



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-094220- -00000-0000

Fecha: 2007-09-12 16:49:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

14/09/2007

SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: VENUS REMEDIES LIMITED

Dirección: 51-52, Industrial Area, Phase - 1,
Panchkula, Haryana 1341 13 (IN)
Nacionalidad o Domicilio: India

Lugar de Constitución: Panchkula - India

Teléfono:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

Dirección: Cr. 17 No. 88-23 Of. 205

Teléfono: 655.77.95 Fax: 621.25.42

E-mail: info@reyes-abogados.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.152.473 TPA 44655

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: CHAUDHARY Manu

Dirección: 51-52, Industrial Area, Phase-1, Panchkula, Haryana 134113 - IN

Nacionalidad o Domicilio India

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IN2006/000044

Fecha 8 de febrero de 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/085337 A1

Fecha 17 de agosto de 2006

⑥

Título (54) TERAPIA DE COMBINACIÓN PARENTERAL PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS
CAUSADAS POR UNA BACTERIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K31/00 ; A61P31/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

INDIA

(32) Fecha

14.02.2005

(31) Número de Solicitud

308/DEL/2005

⑨

Comprobante de pago No. 07-93887

Fecha Septiembre 12 de 2007

PRIOR. 07-93887

Septiembre 12 de 2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

8

PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐

País de origen

No. de Solicitud

Fecha

INDIA

308/DEL/2005

14.02.2005

PRIORIDAD DE EXPOSICIONES

SI ☐ NO ☐

Nombre de la exposición

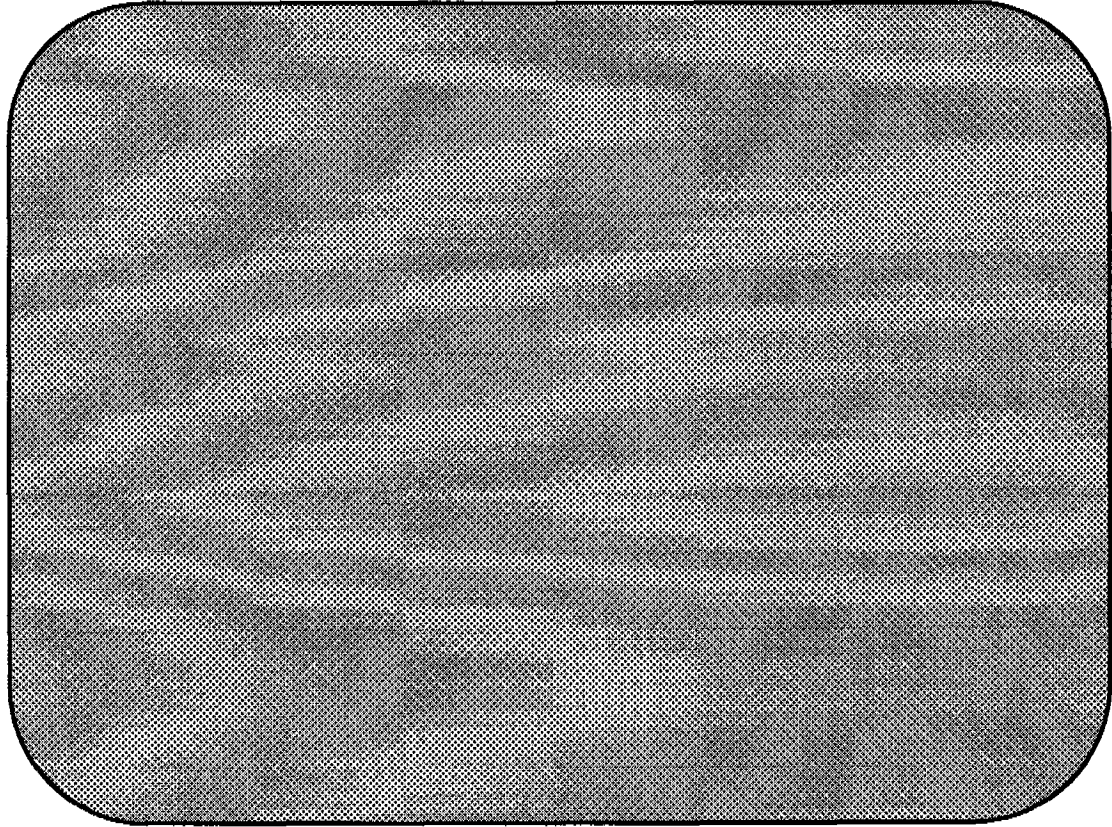
Lugar de Celebración

Fecha

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación (más de 150)
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto reivindicación de prioridad
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm, 2 ejemplares
- ☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Certificado de registro en el caso del artículo 6º quinquies del Convenio de París
- ☐ Autorizaciones requeridas según los artículos 135 y 136 de la Decisión 486
- ☐ Reglamento de uso, si es el caso (marcas de certificación, colectivas y denominaciones de origen)
- ☐ Designación de zona geográfica, si es el caso (denominaciones de origen)
- ☐ Reseña de calidades, reputación y características de los productos, (denominaciones de origen)
- ☐ Designacion de zona geográfica, si es el caso (denominaciones de origen)
- ☐ Copia de estatutos del solicitante, si es el caso (marcas colectivas, de certificación, denominaciones de origen)
- ☐ Lista de integrantes, si es el caso (marcas colectivas o de certificación)

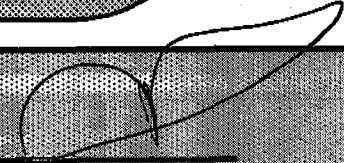
