

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 843 723**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2016 PCT/EP2016/063609**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16202788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2016 E 16729258 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2020 EP 3310331**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas inyectables de lefamulina**

30 Prioridad:

17.06.2015 US 201562180871 P

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

20.07.2021

73 Titular/es:

NABRIVA THERAPEUTICS GMBH (100.0%)

Leberstraße 20

1110 Wien, AT

72 Inventor/es:

FERENCIC, MATHIAS;

HEILMAYER, WERNER;

HINSMANN, PETER y

WICHA, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

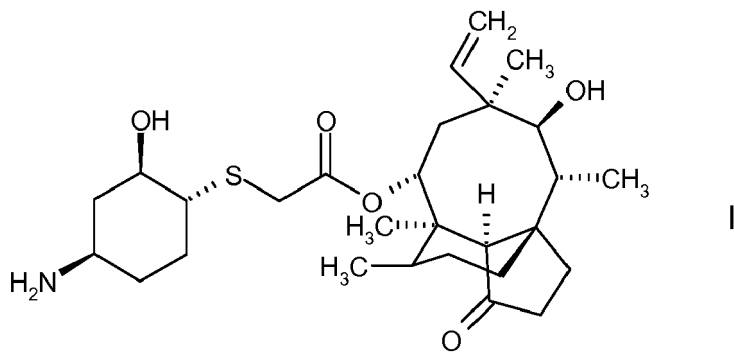
ES 2 843 723 T3

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

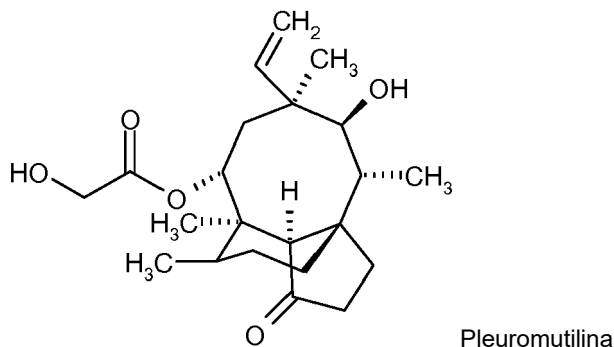
Formulaciones farmacéuticas inyectables de lefamulina

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I)



es decir, 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (denominada a continuación "BC-3781") así como sales del mismo.

La pleuromutilina, un compuesto de fórmula



es un antibiótico que se produce de manera natural, producido, por ejemplo, por los basidiomicetos *Pleurotus mutilus* y *P. passeckerianus*, véase, por ejemplo, The Merck Index, 12ª edición, elemento 7694.

Se han desarrollado varias pleuromutilinas adicionales que tienen la estructura de anillo principal de la pleuromutilina y que están sustituidas en el grupo hidroxilo primario, por ejemplo como agentes antimicrobianos. Debido a su pronunciada actividad antimicrobiana, se ha encontrado que un grupo de derivados de pleuromutilina, ciclohexilsulfanilacetilmutilinas sustituidas con amino-hidroxilo, tal como se da a conocer en el documento WO 2008/113089, son de interés particular. Tal como se describe en el documento WO2008/113089, las 14-O-[[[(4-amino-2-hidroxiciclohexil)-sulfanil]-acetil]-mutilinas son compuestos particularmente útiles debido a su actividad contra patógenos Gram-positivos y Gram-negativos, especialmente en el contexto de infecciones de las vías respiratorias y la piel y la estructura de la piel. En particular, se ha desarrollado 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxiciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (denominada a continuación "BC-3781" o "lefamulina") para su uso sistémico para tratar infecciones graves en seres humanos. BC-3781 se ha descrito, entre otros, por R. Novak, Are pleuromutilin antibiotics finally fit for human use?, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1241 (2011) 71-81 y W. T. Prince *et al*, Phase II Clinical Study of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, en Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy vol. 57, n.º 5 (2013), 2087-2094. Esta última publicación ilustra la primera prueba de concepto de un derivado de pleuromutilina para tratar infecciones graves en seres humanos mediante administración sistémica. La lefamulina puede administrarse por vía oral y por vía intravenosa. Cuando se administran compuestos por vía intravenosa, con frecuencia se observan intolerabilidades en el sitio de la inyección. Con frecuencia las irritaciones en el sitio de la infusión son más pronunciadas cuando se administra el compuesto como infusión intravenosa y pueden oscilar entre leves y moderadas e intensas en el entorno en seres humanos. Los efectos de intolerancia local incluyen dolor, eritema y flebitis. S.H. Yalcowsky *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 87, n.º 7, 1998, 787, han descrito problemas relacionados con la formulación asociados con la administración intravenosa de fármacos y notifican hemólisis, precipitación, flebitis y dolor como principales efectos adversos. Sin embargo, no se explica ninguna formulación o desarrollo de formulación para pleuromutilinas en general o lefamulina en particular en este documento de la técnica anterior.

G. Eichenbaum *et al*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 68, 2013, 394, han descrito métodos para evaluar y mejorar la tolerabilidad en el sitio de la inyección de formulaciones intravenosas antes de las primeras

pruebas en seres humanos para compuestos con baja solubilidad al pH de sangre fisiológico, por ejemplo pH 7,4. La investigación se centró en el compuesto de modelo JNJ-X que es zwitteriónico. Sin embargo, BC-3781 ni es un zwitterión ni tiene una baja solubilidad al pH de la sangre.

