



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 981 472**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/46** (2006.01)  
**A61K 38/16** (2006.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**C12P 17/16** (2006.01)  
**C12Q 1/18** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 38/14** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2010 PCT/US2010/032441**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10129233**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2010 E 10772493 (2)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 2424559**

---

④ Título: **Procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas utilizando oritavancina**

⑩ Prioridad:

**28.04.2009 US 173451 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.10.2024**

⑦ Titular/es:

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

⑦ Inventor/es:

**MCKAY, GEOFFREY;**  
**BEAULIEU, SYLVAIN;**  
**LEHOUX, DARIO;**  
**PARR, THOMAS, JR. y**  
**MOECK, GREGORY**

⑦ Agente/Representante:

**PONTI & PARTNERS, S.L.P.**

**ES 2 981 472 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

Procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas utilizando oritavancina

## 5 ANTECEDENTES

[0001] Los antibióticos de glucopéptidos y lipoglucopéptidos son una clase de agentes antimicrobianos producidos biológicamente o semisintéticos que afectan la pared celular bacteriana y/o integridad de la membrana (Williams et al., Angewandte Chemie International Edition in English 38:1172-1193 (1999); Nicolaou et al., Angewandte Chemie International Edition in English 38:2097-2152 (1999); Kahne et al., Chemical Reviews 105:425-448 (2005); Pace et al., Biochemical Pharmacology 71:968-980 (2006)). Los antibióticos de glucopéptidos y lipoglucopéptidos más conocidos incluyen vancomicina, teicoplanina, oritavancina (Patente de Estados Unidos Nº. 5.840.684), dalbavancina (Patente de Estados Unidos Nº. 5.750.509) y telavancina (Patente de Estados Unidos Nº. 6.635.618). Los primeros dos fármacos demostraron clínicamente y microbiológicamente que tenían una potente actividad frente a organismos gram positivos y los últimos tres fármacos se encuentran en pruebas clínicas. Las oritavancina, dalbavancina y telavancina poseen perfiles farmacológicos extremadamente atractivos con actividad potente frente a organismos gram-positivos que incluyen a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia y completa a meticilina, *Enterococcus* spp. resistente a vacomicina y *Streptococcus* spp.

[0002] La oritavancina es un lipoglucopéptido semisintético en desarrollo clínico frente a infecciones gram-positivas. Ejerce actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococci resistente a vancomicina (VRE). La rapidez de su actividad bactericida frente a *S. aureus* que se extiende de manera exponencial ( $\geq$  reducción de 3-log en un periodo desde 15 minutos hasta 2 horas frente a MSSA, MRSA y VRSA) es una característica que la distingue del glucopéptido prototipo vancomicina (McKay et al., Time-kill kinetics of oritavancin and comparator agents against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother. 15 de abril de 2009 (publicación electrónica antes de impresión) PubMed PMID: 19369269).

[0003] Trabajos recientes demostraron que la oritavancina posee múltiples mecanismos de acción que pueden contribuir a la muerte celular de *S. aureus* que crece de manera exponencial, que incluyen la inhibición de la síntesis de pared celular mediante mecanismos dependiente de sustrato e independiente de sustrato (Allen et al., FEMS Microbiol Rev 26:511-32 (2003); Arhin et al., Newly defined in vitro quality control ranges for oritavancin broth microdilution testing and impact of variation in testing parameters.

[0004] Diagn Microbial Infect Dis. septiembre de 2008, 62(1):92-5.; Wang et al., Probing the mechanism of inhibition of bacterial peptidoglycan glycosyltransferases by glycopeptide analogs, 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL (2007)), alteración de potencial de membrana y aumento de permeabilidad de membrana (McKay et al., Oritavancin Disrupts Transmembrane Potential and Membrane Integrity Concomitantly with Cell Killing in *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA (2006)), e inhibición de la síntesis de ARN (Arhin et al., Effect of Polysorbate-80 on Oritavancin Binding to Plastic Surfaces-Implications for Susceptibility Testing, 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich, Alemania (2007)). La capacidad de oritavancina, pero no de vancomicina, de interactuar con la membrana celular, lo que conduce a la pérdida de la integridad de membrana y el colapso del potencial de transmembrana, se correlaciona con la rapidez de actividad bactericida de la oritavancina (McKay et al., Oritavancin Disrupts Transmembrane Potential and Membrane Integrity Concomitantly with Cell Killing in *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA (2006)).

[0005] Mercier y Hrebickova (Expert Rev. Anti Infect. Ther. (2005), 3(3): 325-332) describe oritavancina como un nuevo medio para bacterias gram positivas resistentes. Saleh-Mghir et al. (Antimicrob. Agents Chemother. (1999), 43(1): 115-120) describe la actividad y la difusión de LY333382 en endocarditis experimental debido a *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. McKay et al. (Resúmenes, Conferencia intercientífica sobre agentes antimicrobianos y quimioterapia, Am. Soc. Microbiol. (2008), 48(1): 142) describe el impacto de albúmina de suero humano sobre actividad *in vitro* de oritavancina frente a Enterococci.

[0006] La publicación de la patente WO 2010/025438 da a conocer el uso de dosis únicas de oritavancina a lo largo del transcurso de la terapia basada en una infusión intravenosa a diferentes dosificaciones basadas en peso que incluyen 10, 15 y 42 mg/kg de peso corporal. La publicación de la patente WO 2008/097364 da a conocer tratamientos antibacterianos en animales con dosis únicas intravenosas de 5 y 15 mg/kg de peso corporal de oritavancina.

## 60 BREVE DESCRIPCIÓN

[0007] La invención se define en las reivindicaciones. Aquellos aspectos/casos de la presente divulgación que constituyen la invención se definen en las reivindicaciones.

*Tratamiento*

[0008] La presente divulgación se dirige en general a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad

5 eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 95 %. En aspectos adicionales, la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %.

10 [0009] En este caso, la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido. En aspectos igualmente preferidos, la determinación se puede llevar a cabo aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 21 horas o aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.

15 [0010] La presente divulgación se dirige, en general, adicionalmente a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, en una media de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido. En aspectos adicionales, la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %.

20 [0011] En este caso, la fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar calculando el valor medio de nueve mediciones, la primera medición es la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, de la segunda hasta la séptima administración se determinan aproximadamente 1,5 horas, 25 aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5,5 horas y aproximadamente 6,5 horas después de la finalización de la administración, respectivamente, la octava medición se determina aproximadamente 12 horas después de la finalización de la administración y la novena medición se determina aproximadamente 24 horas después de la administración.

30 [0012] La presente divulgación se dirige, en general, adicionalmente a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, durante como mínimo aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración.

35 [0013] En aspectos adicionales, la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %. En este caso, la fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero puede permanecer también en los intervalos señalados durante como mínimo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 o más horas después de la finalización de la administración.

40 55 *Prevención*

[0014] La presente divulgación se dirige también en general a un procedimiento de prevención de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto en riesgo de una infección bacteriana de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido suficiente para prevenir la infección bacteriana, en el que el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en el que la cantidad suficiente para prevenir una infección bacteriana proporciona una fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %. En aspectos adicionales, la cantidad del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 90 %, desde aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 90 % o desde aproximadamente 55 % hasta aproximadamente 65 %.

5 [0015] En este caso, la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido. En aspectos igualmente preferidos, la determinación se puede llevar a cabo aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 21 horas o aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.

10 [0016] La presente divulgación se dirige adicionalmente, en general, también a un procedimiento de prevención de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto en riesgo de una infección bacteriana de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido suficiente para prevenir la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad suficiente para prevenir una infección bacteriana proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 % en una media desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido. En aspectos adicionales, la cantidad del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %.

15 [0017] En este caso, la fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar calculando el valor medio de nueve mediciones, la primera medición es la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, la segunda hasta la séptima administración se determinan aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5,5 horas y aproximadamente 6,5 horas después de la finalización de la administración, respectivamente, la octava medición se determina aproximadamente 12 horas después de la finalización de la administración y la novena medición se determina aproximadamente 24 horas después de la administración.

20 [0018] La presente divulgación se dirige, en general, adicionalmente a un procedimiento de prevención de una infección bacteriana en un sujeto que comprende la administración al sujeto en riesgo de una infección bacteriana de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido suficiente para prevenir la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 95 % durante como mínimo aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración.

25 [0019] En aspectos adicionales, la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %. En este caso, la fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero puede permanecer también en los intervalos señalados durante como mínimo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 o más horas después de la finalización de la administración.

#### *Profilaxis*

30 [0020] La presente divulgación se dirige, en general, adicionalmente a un procedimiento para proporcionar profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto que tiene una infección bacteriana una cantidad de un antibiótico de glucopéptido suficiente para conseguir la profilaxis de la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad suficiente para conseguir la profilaxis proporciona una fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %. En aspectos adicionales, la cantidad del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %.

35 [0021] En este caso, la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido. En aspectos igualmente preferidos, la determinación se puede llevar a cabo aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 21 horas o aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.

5 [0022] La presente divulgación se dirige adicionalmente, en general, a un procedimiento para proporcionar profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que padece infección bacteriana para conseguir la profilaxis de la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos y en donde la cantidad suficiente para conseguir la profilaxis proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en el intervalo desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 95 % en una media de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido. En aspectos adicionales, la cantidad del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %.

10

15 [0023] En este caso, la fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar calculando el valor medio de nueve mediciones, donde la primera medición es la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, la segunda hasta la séptima mediciones se determinan a aproximadamente 1,5 horas, a aproximadamente 2,5 horas, a aproximadamente 3,5 horas, a aproximadamente 4,5 horas, a aproximadamente 5,5 horas y a aproximadamente 6,5 horas después de la finalización de la administración, respectivamente, la octava medición se determina aproximadamente 12 horas después de la finalización de la administración y la novena medición se determina aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración.

20 [0024] La presente divulgación se dirige adicionalmente de manera general a un procedimiento para proporcionar profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad suficiente de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana para conseguir la profilaxis de la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos y en donde la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo desde aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 95 % durante como mínimo aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración.

25 [0025] En aspectos adicionales, la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el intervalo desde aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 90 %, desde aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 90 % o desde aproximadamente 55 % hasta aproximadamente 65 %. En este ejemplo, la fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero puede permanecer también en los intervalos señalados durante como mínimo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 o más horas después de la finalización de la administración.