11 REPRODUCCIÓN DEL SIGNO A REGISTRAR



12

NOMBRE: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA:


C.C. 79.152.473 T.P. 44655

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de agosto de 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/085337 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/IN2006/000044

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de febrero de 2006 (08.02.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
308/DEL/2005 14 de febrero de 2005 (14.02.2005) IN

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de US): VENUS REMEDIES LIMITED [IN/IN];
51-52, Industrial Area, Phase - 1, Panchkula, Haryana
1341 13 (IN)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
CHAUDHARY, Manu [IN/IN]; 51-52, Industrial Area,
Phase - 1, Panchkula, haryana 134113 (IN).

(74) Agente: DUBEY, Rajkumar, DUBEY & PARTNERS -
ADVOCATES, 310, New Delhi House, 27, Barakhamba
Road, India, New Delhi 110001 (IN).

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible): AE,

AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— de la condición de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para modificar
las reivindicaciones y para volverse a publicar en el
caso de recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a
las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece
al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: TERAPIA DE COMBINACIÓN PARENTERAL PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS
CAUSADAS POR UNA BACTERIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS

(57) Extracto: La invención describe una composición farmacéutica para combatir bacterias multi-resistentes a medicamentos en enfermedades infecciosas no oculares. Se divulgan composiciones que comprenden glicopéptidos, en particular vancomicina, y cefalosporinas, en particular ceftriaxona. Se ha descubierto que tales composiciones son útiles para administración parenteral a pacientes hospitalizados con infecciones serias. Específicamente, esta invención divulga igualmente una composición farmacéutica que incluye además un excipiente, tal como un agente CVMC, y que se encuentra disponible en forma de polvo seco para reconstitución con un disolvente apropiado, antes de la inyección. Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de esta invención aumentan normalmente la resistencia a la precipitación en soluciones que se van a administrar parenteralmente. Además, la invención da detalles de las formas farmacéuticas almacenadas en recipientes sellados para reconstituirse antes de uso. De igual manera la invención provee un proceso para fabricar estas composiciones y, asimismo, un método de tratar un sujeto que sufre de enfermedades infecciosas no oculares debidas a una bacteria multi-resistente a medicamentos.