El documento WO 1999/30728 describe composiciones inyectables que contienen dalfopristina/quinupristina en una disolución acuosa en combinación con un aditivo destinado a evitar o reducir los efectos de intolerancia en el sitio de la inyección. Los aditivos abarcan disoluciones de tampón. Sin embargo, dicho documento se refiere a la aplicación combinatoria de dalfopristina/quinupristina que son dos compuestos distintos que son ambos muy diferentes en cuanto a la estructura y propiedades fisicoquímicas con respecto a los derivados de pleuromutilina, por ejemplo BC-3781. Además, BC-3781 se emplea como compuesto individual para tratar infecciones graves, entre otras cosas provocadas por patógenos altamente resistentes. Documentos de la técnica anterior adicionales describen el desarrollo de formulación y estudios para distintas moléculas que están relacionados con mejorar la tolerabilidad en el sitio de la infusión. Una breve selección no exhaustiva de tal técnica anterior se indica de la siguiente manera:

a) S. Gupta *et al*, Parenteral Formulation Development of Renin Inhibitor Abbott-72517, J. of Pharm. Sci. & Tech. 48(2):86-91 (1994)

b) P. Simamora *et al*, "Studies in Phlebitis VIII: Evaluations of pH Solubilized Intravenous Dexverapamil Formulations", PDA J. of Pharm. Sci. & Tech. 50(2):123-128 (1996)

c) L. Willems *et al*, Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2001,26, 159.

Todas las moléculas descritas en estos documentos de la técnica anterior adicionales son muy diferentes de los derivados de pleuromutilina en cuanto a la estructura y las propiedades fisicoquímicas en comparación con BC-3781. Por tanto, la tarea de desarrollar formulaciones con tolerancia local mejorada para lefamulina era muy diferente de los enfoques descritos en técnica anterior.

Esta tarea se resolvió mediante el objeto de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se indican realizaciones preferidas.

En particular, la presente invención se refiere a formulaciones inyectables de BC-3781, especialmente para administración intravenosa.

BC-3781 y su síntesis se dan a conocer, por ejemplo, en el documento WO 2008/113089.

Se ha encontrado que formulaciones inyectables que contienen BC-3781 que están tamponadas hasta un valor de pH farmacéuticamente aceptable de desde 2 hasta 6, en particular un valor de pH de desde 3 hasta 5,5, de manera preferida un valor de pH de aproximadamente 4 a 5, de manera particularmente preferida aproximadamente 5, evitan o al menos reducen los efectos de intolerancia, en particular en el sitio de la inyección.

Además, se ha encontrado que el tampón se selecciona del grupo que consiste en tampones citrato, tampones fosfato y mezclas de los mismos. Un tampón citrato preferido se prepara mezclando ácido cítrico con citrato de trisodio.

La cantidad de tampón, especialmente de un tampón citrato, dentro de la formulación está preferiblemente dentro de un intervalo de desde 5 mM hasta 25 mM, preferiblemente de 8 mM a 20 mM, de manera especialmente preferida de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 20 mM.

Lo más preferido es un tampón citrato de 10 mM a 20 mM, especialmente un tampón citrato 10 mM, usado preferiblemente en formulaciones clínicas en seres humanos.

Los constituyentes restantes de la formulación inyectable así como sus cantidades respectivas pueden seleccionarlos el experto en la técnica basándose en el conocimiento general disponible.

Por ejemplo, una formulación inyectable puede basarse en solución salina normal, que contiene NaCl al 0,9% (p/v) (también abreviada a continuación como "NSS") o una disolución de dextrosa en agua, tal como dextrosa al 5% (p/v) (anhidra) en agua (también abreviada a continuación como "D5W").

Una composición preferida se basa en NSS y contiene de tampón citrato 10 mM a tampón citrato 20 mM, de manera especialmente preferida tampón citrato 10 mM.

La cantidad de BC-3781 en la formulación puede oscilar entre 100 mg/250 ml y 300 mg/250 ml de disolución, de manera preferible aproximadamente 150 mg/250 ml de disolución, calculada como BC-3781 en forma de base libre.

Puede emplearse BC-3781 para la preparación de formulaciones inyectables según la presente invención en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente una sal cristalina.

Se dan a conocer formas de sal cristalina preferidas de BC-3781, por ejemplo, en el documento WO 2011/146954.

En un aspecto de la presente invención, las formulaciones inyectables emplean preferiblemente acetato y/o L-lactato como sales aceptables farmacéuticas de BC-3781, lo más preferiblemente sal de acetato.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona formulaciones intravenosas que mejoran la tolerabilidad local de BC-3781 tras la aplicación intravenosa, en particular tras la infusión intravenosa.

- 5 La solubilidad de acetato de BC-3781 en diversos medios es de la siguiente manera:

Medios	Solubilidad [mg/ml]
agua	≥ 100
solución salina al 0,9% (p/v)	
pH 1 (HCl 0,1 M)	
pH 6,8 (tampón fosfato 150 mM)	
pH 7,4 (tampón fosfato 300 mM)	

- 10 Las cuestiones de tolerabilidad local notificadas están con frecuencia relacionadas con una solubilidad insuficiente del compuesto a pH fisiológico lo cual, sin embargo, no es el caso para BC-3781. Otras cuestiones que provocan problemas de tolerancia local pueden estar relacionadas con cuestiones de estabilidad de compuestos a pH fisiológico (por ejemplo, pH de 6,8 a 7,4), lo cual, de nuevo, no es el caso para BC-3781 porque se observa una estabilidad excelente a estos intervalos de pH.

El valor de pKa medido de BC-3781 es de 9,41, lo cual significa que a pH fisiológico la mayor parte del compuesto está ionizado.

Por tanto, el efecto de tolerabilidad mejorada de BC-3781 cuando se administra en las formulaciones tamponadas y los conceptos de formulación descritos en esta solicitud es completamente sorprendente.

- 15 En principio, se prepara una disolución de tampón como combinación de ácidos débiles y sus sales (sales de sodio, etc.) o de álcalis débiles y sus sales.

El intervalo de pH preferido para formulaciones administradas a seres humanos es de desde 3 hasta 5,5, más preferiblemente de desde 4 hasta 5, de manera particularmente preferida aproximadamente 5. Intervalos de pH adicionalmente preferidos son de desde 4 hasta 6, preferiblemente de 5 a 6.

- 20 Los siguientes ácidos (o sus bases conjugadas) son ejemplos de ácidos que pueden formar parte de la composición del sistema: ácido cítrico y ácido fosfórico. Estos ácidos pueden combinarse con su base conjugada, con la base conjugada de otro ácido débil o con hidróxido de sodio.