30 [0026] La presente divulgación se dirige, en general, también a un procedimiento de administración de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que comprende la administración de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que lo necesita para conseguir un perfil farmacocinético del antibiótico de glucopéptido que comprende una media de unión a proteína de suero en estado estacionario de como mínimo aproximadamente 50 % para el antibiótico de glucopéptido después de una administración, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos.

35 [0027] En aspectos particulares, el sujeto tiene una infección bacteriana o el sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar una infección bacteriana. La media de unión a proteína de suero en estado estacionario por el antibiótico de glucopéptido también puede ser de como mínimo el 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %. En este caso, la media de unión a proteína de suero en estado estacionario por el antibiótico de glucopéptido puede permanecer durante como mínimo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 o más horas después de la finalización de la administración.

40 [0028] En cada aspecto y caso de la presente divulgación, la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar utilizando cualquier procedimiento adecuado de medición de la cantidad de un antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero. Tales procedimientos pueden incluir, por ejemplo, mediciones directas mediante diálisis de equilibrio, ultra-centrifugación o ultra-filtración y mediciones indirectas mediante ensayo *in vitro* de cambios inducidos por suero en concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) del fármaco y el área bajo curvas de eliminación de bacterias (AUCs).

45 [0029] En cada aspecto y caso de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico de glucopéptido y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 [0030] Tal como se indica en el presente documento, en cada aspecto y caso de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos.

5 [0031] En cada aspecto y caso de la presente divulgación, la infección bacteriana puede ser una infección complicada de la piel y estructuras cutáneas (cSSSI) o una o más de las infecciones bacterianas específicas descritas en el presente documento.

10 [0032] En cada aspecto y caso de la presente divulgación, la administración del antibiótico de glucopéptido se puede realizar mediante la administración por la vía intravenosa o la administración por la vía oral o uno de los otros medios adecuados de administración descritos en el presente documento.

## 15 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 [0033] La presente divulgación se dirige, en general, a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos y en donde la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo seleccionado.

25 [0034] La presente divulgación se dirige, en general, también a un procedimiento de prevención de una infección bacteriana en un sujeto que comprende la administración al sujeto que está en riesgo de una infección bacteriana de una cantidad suficiente de un antibiótico de glucopéptido para prevenir la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad suficiente para prevenir una infección bacteriana proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo seleccionado.

30 [0035] La presente divulgación se dirige adicionalmente, en general, a un procedimiento para proporcionar profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto que comprende la administración de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana suficiente para conseguir la profilaxis de la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos y en donde la cantidad suficiente para conseguir la profilaxis proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo seleccionado.

35 [0036] En cada uno de estos aspectos de la divulgación, el intervalo seleccionado de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto puede variar dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza de la infección que se trata, pero en aspectos diferentes el intervalo puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 60 %, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 70 %, desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 75 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 80 %, desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 85 %, desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 95 % de la cantidad total de antibiótico de glucopéptido administrada al sujeto. Los intervalos más amplios se contemplan también e incluyen los intervalos desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 70 %, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 80 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 90 % y desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 95 %.

40 [0037] En cada uno de estos aspectos de la divulgación, la fracción de antibiótico de glucopéptido determinada como la que se une a las proteínas de suero varía de un paciente a otro paciente y también varía dependiendo del punto de tiempo en el que se determina la fracción unida. Por lo tanto, además de realizar un ensayo en un punto de tiempo particular en un sujeto, se puede determinar un intervalo de valores para un sujeto particular y los procedimientos de la presente divulgación pueden basarse en los intervalos de valores.

45 [0038] El punto de tiempo en el que se determina la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero no es particularmente crítico. Sin embargo, el tiempo en el que se lleva a cabo la determinación se puede correlacionar con los puntos de tiempo farmacocinéticos conocidos para un antibiótico de glucopéptido particular, tal como el tiempo de una concentración máxima en suero. Los puntos de tiempo adecuados en los cuales se realiza la determinación en la presente divulgación incluyen aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, así como cada uno de puntos de tiempo aumentado en aproximadamente 30 minutos a partir de los mismos, tales como aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, etc., hasta aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración.

50 [0039] La presente divulgación se dirige adicionalmente, en general, a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de glucopéptido a un sujeto que tiene una infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos y en donde la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de

glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo seleccionado durante un periodo de tiempo seleccionado.

5 [0040] La presente divulgación se dirige, en general, también a un procedimiento de prevención de una infección bacteriana en un sujeto que comprende la administración al sujeto que está en riesgo de una infección bacteriana de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido suficiente para prevenir la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos y en donde la cantidad suficiente para prevenir una infección bacteriana proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo seleccionado durante un periodo de tiempo seleccionado.

10 [0041] La presente divulgación se dirige adicionalmente, en general a un procedimiento para proporcionar profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto que tiene una infección bacteriana de una cantidad de un antibiótico de glucopéptido suficiente para conseguir profilaxis de la infección bacteriana, en donde el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos, y en donde la cantidad suficiente para conseguir la profilaxis proporciona una fracción media del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto en un intervalo seleccionado durante un periodo de tiempo seleccionado.

15 [0042] Tal como se indica anteriormente, en cada uno de estos aspectos de la divulgación, el intervalo seleccionado del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero en el sujeto puede variar dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza de la infección que se trata, pero en aspectos diferentes el intervalo puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 60 %, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 65 %, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 70 %, desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 75 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 80 %, desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 85 %, desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 % o desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 95 % de la cantidad total del antibiótico de glucopéptido administrada al sujeto. Se contemplan también intervalos más amplios e incluyen intervalos desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 70 %, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 80 %, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 90 % y desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 95 %.

20 [0043] En cada uno de estos casos, la fracción de antibiótico de glucopéptido determinada como la que se une a las proteínas de suero variará de un paciente a otro paciente y también variará dependiendo del punto de tiempo en el que se determina la fracción unida. Por lo tanto, además del ensayo en un punto de tiempo particular en un sujeto, se puede determinar un intervalo de valores para un sujeto particular y los procedimientos de la presente divulgación pueden basarse en los intervalos de valores.

25 [0044] Como un medio de control adicional de la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero, se puede determinar la fracción unida como un valor medio durante un periodo de tiempo seleccionado. El periodo de tiempo no es crítico y se puede correlacionar, por ejemplo, con determinados periodos de tiempo farmacocinéticos conocidos para un antibiótico de glucopéptido particular, tal como el periodo de tiempo de una depresión después de un pico en la concentración en suero. Un periodo de tiempo seleccionado adecuado durante el cual se puede realizar la determinación en la presente divulgación incluye mediciones dos veces cada hora empezando aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido y acabando aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración. «Dos veces cada hora» debería entenderse como dos mediciones separadas en un periodo de una hora separados por aproximadamente 30 minutos. Los periodos de tiempo adicionales seleccionados adecuadamente incluyen mediciones cada hora empezando aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido y acabando aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración y mediciones cada dos horas que empiezan aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido y acaban aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración. En un aspecto particular, un periodo de tiempo seleccionado representa mediciones realizadas dos veces cada hora empezando aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido hasta aproximadamente 6,5 horas después de la finalización de la administración y, a continuación, las mediciones a las 12 y las 24 horas después de la finalización de la administración. Dentro de cada uno de los periodos de tiempo seleccionados, se puede calcular un valor medio a partir de las mediciones.

30 [0045] En cada aspecto y caso de la presente divulgación, la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero se puede determinar utilizando cualquier procedimiento adecuado de medición de la fracción de un antibiótico de glucopéptido unido a proteínas de suero, que incluye, por ejemplo, diálisis de equilibrio, ultracentrifugación o ultrafiltración. Los medios adicionales de medición de unión a suero incluyen:

- 35
- medición del tiempo de retención y formas de pico en HPLC utilizando columnas de albúmina de suero
  - uso de carbón recubierto con dextrano para separar antibiótico libre de unido a albúmina
  - diálisis en equilibrio biológico que analiza la división de analito libre en membranas biológicas/células tales

como eritrocitos

- resonancia de plasmón de superficie para medir cambios en SPR tras la unión de analitos a albumina inmovilizada o versiones de la misma

- 5 • enfoques de resonancia magnética nuclear
- enfoques basados en crecimiento, tales como determinación de desplazamientos en concentración mínima inhibitoria (MIC) frente a una cepa indicadora de bacterias en presencia frente a ausencia de suero o componentes de suero
- 10 • mediciones de cinéticas de eliminación (velocidad, área bajo la curva de inhibición, alcance de eliminación en un punto de tiempo determinado) frente a una cepa indicadora de bacterias en presencia frente a ausencia de suero o componentes de suero.