WO 2006/085337 A1

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARENTERAL PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS CAUSADAS POR UNA BACTERIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica como método de tratamiento de enfermedades infecciosas no oculares para uso contra bacterias multi-resistentes a medicamentos. Lo particular de la invención divulga una composición farmacéutica que contiene dos antibióticos diferentes, un glicopéptido y una cefalosporina, combinados con la ayuda de por lo menos un agente solubilizante/estabilizante, y que está presente en forma de polvo seco. El método de tratamiento divulgado por la invención sigue una vía parenteral de administración, luego de la reconstitución con un disolvente apropiado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El uso de agentes antibacterianos ha crecido rápidamente durante los últimos años y, por lo tanto, la resistencia de cepas bacterianas a antibióticos que usan estos agentes, como se describe pormenorizadamente por Sharma Rashmi et al., Indian J Med Sci 2005 en su artículo: "Antibacterial resistance: Current problems and possible solutions". En igual forma ha evolucionado la nueva gama de cepas bacterianas que son resistentes a múltiples medicamentos.

La penicilina, que es el primer antibiótico conocido, ha exhibido una excelente eficacia contra los estafilococos. No obstante, con el transcurso del tiempo han surgido bacterias resistentes a la penicilina, que degradan la penicilina. La investigación y desarrollo de penicilinas resistentes a la penicilinasa (PRP, por sus siglas en inglés), tales como meticilina y antibióticos cefémicos, aportaron soluciones en aspectos clínicos a muchos problemas planteados por las bacterias resistentes a la penicilina.

Sin embargo, en años recientes, como resultado del uso excesivo e indebido de antibióticos cefémicos de tercera generación, que poseen una débil potencia antibacteriana sobre los estafilococos y que son resistentes a estos antibióticos [las bacterias resistentes a la penicilina] han proliferado de manera selectiva. Tales bacterias se han difundido en hospitales, lo cual ha llevado a un aumento en el número de casos de infecciones adquiridas en hospitales. En particular, han surgido las bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, conocidas

comúnmente como MRSA (por sus siglas en inglés), contra las cuales son ineficaces todos los agentes beta-lactámicos conocidos. Los MRSA constituyen un ejemplo de bacterias multi-resistentes a medicamentos, ya que son ampliamente resistentes no sólo a los antibióticos tipo penicilina, sino también a los antibióticos cefémicos y antibióticos de aminoglucósido individualmente. Ejemplos de antibióticos empleados en la actualidad contra infecciones causadas por MRSA incluyen formulaciones que contienen glicopéptidos tales como vancomicina (VCM) y similares. No obstante, la VCM está involucrada en la resistencia a bacterias tales como MRSA, como se discute en "Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA" por Assadullah S et al., 2003.

Además, se han investigado de manera convencional combinaciones de múltiples antibióticos con miras al mejoramiento de la potencia antibacteriana en el artículo 'Re-emerging Staphylococci Infections' por Barry Kreiswirth. Por lo tanto, existe una urgente necesidad de desarrollar novedosos medicamentos antibacterianos de combinación, que sean efectivos contra bacterias resistentes y puedan actuar en forma sinérgica como se hace en la invención.

Se han hecho múltiples intentos para combatir bacterias gram positivas y gram negativas de amplio espectro. Éstos incluyen la administración de múltiples agentes antibacterianos tales como vancomicina y ceftriaxona. La ceftriaxona es menos activa contra *cocci* gram positivos que la cefalosporina de primera generación. No obstante, es notoriamente activa contra bacterias gram negativas tales como *Enterobacteriaceae*, incluidas cepas que producen beta lactamasa y cepas resistentes a la penicilina, tales como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitis*. Es también activa contra *Staphylococcus aureus*, incluidas cepas que producen penicilinas, pero no contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Aunque la vancomicina actúa contra una variedad de bacterias gram positivas, incluidas *Staphylococcus aureus* y *Staph. epidermidis* resistentes a la meticilina, la vancomicina muestra resistencia transferible, adquirida, de alto nivel contra *Enterococci* que parece ser mediada por plásmido.

Se ha descubierto que el uso de múltiples agentes antibacterianos para la prevención y tratamiento de una variedad de estados patológicos infecciosos es sinérgico *in vitro*. Ribes S et al., J Antimicrob Chemother 2005 en su artículo explicaron que se observó un efecto aditivo al estudiar combinaciones de ceftriaxona más vancomicina en concentraciones sub-inhibitorias.