Entre estos ejemplos, aquellos que son lo más particularmente ventajosos son ácido cítrico, ácido fosfórico y combinaciones de ambos y/o las bases conjugadas de los mismos.

- 25 Las mezclas resultantes dan como resultado una disolución tamponada.

La formulación tamponada según la presente invención puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en solución salina normal, disolución de dextrosa al 5% y mezclas de las mismas, lo más preferido solución salina normal.

- 30 Otros vehículos aceptables farmacéuticos son, entre otras cosas, disoluciones acuosas de glucosa al 10% o al 40%, xilitol al 20%, solución de Ringer lactato (también denominada a continuación "LRS") y mezclas de las mismas.

Las formulaciones finales de BC-3781 (vehículo farmacéuticamente aceptable, tampones y sal de BC-3781 opcionalmente con adyuvantes) tendrán una osmolalidad farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de desde 250 hasta 400 mosm/kg.

- 35 Según la presente invención, las disoluciones de tampón pueden prepararse según métodos conocidos habitualmente usados, en particular añadiendo hidróxido de sodio a una cantidad predeterminada de ácido para alcanzar el pH deseado, que oscila entre 2 y 6, seguido por la adición de agua al volumen deseado.

- 40 En un aspecto de la presente invención, la disolución tamponada de BC-3781 puede establecerse reconstituyendo una disolución de concentrado de tampón de 100 mM a 1000 mM, preferiblemente de 200 mM a 800 mM, lo más preferido de 250 mM a 540 mM, en un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable y añadiendo BC-3781 preferiblemente como sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sal de acetato (abreviado a continuación como .Ac) o sal de L-lactato (abreviado como .La) o añadiendo una disolución de BC-3781 de 1 mg/ml a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 mg/l a 50 mg/ml, lo más preferiblemente de 10 mg/ml a 15 mg/ml como sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sal de acetato o L-lactato, dando como resultado la concentración deseada final de BC-3781.

- 45 En otro aspecto de la presente invención, todos los componentes de la formulación, por ejemplo, componentes de tampón y BC-3781, preferiblemente como sal farmacéuticamente aceptable, pueden añadirse directamente a un

vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la presente invención, los sistemas de tampón incluyen tampón citrato y tampón fosfato o mezclas de los mismos, lo más preferiblemente tampón citrato a un intervalo de pH de entre 3 y 6, preferiblemente pH de 4 a 6, lo más preferiblemente pH 5.

- 5 Los sistemas de tampón pueden prepararse disolviendo ácido cítrico o ácido fosfórico en agua o preferiblemente en un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable y ajustando el pH con una base, preferiblemente base alcalina, por ejemplo, KOH y NaOH, lo más preferiblemente NaOH.

- 10 Alternativamente, puede prepararse un sistema de tampón disolviendo ácido cítrico o ácido fosfórico, con la base conjugada apropiada, por ejemplo, citrato de trisodio o dihidrogenofosfato de sodio, en agua o preferiblemente en un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente puede ajustarse (de manera fina) el pH hasta un pH deseado final con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

- 15 Opcionalmente, además de los agentes de tonicidad que se eligen preferiblemente en particular de glucosa, cloruro de sodio, glicerol, sorbitol, manitol, fructosa o dextranos 40 y 70, en las formulaciones tamponadas las composiciones farmacéuticas pueden contener un adyuvante farmacéuticamente aceptable, este adyuvante se elige de codisolventes, estabilizantes, agentes crioprotectores, desecantes, cargas. Sin implicar ninguna limitación, los codisolventes y los agentes solubilizantes se eligen preferiblemente de polietilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicoles 300 y 400), propilenglicol, etanol y tensioactivos tales como, por ejemplo, polisorbato 80 o derivados polioxietilenados (compuestos de Cremophor); las cargas y los agentes crioprotectores se eligen preferiblemente de azúcares simples, por ejemplo, glucosa, manitol, fructosa o sorbitol, disacáridos, por ejemplo, sacarosa, lactosa, trehalosa o maltosa; o polímeros solubles en agua, por ejemplo, dextranos, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina; y los estabilizantes se eligen preferiblemente de antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, acetilcisteína, sales de ácido sulfuroso, monotioglicerol). Los excipientes usados en formulaciones parenterales se describen por Y. Mehmood *et al*, Open Science Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2015, 3(3), 19-27 y R. G. Strickley, Pharmaceutical Research, vol. 21, n.º 2, 201 - 230.

- 25 La dosis para seres humanos de BC-3781 en formulaciones tamponadas será de entre 10 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 15 mg y 500 mg, lo más preferiblemente entre 25 mg y 300 mg, por ejemplo 150 mg. Opcionalmente la formulación puede administrarse varias veces al día, por ejemplo, BID, TID, dependiendo del requisito de tratamiento. El volumen de administración puede variar desde 10 ml hasta 1000 ml, preferiblemente de 20 ml a 500 ml, lo más preferiblemente entre 20 ml y 300 ml, por ejemplo, 250 ó 300 ml en adultos.

- 30 En una realización preferida de la formulación según la presente invención, el tampón es tampón citrato de 10 mM a 20 mM, el valor de pH de la formulación es de desde 3 hasta 5,5, preferiblemente pH 5, la concentración de BC-3781 es de entre 0,2 y 3 mg/ml (calculada como forma de base libre) y la formulación comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 En una realización adicional preferida, el tampón es tampón citrato 10 mM, el valor de pH de la formulación es de desde 3 hasta 5,5, preferiblemente pH 5, la concentración de BC-3781 es de entre 0,3 y 1,2 mg/ml (calculada como forma de base libre) y la formulación comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional preferida, el tampón es tampón citrato 10 mM, el valor de pH de la formulación es de desde 3 hasta 5,5, preferiblemente pH 5, la concentración de BC-3781 es de entre 0,3 y 0,6 mg/ml (calculada como forma de base libre) y la formulación comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 Se entiende que los kits de presentación para la formulación de BC-3781 opcionalmente con adyuvantes también se encuentran dentro del contexto de la presente invención. Pueden ser adecuados kits de presentación de cualquier forma.

