 3: estudio de la farmacocinética de las nuevas formulaciones

Se obtuvieron viales de Orbactiv 400 mg/l de The Medicines Company.

Orbactiv en D5W: se añadieron 20 ml de D5W a un vial de 400 mg de Orbactiv (resultando en 20 mg/ml de oritavancina). Se utilizó esta solución sin modificación para los ensayos de dosis alta (100 mg/kg) y se diluyó adicionalmente a 10 mg/ml utilizando D5W para los ensayos de dosis baja (50 mg/kg).

Orbactiv en HPβCD: se disolvieron 2,641 g de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en 13,2 ml de agua para preparar una solución acuosa al 20 % p/v (pH=6,70). Se añadieron ocho ml de la solución de HPβCD al 20 % p/v a un vial de 400 mg de Orbactiv para una concentración diana de oritavancina de 50 mg/ml de oritavancina. Se diluyó esta solución en solución salina al 0,9 % hasta 20 mg/ml para la dosis alta (100 mg/kg) y hasta 10 mg/ml para la dosis baja (50 mg/kg).

El estudio se llevó a cabo con la cepa Sprague-Dawley de ratas, utilizando sujetos macho y hembra de Charles River (Hollister, CA) con un intervalo de pesos corporales de 200 a 230 g. La canulación de la formulación de oritavancina se llevó a cabo por la vena femoral o yugular. Para el estudio toxicológico, se proporcionan diez sujetos por dosis y formulación, 5 macho y 5 hembra, mientras que para la farmacocinética, se proporcionan seis sujetos por formulación, 6 macho.

Tras la recepción, los animales fueron alojados individualmente en una sala con un medio controlado y fueron aclimatados a las condiciones de laboratorio durante por lo menos 24 horas antes del inicio de la administración. Se proporcionó a los animales alimento y agua ad libitum. Se determinó el estado de salud de los animales durante el periodo de aclimatación. Cada animal fue marcado en la cola con tinta indeleble y se identificó cada jaula por animal, grupo y número de estudio.

Se calcularon las dosis basándose en el peso corporal el día de la infusión.

Estudio farmacocinético: tras la aclimatación, se marcaron 6 ratas macho, se introdujeron en jaulas individuales y recibieron la administración de una sola dosis de 50 o 100 mg/kg de oritavancina en D5W o HPβCD mediante infusión intravenosa durante 1 hora mediante cánula permanente en la vena yugular. Se recogieron muestras de sangre (~0,3 ml) de cada rata en puntos temporales designados hasta 78 horas después del inicio de la infusión (Tabla 17) mediante una cánula permanente en la vena yugular. Se introdujeron muestras de sangre completa en tubos de microcentrifuga que contenían EDTA y fueron inmediatamente procesadas por el equipo bioanalítico. Se seleccionó sangre completa para el análisis en estos estudios debido a los experimentos realizados para determinar la mejor recuperación de las concentraciones esperadas a partir de muestras enriquecidas. En suero y plasma se observó una recuperación reducida de concentraciones esperadas de fármaco al añadir a concentraciones superiores a ~100 mg/l. En sangre completa la recuperación fue de 100 % hasta concentraciones de 500 mg/l (concentración más alta analizada).

Tabla 17: diseño del estudio farmacocinético para el Ejemplo 3

Formulación	Niveles de dosis (mg/kg)	Tiempos de muestras de sangre completa	Tiempos de muestra de tejidos (h)	Volumen de dosis (ml/kg)*	Número de animales por formulación
Orbactiv en D5W	50	0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20, 30, 48, 52, 70, 78	30, 52, 78	5	6 machos
Orbactiv en HPβCD					
Orbactiv en D5W	100	0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20, 30, 48, 52, 70, 78	30, 52, 78	5	6 machos
Orbactiv en HPβCD					

Se sacrificaron dos ratas de cada formulación 30, 52 y 78 horas después del inicio de la infusión para las recolecciones de tejidos (timo, pulmón, corazón, hígado, riñón, bazo y médula ósea). Los tejidos recolectados se mantuvieron bajo congelación para bioanálisis futuro.

Estudio de toxicidad. Tras la aclimatación, tanto las ratas macho como las hembra recibieron la administración de una única dosis de 50 o 100 mg/kg de oritavancina en D5W o HPβCD mediante infusión intravenosa durante 1 hora mediante una cánula permanente en la vena femoral. Ocho días después de la infusión, los animales fueron eutanizados utilizando dióxido de carbono.