✓
6

La aparición de *pneumococci* multi-resistentes a medicamentos y, más recientemente, de *pneumococci* tolerantes a la vancomicina constituye una preocupación de salud pública en todo el mundo (Henriques Normark et al., Clin. Infect. Dis. 2001; Novak, R, Nature 1999; R. M. Atkinson et al 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 2000; A. Marchese, et al 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 2000).

Diferentes investigaciones previas muestran que la combinación de vancomicina y ceftriaxona es más activa contra bacterias que la monoterapia única contra patógenos, hallados comúnmente en meningitis bacteriana. Violeta Rodríguez-Cerrato, Antimicrob Agents Chemother. 2003; los objetivos de su estudio eran evaluar la efectividad bacteriológica de estos agentes contra meningitis experimental causada por *pneumococci* tolerantes a la vancomicina y comparar los resultados con los obtenidos por la terapia convencional con vancomicina y ceftriaxona en combinación.

'Rifampicin+ceftriaxone versus vancomycin+ceftriaxone in the treatment of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model' [es un artículo en el que] Suntur BM et al., en Int J Antimicrob Agents, 2005 descubrieron que la ceftriaxona+rifampicina era tan efectiva como la ceftriaxona+vancomicina.

Kaplan SL (2002) descubrió que la ceftriaxona y la vancomicina son útiles en el tratamiento y manejo de la meningitis neumocócica. Kaplan menciona que la terapia empírica estándar de la meningitis bacteriana supuesta para infantes y niños en edad superior a 1 mes es la combinación de cefotaxima o ceftriaxona y vancomicina. El tratamiento se modifica una vez se dispone de las susceptibilidades antimicrobianas.

Jaing, TH, et al., en su publicación 2002 divulgaron un tratamiento de meningitis causada por *Streptococcus mitis* altamente resistente a la penicilina en un niño con leucemia. El documento refería el caso de un paciente que se trató exitosamente con una combinación de vancomicina, ceftriaxona, y factor estimulante de colonias de granulocitos.

3/2

Cottagnoud P et. al., (2002) descubrieron que en meningitis experimental en conejos, la cefepima administrada a una dosis de 100 mg/kg se asoció con concentraciones en el fluido cerebroespinal de entre 5.3 y 10 mg/L y una actividad bactericida de -0.61 ± 0.24 Delta log(10) cfu/mL x h, similar al régimen estándar de ceftriaxona combinada con vancomicina (-0.58 ± 0.14 Delta log(10) cfu/mL x h) en el tratamiento de meningitis debida a una cepa mutante neumocócica resistente a la penicilina y a la quinolona (MIC 4 mg/L).

Banon et. al., (2001) trabajaron en España en la evaluación tiempo-eliminación. En este estudio, se determinó la actividad bactericida de cuatro regímenes antimicrobianos contra diez aislados clínicos de *S. pneumoniae* (cinco con una resistencia intermedia a la penicilina y cinco altamente resistentes), mediante estudios de cinética de eliminación usando penicilina, o ceftriaxona, en combinación con vancomicina, o fosfomicina.

Desbiolles et. al., (2001) trabajaron sobre el método de efecto máximo fraccionado para la sinergia *in vitro* entre amoxicilina y ceftriaxona, y entre vancomicina y ceftriaxona, contra *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. Ellos divulgaron una evaluación del uso de un nuevo método experimental *in vitro* y la representación gráfica de los resultados para investigar la efectividad potencial de combinaciones de amoxicilina (AMZ) más ceftriaxona (CRO), y de CRO más vancomicina (VAN) contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* (cepas PRP) altamente resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas. Por consiguiente, se propuso cualquiera de las dos combinaciones para uso en el tratamiento de infecciones PRP.

Huebner et. al., (2000) divulgaron que la ceftriaxona o cefotaxima debía usarse en combinación con vancomicina para el tratamiento de meningitis hasta que se excluyera una causa neumocócica resistente a la cefalosporina.

Roos (1999) estudió la terapia de la meningitis bacteriana usando una combinación de cefalosporinas de tercera generación y vancomicina. Él sugirió que la terapia empírica inicial para la meningitis bacteriana adquirida en comunidad debía basarse en la posibilidad de que *pneumococci* resistentes a la penicilina pudieran ser los organismos etiológicos y, por lo tanto, debía incluir una combinación de cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) y vancomicina.