- 45 Por ejemplo, el tampón puede presentarse en un vial de vidrio opcionalmente como disolución de concentrado de tampón para su dilución adicional, preferiblemente en un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable. El concentrado de tampón puede diluirse en bolsas de infusión comercialmente disponibles o botellas llenas de un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable hasta la molaridad deseada. BC-3781 se añade como disolución de concentrado hasta la dosis o concentración deseada. Alternativamente, el concentrado de tampón puede usarse para llenar bolsas de infusión vacías (por ejemplo, bolsas de EVA), diluirse con un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable hasta la molaridad deseada y finalmente se añade BC-3781 como disolución o compuesto sólido a la concentración deseada.

Además, el tampón puede presentarse en una bolsa de infusión o botella de infusión a la molaridad seleccionada, preferiblemente en un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable, para la reconstitución de BC-3781 puede añadirse BC-3781, por ejemplo, como disolución en las bolsas/botellas de infusión tamponadas.

- 55 Alternativamente, BC-3781 puede presentarse como disolución de liofilizado o concentrado en un vial de vidrio para su dilución adicional en el vehículo de tampón, preferiblemente basados ambos en un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable.

Además, los kits de presentación pueden abarcar bolsas y botellas de infusión listas para usar que contienen el tampón, un vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable, opcionalmente un adyuvante y BC-3781.

Pueden prepararse formulaciones estériles de la presente invención, por ejemplo adecuadas, entre otras cosas, para administración a seres humanos, mediante métodos conocidos habitualmente usados, por ejemplo esterilización por filtración, esterilización por filtración y llenado aséptico, esterilización por calor o radiación gamma. El método seleccionado dependerá de la estabilidad del compuesto o la disolución que va a esterilizarse, por ejemplo métodos preferidos para esterilizar las disoluciones de tampón en vehículo intravenoso farmacéuticamente aceptable sin BC-3781 son esterilización por filtración seguido por esterilización por calor. Las disoluciones que contienen BC-3781 se esterilizan preferiblemente por filtración seguido por llenado aséptico en el recipiente apropiado, por ejemplo vial de vidrio, botella de vidrio, bolsa de infusión.

En todas las realizaciones anteriormente mencionadas, el vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente NSS, LRS y/o D5W, lo más preferido NSS.

Además, en todas las realizaciones anteriormente mencionadas, BC-3781 se emplea preferiblemente como sal farmacéuticamente aceptable, en particular como acetato y/o L-lactato, de manera particularmente preferida como acetato.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una formulación según la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios.

En una realización preferida, la formulación se administra mediante aplicación intravenosa.

Además, la presente invención se refiere a una forma de presentación farmacéutica que comprende la formulación inyectable según la presente invención.

Además, en el presente documento se da a conocer un método de tratamiento de enfermedades mediadas por microbios en el que se administra una formulación según la presente invención a un sujeto que lo necesita.

En el método, la formulación se administra preferiblemente mediante aplicación intravenosa.

La aplicación intravenosa incluye administración en bolo, bolo lento e infusión incluyendo infusión continua.

Se usan las siguientes abreviaturas:

API principio farmacéutico activo

BID *bis in die* (dos veces al día)

EP Farmacopea europea

g gramo

JP Farmacopea japonesa

kg kilogramo

l litros

M molar

mM milimolar

min minutos

ml mililitros

NF Formulario nacional

q.s. *quantum satis* (cantidad suficiente)

TID *ter in die* (tres veces al día)

USP Farmacopea de los Estados Unidos

p/v peso/volumen

Ejemplos:

Los excipientes usados para preparar formulaciones clínicas (para seres humanos) o componentes de las mismas

son de calidad de farmacopea, por ejemplo, USP y/o EP y/o NF y/o JP.

Ejemplo 1: preparación de formulaciones de 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (BC-3781) usadas para investigar la tolerabilidad en un modelo de vena de la cola dorsal de rata

a) Preparación/adquisición de vehículo farmacéutico

- 5 La preparación del vehículo farmacéutico NSS se establece disolviendo NaCl al 0,9% (p/v). D5W se adquiere de Fresenius Kabi.

b) Preparación de disoluciones de tampón

Tampón citrato 20 mM, pH 5,0 (NaCl al 0,9% (p/v)):	1,05 g de ácido cítrico en 250 ml de NaCl al 0,9% (p/v) ajustado con NaOH a pH 5,0
Tampón citrato 20 mM, pH 6,0 (NaCl al 0,9% (p/v)):	1,05 g de ácido cítrico en 250 ml de NaCl al 0,9% (p/v) ajustado con NaOH a pH 6,0
Tampón citrato 20 mM, pH 7,0 (NaCl al 0,9% (p/v)):	1,05 g de ácido cítrico en 250 ml de NaCl al 0,9% (p/v) ajustado con NaOH a pH 7,0
Tampón citrato 10 mM, pH 5,0 (NaCl al 0,9% (p/v)):	1 ml de tampón de ácido cítrico 20 mM (NaCl al 0,9% (p/v)) + 1 ml de NaCl al 0,9% (p/v)
Tampón citrato 20 mM, pH 5,0 (dextrosa al 5% (p/v)):	1,05 g de ácido cítrico en 250 ml de dextrosa al 5% (p/v) ajustado con NaOH a pH 5,0
Tampón citrato 20 mM, pH 7,0 (dextrosa al 5% (p/v)):	1,05 g de ácido cítrico en 250 ml de dextrosa al 5% (p/v) ajustado con NaOH a pH 7,0
Tampón citrato 20 mM, pH 4,5 (NaCl al 0,9% (p/v)):	1,05 g de ácido cítrico en 250 ml de NaCl al 0,9% (p/v) ajustado con NaOH a pH 4,5
Ácido cítrico monohidratado 100 mM	2,10 g de ácido cítrico disuelto en 100 ml de H ₂ O
Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O 200 mM	3,56 g de Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O disuelto en 100 ml de H ₂ O
Tampón citrato/fosfato 100 mM, pH 5,0	49 ml de ácido cítrico monohidratado 100 mM + 51 ml de Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O 200 mM
Tampón citrato/fosfato 20 mM, pH 5,0, NaCl al 0,7% (p/v)	5 ml de tampón citrato/fosfato 100 mM, pH 5,0, diluido con NaCl al 0,9% (p/v) hasta 25 ml.

c) Preparación final de formulaciones

- 10 Se disuelve el compuesto de prueba 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (BC-3781), presente como sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, acetato o L-lactato, en las disoluciones de tampón, NSS o D5W, hasta lograr una concentración de 6 mg/ml (calculada como forma de base libre).