Las evaluaciones clínicas de hematología, química y coagulación se llevaron a cabo en todos los animales los días 0 (preinfusión) y 8 (postinfusión). Las muestras de sangre se recolectaron mediante cánula en la vena femoral o punción cardíaca tras eutanasia. Las muestras de sangre para coagulación (tubo con citrato-heparina) y química sérica (tubos sin aditivos) se centrifugaron dentro de los 5 minutos siguientes a la recolección, a 3000 g durante 10 minutos, y se enviaron congeladas al laboratorio IDEXX (West Sacramento, CA) para el análisis. La sangre recolectada en tubos con EDTA se envió sin centrifugación para la evaluación hematológica.

Los tejidos, incluyendo adrenales, timo, corazón, pulmón, bazo, hígado, riñones y médula ósea (tibia) se recolectaron en jarras con formalina al 10 % tamponada neutra para las observaciones histológicas. Todos los tejidos recolectados fueron enviados al laboratorio IDEXX (West Sacramento, CA) para la inclusión en cera parafina, realización de secciones y tinción con hematoxilina y eosina-floxina. El examen histológico bajo enmascaramiento fue realizado por un patólogo certificado. Todos los grupos de tratamiento y de control se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Diseño del estudio toxicológico.

Grupo	Dosis de oritavancina (mg/kg)	Concentración de oritavancina (mg/ml)	Volumen de dosis (ml/kg)*	Número de animales	
				Macho	Hembra
HPβCD	0	0	5	5	5
Orbactiv en HPβCD	50	10			
Orbactiv en HPβCD	100	20			
Dextrosa al 5 % en agua (D5W)	0	0		5	5
Orbactiv en D5W	50	10			
Orbactiv en D5W	100	20			

Análisis de sangre completa. Se prepararon los patrones de referencia en D5W a una concentración de 10,0 mg/ml mediante reconstitución de un vial con 400 mg de Orbactiv en D5W. Los patrones de referencia se almacenaron en un congelador a -80 °C y se descongelaron inmediatamente antes de la utilización. Los patrones de calibración se prepararon por duplicado en ácido fórmico al 0,5 % en metanol-agua 50-50 a partir de diluciones de la solución madre.

de patrón de referencia 10,0 mg/ml a las concentraciones finales de: 1,00, 2,50, 5,00, 10,0, 25,0, 50,0, 100, 250 y 500 µg/ml para la oritavancina. Se prepararon los controles de calidad (CC) por triplicado en sangre completa de rata Sprague-Dawley (Bioreclamations) el mismo día a partir de diluciones de la solución madre de patrón de referencia de oritavancina 10,0 mg/ml a las concentraciones finales de 400, 100, 20,0 y 1,00 µg/ml.

Las muestras se prepararon utilizando un procedimiento de extracción en fase sólida mediante combinación de 20,0 µl de cada CC o muestra en un tubo Eppendorf de 1,5 ml con 20,0 µl de ácido fórmico al 0,5 % en metanol-agua 50-50, 20,0 µl de TT99000808 50,0 µg/ml como patrón interno en ácido fórmico al 0,5 % en agua-metanol 50-50 y 500 µl de ácido fórmico al 1,0 % en agua. Para los patrones de calibración, se agruparon 20,0 µl de patrón en un tubo Eppendorf de 1,5 ml con 20,0 µl de sangre completa de rata Sprague-Dawley (Bioreclamations) de blanco, 20,0 µl de TT99000808 50,0 µg/ml como patrón interno en ácido fórmico al 0,5 % en agua-metanol 50-50 y 500 µl de ácido fórmico al 1,0 % en agua. También se incluyó en cada tanda de análisis un patrón de control preparado a partir de sangre completa de blanco y un blanco de matriz preparado a partir de sangre completa de blanco sin patrón interno. Todas las muestras de tratamiento, muestras de CC y blancos fueron sometidos a agitación con vórtex y después centrifugados durante 5 min a 5000 rpm. Por otro lado, se acondicionaron columnas C2 SPE (Biotage, 100 mg de masa de sorbente, volumen de depósito: 1 ml) mediante aplicación de los primeros 500 microlitros de metanol seguido de 500 µl de ácido fórmico al 1,0 % en agua y dejando que cada lavado eluyese por completo.