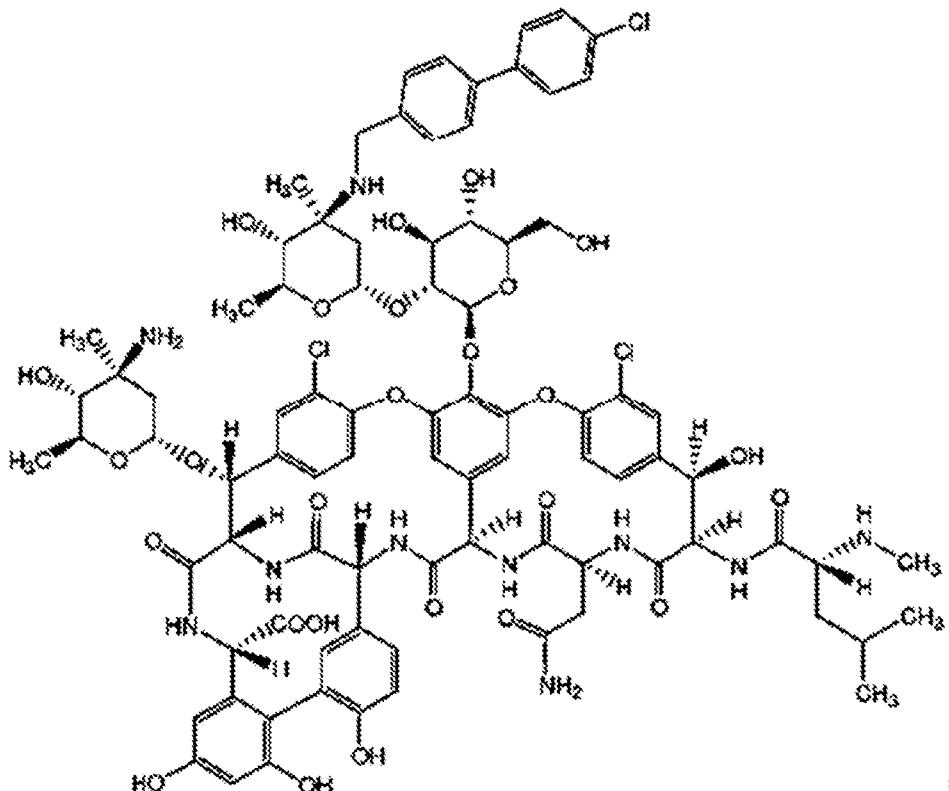
15 **[0046]** En la diálisis de equilibrio, dos compartimentos están separados mediante una membrana de diálisis y ambos compartimentos se rellenan con una solución, una con un ligando de interés (por ejemplo, antibiótico) y la otra con un receptor (albúmina y/u otras proteínas o componentes de unión de interés). El límite de peso molecular (MWCO) de la membrana de diálisis se selecciona de tal modo que permite el paso libre del ligando deseado e impide el paso del receptor. A medida que el ligando se difunde a lo largo de la membrana, una parte del mismo se unirá al receptor y una parte permanecerá libre en solución. Cuanto más alta es la afinidad de la interacción entre el receptor y el ligando, más alta es la concentración del ligando que se unirá al receptor en cualquier momento. La difusión del ligando a través de la membrana y la unión del ligando sigue hasta que se alcance el equilibrio. En el equilibrio, la concentración del ligando libre en solución es la misma en ambas cámaras. Sin embargo, en la cámara del receptor la concentración global (total) del ligando es más alta debido al componente de ligando de unión. A continuación, se puede utilizar la concentración de ligando libre en la cámara de ligando para determinar las características de unión de las muestras.

20 **[0047]** En un ensayo típico de diálisis de equilibrio que utiliza el aparato de diálisis de equilibrio rápido (Thermo Scientific), se coloca una concentración conocida (que normalmente agrupa un intervalo fisiológicamente relevante; por ejemplo, desde 0,01 hasta 100 µg/ml) y un volumen (100-500 µl) de antibiótico en suero humano en la cámara de muestra del aparato de diálisis. El MWCO de la membrana de diálisis en el dispositivo, 8.000, excluye la albúmina y proteínas de suero grandes. A continuación, se coloca un volumen conocido (300-750 µl) de tampón, tal como solución salina tamponada con fosfato, en el compartimento del tampón. La unidad se cubre con una cinta selladora y se incuba a 37 °C a aproximadamente 100 rpm en un agitador orbital o 20 rpm en un agitador hacia arriba y hacia abajo durante 4 horas con el fin de alcanzar el equilibrio. Se elimina el sello y se extraen volúmenes iguales (por ejemplo, 100 µl, 100 µl) de las dos cámaras de tampón y de plasma, se transfieren a tubos eppendorf y se someten al análisis con cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) del antibiótico de la siguiente manera: las muestras se centrifugan durante 10 minutos a 13.000-15.000 x g y se transfieren 50 µl de cada una a tubos de microcentrifuga separados. Se añade un total de 50 µl de plasma a la muestra de tampón y se añaden 50 µl de PBS a la muestra de plasma recogida. Se añaden 300 µl de tampón de precipitación (tal como acetonitrilo/agua 90/10 en frío con ácido fórmico al 0,1%) para precipitar la proteína y liberar el compuesto. Las muestras se agitan vigorosamente y se incuban durante 30 minutos en hielo. Los sobrenadantes se transfieren a un vial o placa para su análisis; se añaden patrones internos apropiados y el antibiótico se cuantifica mediante LC/MS. Alternativamente, se puede secar el sobrenadante y reconstituir el antibiótico antes de la LC/MS. Se calcula la concentración del compuesto de prueba en las cámaras de plasma y tampón a partir de las áreas de los picos en relación con el patrón interno. Para calcular el porcentaje del compuesto de prueba unido a la proteína de suero, se utilizan las siguientes fórmulas: % libre = (concentración en cámara de tampón/concentración en cámara de plasma) × 100 % y % unido = 100 % - % libre.

25 **[0048]** Un segundo procedimiento de determinación de unión de proteína en plasma es ultrafiltración. El principio del ensayo es que durante la centrifugación (o aplicación de presión) solamente puede pasar el analito de bajo peso molecular en una mezcla de analito más albúmina (o analito en suero) a través de una membrana de ultrafiltración si el MWCO de la membrana se ha seleccionado para encontrarse entre los pesos moleculares del analito y la albúmina. Tal como en el ensayo de diálisis de equilibrio descrito anteriormente, una concentración y un volumen de analito conocidos se añaden en un volumen de suero conocido (o una concentración y un volumen conocidos de albúmina de suero purificada) y la muestra se transfiere al aparato de ultrafiltración. Una plataforma de ensayo conveniente es una placa Millipore MultiScreen Ultracel-PPB (unión a proteína de plasma) con 96 pocillos con una membrana de diálisis que tiene un MWCO de 10.000 y precisa de volúmenes de muestra en el intervalo de 100-300 µl. Después de la ultrafiltración, el analito en la ultrafiltración se cuantifica mediante LC/MS tal como se indica anteriormente.

30 **[0049]** En un ensayo de ultracentrifugación, una mezcla de analito más albumina (o analito en suero) se somete a ultracentrifugación de manera que se sedimenta el analito unido a proteína y deja el analito libre en solución. Después de que se haya completado la etapa de centrifugación, se extrae con precaución el sobrenadante de los tubos de ultracentrifugación y se cuantifica el analito mediante LC/MS tal como se indica anteriormente.

35 **[0050]** En cada aspecto y caso de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido es oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la misma o una mezcla de los mismos. La oritavancina (también denominada N-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y LY333328) tiene la siguiente **Fórmula I**:



### Formule 1.

- 5 [0051] Los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación se describen con más detalle en la Patente de Estados Unidos Nº. 5.840.684,

10 [0052] La oritavancina se puede utilizar *per se* o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, un solvato de oritavancina o una mezcla de uno o más de los mismos. El término «sal farmacéuticamente aceptable» hace referencia a sales de adición ácida no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos.

15 [0053] Los ácidos utilizados de manera habitual para formar sales de adición ácida son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o metales alcalinos o metales alcalinotérreos y similares. Tales bases son útiles en la preparación de las sales de esta divulgación, de este modo, incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares. Las formas de sal de potasio y sodio son particularmente preferidas.

20 [0054] Se debería reconocer que el contraión particular que forma una parte de cualquier sal de esta divulgación no tiene una naturaleza crítica, siempre y cuando la sal en su totalidad sea farmacéuticamente aceptable y siempre y cuando el contraión no contribuya a cualidades indeseadas de la sal en su totalidad.

25 [0055] Los medios de preparación de oritavancina y análogos de la misma se pueden encontrar en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº. 5.840.684.

30 [0056] Los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación se pueden utilizar también en forma de profármacos, tales como antibióticos de glucopéptidos que poseen como mínimo un resto de poli(etilenglicol) tal como se da a conocer en la publicación de solicitud de la patente internacional WO 08/118784 (PCT/US2008/057841). La presencia de un grupo de polí(etilenglicol) acoplado a un glucopéptido se correlaciona con una solubilidad más alta de los antibióticos de glucopéptidos en un medio acuoso. Lograr concentraciones más altas de antibióticos de glucopéptidos en un medio acuoso mejora la formulación y reduce el volumen de inyección, infusión o administración.

35 Además, la presencia del polí(etilen)glicol permite el enmascaramiento del antibiótico durante la inyección, infusión o administración. La combinación de estos dos factores y la relativa carencia de toxicidad asociada al polí(etilenglicol) permite la disminución de los efectos secundarios observados durante la administración de antibióticos de glucopéptidos. En un caso preferido, el poli(etilenglicol) de tales profármacos tiene un peso molecular promedio de

900 g.mol<sup>-1</sup> o superior.

**[0057]** Tal como se utiliza en el presente documento, un «sujeto» hace referencia a un animal, tal como un mamífero o una especie aviar, que incluye un ser humano, un primate, un caballo, una vaca, una oveja, una cabra, un perro y un gato. El sujeto puede tener una infección bacteriana, puede haber estado expuesto a una bacteria infecciosa, puede estar en riesgo de desarrollar una infección bacteriana o puede estar en mayor riesgo que la población general de desarrollar una infección bacteriana. Los ejemplos de sujetos que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar una infección bacteriana incluyen a pacientes que están sometidos al tratamiento de infecciones bacterianas, conforme al cual la flora intestinal normal es inhibida por terapia antimicrobiana, pacientes con función inmunodeficiente (por ejemplo, deficiencia de inmunoglobulina, disfunción esplénica, esplenectomía, infección por VIH, función de leucocitos deficiente, hemoglobinopatías), la gente mayor, personas con determinadas neoplasias (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma), personas con un riesgo ocupacional aumentado (por ejemplo, trabajadores de servicios públicos, tales como trabajadores de sectores de incendio, agua, sanitario, policial, médico y de laboratorio, trabajadores de hospitales), personas en poblaciones cerradas (por ejemplo, prisiones, militares, geriátricos) y otros que tienen deficiencias inmunológicas que pueden potenciar su susceptibilidad a infección bacteriana.

**[0058]** Los procedimientos de la presente divulgación incluyen aquellos que se llevan a cabo *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*. Los procedimientos *in vitro* se ejemplifican, pero no están limitados a, procedimientos en un entorno de laboratorio, tal como en un cultivo celular, así como procedimientos que se llevan a cabo sobre objetos inertes, tales como equipamiento y dispositivos de laboratorio u hospital, superficies, tales como mostradores y superficies de trabajo. Los procedimientos *ex vivo* se ejemplifican, pero no están limitados a, procedimientos que se llevan a cabo en la superficie del cuerpo humano, tal como en las manos.