Por ejemplo, se pesan las siguientes cantidades:

Cantidad de base libre de BC-3781 [mg]	Volumen de tampón [ml]
300	50,0
150	25,0

- 15 Ejemplo 2: preparación de formulación usada en estudios clínicos en fase 1 para investigar diferencias de tolerancia local, preparación de formulaciones en solución salina normal con tampón citrato 10 mM de BC-3781, formulaciones en solución salina normal de BC-3781 y vehículos farmacológicos respectivos (también denominadas a continuación "formulaciones de placebo" o "placebo")

a) Disolución de concentrado de BC-3781 en solución salina normal

- 20 Se logró la preparación de disolución de BC-3781 disolviendo acetato de BC-3781 en agua para inyección y disolviendo adicionalmente NaCl. Tras la esterilización por filtración se llenó posteriormente la disolución en viales en condiciones asépticas.

Composición cuantitativa de viales de solución salina de BC-3781

Componente	Cantidad
BC-3781.Ac	150 mg de base libre
Cloruro de sodio	0,135 g
Agua para inyección	hasta 15 ml

Otras sales cristalinas preferidas de BC-3781 se dan a conocer en el documento WO 2011/146954.

b) Disoluciones de concentrado de tampón citrato

La disolución de tampón citrato se prepara por separado. Se disuelven ácido cítrico y citrato de trisodio en agua para

inyección y posteriormente se introducen en viales.

Fórmula de lote de disolución de concentrado de tampón citrato 250 mM

Componente	Cantidad por lote
Ácido cítrico monohidratado	16,8 g
Citrato de trisodio dihidratado	50,0 g
Agua para inyección	Hasta 1000 ml

Se introduce la disolución de concentrado de tampón citrato en viales de 10 ml en condiciones estériles (por ejemplo, esterilización por filtración, autoclave).

5 Composición cualitativa y cuantitativa de viales de tampón citrato 250 mM

Componente	Contenido
Ácido cítrico monohidratado	0,168 g
Citrato de trisodio dihidratado	0,500 g
Agua para inyección	Hasta 10 ml

Alternativamente, se prepara el tampón citrato a una molaridad diferente.

Fórmula de lote de disolución de concentrado de tampón citrato 540 mM

Componente	Cantidad por lote de concentrado 540 mM
Ácido cítrico monohidratado	183,0 g
Citrato de trisodio dihidratado	538,0 g
Agua para inyección	Hasta 5000 ml

Se introduce la disolución de concentrado de tampón citrato en viales de 5 ml en condiciones estériles (por ejemplo, esterilización por filtración, autoclave).

10 Composiciones cuantitativas de viales de tampón citrato

Componente	Contenido de concentrado 540 mM
Ácido cítrico monohidratado	0,183 g
Citrato de trisodio dihidratado	0,538 g
Agua para inyección	hasta 5 ml

c) Formulaciones clínicas

Dependiendo del volumen y la concentración requeridos de la disolución de infusión de BC-3781, se llenan bolsas estériles con las cantidades requeridas de i) disolución de concentrado de BC-3781 en solución salina normal (preparación descrita en el ejemplo 2a)), ii) disolución de concentrado de tampón citrato (preparación descrita en el ejemplo 2b) y iii) NSS comercialmente disponible.

15

Las cantidades de componentes infundidos usadas en las formulaciones clínicas de preparación usando concentrado de tampón citrato 250 mM para preparar las formulaciones en tampón citrato de BC-3781 se muestran en la siguiente tabla. Además, la tabla también indica la preparación de la formulación de referencia de BC-3781 en NSS y formulaciones de NSS-placebo.

Concentración / volumen de BC-3781 final	Vehículo de formulación	Volumen global [ml]	Solución salina al 0,9% (p/v) comercial [ml]	Concentrado de tampón citrato 250 mM [ml]	Concentrado de BC-3781 [ml]
400 mg / 200 ml	Solución salina al 0,9% (p/v)	250	200	-	50
	Solución salina al 0,9% (p/v) tamponada con citrato [#]	250	190	10	50
0 mg / ml (250 ml de placebo)	Solución salina al 0,9% (p/v)	250	250	-	-
150 mg / 400 ml	Solución salina al 0,9% (p/v) tamponada con citrato [#]	500	461,25	20	18,75
200 mg / 400 ml	Solución salina al 0,9% (p/v) tamponada con citrato [#]	500	455	20	25
0 mg / ml (500)	Solución salina al	500	500	-	-

ml de placebo)	0,9% (p/v)				
----------------	------------	--	--	--	--

El pH de los infundidos resultantes es de aproximadamente 5.

Las cantidades de componentes infundidos usadas en la preparación de formulaciones clínicas usando concentrado de tampón citrato 540 mM para preparar la formulación en tampón citrato de BC-3781 se muestran en la siguiente tabla. Además, la tabla también indica la preparación de la formulación de referencia de BC-3781 en solución salina normal y la formulación de placebo en solución salina normal.

5

Concentración / volumen de BC-3781 final	Vehículo de formulación	Volumen global [ml]	Solución salina normal comercial* [ml]	Concentrado de tampón citrato 540 mM [ml]	Concentrado de BC-3781 10 mg/ml [ml]
150 mg / 270 ml	Solución salina al 0,9% (p/v)	270	255	-	15
150 mg / 270 ml	Solución salina al 0,9% (p/v) tamponada con citrato [#]	270	250	5	15
0 mg / ml (placebo)	Solución salina al 0,9% (p/v)	270	270	-	-

* disolución de NaCl estéril comercialmente disponible, por ejemplo Ecobags; # El pH del infundido resultante es de aproximadamente 5.