Climo et. al., 1999 descubrieron que combinaciones de vancomicina y beta-lactamas son sinérgicas contra *Staphylococci* con susceptibilidades reducidas a la vancomicina. Se recogió evidencia de sinergismo entre combinaciones de múltiples agentes antibacterianos tales como vancomicina y cefalosporinas contra 59 aislados de *Staphylococci* resistentes a la meticilina (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Staphylococcus haemolyticus*). Ellos concluyeron que la combinación de vancomicina y beta-lactamas con actividad anti-estafilocócica es un régimen efectivo para el tratamiento de infecciones con cepas clínicas de *staphylococci*, las cuales demostraron susceptibilidad reducida a glicopéptidos.

En un estudio de la resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* invasivo en Slovenia, 1993-1995, Cizman M et. al., (1997) descubrieron que todos los aislados resistentes a la penicilina (resistencia intermedia) eran susceptibles a la cefotaxima, ceftriaxona y vancomicina.

DESVENTAJAS DEL ARTE PREVIO

Una característica de las referencias indicadas anteriormente es que cada medicamento de la combinación utilizada en tratamientos con múltiples agentes antibacterianos, referidas allí, se administró individualmente uno después de otro sin una relación específica o predeterminada. Tal administración y también la co-administración, como se menciona en el caso de algunas de las referencias ya citadas, tienen un número de desventajas. Éstas se enuncian aquí:

1. Los medicamentos mencionados así como las combinaciones utilizadas en el tratamiento con medicamentos múltiples se administran uno después de otro.
2. Estos medicamentos no se encuentran disponibles en composiciones pre-mezcladas como medicamento simple.
3. Hay cierta complejidad implicada en la administración del medicamento, ya que se requiere un mayor número de pinchazos y, además, el tiempo de administración es prolongado.
4. El tiempo de tratamiento se prolonga a alrededor de 14 días en el caso de la administración individual de estos medicamentos y a alrededor de 7 días en el caso de la co-administración de la composición de la invención.

5. El costo para el paciente es más alto debido al mayor tiempo de hospitalización.
6. El índice de fracaso es más elevada debido a la inconsistencia de la dosis. Kazragis et al., (1996) aplicaron ceftriaxona en una dosis de 25 mg/kg de peso corporal administrada cada 12 horas y vancomicina a 30 mg/kg administrada cada 12 hora; Ulla-Stina Salminen et. al., (1999) administraron una dosis de 2 g de ceftriaxona y 500 mg de vancomicina iv (intravenosa) cada 6 horas durante 48 horas.
7. Debido a la no disponibilidad de una dosis fija en intervalos definidos, las probabilidades de desarrollo de resistencia son sumamente altas en el caso del arte previo.

La administración individual de los componentes ceftriaxona y vancomicina de medicamentos descritos en el arte previo no soluciona el problema de tratamiento en forma satisfactoria por las siguientes razones:

- (a). Los componentes se administran uno después de otro e individualmente en diferentes dosis.
- (b). Los componentes se administran en proporciones iguales o la relación es indefinida y no fija.
- (c). El índice de éxito de tal tratamiento no está de acuerdo con los niveles deseados.
- (d). En algunos casos, se adopta el uso de la vía oral con la vía parenteral.
- (e). La co-administración tiene que hacerse muy cuidadosamente, ya que los componentes individuales son incompatibles entre sí.
- (f). Debido a la incompatibilidad de los componentes individuales se requiere adoptar más precauciones, tales como el uso de diferentes jeringas por componente individual y diferencia en tiempo de administración de dos medicamentos.

VENTAJAS DE LA INVENCION

Un requerimiento esencial de la terapia antibacteriana exitosa es que el medicamento tiene que llegar al sitio de infección en concentraciones cercanas a las concentraciones inhibitorias mínimas, o más elevadas que ellas. Además, estas concentraciones tienen que mantenerse durante un determinado tiempo mínimo, como se logra por la composición de la invención. Las diferencias en la capacidad de varios agentes antibacterianos en alcanzar el sitio de infección tienen a menudo una mayor influencia en la determinación del agente para

tratamiento, que las diferencias en la actividad antibacteriana intrínseca del agente.