Se transfirieron cincuenta microlitros (50 µl) del sobrenadante de cada mezcla de muestra centrifugada a una columna de SPE acondicionada y después se lavó con 500 µl de agua DI seguido de 500 µl de acetonitrilo y 500 µl de metanol:agua 1:9 v/v. El eluyente de estos lavados se desechó en su totalidad. Finalmente, se eluyeron el analito y el patrón interno utilizando 200 µl de ácido fórmico al 0,1 % en metanol:agua 60:30 v/v, seguido de 200 µl de agua DI. Los extractos de muestras eluidas se recolectaron, se sometieron a agitación con vórtex y después se centrifugaron durante 5 min a 1000 G. El sobrenadante se transfirió a una placa de 96 pocillos y se almacenó a 5 grados C hasta el momento de inyectarlo en la CL-EM. Se preparó una curva de calibración y tres CC a cada nivel de concentración con cada tanda.

Condiciones de HPLC-EM para el análisis de sangre completa. Se inyectaron sesenta microlitros (60 µl) de extracto de muestra para cada muestra en un sistema de HPLC/EM/EM que consistía en un sistema de CL Agilent 1100, automuestreador LEAP PAL con un bucle de inyección de 20,0 µl y espectrómetro de masas AB Sciex 3200 QTrap dotado de una columna analítica 2x50 mm Chromolith FastGradient RP-18e y columna de guarda Phenomenex Fusion RP. La fase móvil A consistía en ácido fórmico al 0,5 % en agua y la fase móvil B consistía en ácido fórmico al 0,5 % en acetonitrilo a un caudal de 500 µl por minuto con una proporción de partida de 85 % de A y 15 % de B y un gradiente hasta 45 % de B a los 1,5 minutos, seguido de un gradiente hasta 80 % de B a los 1,6 minutos. La cuantificación del analito oritavancina se llevó a cabo utilizando proporciones entre las superficies de los picos. Se utilizó una regresión lineal ponderada $1/x^2$ para determinar las concentraciones de la oritavancina. Los datos se adquirieron e integraron utilizando Analyst 1.6. Las transiciones de masa para el analito y el patrón interno (PI) fueron de 598,615>100,1 y 596,258>195,1, respectivamente.

Análisis de los datos. Las concentraciones en sangre completa de la oritavancina se ajustaron utilizando un modelo de compartimientos. Estos parámetros se generaron utilizando Phoenix®WinNonlin® versión 6.3 (Certara USA, Inc., Princeton).

Farmacocinética: parámetros farmacocinéticos en sangre completa de Orbactiv en D5W o HPβCD. Tal como se muestra en la figura 2 y en la Tabla 19, las concentraciones en sangre eran similares para ambas formulaciones a cada nivel de dosis. Las concentraciones en sangre completa máximas se alcanzaron al final de la infusión de 1 hora en todas las ratas, estando comprendidas entre 137 y 160 y entre 245 y 280 mg/l para 50 y 100 mg/kg, respectivamente. La infusión con 50 mg/kg de Orbactiv en D5W o HPβCD presentó AUC de 1007,17 y 895,41 mg*h/l en sangre completa, respectivamente. La infusión con 100 mg/kg de Orbactiv en D5W presentó AUC de 1992,15 y 1964,47 mg*h/l en sangre completa, respectivamente. Debido a problemas con la recuperación del fármaco, tal como se ha indicado anteriormente, se recolectó sangre completa y no plasma. Con el fin de comparar directamente las exposiciones alcanzadas en el presente estudio con las exposiciones en plasma humano, los presentes inventores utilizando la relación de AUC en sangre completa vs. plasmática a partir del estudio FC con marcadores radioactivos ADM-rpt-7-053r95. En dicho estudio, la AUC en sangre completa era de 62,8 % de la AUC en plasma; en otras palabras, la AUC plasmática era 1,59X la AUC en sangre completa. Utilizando esta conversión, las AUC plasmáticas de las ratas infundadas con 50 mg/kg fueron de 1603,77 y 1425,81 mg*h/l en D5W y HPβCD, respectivamente. Las AUC plasmáticas medias de las ratas infundadas con 100 mg/kg fueron de 3172,21 y 3128,14 mg*h/l en D5W y HPβCD, respectivamente. Globalmente, no se observaron diferencias entre el perfil farmacocinético de Orbactiv en D5W y en HPβCD.