**[0059]** En cada aspecto y caso de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico de glucopéptido y un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

**[0060]** Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden uno o más antibióticos de glucopéptidos y uno o más de un portador, diluyente y excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa (por ejemplo, 5 % de dextrosa en agua), agua, glicerol, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 (Tween-80<sup>TM</sup>), polisorbato 80 al 0,002 % (Tween-80<sup>TM</sup>), poli(etilen)glicol 300 y 400 (PEG 300 y 400), aceite de castor PEGilado (por ejemplo, Cremophor EL), poloxámero 407 y 188, una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina (incluyendo HPCD ((2-hidroxipropil)-ciclodextrina) y (2-hidroxietil)-ciclodextrina; véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de la patente de EE. UU. 20060194717), portadores hidrófilos e hidrófobos y combinaciones de los mismos. Los portadores hidrófobos incluyen, por ejemplo, emulsiones grasas, lípidos, fosfolípidos PEGilados, matrices de polímeros, polímeros biocompatibles, lipoesferas, vesículas, partículas y liposomas. Los términos excluyen de manera específica el medio de cultivo celular.

**[0061]** Los excipientes incluidos en una formulación tienen finalidades diferentes dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del fármaco y el modo de administración. Los ejemplos de excipientes que se utilizan de manera general incluyen, sin limitación: agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tensioactivos, tampones, antioxidantes y conservantes, agentes de tonicidad, agentes de carga, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión o de viscosidad, diluyentes inertes, rellenos, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, ayudantes de administración y combinaciones de los mismos.

**[0062]** Las composiciones pueden contener portadores y excipientes comunes, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio, ácido algínico, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio.

**[0063]** El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para los cuales el principio activo está siendo aplicado.

**[0064]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen también agentes de tonicidad que hacen la composición compatible con la sangre. Los agentes de tonicidad son particularmente deseables en formulaciones inyectables.

**[0065]** Las composiciones farmacéuticas y los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación se pueden formular, por ejemplo, para administración oral, sublingual, intranasal, intraocular, rectal, transdérmica, a través de la mucosa, tópica o parenteral. Los modos de administración parenteral incluyen, sin limitación, intradérmica, subcutánea (s.c., s.q., sub-Q, Hypo), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.), intraarterial, intramedular, intracardíaca, intraarticular (articulación), intrasinovial (área de fluido de articulación), intracranial, intraespinal e intratecal (fluidos espinales). Se puede utilizar cualquier dispositivo conocido útil para la inyección o infusión parenteral de formulaciones de fármacos para llevar a cabo dicha administración. En aspectos y casos señalados de la presente

divulgación, la administración del antibiótico de glucopéptido se realiza mediante la administración por la vía intravenosa o la administración por la vía oral.

5 **[0066]** Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones grasas para inyecciones estériles isotónicas acuosas o no acuosas. La forma parenteral utilizada para la inyección debe ser fluida en la medida de lo posible para que exista una jeringabilidad fácil. Estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de líquidos concentrados estériles, polvos o gránulos.

10 **[0067]** Los excipientes utilizados en las preparaciones parenterales incluyen también, sin limitación, agentes estabilizantes (por ejemplo, carbohidratos, aminoácidos y polisorbatos, tales como dextrosa al 5 %), agentes solubilizantes (por ejemplo, cetrímidida, docusato de sodio, monooleato de glicerilo, polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG)), tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos, succinato de tocoferol acoplado a PEG, poloxámero y Cremophor™), tampones (por ejemplo, acetatos, citratos, fosfatos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y similares), antioxidantes y conservantes (por ejemplo, BHA, BHT, ácidos gentísicos, vitamina E, ácido ascórbico, ascorbato de sodio y agentes que contienen azufre, tales como sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tiogliceroles, tioglicolatos y similares), agentes de tonicidad (para ajustar la compatibilidad fisiológica), agentes de suspensión o de viscosidad, antibacterianos (por ejemplo, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol y clorobutanol), agentes quelantes y ayudantes de administración (por ejemplo, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, agentes anticoagulantes, vasoconstrictores para la prolongación y agentes que aumentan la permeabilidad de tejido) y combinaciones de los mismos.

15 **[0068]** Las formulaciones parenterales que utilizan portadores hidrófobos incluyen, por ejemplo, emulsiones grasas y formulaciones que contienen lípidos, lipoesferas, vesículas, partículas y liposomas. Las emulsiones grasas incluyen, además de los excipientes mencionados anteriormente, un lípido y una fase acuosa y aditivos, tales como emulsionantes (por ejemplo, fosfolípidos, poloxámeros, polisorbatos y aceite de ricino con polioxietileno) y agentes osmóticos (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerol, sorbitol, xilitol y glucosa). Los liposomas incluyen fosfolípidos naturales o derivados y, opcionalmente, agentes estabilizantes, tales como colesterol.

20 **[0069]** En otro caso, la forma de dosificación unitaria administrada por la vía parenteral de antibióticos de glucopéptidos puede ser una solución lista para su utilización del antibiótico de glucopéptido en un portador adecuado en ampollas estériles, cerradas herméticamente o en jeringuillas cargadas previamente estériles. El portador adecuado comprende opcionalmente cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente.

25 **[0070]** Alternativamente, la dosis unitaria de los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación puede estar en un líquido concentrado, un polvo o una forma granular para la reconstrucción *ex tempore* en el portador farmacéuticamente aceptable apropiado, tal como agua estéril, en el momento de administración. Además de los excipientes mencionados anteriormente, las formas en polvo incluyen, de manera opcional, agentes de carga (por ejemplo, manitol, glicina, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, almidón de hidroxietilo, ficol y gelatina) y crioprotectores o lioprotectores.

30 **[0071]** Durante el uso de la vía intravenosa (IV), se puede disolver o suspender una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación y, opcionalmente, uno o más aditivos, que incluyen solubilizantes o tensioactivos, en cualquiera de los fluidos intravenosos utilizados de manera habitual y administrarse mediante infusión. Los fluidos intravenosos incluyen, sin limitación, solución salina fisiológica, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa al 5 % en agua, polisorbato 80 al 0,002 % (Tween-80™) en agua o solución de Ringer™.

35 **[0072]** En preparaciones intramusculares, se puede disolver una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación y administrar en un diluyente farmacéutico, tal como agua para inyectables (WFI, Water for Injection), solución salina fisiológica o dextrosa al 5 % en agua. Se puede preparar una forma insoluble adecuada de las composiciones farmacéuticas y administrar como una suspensión en una base acuosa o una base oleosa farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un éster de un ácido graso de cadena larga, tal como oleato de etilo.

40 **[0073]** Para el uso oral, la composición farmacéutica puede estar fabricada en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas. Las formulaciones sólidas, tales como comprimidos y cápsulas, son particularmente útiles. También pueden diseñarse preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, la suspensión, los jarabes y los comprimidos masticables son especialmente adecuados. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas están en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones o jarabes o elixires líquidos, obleas y similares. Para la administración oral general, el excipiente o los aditivos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, rellenos, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes y conservantes.

45 **[0074]** Con fines terapéuticos, los comprimidos y las cápsulas pueden contener, además de los antibióticos de glucopéptidos, portadores convencionales, tales como: diluyentes inertes (por ejemplo, carbonato de sodio y calcio,

fosfato de sodio y calcio y lactosa), agentes aglutinantes (por ejemplo, goma acacia, almidón, gelatina, sacarosa, polivinilpirrolidona (Povidona), sorbitol, metilcelulosa de tragacanto, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetylcelulosa y etilcelulosa), rellenos (por ejemplo, fosfato de calcio, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol o sacarosa), agentes humectantes, agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos metálicos, ácido esteárico, polietilenglicol, ceras, aceites, sílice y sílice coloidal, fluido de silicona o talco), agentes desgregantes (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz y ácido algínico), agentes saborizantes (por ejemplo, menta, salicilato de metilo, saborizante de frutas, cereza, uva, chicle y similares) y agentes colorantes. Los portadores pueden incluir también excipientes de recubrimiento tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

**[0075]** En una formulación oral particular, los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación pueden estar en forma de una cápsula que contiene el antibiótico de glucopéptido, gelatina, óxido de hierro, polietilenglicol, dióxido de titanio y uno o más de otros ingredientes inactivos. Las cantidades adecuadas del antibiótico de glucopéptido en la cápsula pueden variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 3000 mg, con cantidades preferidas que incluyen aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450 y 1500 mg del antibiótico de glucopéptido. Las formulaciones orales pueden incluir también polietilenglicol (PEG), en donde el PEG es de aproximadamente PEG200 a aproximadamente PEG8000, preferiblemente de aproximadamente PEG400 a aproximadamente PEG6000.

**[0076]** Las preparaciones líquidas orales, generalmente en forma de soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o elixires pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes no acuosos, conservantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Los ejemplos de aditivos para preparaciones líquidas incluyen acacia, aceite de almendras, alcohol etílico, aceite de coco fraccionado, gelatina, jarabe de glucosa, glicerina, grasas comestibles hidrogenadas, lecitina, metilcelulosa, celulosa microcristalina, parahidroxibenzoato de metilo o propilo, propilenglicol, sorbitol o ácido sórbico.

**[0077]** Para el uso tópico, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden preparar también en formas adecuadas para ser aplicadas sobre la piel o membranas de las mucosas de la nariz y la garganta, y pueden tener forma de cremas, pomadas, gotas nasales, aerosoles líquidos o de inhalación, pastillas o "throat paints". Tales formulaciones tópicas pueden incluir también compuestos químicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), para facilitar la penetración de la superficie por el principio activo. Para la aplicación en los ojos o las orejas, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma líquida o semiliquida formulada en bases hidrófobas o hidrofilas como pomadas, cremas, lociones, "paints" o polvos. Para la administración por la vía rectal, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de supositorios mezcladas con portadores convencionales, tales como manteca de cacao, cera u otro glicérido.

**[0078]** En una formulación administrada por vía intravenosa (IV) preferida para ser utilizada en los procedimientos de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido se administra en una dosis que oscila entre aproximadamente 10 mg y 2000 mg, preferiblemente aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 o más mg, mediante la infusión IV durante aproximadamente 60, 90, 120, 150, 180, 210 o más minutos cada 6, 12, 18 o 24 horas durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más días. En estos casos, el antibiótico de glucopéptido se puede reconstituir en agua estéril para la inyección (WFI). Adicionalmente en este caso, el antibiótico de glucopéptido se puede diluir en dextrosa al 5 % en agua (D5W) hasta un volumen total de como mínimo 250 ml. Preferiblemente, la concentración resultante no es superior a 0,8 mg/ml para una dosis de 200 mg, 1,0 mg/ml para una dosis de 250 mg y 1,2 mg/ml para una dosis de 300 mg.