Se introducen los componentes infundidos de las formulaciones clínicas en bolsas de infusión vacías estériles comercialmente disponibles, por ejemplo bolsas de EVA de 300 ml o 500 ml.

10 Alternativamente, también puede reconstituirse la formulación añadiendo las cantidades requeridas de disolución de concentrado de BC-3781 presentada en el ejemplo 2a) y la disolución de concentrado de tampón presentada en el ejemplo 2b) en bolsas de infusión de solución salina normal previamente llenadas de manera comercial. Opcionalmente, el volumen de disolución de concentrado de BC-3781 y de concentrado de tampón citrato añadida se extrae de las bolsas de infusión de solución salina normal comerciales antes de la adición.

15 Se han usado las formulaciones clínicas descritas en las tablas anteriores para evaluar las diferencias de tolerancia local de formulación de solución salina normal de BC-3781 con tampón citrato con solución salina normal de BC-3781. Las formulaciones en solución salina normal tamponada con citrato han mostrado una tolerancia local superior en comparación con formulaciones en solución salina normal.

Específicamente se han investigado las siguientes dos formulaciones de BC-3781 diferentes

- 20
- 150 mg de formulación en solución salina normal de BC-3781 en 270 ml infundidos a lo largo de 1 h
 - 150 mg de formulación en solución salina normal con tampón citrato de BC-3781 en 270 ml infundidos a lo largo de 1 h

en un estudio clínico en fase 1, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo.

Ejemplo 3:

25 También puede prepararse la formulación disolviendo directamente sal de BC-3781, NaCl, ácido cítrico, citrato de trisodio en agua. Posteriormente puede introducirse esta formulación en recipientes apropiados, por ejemplo, bolsas de infusión, botellas de infusión en condiciones asépticas. El pH de la formulación es de aproximadamente 5 y puede ajustarse o bien con HCl o bien con NaOH para que sea exactamente de 5,0 si se requiere.

Fórmula de lote de bolsa de infusión lista para usar (RTU)

Componente	Concentración (g/l)	Por dosis (g/250 ml)
BC-3781.Ac.	0,60*	0,175
Cloruro de sodio	9,000	2,2500
Ácido cítrico anhidro	0,615	0,1537
Citrato de trisodio dihidratado	2,000	0,5000
Agua para inyección	c.s. para volumen	c.s. para 250 ml

30 * La cantidad de sal de acetato de BC-3781 es superior y dependerá de la potencia (contenido en base libre) de API. Sin embargo, la concentración de formulación es de base libre de BC-3781 0,60 g/l.

Ejemplo 4:

También puede prepararse la formulación mediante preparación por separado de la disolución de concentrado de

BC-3781 introducida en viales y bolsas de solución salina normal con tampón citrato libres de fármaco.

Se prepara disolución de concentrado de BC-3781 tal como se describe en el ejemplo 2, etapa a).

- 5 Se prepara la disolución de tampón por separado, se filtra a través de cartuchos de 0,45 µm para la retención de bacterias y partículas y se introduce en recipientes apropiados, por ejemplo, bolsas de infusión o botellas de infusión. El pH es de aproximadamente 5.

Fórmula de lote para bolsas de solución salina tamponada con citrato

Componente	Función	Cantidad / lote	Cantidad / bolsa
Ácido cítrico anhidro	Ácido de tampón	2829 g	166 mg
Citrato de trisodio dihidratado	Sal de tampón	9200 g	0,54 g
Cloruro de sodio	Modificador de la tonicidad	41,4 kg	2,43 g
Agua para inyección	Disolvente	Hasta 4600 l	Hasta 270 ml

Se esterilizan por calor los recipientes de tampón resultantes.

- 10 Finalmente, se diluye (reconstituye) el contenido del vial de concentrado de BC-3781 en la bolsa de infusión de tampón citrato proporcionando la formulación final. La formulación de BC-3781 resultante corresponde a 150 mg de BC-3781 en solución salina normal con tampón citrato 10 mM con un pH de aproximadamente 5.

Ejemplo 5:

Preparación de vial de concentrado de tampón citrato que contiene acetato de BC-3781 para reconstitución en bolsas de solución salina normal comerciales disponibles.

a) Preparación de disolución de tampón citrato 150 mM

- 15 Se realizó la preparación de los concentrados de tampón 150 mM disolviendo cantidades apropiadas de ácido cítrico monohidratado con citrato de trisodio dihidratado en agua. El pH resultante es de aproximadamente 5.

	Tampón citrato 150 mM
Ácido cítrico monohidratado	48 mM (10084,8 mg/l)
Citrato de trisodio dihidratado	102 mM (29998,2 mg/l)

b) Preparación de disolución de concentrado de acetato de BC-3781 en tampón citrato 150 mM

Se disuelven 150 mg de equivalente de base libre de acetato de BC-3781 en 20 ml de tampón citrato 150 mM dando como resultado una concentración de 7,5 mg/ml. La disolución puede introducirse, por ejemplo, en viales de vidrio.

- 20 La reconstitución de 20 ml de la disolución anterior, por ejemplo, en botella o bolsa de infusión de solución salina comercial de 250 ml, dará como resultado 150 mg de base libre de BC-3781 en tampón citrato aproximadamente 10 mM con un pH de aproximadamente 5.

- 25 Se han investigado formulaciones tamponadas de la presente invención *in vivo* en un modelo de cola de rata así como en un estudio clínico con seres humanos. En los siguientes párrafos se presentan los detalles de condiciones de prueba y los resultados sorprendentes.

Descripción del modelo de cola de rata para evaluar las tolerabilidades locales:

- 30 Se desarrolló un modelo de tolerabilidad en el sitio de la infusión para la infusión de BC-3781 en la vena de la cola dorsal de rata para investigar posibles formulaciones clínicas intravenosas de BC-3781. Para ello, se colocaron en ratas Sprague Dawley (SD) hembra catéteres venosos permanentes (BD®, G21) y se administraron por infusión las diferentes formulaciones de BC-3781 a una concentración de 6 mg/ml con una tasa de infusión fija de 1 ml/min hasta una dosis final de 75 mg/kg. Se comprobaron el plasma y la orina para determinar signos de hemólisis entre 5 y 30 min. Se comprobó la tolerancia local en el sitio de la infección (vena de la cola) 24 h tras la aplicación. Se recopiló el sistema de puntuación desarrollado junto con la información sobre hemólisis en plasma y/u orina y se usó para el análisis.