Farmacocinética: curva patrón y concentraciones. La curva patrón en sangre completa para la oritavancina era lineal entre 1 y 500 µg/ml. La AUC en sangre completa era de 62,8 % de la AUC plasmática. De esta manera, se determinó la AUC plasmática mediante multiplicación de la AUC en sangre completa por 1,59. Los datos se proporcionan en la Tabla 19 (figura 2).

Tabla 19. Parámetros farmacocinéticos en sangre completa de la oritavancina formulada en D5W o en HPβCD seguido de una infusión intravenosa de 1 hora de 50 o 100 mg/kg en ratas Sprague-Dawley macho.

Compuestos	Muestras	Dosis (mg/kg)	Cl (l/h/kg)	AUC(0-∞) (h*mg/kg)	C _{max} (mg/l)
Orbactiv en D5W	Sangre completa	50	0,05±0,00	1007,17±39,32	159,89±7,78
	Plasma*	50		1603,77	
Orbactiv en HPβCD	Sangre completa	50	0,06±0,00	895,41±35,85	137,81±6,91
	Plasma*	50		1425,81	
Orbactiv en D5W	Sangre completa	100	0,05±0,00	1992,15±116,44	280,25±15,42
	Plasma*	100		3172,21	
Orbactiv en HPβCD	Sangre completa	100	0,05±0,01	1964,47±261,03	244,52±15,83
	Plasma*	100		3128,14	

5 Toxicidad: observaciones clínicas. No se observaron signos o síntomas físicos de toxicidad ni ninguna mortalidad durante el curso del estudio con 50 o 100 mg/kg de oritavancina formulada en D5W o en HPβCD.

Química sérica. Los enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y creatinina quinasa (CK) fueron los únicos valores de química sérica significativamente elevados tanto en animales tratados como de control con ambas formulaciones (P<0,05). Estos valores incrementados se observaron al comparar los datos pretratados y post-tratados. Estos hallazgos indican que los valores elevados no estaban relacionados con el tratamiento, ya que ocurrían también en los grupos de control. Los niveles de glucosa eran significativamente más elevados en todos los grupos (pretratamiento) que 8 días post-tratamiento. Estos valores están falsamente elevados debido a la preparación de la cánula con dextrosa al 50 % y heparina tras la canulación. No se produjeron efectos de la dosis o la formulación en todos los demás valores medidos de química sérica ni en ratas macho ni en ratas hembra.

Hematología. No se encontraron pruebas de efectos de la dosis o de la formulación sobre los parámetros hemáticos. Los valores de eosinófilos eran significativamente más elevados al comparar los grupos tratado y de control el día 8. El análisis estadístico de estas diferencias carecía de una respuesta de la dosis o la formulación y se interpretó que probablemente se debían a variación biológica y que no estaban relacionados con la formulación.

Coagulación. No se encontraron cambios relacionados con la dosis o la formulación en el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Se consideró que las diferencias en el TP eran accidentales, ya que se observaron en los grupos de control de ambas formulaciones de oritavancina. Los valores de TTPA eran más elevados de lo normal en algunos animales tratados y de control, posiblemente debido a la utilización de heparina durante la recolección de sangre y como parte del mantenimiento de las cánulas.

Histopatología. No se observaron cambios microscópicos relacionados con el tratamiento en ninguno de los animales con ninguna de las formulaciones de oritavancina a ninguna dosis. No se detectaron cambios relacionados con el tratamiento en ningún animal. Entre algunos de los hallazgos microscópicos más habituales, que ocurrieron en todos los grupos tanto de machos como hembras, se incluyen: congestión cardíaca; congestión, y ocasionalmente edema, pulmonar, y congestión hepática, en machos. Estos cambios eran terminales y consistentes con la eutanasia (aunque el patrón de congestión en el pulmón y el hígado resulta poco habitual). Las observaciones de microscopía restantes fueron hallazgos habituales en la rata (es decir, hematopoyesis extramedular en el bazo) o cambios esporádicos que no son infrecuentes en esta especie.