Por lo general, en situaciones de emergencia, la administración parenteral es el método preferido de administración de medicamentos y es además útil en tratar sujetos con enfermedad del tracto digestivo o dificultades de deglución, así como sujetos que rehúsan cooperar, que se encuentran en estado de inconsciencia, o en cualquier otra situación de incapacidad, o están reacios a aceptar la medicación oral.

Más aún, en muchas situaciones, las vías parenterales de administración ofrecen numerosos beneficios sobre la administración oral para una amplia variedad de medicamentos. Una ventaja de la administración parenteral es que se consiguen concentraciones del medicamento terapéuticamente efectivas en el suero sanguíneo, en un tiempo más corto que las que se obtienen por otras vías de administración. Esto se traduce en una aparición más rápida de la acción terapéutica y una administración más completa al sitio de infección, comparadas con otras vías de administración, tales como orales, transmucosales, transdérmicas, rectales y vaginales. Esto es especialmente cierto de la inyección intravenosa, con la cual el medicamento ingresa directamente al torrente sanguíneo. Por lo tanto, la presente invención se desarrolla en forma parenteral { únicamente.

La administración parenteral puede resultar igualmente en concentraciones de un medicamento en el suero sanguíneo más predecibles que la administración oral. Esto obedece a que se eliminan las pérdidas en el tracto gastrointestinal, debidas al metabolismo, la degradación parcial o total del medicamento, la combinación con los alimentos y otras causas. Además, el uso efectivo de algunos agentes antibacterianos requiere la administración continua y controlada para alcanzar el efecto deseado.

Otro aspecto de la teoría de los medicamentos parenterales, que se ha considerado hasta ahora, es que los productos medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente con respecto a la formación/precipitación de material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que sea posible.

{ Aunque las formulaciones existentes exhiben una claridad satisfactoria cuando se preparan de acuerdo con las ^{instrucciones} instrucciones recomendadas del fabricante, es

obligatorio reducir y minimizar aún más las formaciones/precipitaciones de ^{problemas} ~~particulados~~ en las composiciones de combinación luego de la reconstitución, como se hace en el arte previo.

Las ya mencionadas referencias del arte previo divulgan un número de composiciones útiles. Sin embargo, en el campo médico, subsiste la necesidad de composiciones farmacéuticas que utilicen agentes antibacterianos múltiples, así como de métodos de tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, usando composiciones que:

- (a) garanticen una aplicación rápida del agente(s) terapéutico(s) al sitio de una enfermedad infecciosa,
- (b) sean seguras y químicamente compatibles entre sí,
- (c) puedan administrarse fácilmente sin plantear ningún riesgo médico,
- (d) faciliten un tratamiento efectivo del paciente hospitalizado para el tratamiento de infecciones bacterianas y demás complicaciones asociadas con una enfermedad infecciosa no ocular,
- (e) brinden eficacia contra una amplia variedad de organismos infecciosos,
- (f) tengan un potencial de administrar una dosis más baja de un agente terapéutico proveyendo al mismo tiempo eficacia, y
- (g) tengan un potencial de administrar una dosis más elevada de un agente antibacteriano sin mayores efectos secundarios.
- (h) garanticen un mejoramiento del índice terapéutico de un agente activo disminuyendo al mismo tiempo su toxicidad general y minimizando el riesgo de efectos sistémicos.

OBJETOS DE LA INVENCION

En consecuencia, los objetos de la presente invención se describen en la siguiente forma:

Un objeto de la presente invención es proveer composiciones farmacéuticas que sean seguras, que posean eficacia contra una amplia variedad de organismos infecciosos, y proveer una composición que sea útil en ofrecer un tratamiento efectivo contra enfermedades infecciosas no oculares, causadas por bacterias multi-resistentes a medicamentos.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de tratamiento de enfermedades infecciosas no oculares, que garantice una aplicación

12

terapéutica rápida de un agente(s) terapéutico(s) al sitio de la enfermedad infecciosa.