- 35 Se clasificaron las formulaciones de infusión sometidas a prueba según sus puntuaciones. La disolución de infusión tamponada de BC- 3781 mostró una tolerabilidad local mejorada, y para formulaciones tamponadas por debajo de pH 7 no se observó ninguna hemólisis, comparándose ambos efectos con la formulación de referencia en solución salina (NSS) y D5W.

Realización de la prueba y resultados:

a) Modelo de tolerabilidad local

Para determinar la tolerabilidad local de formulaciones intravenosas se desarrolló un modelo de infusión en la vena de la cola de rata para someter a prueba formulaciones para BC-3781 preparadas según el ejemplo 1. Para ello, se empleó un sistema de puntuación para describir los signos clínicos en el sitio de la inyección.

- 5 Se definió una comprobación óptica de la vena de la cola dorsal 24 h después de la infusión como punto de tiempo para la lectura. Se aplicaron las siguientes puntuaciones:

no se observó ninguna anomalía de la vena de la cola de rata después de 24 h se clasificó como 0 puntos

puntos rojos ligeros (equimosis) 1 punto

puntos moderados 2 puntos,

- 10 y puntos azules-rojo oscuro más intensos se contaron como 3 puntos.

En caso de muerte se calcularon 3 puntos.

Como formulación de referencia, se usó BC-3781 disuelto en NSS o D5W (sin tampón) preparado según el ejemplo 1. Con el fin de distinguir entre las formulaciones, una infusión de formulación de NSS y D5W en condiciones tal como se describió anteriormente provocó hemólisis detectable e irritación local moderada del sitio de la infusión. Todas las formulaciones se administraron como muestras enmascaradas para el sitio de prueba con animales. El desenmascaramiento de formulaciones se realizó al final del estudio.

- 15

b) Extracción de sangre

Se extrajo sangre a partir de la vena sublingual 15 min después del final de la infusión, se centrifugó a 2 g a 4°C durante 5 minutos. Se recogió plasma y se comprobó visualmente para detectar signos de hemólisis y posteriormente se almacenó a -20°C. Para evaluar el impacto sobre la farmacocinética (PK) de diversas formulaciones, se determinaron las concentraciones en plasma de BC-3781 y se compararon.

- 20

c) Orina

Después del final de la infusión se eliminó la anestesia y se mantuvieron los animales en jaulas individuales con láminas de tejido blancas durante la recuperación de la anestesia. Se registraron gotas de orina eritroide ligera en el tejido como signo de hemólisis.

- 25

d) Análisis de datos

Se sumaron las puntuaciones del modelo de tolerancia local para cada formulación y después se dividieron entre el número correspondiente de animales (n = 3-12). Además, se tuvieron en cuenta signos de hemólisis en plasma y orina para la clasificación de las formulaciones.

- 30 Resultados en el modelo de la cola de rata

a) Formulaciones de BC-3781 sometidas a prueba en el modelo de infusión en la vena de la cola de rata

Formulación	Composición de formulación*	Tipo
Formulación 0 (configuración de prueba)	BC-3781.Ac 6 mg/ml en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación de referencia
Formulación 1	BC-3781.Ac 6 mg/ml en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación de referencia
Formulación 2	BC-3781.Ac 6 mg/ml en dextrosa al 5% (p/v)	Formulación de referencia
Formulación 3	BC-3781.Ac 6 mg/ml en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación de referencia
Formulación 5	Tampón citrato 10 mM pH 5,0 en NaCl al 0,9% (p/v) (formulación de placebo)	Formulación de placebo
Formulación 7	BC-3781.Ac 6 mg/ml en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación de referencia
Formulación 8	BC-3781.Ac 6 mg/ml en dextrosa al 5% (p/v)	Formulación de referencia
Formulación 9	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 10 mM pH 5,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 12	BC-3781.La 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 5,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 13	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 5,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 14	BC-3781.La 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 5,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 19	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 5,0 en dextrosa al 5% (p/v)	Formulación tamponada

Formulación 20	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 5,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 22	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 4,5 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 30	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato / fosfato 20 mM 0,7% (p/v) NaCl pH 5,0	Formulación tamponada
Formulación 37	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 6,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 38	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 7,0 en NaCl al 0,9% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 39	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 5,0 en dextrosa al 5% (p/v)	Formulación tamponada
Formulación 40	BC-3781.Ac 6 mg/ml en tampón citrato 20 mM pH 7,0 en dextrosa al 5% (p/v)	Formulación tamponada

* la concentración de 6 mg/ml se refiere al contenido en base libre de BC-3781

Preparación de formulación

- 5 La preparación de las formulaciones se describe en el ejemplo 1. En las formulaciones activas, se disolvió la cantidad requerida de BC-3781 presente como sal o bien de acetato o bien de L-lactato en la respectiva en las disoluciones de tampón, NSS o D5W tal como se indica en la tabla anterior. Después de completarse la disolución, se administraron inmediatamente las diluciones requeridas a los animales. La dosis de BC 3781 75 mg/kg se refiere al contenido en base libre de BC-3781.

b) Especificaciones y origen de los animales

Animal de prueba	Rata, Sprague Dawley (SD)
Proveedor	Charles River Deutschland GmbH, D-97633 Sulzfeld
Sexo	Hembra
Pesos corporales	200-240 g

c) Entorno de infusión

- 10 Se canuló la vena de la cola dorsal usando un catéter venoso permanente (BD insyte™, 24GA) tras calentar la cola con una lámpara de calentamiento durante 5 min. Después de la canulación, se anestesiaron las ratas usando isoflurano a una concentración del 5% para el inicio y del 3,5% para el mantenimiento de la narcosis (máscara). Mediante una bomba de jeringa programable, se administraron por infusión diversas formulaciones de BC-3781 en la vena de la cola dorsal de ratas canuladas (1 ml/min, 6 mg/ml, aproximadamente 2 min).
- 15 Después del final de la infusión, se purgó el catéter con 0,1 - 0,2 ml de solución salina. Se desecharon el catéter y la jeringa y se aclaró el tubo de conexión con etanol y se secó para su reutilización. El tamaño de grupo por entorno de infusión fue de 3.