**[0079]** En una formulación oral preferida para ser utilizada en los procedimientos de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido se administra en una dosis oral de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del sujeto al que se administra la formulación oral, más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal, que incluye aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg por kg de peso corporal. El transcurso del tratamiento a través de la administración oral puede ser una dosis única o dosis múltiples. Cuando se administran dosis múltiples por vía oral, la administración se puede llevar a cabo una, dos, tres o más veces al día. Un transcurso del tratamiento oral puede durar uno o más días, tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más días. En un caso, el antibiótico de glucopéptido se puede formular en hidroxipropil beta-ciclodextrina al 10 %. En un caso adicional, el antibiótico de glucopéptido se puede formular en polietilenglicol 400 (PEG400) al 85 % en agua estéril. La formulación oral puede estar en forma de un líquido para ingerir por el sujeto, en forma de una cápsula que contiene la formulación de antibiótico de glucopéptido u otros medios conocidos por el experto para la administración de una formulación oral.

**[0080]** En cada uno de los procedimientos de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido se puede utilizar por sí solo, en combinación con uno o más glucopéptidos adicionales, tales como vancomicina, en combinación con uno o más de otros agentes antibióticos o como una combinación de dos o más glucopéptidos y uno o más otros agentes antibióticos. De manera particular, en cada uno de los procedimientos de la presente divulgación, el antibiótico de glucopéptido se puede (a) utilizar por sí solo, (b) utilizar en combinación con uno o más glucopéptidos adicionales, tales como vancomicina, (c) utilizar en combinación con uno o más de otros agentes antibióticos o (d) utilizar como

una combinación de (i) el antibiótico de glucopéptido, (ii) uno o más de otros glucopéptidos y (iii) uno o más de otros agentes antibióticos.

5 [0081] Los otros agentes antibióticos incluyen fluoroquinolonas (que incluyen ciprofloxacina), tetraciclinas (que incluye doxiciclina), macrólidos (que incluyen eritromicina, cетromicina, azitromicina y claritromicina), β-lactamas (que incluyen penicilina, imipenem y ampicilina), ansamicinas (que incluyen rifampin), fenicos (que incluyen cloranfenicol), estreptograminas (que incluyen quinupristina-dalfopristina), aminoglucósidos (que incluyen gentamicina), oxazolidinonas (que incluyen linezolid), tetraciclinas, glicilglicinas (que incluyen tigeciclina), lipopéptidos cíclicos (que incluyen daptomicina) y lincosaminas (que incluyen clindamicina).

10 [0082] Los ejemplos específicos de otros agentes antibióticos incluyen ácido fusídico, trimetoprim, sulfadiazina, sulfametoxazol, una penicilina, una monobactama, un penam, un penem, un clavam, un clavem, un carbapenámico, un carbapenémico, un cefam, un cefem, un oxacefam, un oxacefem, un carbocefam, un carbacefem, una 15 cefalosporina, tetraciclina, un agente antibacteriano derivado de tetraciclina, glicilciclina, un agente antibacteriano derivado de glicilciclina, minociclina, un agente antibacteriano derivado de minociclina, sanciclina, un agente antibacteriano derivado de sanciclina, metaciclina, un agente antibacteriano derivado de metaciclina, un agente antibacteriano de oxazolidinona, un agente antibacteriano de aminoglucósido, un agente antibacteriano de quinolona, daptomicina, un agente antibacteriano derivado de daptomicina, rifamicina, un agente antibacteriano derivado de rifamicina, rifampin, un agente antibacteriano derivado de rifampin, rifalazilo, un agente antibacteriano derivado de rifalazilo, rifabutina, un agente antibacteriano derivado de rifabutina, rifapentina, un agente antibacteriano derivado de rifapentina, rifaximina y un agente antibacteriano derivado de rifaximina. El experto entenderá que la administración simultánea incluye la administración del antibiótico de glucopéptido y el segundo agente antibacteriano al mismo tiempo o en serie, pero en el mismo transcurso de la administración.

25 [0083] Los términos «dosis», «dosis unitaria», «dosificación unitaria» o «dosis eficaz» hacen referencia a unidades separadas físicamente que contienen una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. Los términos son sinónimos con las cantidades terapéuticamente eficaces y las cantidades suficientes para alcanzar los objetivos establecidos de los procedimientos descritos en el presente documento.

30 [0084] La cantidad terapéuticamente eficaz de los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación y las cantidades suficientes para alcanzar los objetivos establecidos de los procedimientos descritos en el presente documento varían dependiendo de las características físicas del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, la identidad de la infección que se trata o previene, la formulación y los medios utilizados para la administración del fármaco y el procedimiento que se emplea. La dosis específica para un sujeto determinado es fijado normalmente mediante el juicio del médico responsable. Sin embargo, una cantidad terapéuticamente eficaz y/o suficiente de los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación, que incluyen oritavancina, es típicamente de 0,5 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1 a 50 mg/kg, más preferiblemente de 5 a 30 mg/kg, independiente de la formulación. En casos igualmente preferidos, una cantidad terapéuticamente eficaz utilizada para una dosis única es aproximadamente de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 mg/kg de peso corporal independiente de la formulación. En algunas situaciones, puede ser eficaz una dosis inferior a 0,5 mg/kg de peso corporal o superior a 100 mg/kg de peso corporal.

45 [0085] Las frecuencias adecuadas de administración pueden variar basándose en si la administración se realiza con fines de tratamiento, profilaxis o prevención. Las frecuencias de administración de dosis para el tratamiento de un sujeto que tiene una infección bacteriana, la profilaxis o la prevención de una infección bacteriana incluyen la administración 4, 3, 2 o una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez a la semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, cada dos semanas, cada mes o cada 50 dos meses. En determinados procedimientos y casos de la presente divulgación una dosis única o una dosis infrecuente (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o seis dosis) pueden ser suficiente para alcanzar los objetivos establecidos de los procedimientos que se reivindican en el presente documento. En otros casos, la evolución del tratamiento puede requerir la administración de muchas dosis a lo largo de muchos días, tales como la administración de una dosis 4, 3, 2 o una vez al día durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más días.

55 [0086] Dependiendo de los medios de administración, la dosis puede administrarse toda en una sola vez, tal como con una formulación oral en una cápsula, o lentamente durante un periodo de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para medios de administración más lentos, el periodo de administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210 o más minutos o un periodo de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas.

65 [0087] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «inhibir», «que inhibe» e «inhibición» tienen sus significados comunes y habituales e incluyen uno o más de inhibición de crecimiento o una función de bacteria, inhibición del crecimiento de una forma vegetativa de bacterias, inhibición de una función de una forma vegetativa de bacterias, inhibición de la propagación de bacterias, inhibición de la esporulación bacteriana, inhibición de la activación de una espora bacteriana, inhibición de la germinación de una espora bacteriana e inhibición del sobrecrecimiento de

una espora bacteriana. Dicha inhibición es una inhibición de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 % de la actividad particular frente a la actividad en un sujeto al que no se ha administrado una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación. Preferiblemente, la inhibición es una inhibición del 100 %, 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % de la actividad frente a un sujeto al que no se ha administrado una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación. Tal como se utiliza en el presente documento, «espora» hace referencia a los dos términos utilizados de manera convencional «espora» y «kendospora».

**[0088]** Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «que trata» y «tratamiento» tienen sus significados comunes y habituales e incluyen uno o más de alivio de un síntoma de una infección bacteriana en un sujeto, bloqueo o alivio de una reaparición de un síntoma de una infección bacteriana en un sujeto, disminución de gravedad y/o frecuencia de un síntoma de una infección bacteriana en un sujeto, parálisis, disminución o inhibición de crecimiento de una forma vegetativa de bacterias en un sujeto, inhibición de esporulación bacteriana en un sujeto, inhibición de activación de una espora bacteriana en un sujeto, inhibición de germinación de una espora bacteriana en un sujeto e inhibición de sobrecrecimiento de una espora bacteriana en un sujeto. Tratamiento significa aliviar, bloquear, reducir, disminuir o inhibir en de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 % frente a un sujeto al que no se ha administrado una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación. Preferiblemente, el alivio, el bloqueo, la reducción, la disminución o la inhibición es del 100 %, 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % frente a un sujeto al que no se ha administrado una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación.

**[0089]** Tal como se utilizan en el presente documento, los términos «que previene» y «prevención» tienen sus significados comunes y habituales e incluyen uno o más de prevención de colonización de bacterias en un sujeto, prevención de un aumento del crecimiento de una población de bacterias en un sujeto, prevención de activación, germinación o sobrecrecimiento de esporas bacterianas en un sujeto, prevención de esporulación de bacterias en un sujeto, prevención de desarrollo de una enfermedad causada por una bacteria en un sujeto y prevención de los síntomas de una enfermedad causada por bacterias en un sujeto. Tal como se utiliza en el presente documento, la prevención dura como mínimo aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o más días después de la administración de una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación.

**[0090]** Tal como se utiliza en el presente documento, la «profilaxis» incluye la inhibición del desarrollo de una infección productiva o progresiva por una bacteria en un sujeto, donde la profilaxis dura como mínimo aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o más días después de la administración de una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación. La inhibición frente al desarrollo de una infección productiva o progresiva por una infección bacteriana significa que la gravedad de una infección bacteriana en un sujeto se reduce entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 100 % frente a un sujeto al que no se ha administrado una composición farmacéutica o un antibiótico de glucopéptido. Preferiblemente, la reducción de la gravedad es una reducción del 100 %, 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % en gravedad. La gravedad de una infección se puede basar en la cantidad de bacterias presentes en un sujeto, la cantidad de tiempo durante el cual se puede detectar a las bacterias en un sujeto y/o la gravedad de un síntoma de una infección bacteriana, entre otros factores.

**[0091]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término «cada dos semanas» hace referencia a una frecuencia de cada 13-15 días, el término «cada mes» hace referencia a una frecuencia de cada 28-31 días y «cada dos meses» hace referencia a una frecuencia de cada 58-62 días.