Un objeto adicional de la presente invención es proveer una dosis farmacéuticamente efectiva para administración parenteral a pacientes hospitalizados con enfermedades no oculares, agudas o serias.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar formas farmacéuticas que tengan el potencial de ofrecer un tratamiento efectivo sin mayores efectos secundarios.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar un proceso de elaborar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación estable, químicamente compatible, que sea fácil de administrar.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención describe una composición farmacéutica para combatir bacterias multi-resistentes a medicamentos en enfermedades infecciosas no oculares. Se divulgan composiciones que comprenden glicopéptidos, en particular vancomicina, y cefalosporinas, en particular ceftriaxona. Se ha descubierto que tales composiciones son útiles para administración parenteral a pacientes hospitalizados con infecciones serias. Específicamente, esta invención divulga igualmente una composición farmacéutica, que incluye además un excipiente tal como un agente CVMC y que se encuentra disponible en forma de polvo seco para reconstitución, antes de la inyección, con un disolvente apropiado.

Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de esta invención aumentan normalmente la resistencia a la precipitación en soluciones previstas para administración parenteral.

La invención da también detalles de las formas farmacéuticas almacenadas en recipientes sellados a reconstituirse antes del uso. La invención provee asimismo un proceso para fabricar estas composiciones, al igual que un método de tratar un

13
B

sujeto con enfermedades infecciosas no oculares, debidas a bacterias multi-resistentes a medicamentos.

DEFINICIONES

A continuación se describen algunos de los varios términos utilizados en la descripción de la invención:

Una "enfermedad infecciosa no ocular" en esta solicitud es una enfermedad no neoplásica, trastorno o dolencia de un tejido corporal, órgano o sistema distinto de un ojo o parte del mismo, que es mediada por una bacteria patógena o que responde, en otra forma, a tratamiento con los agentes antibacterianos, tales como glicopéptidos y cefalosporinas.

El término "concentrado de dosis" se refiere a una solución de la composición farmacéutica. El concentrado de dosis puede estar contenido en el recipiente en el que se formó, agregando un disolvente o diluyente apropiado a la composición farmacéutica. El concentrado de dosis se diluye generalmente a una concentración de dosis unitaria para administración a un mamífero. Todo el volumen del concentrado de dosis o alícuotas del mismo pueden usarse en preparar dosis unitaria(s) mediante el método de esta invención.

El término "cantidad antibacterianamente efectiva", tal como se emplea en esta solicitud, se refiere a una cantidad de ambos agentes antibacterianos que es suficiente, cuando se administra mediante el método de la invención, para reducir, aliviar, prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad infecciosa que se está tratando, o para disminuir los números y/o actividad de un organismo causante.

El término "tratamiento" en esta solicitud incluye la administración por vía parenteral a un sujeto, que muestra signos clínicos de una enfermedad infecciosa no ocular, o en riesgo de desarrollar tal enfermedad infecciosa.

El término "administración parenteral" en esta solicitud abarca los medios de inyección o infusión de una composición en las venas, la cual es únicamente intravenosa. Por ejemplo, la administración puede ser una infusión a largo plazo. Para realizar tal administración puede utilizarse cualquier dispositivo conocido, útil

14

para la infusión parenteral de un medicamento. La administración parenteral en esta solicitud no incluye la administración exclusivamente a la superficie de la piel, tal como la administración tópica o transdérmica. Los dos agentes antibacterianos se administran parenteralmente en el método de la invención. La vía parenteral de administración preferida es la intravenosa únicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee composiciones farmacéuticas, las cuales contienen dos agentes antibacterianos, que actúan como ingredientes activos, para combatir enfermedades infecciosas no oculares, correspondientes a una dosis múltiple/unitaria única. La invención divulga en igual forma un método de tratamiento de enfermedades infecciosas no oculares usando estas composiciones. Las composiciones y método de tratamiento descritos en la presente invención se usan contra bacterias multi-resistentes a medicamentos tales como MRSA. La invención provee además un proceso de fabricar estas composiciones. La invención suministra también formas farmacéuticas almacenadas en recipientes sellados.

A continuación se describen diferentes incorporaciones de la presente invención.