Las farmacocinéticas de la oritavancina formuladas en D5W o HPβCD se compararon después de una infusión intravenosa de una hora de 50 o 100 mg/kg en ratas Sprague-Dawley macho. Los datos indicaron que la formulación no presentaba un impacto sobre la farmacocinética de la oritavancina. Las ratas que recibieron una infusión de 50 mg/kg de Orbactiv en D5W o HPβCD presentaron concentraciones máximas (C_{max}) de 160 y 138 mg/l, respectivamente. Las ratas que recibieron una infusión de 100 mg/kg de Orbactiv en D5W o HPβCD presentaron C_{max} de 244 y 280 mg/l, respectivamente. Las AUC de sangre completa a 100 mg/kg fueron de 1992,15 y 1964,47 mg*h/l y la AUC de plasma estimadas a 100 mg/kg fueron de 3172,21 y 3128,14 mg*h/l para Orbactiv en D5W y HPβCD, respectivamente. Las concentraciones de la oritavancina en ambas formulaciones se incrementaron proporcionalmente a la dosis.

En el estudio de toxicidad, no se obtuvieron observaciones clínicas, o cambios hemáticos o de química clínica debidos a la oritavancina formulada en D5W o HPβCD durante 8 días tras una única infusión intravenosa de 1 hora de 50 o 100 mg/kg. No se observaron cambios macroscópicos o microscópicos relacionados con el tratamiento en los tejidos recogidos bajo cualquier dosis con cualquiera de las formulaciones. Basándose en la falta de ningún hallazgo

significativo con cualquiera de las formulaciones de oritavancina, se encontró que la NOAEL para la oritavancina administrada en D5W o en una solución de HPβCD era ≥ 100 mg/kg tras una única infusión de 1 hora.

En el estudio toxicológico en ratas, la dosis de HPβCD era de 400 mg/kg tanto en el grupo de control como en el grupo de dosis elevada de oritavancina y no estaba asociado a ningún hallazgo adverso en ninguno de los grupos. La dosis de 400 mg/kg de HPβCD en la rata (utilizando conversiones de superficie corporal descritas en el documento de la FDA titulado "Guidance for Industry – Safe starting dose in man", 2005) era equivalente a una dosis de ~4000 mg de HPβCD en el ser humano. Aunque el estudio de ratas utilizó una proporción 4:1 de HPβCD a oritavancina, solo se requirió una proporción 2:1 para la formulación destinada al uso en seres humanos; de esta manera, la dosis humana de HPβCD era solo de 2400 mg en el estudio de dosis única de oritavancina. Esta dosis de HPβCD es inferior a la utilizada actualmente en otros productos antiinfecciosos aprobados por la FDA que se administran (al contrario que la oritavancina) en múltiples dosis a lo largo de varios días; ver la tabla, posteriormente, para comparaciones entre las cantidades de HPβCD utilizadas con otros fármacos.

La AUC plasmática de oritavancina formulada en HPβCD en la rata tras una dosis de 100 mg/kg fue de 3128,14 mg*h/l. Este nivel de exposición es aproximadamente equivalente a una dosis de 1200 mg en el ser humano (~2800 mg*h/l).

Ejemplo comparativo 4: parámetros farmacocinéticos para una formulación de oritavancina que no incluye una ciclodextrina.

Se evaluó la oritavancina (como ORBACTIV®) en ensayos clínicos de ABSSSI controlados y con doble enmascaramiento, que incluían 976 pacientes adultos tratados con una única dosis intravenosa de 1200 mg de oritavancina en 1000 ml de D5W. La formulación se preparó mediante la adición de 40 ml de agua estéril para inyección (WFI) a cada uno de tres viales con 400 mg de ORBACTIV®, proporcionando una solución 10 mg/ml en cada vial. Se sometió a agitación suave cada vial para evitar la formación de espumas y garantizar que todos los polvos de ORBACTIV se habían reconstituido por completo en solución. Se inspeccionó visualmente cada vial para materia particulada después de la reconstitución y debían presentar el aspecto de una solución transparente incolora a ligeramente amarilla. Se agruparon las tres soluciones y se diluyeron a 1000 ml de volumen total con dextrosa al 5 % en agua estéril (D5W), proporcionando una solución 1,2 mg/ml de oritavancina. Se administró la formulación a cada sujeto por vía intravenosa durante 3 horas y se midió la FC (Tabla 20). La mediana de edad de los pacientes tratados con oritavancina era de 45,6 años, estando comprendida entre 18 y 89 años de edad con 8,8 % ≥ 65 años de edad. Los pacientes tratados con oritavancina eran predominantemente varones (65,4 %); 64,4 % eran caucásicos, 5,8 % eran afroamericanos y 28,1 %, asiáticos. Se evaluó la seguridad durante un máximo de 60 días después de la administración.