**[0092]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término «poner en contacto» pretende hacer referencia de manera amplia a llevar una célula bacteriana y una molécula de un antibiótico de glucopéptido de la presente divulgación a una proximidad suficiente de tal modo que el antibiótico de glucopéptido puede ejercer un efecto sobre la célula bacteriana. El antibiótico de glucopéptido se puede transportar hasta la localización de la célula bacteriana o el antibiótico de glucopéptido se puede ubicar en una localización a la que se desplaza o en la que entra en contacto con la célula bacteriana. El experto entenderá que el término «poner en contacto» incluye la interacción física entre un antibiótico de glucopéptido y una célula bacteriana, así como interacciones que no requieren interacción física.

**[0093]** En cada aspecto y caso de la presente divulgación, la infección bacteriana puede ser una infección complicada de la piel y estructuras cutáneas (cSSSI). Además, las bacterias y las infecciones bacterianas a las que se hace referencia en el presente documento en los procedimientos de la presente divulgación son aquellas cepas y especies de bacterias frente a las cuales las composiciones farmacéuticas y los antibióticos de glucopéptidos de la presente divulgación, tales como oritavancina, presentan actividad. Los ejemplos específicos de bacterias incluyen aquellas bacterias descritas en la Patente de Estados Unidos N°. 5.840.684, bacterias gram positivas, *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a meticilina; cepas sensibles y resistentes a vancomicina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (que incluyen *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae* (que incluyen *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*), *Streptococcus pneumoniae*, especies de Streptococci, que incluyen especies de Grupo A de Streptococci, especies de Grupo B de Streptococci, especies de Grupo C de Streptococci y especies de Grupo D de Streptococci, especies de Enterococci, *Enterococcus faecalis*

(cepas sensibles y resistentes a vancomicina), *Enterococcus faecium* (cepas sensible y resistentes a vancomicina), *Staphylococcus epidermidis* (cepas sensibles y resistentes a meticilina), *Staphylococcus haemolyticus*, todas las cepas, especies y subespecies de *Clostridium difficile*, que incluyen, por ejemplo, ribotipos 001, 106 y 027 de PCR de *C. difficile*, y formas vegetativas y esporas de *Bacillus anthracis*.

- 5 [0094] Las bacterias pueden ser bacterias latentes, tales como una o más de: (i) bacterias del crecimiento lento, (ii) bacterias en fase estacionaria y (iii) bacterias en forma de una biopelícula. Los ejemplos de bacterias que pueden estar presentes en un estado latente incluyen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococos sensibles a vancomicina (tales como *Enterococcus faecalis* sensible a vancomicina (VAN) (VSE)), enterococos sensibles a vancomicina (tal como *E. faecalis* resistente a VAN (VRE)), una especie de *Staphylococcus* (tal como *Staph. epidermidis*) o una especie de *Streptococcus*.
- 10

## EJEMPLOS

### 15 Ejemplo 1: Evaluación de actividad de oritavancina *in vitro* en presencia de suero humano y de ratón

20 [0095] La unión de fármacos a componentes del suero, típicamente albúmina del suero, generalmente se acepta como un determinante importante de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los cálculos de la unión a proteína de suero son esenciales para trasladar la exposición del fármaco de especies no clínicas a humanos durante evaluaciones de toxicología, farmacocinética y farmacodinámica, debido a que se piensa que la fracción libre dirige la actividad del fármaco (Bailey et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 35:1089-1092 (1991); Schmidt et al., *J. Pharm. Sci.* 99(3):1107-1122 (2009); Schmidt et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 52:3994-4000 (2008)). Las pruebas recientes respaldan el concepto de una «fracción activa» que ofrece un conocimiento adicional del comportamiento farmacodinámico de fármacos unidos en un grado elevado a proteínas, tales como daptomicina (Tsuji et al., *Determining the active fraction of daptomycin against MRSA by evaluating bactericidal activity in the presence of protein and pharmacodynamic (PD) modeling*, abstr A1-1270/1. Abstr. 49 Intersci. Conf. *Antimicrob. Agents Chemother.* American Society for Microbiology, Washington, DC (2009)).

25

30 [0096] Debido a que la oritavancina muestra una tendencia de unión a superficies de recipientes de equipos de laboratorio, a filtros y a membranas de diálisis (Arhin et al. 2008. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52:1597-1603), los procedimientos biofísicos tradicionales utilizados para medir la unión a proteína de suero no son adecuados para la evaluación de este agente. También se han utilizado procedimientos microbiológicos que controlan la actividad de un agente antibacteriano en presencia de componentes de suero contra bacterias en crecimiento para estimar la proporción de fármaco libre. Tales procedimientos incluyen los estudios de concentración mínima inhibitoria (MIC) de microdilución en caldo que utilizan diluciones aritméticas (Tsuji et al. 2008. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 60:441-444). Este procedimiento es ventajoso para el estudio de oritavancina dado que la medición de unión a componentes del suero se lleva a cabo bajo las condiciones que promueven la recuperación casi cuantitativa de oritavancina (Arhin et al. 2008. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52:1597-1603). De manera alternativa, se ha utilizado el área bajo la curva de inhibición (AUIC) (Morrissey et al. 2006. 16 ECCMID, Nice, Francia. 1-4 de abril de 2006. Resumen P1584).

35

40 [0097] En el presente estudio, la unión de oritavancina, ceftriaxona y daptomicina a sueros de tres especies no clínicas (ratón, rata y perro) y humanos se evaluó mediante dos procedimientos microbiológicos *in vitro*: el procedimiento de microdilución en caldo que utiliza diluciones aritméticas de fármacos y mediante la metodología de eliminación con el tiempo.

45

45 [0098] La unión ávida de oritavancina (ORI) a las membranas de filtración y diálisis hace que la mayoría de las metodologías de unión a proteína sean inadecuadas. Para controlar cualquier impacto de componentes de suero sobre el crecimiento bacteriano y la actividad antibiótica, los desplazamientos de MIC (a partir de las diluciones aritméticas de fármaco) y los desplazamientos del área bajo la curva de inhibición (AUIC) (a partir de los ensayos de eliminación con el tiempo) se cuantificaron en presencia de suero (SER) en comparación con el ultrafiltrado de SER (ULTRA; libre de albúmina) para estimar la unión de ORI a suero. De esta manera, el alcance de la reducción en la actividad de oritavancina en suero se relacionó con su grado de unión a proteína de suero. El procedimiento se utilizó como punto de referencia utilizando daptomicina y ceftriaxona (Lee et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 2505-2508 (1991); Schmidt et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 52:3994-4000 (2008); Yuk et al., *Clin Pharmacokinet.* 17:223-235 (1989); McKay et al., *Evaluation of oritavancin activity in vitro in the presence of human and mouse serum*, abstr P1854. Abstr. 19 Congreso europeo de microbiología clínica y enfermedades infecciosas, Sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas, Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2009).

60 [0099] Se obtuvieron sueros combinados de humanos, ratones y ratas de Equitech-Bio (Kerrville, TX); los sueros combinados de perros de raza beagle procedían de Bioreclamation (Liverpool, NY). ULTRA se preparó utilizando los ultrafiltros Centricon Plus-50 (Millipore, Billerica, MA), cuyo límite de peso molecular (50 kDa) excluye la albúmina. Las soluciones almacenadas de ORI se prepararon de acuerdo con CLSI M100-S18 (Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. documento CLSI M100-S18). Se utilizó ATCC 29213 de *Staphylococcus aureus* como el aislado de prueba en un inóculo final de  $\sim 5 \times 10^5$  UFC/ml en los dos estudios de MIC y AUIC.

65

### Procedimiento

**[0100]** MICs aritméticas: Los ensayos de MIC con microdilución en caldo con ATCC 29213 de *Staphylococcus aureus* se basaron en las directrices del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009, documento CLSI M7-A7). Los medios de crecimiento fueron 95 % de suero:5 % de CAMHB y 95 % de ultrafiltrado de suero:5 % de CAMHB. Se utilizaron diluciones aritméticas de oritavancina y comparadores para aumentar la precisión de los valores de la concentración mínima inhibitoria (MIC) en relación con las diluciones de duplicación. El porcentaje de unión en suero se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de Unión} = (1 - [\text{media de MIC}_{\text{ultrafiltrado}} / \text{media de MIC}_{\text{suero}}]) \times 100 \%$$

**[0101]** Estudios de AUIC: Los estudios de eliminación con el tiempo se llevaron a cabo utilizando ATCC 29213 de *S. aureus* a una concentración de inóculo final de  $1 \times 10^6$  UFC/ml en 95 % de suero:5 % de CAMHB y en 95 % de ultrafiltrado de suero:5 % de CAMHB. Las concentraciones de ensayo de oritavancina fueron 2, 1 y 0,5 mg/l. Se extrajeron los alícuotas de cultivos de eliminación con el tiempo durante varios puntos de tiempo y se contaron las bacterias mediante la dilución en serie en placas. Se calculó el AUIC utilizando el software de GraphPad Prism. El porcentaje de unión en suero se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de Unión} = (1 - [\text{AUIC}_{\text{ultrafiltrado}} / \text{AUIC}_{\text{suero}}]) \times 100 \%$$

### 20 Resultados

**[0102]** Las MICs para cada condición, fuente de suero y agente de ensayo fueron exactas (Tabla 1), con un coeficiente medio de variación del 17 %. Las MICs tal como se determinaron bajo las condiciones de CLSI M7-A8 (columnas «CAMHB», Tabla 1) (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009, documento CLSI M7-A7) estaban dentro de los intervalos QC (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009, documento CLSI M100-S19).

**[0103]** Los aumentos de MIC de oritavancina en suero en comparación con ultrafiltrado de suero, por especie, fueron similares a lo largo de especies (intervalo, desde 5,5 hasta 7,8 veces; Tabla 2). Tales desplazamientos generaron valores medios similares de unión a proteína en suero de la oritavancina para las cuatro especies analizadas (intervalo, desde 81,9 % hasta 87,1 %; Tabla 2). El 81,9 % de la evaluación de la unión a proteína de suero humano del presente estudio se encuentra en el intervalo del 79 % hasta el 89,9 % de valores previamente reportados de los enfoques basados en crecimiento (microdilución en caldo) o biofísicos (adsorción de carbón recubierto con dextrano; nanosensor de tipo "cantilever") (resumidos en la Tabla 3). Estos hallazgos respaldan la premisa de que los procedimientos basados en crecimiento pueden complementar los procedimientos biofísicos durante la evaluación de la fracción libre de antibióticos.