Resultados de formulaciones sometidas a prueba en el modelo de la cola de rata (puntuación de tolerancia local y hemólisis en plasma y orina)

Formulación	Principio activo / placebo	Muertos	N*	Puntuación/n
5	P*	0%	3	0
0, 1, 3, 7	A	0%	12	1,5
2, 8	A	0%	6	2
9	A	0%	3	1,0
12, 14	A	0%	6	1,17
13, 20	A	0%	6	0,67
22	A	0%	3	1
37	A	0%	3	0,33
38	A	0%	3	1
30	A	0%	3	0,66
19, 39	A	0%	3	1,33
40	A	0%	3	0

* Leyenda: A, principio activo; P, placebo; N es el número de animales sometidos a prueba

- 20 Los resultados de prueba confirman el efecto sorprendente de disoluciones tamponadas de BC-3781. Todas las disoluciones tamponadas sometidas a prueba muestran una mejor puntuación de tolerabilidad en comparación con las formulaciones de referencia no tamponadas. Sorprendentemente, además no se observa ninguna hemólisis para las disoluciones de BC-3781 tamponadas, mientras que la disolución no tamponada o las disoluciones tamponadas a pH 7 sí que provocan hemólisis observable en plasma y orina. Estos efectos sorprendentes no pueden relacionarse con una solubilidad limitada de BC-3781 al pH de la sangre ni puede estar provocado el efecto por una
- 25

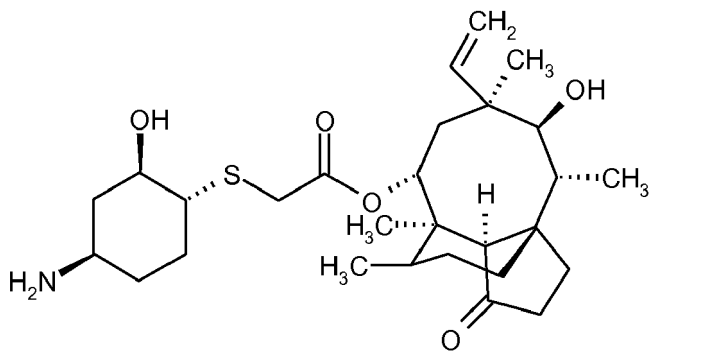
estabilidad limitada de BC-3781 a pH fisiológico (aproximadamente pH 7).

Resultados de un estudio clínico de fase 1

5 También se confirmó la tolerabilidad local mejorada de formulaciones tamponadas de BC-3781 en un estudio clínico de fase 1, comparando formulaciones de BC-3781 en NSS (150 mg de BC-3781 en 270 ml) con BC-3781 en solución salina tamponada con citrato (150 mg de BC-3781 en 270 ml), preparadas según el ejemplo 2. El estudio estaba aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado por placebo (usando solución salina normal como placebo). En total se trataron 60 sujetos sanos, 25 hombres y 35 mujeres. El criterio de valoración principal del estudio fue dolor moderado y eritema dentro del plazo de los primeros 3 días. Se administraron las formulaciones por infusión a lo largo de 1 h y sorprendentemente la aparición de dolor moderado y/o eritema durante los primeros 10 3 días se dividió aproximadamente a la mitad cuando se administró lefamulina en solución salina tamponada con citrato. Por ejemplo, de un total de 150 infusiones en la rama de solución salina normal, 13 infusiones (8,7%) provocaron dolor moderado mientras que en la rama de solución salina tamponada con citrato sólo 6 de 150 infusiones (4%) estuvieron asociadas con dolor moderado.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica inyectable que comprende un compuesto de fórmula (I)



estando dicha formulación tamponada hasta un valor de pH farmacéuticamente aceptable de desde 2 hasta 6, en particular un valor de pH de desde 3 hasta 5,5, de manera preferida un valor de pH de aproximadamente 4 a 5, de manera particularmente preferida aproximadamente 5, en la que el tampón se selecciona del grupo que consiste en tampones citrato y mezclas de tampones citrato y tampones fosfato.

2. Formulación según la reivindicación 1, en la que el tampón es un tampón citrato, preferiblemente un tampón citrato de 10 a 20 mM, de manera particularmente preferida un tampón citrato 10 mM.

3. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación tamponada comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en solución salina normal, disolución de dextrosa al 5% y mezclas de las mismas.

4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tampón es tampón citrato de 10 mM a 20 mM, el valor de pH de la formulación es de desde 3 hasta 5,5, preferiblemente pH 5, la concentración del compuesto de fórmula (I) es de entre 0,2 y 3 mg/ml (calculada como forma de base libre) y la formulación comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Formulación según la reivindicación 4, en la que el tampón es un tampón citrato 10 mM, el valor de pH de la formulación es de desde 3 hasta 5,5, preferiblemente pH 5, la concentración del compuesto de fórmula (I) es de entre 0,3 y 1,2 mg/ml (calculada como forma de base libre) y la formulación comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Formulación según la reivindicación 5, en la que el tampón es un tampón citrato 10 mM, el valor de pH de la formulación es de desde 3 hasta 5,5, preferiblemente pH 5, la concentración del compuesto de fórmula (I) es de entre 0,3 y 0,6 mg/ml (calculada como forma de base libre) y la formulación comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (I) se emplea como sal farmacéuticamente aceptable, en particular como acetato y/o L-lactato, de manera particularmente preferida como acetato.

8. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios.

9. Formulación para su uso según la reivindicación 8, caracterizada porque la formulación se administra mediante aplicación intravenosa.

10. Forma de presentación farmacéutica que comprende la formulación inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.