Tabla 20: parámetros farmacocinéticos medios para sujetos con ABSSSI que han recibido una única dosis de 1200 mg (n=297). V_{ss}: volumen de distribución en el estado de equilibrio; C_{max}: concentración en plasma máxima; AUC₀₋₂₄: superficie bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre el tiempo cero y las 24 horas. AUC_{0-∞}: superficie bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre el tiempo cero y el infinito; T_{1/2,α}: semivida para la fase alfa, T_{1/2,β}: semivida para la fase beta; T_{1/2,γ}: semivida para la fase gamma; %CV: porcentaje de coeficiente de variación.

Parámetro	Media	(%CV)
V _{ss} (l)	97,8	(56,4 %)
C _{max} (µg/ml)	138	(23,0 %)
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/ml)	1110	(33,9 %)
AUC ₀₋₇₂ (µg·h/ml)	1530	(36,9 %)
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	2800	(28,6 %)
T _{1/2,α} (h)	2,29	(49,8 %)
T _{1/2,β} (h)	13,4	(10,5 %)
T _{1/2,γ} (h)	245	(14,9 %)

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
 5 oritavancina, o una sal de la misma, e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPCD),
 en la que la HPCD y la oritavancina, o sal de la misma, están presentes en una proporción másica de entre
 aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1, en la que dicha composición se encuentra:
 - a) en forma sólida que tras la reconstitución proporciona una composición farmacéutica intravenosa, o
 - b) en solución, que opcionalmente se diluye, que proporciona una composición farmacéutica intravenosa.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la HPCD y la oritavancina, o una sal de la
 misma, se encuentran en una proporción 2:1 (p/p).
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición farmacéutica
 15 intravenosa se encuentra en un medio acuoso.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la oritavancina, o sal de la misma, se encuentra
 presente en el medio acuoso a una concentración de entre aproximadamente 1,2 mg/ml y aproximadamente
 60 mg/ml, u opcionalmente,
 20 en la que la oritavancina, o sal de la misma, se encuentra presente en el medio acuoso a una concentración
 de entre aproximadamente 2 mg/ml y aproximadamente 8 mg/ml.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el pH de la composición es de entre
 25 aproximadamente 4 y aproximadamente 8, u opcionalmente
 en la que el pH de la composición es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el medio acuoso se selecciona del grupo que
 consiste en agua, solución salina normal, dextrosa al 5 % en agua, solución de Ringer lactato o mezclas de
 las mismas.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la composición es una solución:
 - (a) libre de material no disuelto,
 - (b) libre de material no disuelto tras 24 horas de almacenamiento,
 - 35 (c) libre de material no disuelto tras 72 horas de almacenamiento, o
 - (d) libre de material no disuelto tras 1 mes de almacenamiento.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la HPCD se encuentra presente a una
 40 concentración de entre aproximadamente 0,2 % y aproximadamente 1 % p/v, y oritavancina, o sal de la
 misma, presente a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/v, o
 en la que la HPCD se encuentra presente a una concentración de entre aproximadamente 0,4 % y
 aproximadamente 2 % p/v, y oritavancina, o sal de la misma, que se encuentra presenta a una concentración
 de aproximadamente 1 % p/v.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la forma sólida son unos polvos liofilizados,
 y/o
 en la que la oritavancina se encuentra presente en forma de una base libre.
10. Composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma, e hidroxipropil-β-ciclodextrina
 50 (HPCD) para la utilización en un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende:
 administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica
 que comprende oritavancina, o una sal de la misma, HPCD y un medio acuoso,
 en la que la administración es intravenosa,
 en la que la HPCD y la oritavancina, o sal de la misma, se encuentran presentes en la composición en una
 55 proporción másica de entre aproximadamente 0,25:1 y aproximadamente 4:1.
11. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10, en la que la HPCD y la oritavancina,
 o una sal de la misma, se encuentran en una proporción 2:1 (p/p).
12. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10 u 11, en la que la administración se
 60 completa:
 - (a) en menos de 3 horas,
 - (b) en menos de 2 horas
 - 65 (c) en menos de 1,5 horas,
 - (d) en menos de 1 hora, o

(e) en aproximadamente 1 hora.

13. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10 u 11, en la que la composición está configurada para la administración en una dosis única.
14. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10 u 11, en la que la composición presenta un volumen de entre aproximadamente 100 ml y aproximadamente 500 ml, u opcionalmente en la que la composición presenta un volumen de aproximadamente 250 ml.
15. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10 u 11, en la que la composición presenta oritavancina, o sal de la misma, a una concentración de entre aproximadamente 1,2 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml, u opcionalmente en la que la composición presenta oritavancina, o sal de la misma, a una concentración de entre aproximadamente 2 mg/ml y aproximadamente 8 mg/ml.
16. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10 u 11, en la que la infección bacteriana está causada por un microorganismo gram-positivo seleccionado del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* de resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con heterorresistencia intermedia a vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.
17. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10 u 11, en la que la C_{max} de la oritavancina en el sujeto tras la administración es de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 mg/l, y/o en la que la AUC 0-inf de la oritavancina en el sujeto tras una única administración es de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 4000 mg*h/l, y/o en la que el sujeto experimenta una irritación reducida en el sitio de la inyección,

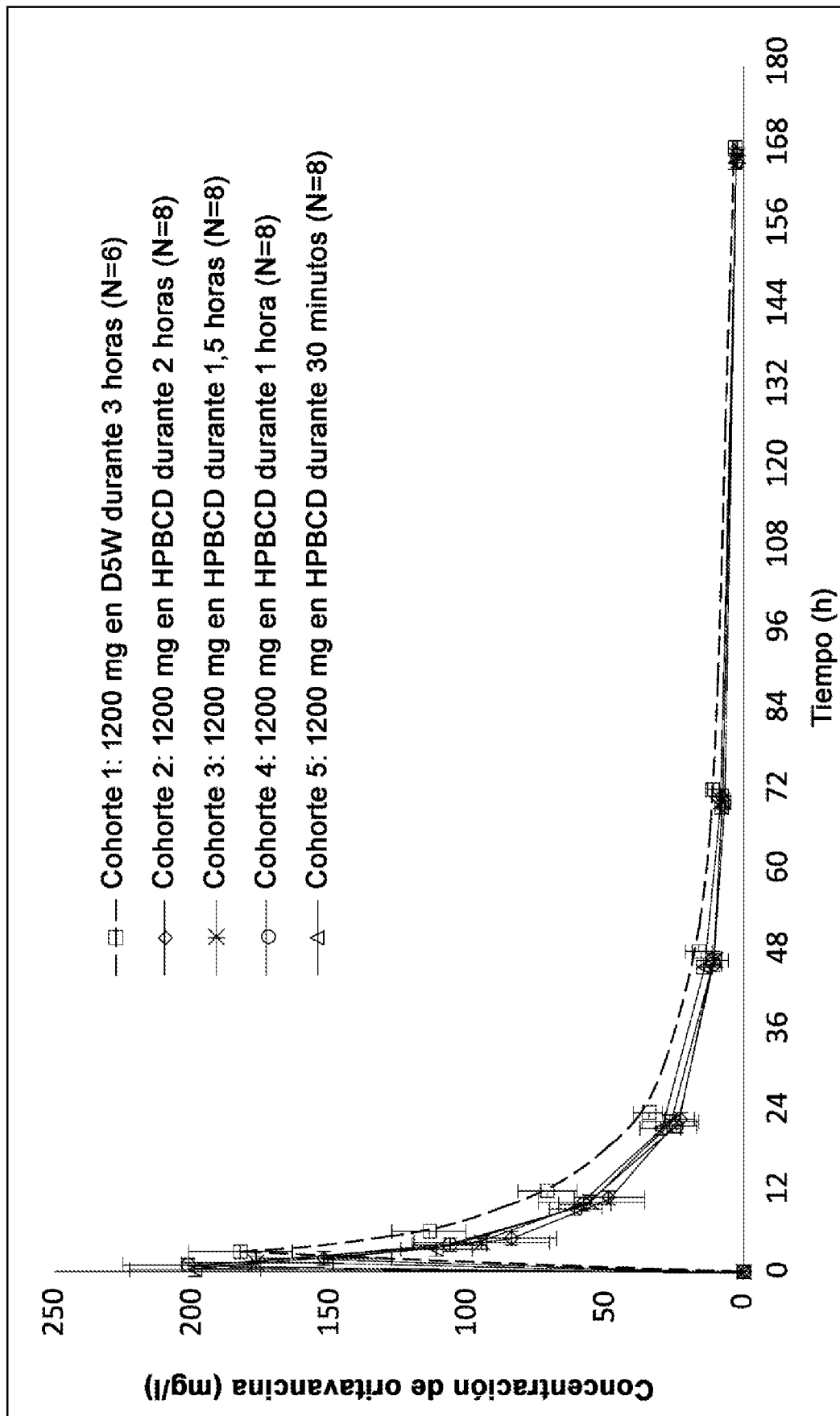


FIG. 1

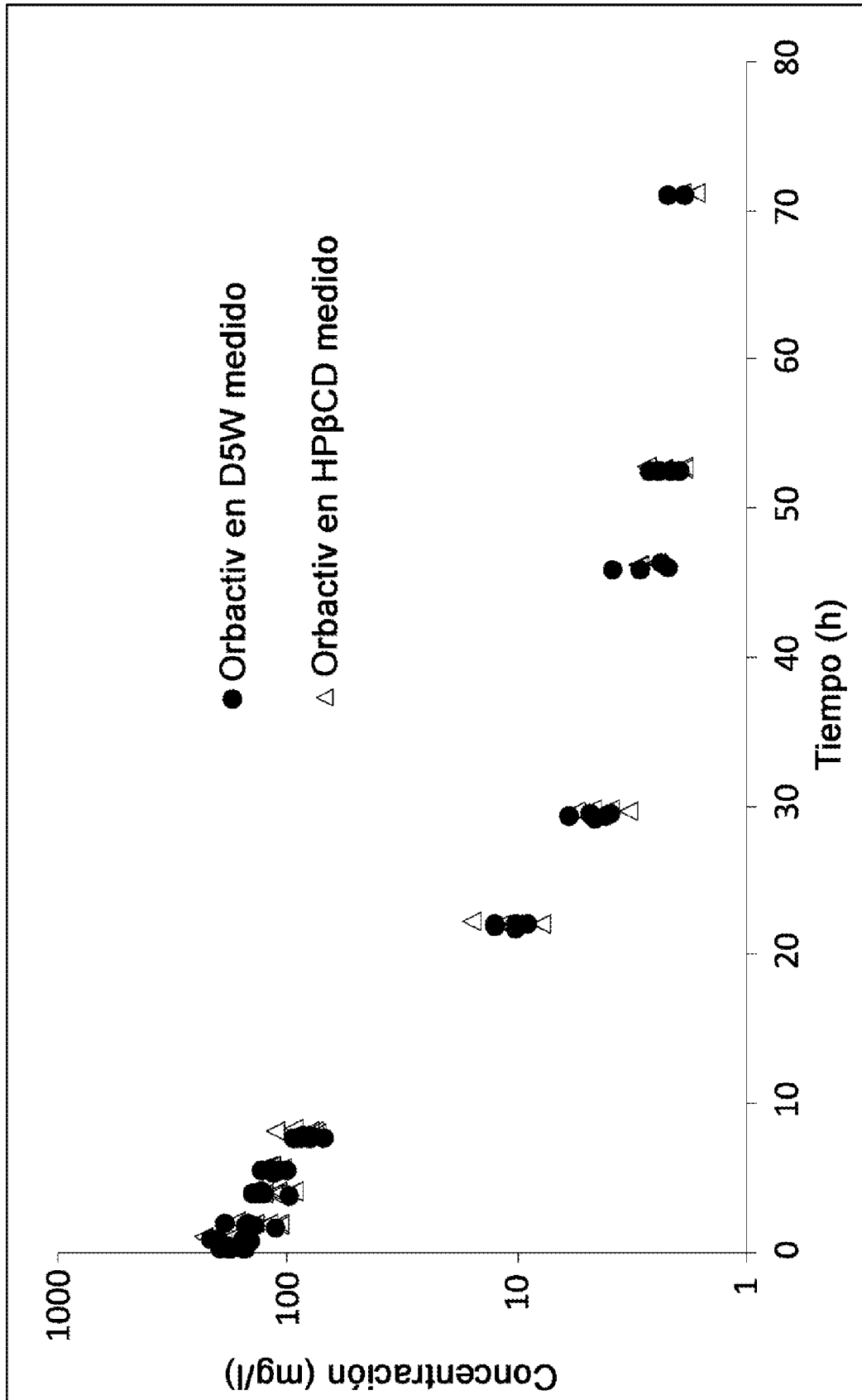


FIG.2