**[0104]** El valor del 85,3 % de la unión de oritavancina a proteína de suero de ratón concuerda con el valor del 85,2 % que se derivaron de un enfoque similar que utilizaba suero y ultrafiltrado de suero (Tabla 3; W.A. Craig, datos no publicados). De manera similar, se descubrió que la oritavancina se unía al suero de rata en el 82,4 % en el presente estudio y el plasma de rata en más del 80 % mediante un enfoque de micromodulación en caldo (Tabla 3) (Zhan et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2427-2430 (1998)). Se estimó la unión de oritavancina en un 87,1 % en el suero de perros de raza beagle (Tabla 2), una especie que no ha sido evaluada previamente al presente estudio a pesar de su importancia en evaluaciones de toxicología no clínicas. Estos resultados que muestran un alcance similar de unión a proteína de oritavancina con suero humano, de ratón, rata y perro podrían facilitar el traslado de exposición del fármaco entre estas especies debido a que la fracción libre de oritavancina probablemente es equivalente a lo largo de las especies, dentro del error de medición de cualquier ensayo individual.

**[0105]** La evaluación del área bajo las curvas de eliminación de bacterias (MacGowan et al., *J. Chemother.* 16:23-29 (2004)) para oritavancina determinada en presencia de suero en comparación con ultrafiltrado de suero generó valores de unión a proteína del 67,4, 63,9 y 61,7 % para suero humano (a una concentración de 0,5, 1 y 2  $\mu\text{g/ml}$  de oritavancina, respectivamente) y del 66,5, 68,3 y 68,8 % para suero de ratón (a una concentración de 0,5, 1 y 2  $\mu\text{g/ml}$  de oritavancina, respectivamente). Aunque estas valoraciones son inferiores a aquellas derivadas de los análisis de desplazamientos aritméticos de MIC en suero humano y de ratón señalados anteriormente, se pueden explicar como mínimo en parte por la cinética de eliminación rápida de oritavancina (McKay et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 63:1191-1199 (2009)) que no se puede suponer a partir de los puntos finales de los desplazamientos de MIC de ensayos de microdilución en caldo.

**[0106]** La ceftriaxona se unió en un grado elevado a suero humano (92,6 %; Tabla 2), de acuerdo con Yuk et al. (*Clin Pharmacokinet.* 17:223-235 (1989)) y evaluaciones de desplazamiento de MIC según Schmidt et al. (*Antimicrob Agents Chemother.* 52:3994-4000 (2008)), pero sustancialmente superior a la estimación de unión del 76,8 % derivada de la microdiálisis in vitro (Schmidt et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 52:3994-4000 (2008)). La variabilidad en la unión de proteína de suero a ceftriaxona a lo largo de las especies (Rowe et al., *In vitro protein binding of [14C]oritavancin in human plasma at 1, 10 and 91  $\mu\text{g}/\text{m}$  employing a dextran coated charcoal adsorption method*, abstr. A2193. Abstr. 40 Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., American Society for Microbiology, Washington, DC, 2001; Schmidt et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 52:3994-4000 (2008)) también se señaló en el presente estudio, con valoraciones de unión sustancialmente inferiores para el suero de ratón, rata y perro de raza beagle (intervalo, desde 20,9 % hasta

37,5 %) en relación con el ser humano. Estas diferencias pueden ser el resultado de las diferencias de afinidad de la unión específica a especies reales (Rowe et al., *In vitro protein binding of [14C]oritavancin in human plasma at 1, 10 and 91 µg/m employing a dextran coated charcoal adsorption method*, abstr. A2193. Abstr. 40 Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., American Society for Microbiology, Washington, DC, 2001) o a partir de diferencias metodológicas durante el aislamiento o ensayo de suero de cada especie.

5 [0107] La unión de daptomicina a proteína de suero también varió a lo largo de las especies en el presente estudio, que oscila entre 65,6 % (rata) y 82,9 % (humano) (Tabla 2). Para el suero humano, este valor se encuentra entre los 10 valores del 58 % presentado por Tsuji et al. (Tsuji et al., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 60:441-444 (2008)) y el 94 % presentado por Lee et al. (Lee et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 35:2505-2508 (1991)). Las implicaciones de tal 15 variabilidad son potencialmente importantes durante el traslado de hallazgos no clínicos a humanos, por ejemplo, en estudios de logros objetivos farmacocinéticos-farmacodinámicos para respaldar la vulnerabilidad de las propuestas de punto de interrupción de susceptibilidad (Mouton et al., *Applying pharmacodynamics for susceptibility breakpoint selection and susceptibility testing*. En *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, páginas 21-44, Nightingale et al., Eds. Informa Healthcare, Nueva York, NY, 2007).

20 [0108] Aunque es difícil evaluar la precisión de cálculos de unión a proteínas del suero a partir de un único procedimiento, la precisión de este estudio de comparación entre especies, la concordancia de los datos de una sola especie a partir de los diferentes procedimientos y la similitud de los cálculos de unión entre especies diferentes sugieren que la oritavancina tiene aproximadamente el 85 % de unión con la proteína de suero y que las diferencias 25 en la unión a proteína de oritavancina entre las especies son insignificantes. Esta conclusión es similar a la conclusión de los estudios con telavancina, otro lipoglucopéptido, en los que la unión a proteína de plasma es de aproximadamente 90 % entre las especies analizadas (Shaw et al., *Protein binding of [14C]-telavancin in plasma and human skin blister fluid*, abstr. A-1824. Abstr. 48 Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother./Infect. Dis. Soc. Am. 46 Annu. Meet. American Society for Microbiology, Washington, DC (2008)), aunque este valor fue sustancialmente superior a los cálculos entre el 62 y el 70 % determinados utilizando un ensayo basado en crecimiento (Tsuji et al., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 60:441-444 (2008)). Los cálculos de unión a proteína de aproximadamente el 65 % de los 30 ensayos basados en eliminación con el tiempo con oritavancina (este estudio) respaldan la idea de que la «fracción activa» (Tsuji et al., *Determining the active fraction of daptomycin against MRSA by evaluating bactericidal activity in the presence* Abstr. 49 Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. American Society for Microbiology, Washington, DC (2009)) de oritavancina, a saber, su concentración bioactiva en presencia de proteína de suero, es superior a la fracción libre tal como se pronostica a partir de los enfoques biofísicos.

Tabla 1. Las MICs de ondavancina, ceftriaxona y dapicemina frente a ATCC 29243 de *S. enteritidis* en cálculo de Mueller-Hinton ajustado con cationes, 95% de ultrafiltrado de suero y 85% de suero de ser humano, ratón, rata y perro

Especies	Ondavancina <sup>a</sup>			Ceftriaxona <sup>b</sup>			Dapicemina <sup>c</sup>		
	CAMI-B <sup>d</sup>	Ultrafiltrado <sup>e</sup>	Suero <sup>f</sup>	CAMI-B	Ultrafiltrado	Suero	CAMI-B	Ultrafiltrado	Suero
Humanos <sup>g</sup>	Media	0,384	0,140	0,775	4,80	2,88	28,3	0,975	0,513
	DE	0,005	0,038	0,324	0,835	0,364	11,0	0,046	0,125
Ratón <sup>h</sup>	Media	0,105	0,079	0,538	5,06	3,75	6,00	0,875	3,00
	DE	0,030	0,004	0,052	0,816	0,500	1,16	0,035	0
Ratas <sup>i</sup>	Media	0,086	0,055	0,313	3,50	3,88	5,88	1,25	0,538
	DE	0,007	0,005	0,088	0,535	0,354	0,641	0,267	0,052
Perros	Media	0,383	0,061	0,475	5,25	1,03	1,38	1,03	0,838
	DE	0	0,014	0,046	0,707	0,582	0,518	0	0,150

<sup>a</sup> Etapas de dilución aritmética de 0,5 µg/ml desde 1 hasta 1 µg/ml, de 0,1 µg/ml desde 1 hasta 0,3 µg/ml y de 0,02 µg/ml desde 0,3 hasta 0,1 µg/ml y de 0,01 µg/ml desde 0,1 hasta 0,04 µg/ml se prepararon en un cálculo de Mueller-Hinton ajustado con cationes.

<sup>b</sup> Etapas de dilución aritmética de 10 µg/ml desde 100 hasta 10 µg/ml y de 1 µg/ml desde 10 hasta 1 µg/ml se prepararon en un cálculo de Mueller-Hinton ajustado con cationes.

<sup>c</sup> Etapas de dilución aritmética de 5 µg/ml desde 10 hasta 10 µg/ml, de 1 µg/ml desde 2 hasta 1 µg/ml y de 0,5 µg/ml desde 1 hasta 0,5 µg/ml se prepararon en un cálculo de Mueller-Hinton ajustado con 50 µg/ml de CaCl<sub>2</sub>.

<sup>d</sup> Tal como se determina según las directrices de CLSI M7-A8 en cálculo de Mueller-Hinton ajustado con cationes, suplementado con 0,002 % de polisorbato-80 (onidavancina) o 50 µg/ml de CaCl<sub>2</sub> (dapicemina) (5).

<sup>e</sup> Tal como se determina en 95% de ultrafiltrado de suero + 5% de cálculo de Mueller-Hinton ajustado con cationes.

<sup>f</sup> Tal como se determina en 85% de suero + 5% de cálculo de Mueller-Hinton ajustado con cationes.

<sup>g</sup> Las medias se obtuvieron a partir de las 8 réplicas por condición por fármaco.

<sup>h</sup> Las medias se obtuvieron de 4 a 8 réplicas por condición por fármaco.

**Tabla 2.** Los aumentos inducidos por suero en MIC de microdilución en caldo frente a ATCC 29213 de *S. aureus* y los valores de unión a proteína correspondientes para oritavancina, ceftriaxona y daptomicina

Especies	Oritavancina		Ceftriaxona		Daptomicina	
	Aumento <sup>a</sup> del factor de multiplicidad de la media de MIC	% unión <sup>b</sup>	Aumento <sup>a</sup> del factor de multiplicidad de la media de MIC	% unión <sup>b</sup>	Aumento <sup>a</sup> del factor de multiplicidad de la media de MIC	% unión <sup>b</sup>
Humano	5,5	81,9	13,5	92,6	5,8	82,9
Ratón	6,8	85,3	1,6	37,5	4,2	76,0
Rata	5,7	82,4	1,5	34,0	2,9	65,6
Perro	7,8	87,1	1,3	20,9	3,9	74,5

<sup>a</sup> Relación de la media aritmética de MIC en 95 % de suero con respecto a la media aritmética de MIC en 95 % de ultrafiltrado de suero

<sup>b</sup> Calculado a partir de la media de MICs utilizando la fórmula: Porcentaje de la unión a proteína = (1 - [MIC en ultrafiltrado / MIC en suero]) x 100 %

**Tabla 3.** Los valores de unión a proteína de suero de la oritavancina para ser humano, ratón, rata y perro

Especies	Matriz	Unión proteína <sup>a</sup> ( %)	a	Procedimiento	Concentración de oritavancina	Referencia
Humano	Plasma	87,5		Microdilución en caldo	Varias	Zhanel et al. 1998 <sup>d</sup>
	Plasma	85,7-89,9		Adsorción en DCC <sup>b</sup>	1-91 µg/ml	Rowe y Brown 2001 <sup>e</sup>
	Suero	79,6		Microdilución en caldo	Varios	Craig, no publicado
	Albúmina	79 ± 0,2		Nanosensor de tipo "cantilever" <sup>c</sup>	0,2 µg/ml	McKendry, no publicado
	Suero	81,9		Microdilución en caldo	Varias	Este estudio
Ratón	Suero	85,2		Microdilución en caldo	Varias	Craig, no publicado
	Suero	85,3		Microdilución en caldo	Varias	Este estudio
Rata	Plasma	>80		Microdilución en caldo	Varias	Zhanel et al. 1998 <sup>d</sup>
	Suero	82,4		Microdilución en caldo	Varias	Este estudio
Perro	Suero	87,1		Microdilución en caldo	Varias	Este estudio

<sup>a</sup> Valores de desviación estándar se dan a conocer cuando están disponibles

<sup>b</sup> Carbón recubierto con dextrano

<sup>c</sup> Ndyeira et al., *Nature Nanotechnol.* 3:691-696 (2008)

<sup>d</sup> Zhanel et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2427-2430 (1998)

<sup>e</sup> Rowe y Brown, Unión de proteína in vitro de [14C]oritavancina en plasma humano a una concentración de 1, 10 y 91 µg/ml empleando un procedimiento de adsorción de carbón recubierto con dextrano, resumen A2193. Abstr. 40 Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., American Society for Microbiology, Washington, DC 2001

#### Ejemplo 2: Medición de uniones de antibióticos de glucopéptidos a proteínas de suero mediante la dialisis de equilibrio

**[0109]** Se coloca una concentración conocida (normalmente que agrupa un intervalo fisiológicamente relevante; por ejemplo, desde 0,01 hasta 100 µg/ml) y un volumen (100-500 µl) de antibiótico en suero humano en la cámara de muestra de un aparato de dialisis de equilibrio rápido (Thermo Scientific). El MWCO de la membrana de dialisis en el dispositivo, 8.000, excluya a albúmina y proteínas de suero grandes. A continuación, se coloca un volumen conocido (300-750 µl) de tampón, tal como una solución salina tamponada con fosfato, en el compartimento del tampón. La unidad se cubre con una cinta selladora y se incuba a 37°C a aproximadamente 100 rpm en un agitador orbital o 20 rpm en un agitador hacia arriba y hacia abajo durante 4 horas con el fin de alcanzar el equilibrio. Se elimina el sellado y se extraen volúmenes iguales (por ejemplo, 100 µl, 100 µl) de las dos cámaras de tampón y de plasma, se transfieren a tubos eppendorf y se someten al análisis con cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) del antibiótico de la siguiente manera: las muestras se centrifugan durante 10 minutos a 13.000-15.000 x g y se transfieren 50 µl de cada una a tubos de microcentrifuga separados. Se añade un total de 50 µl de plasma a la muestra de tampón y se

añaden 50  $\mu$ l de PBS a la muestra de plasma recogida. Se añaden 300  $\mu$ l de tampón de precipitación (tal como acetonitrilo/agua 90/10 en frío con ácido fórmico al 0,1%) para precipitar la proteína y liberar el compuesto. Las muestras se agitan vigorosamente y se incuban durante 30 minutos en hielo. Los sobrenadantes se transfieren a un vial o placa para su análisis; se añaden patrones internos apropiados y el antibiótico se cuantifica mediante LC/MS.

5 Alternativamente, se puede secar el sobrenadante y reconstituir el antibiótico antes de la LC/MS. Se calcula la concentración del compuesto de prueba en las cámaras de plasma y tampón a partir de las áreas de los picos en relación con el patrón interno. Para calcular el porcentaje del compuesto de prueba unido a la proteína de suero, se utilizan las siguientes fórmulas: % libre = (concentración en cámara de tampón/concentración en cámara de plasma)  $\times$  100 % y % unido = 100 % - % libre.

10 Ejemplo 3: Medición de las uniones de antibióticos de glucopéptido a proteínas del suero mediante ultrafiltración

[0110] Como en el ensayo de diálisis de equilibrio descrito anteriormente en el Ejemplo 2, se añade una concentración y un volumen conocidos de analito a un volumen conocido de suero (o una concentración y un volumen conocidos de albúmina sérica purificada) y la muestra se transfiere en el aparato de ultrafiltración. Una plataforma de ensayo conveniente es la placa Millipore MultiScreen Ultracel-PPB (unión a proteínas plasmáticas) de 96 pocillos con una membrana de diálisis que tiene un MWCO de 10.000 y que requiere volúmenes de muestra en el intervalo de 100 a 300  $\mu$ l. Después de la ultrafiltración, el analito en el ultrafiltrado se cuantifica mediante LC/MS como anteriormente en el Ejemplo 2.

20 Ejemplo 4: Medición de las uniones de antibióticos de glucopéptidos a proteínas del suero mediante ultracentrifugación

[0111] Se somete una mezcla de analito más albúmina (o analito en suero) a ultracentrifugación de manera que sedimente el analito unido a proteína y deje el analito libre en solución. Una vez completada la etapa de centrifugación, se retira cuidadosamente el sobrenadante de los tubos de ultracentrifugación y se cuantifica el analito mediante LC/MS tal como se indicó anteriormente en el Ejemplo 2.

## REIVINDICACIONES

1. Antibiótico de glucopéptido para su utilización en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto que tiene una infección bacteriana de un antibiótico de glucopéptido por vía intravenosa, en el que el antibiótico de glucopéptido es oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de la misma, o una mezcla de los mismos, en el que la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido está entre aproximadamente 20 y 30 mg/kg de peso corporal, y en el que el antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, y en el que el antibiótico de glucopéptido es para su utilización en un procedimiento que comprende la administración de dicho antibiótico de glucopéptido una vez por semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, cada dos semanas, mensualmente, cada dos meses, o como una dosis única.
2. Antibiótico de glucopéptido para su utilización en la prevención o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto con riesgo de una infección bacteriana de un antibiótico de glucopéptido por vía intravenosa, en el que el antibiótico de glucopéptido es oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de la misma, o una mezcla de los mismos, en el que la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido está entre aproximadamente 20 y 30 mg/kg de peso corporal, y en el que el antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, y en el que el antibiótico de glucopéptido es para su utilización en un procedimiento que comprende la administración de dicho antibiótico de glucopéptido una vez por semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, cada dos semanas, mensualmente, cada dos meses, o como una dosis única.
3. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según la reivindicación 1 o 2, en el que la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero está en el intervalo de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 65 %; o  
en el que la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero está en el intervalo de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %; o  
en el que la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero está en el intervalo de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %.
4. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero se determina aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, o  
en el que la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero se determina aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.
5. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según la reivindicación 1, en el que el antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero en el sujeto en un intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 % en una media de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.
6. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según la reivindicación 2, en el que el antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero en el sujeto en un intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 % en una media de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.
7. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según la reivindicación 5 o 6, en el que la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero está en un intervalo de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 65 %; o  
en el que la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero está en un intervalo de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %; o  
en el que la fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero está en un intervalo de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %.
8. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que la fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero se determina calculando un valor medio de nueve mediciones que comprenden:  
(i) una primera medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 30 minutos después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(ii) una segunda medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 1,5 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(iii) una tercera medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 2,5 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(iv) una cuarta medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 3,5 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(v) una quinta medición de una fracción del antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente

- 4,5 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(vi) una sexta medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 5,5 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(vii) una séptima medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 6,5 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido,  
(viii) una octava medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 12 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, y  
(ix) una novena medición de una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido.
9. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero se determina mediante un medio seleccionado del grupo que consiste en diálisis de equilibrio, ultracentrifugación y ultrafiltración.
10. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la infección bacteriana es una infección complicada de la piel y estructuras cutáneas (*cSSSI, Complicated Skin and Skin Structure Infection*).
11. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el antibiótico de glucopéptido está en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico de glucopéptido y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
12. Utilización de un antibiótico de glucopéptido para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y/o profilaxis de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto de un antibiótico de glucopéptido por vía intravenosa, en el que el antibiótico de glucopéptido es oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de la misma, o una mezcla de los mismos, en el que la cantidad efectiva del antibiótico de glucopéptido está entre aproximadamente 20 y 30 mg/kg de peso corporal, y en el que el antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, preferiblemente en el que el antibiótico de glucopéptido proporciona una fracción media de antibiótico de glucopéptido unido a proteínas del suero en el sujeto en un intervalo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 % en un media de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas después de la finalización de la administración del antibiótico de glucopéptido, y en el que el antibiótico de glucopéptido es para su utilización en un procedimiento que comprende la administración de dicho antibiótico de glucopéptido una vez por semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, cada dos semanas, mensualmente, cada dos meses, o como una dosis única.
13. Antibiótico de glucopéptido para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la utilización de un antibiótico de glucopéptido, según la reivindicación 12, en el que la cantidad eficaz del antibiótico de glucopéptido está entre aproximadamente 25 y 30 mg/kg de peso corporal.