La incorporación preferida de la presente invención provee básicamente una composición, que puede administrarse parenteralmente, para combatir bacterias multi-resistentes a medicamentos, que contiene:

- a. una cantidad antibacterianamente efectiva de un primer agente antibacteriano tal como un glicopéptido, en donde el glicopéptido es vancomicina, o su sal farmacéuticamente aceptable tal como clorhidrato de vancomicina,
- b. una cantidad antibacterianamente efectiva de un segundo agente antibacteriano tal como una cefalosporina, en donde la cefalosporina es ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable tal como ceftriaxona sódica.

Agentes antibacterianos preferidos aplicables para uso de acuerdo con la invención son beta-lactamas y glicopéptidos, pero no se limitan únicamente a antibacterianos beta-lactámicos tales como agentes tipo penicilina natural y sintética, incluidas penam penicilinas (tales como bencil penicilina, fenoximetil

penicilina, coxacilina, nafcilina, meticilina, oxacilina, amoxicilina, temocilina, ticarcilina y similares), penicilinas estables a penicilinasa, acilamino y carboxi penicilinas (tales como piperacilina, azlocilina, mezlocilina, carbenicilina, temocilina, ticarcilina y similares), y penicilinas de espectro más amplio (tales como estreptomicina, neomicina, frameticina, gentamicina, apramicina, amicacina, espectinomicina, amoxicilina, ampicilina y similares), cefalosporinas (tales como ceftriaxona, cefepima, ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima y cefaclor) y glicopéptidos (tales como vancomicina, avoparcina, ramoplanina, teicoplanina y daptomicina y similares).

Los agentes antibacterianos se administran simultánea o consecutivamente en cualquier orden. La composición farmacéutica de acuerdo con la incorporación preferida de la invención está en la forma de un polvo estéril, en donde dicha relación de peso determinada de dicho primer agente antibacteriano a dicho segundo agente antibacteriano está en el rango desde alrededor de 1:4 a alrededor de 4:1 respectivamente, preferiblemente en el rango desde alrededor de 1:3 a alrededor de 3:1 respectivamente, más preferiblemente en el rango desde alrededor de 1:2 a alrededor de 2:1 respectivamente, que puede reconstituirse mediante la adición de un diluyente de reconstitución compatible antes de la administración parenteral, correspondiente a una dosis múltiple/unitaria única.

El clorhidrato de vancomicina es la forma más preferida de vancomicina en las composiciones de la presente invención. El ácido libre de vancomicina es la fuente preferida de vancomicina, producido mediante el cultivo de cierta cepa de *Amycolatopsis orientalis* (*Nocardia orientalis*, *Streptomyces orientalis*) o por cualquier otro medio, para uso en elaborar las composiciones de la presente invención. El ácido libre puede convertirse en la sal clorhidrato durante el proceso de formulación. El clorhidrato de vancomicina es ácido (S_a)-(3S, 6R, 7R, 22R, 23S, 26S, 36R, 38aR)-44-[[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoxi-3-C-metil- α -L-lixo-hexopiranosil)- α -D-glucopiranosil]oxi]-3-(carbamoilmetil)-10,19-dicloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahidro-7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[(2R)-4-metil-2-(metilamino)valeramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino[4,5-m][10,2,16]-benzoxadiazaciclótetracosin-26-carboxílico, monoclóhidrato, con una forma química de $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, HCl y un peso molecular de 1485.7

16
[B]

La ceftriaxona sódica es la forma más preferida de ceftriaxona en las composiciones de la presente invención. El ácido libre de ceftriaxona es la fuente preferida de ceftriaxona para uso en elaborar las composiciones de la presente invención. El ácido libre puede convertirse en la sal de sodio durante el proceso de formulación. La ceftriaxona sódica es ácido (Z)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico, sal disódica, sesquaterhidrato con una fórmula química de $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3.5H_2O$ y un peso molecular de 661.6.

Se ha descubierto que la incorporación de un agente vector químico, y su sal adecuada, la composición de polvo seco de la invención hacen la combinación estable, luego de la reconstitución. Como una incorporación adicional de esta invención, la composición de la incorporación preferida comprende además un agente estabilizante tal como bicarbonato de sodio o L-arginina, en donde el peso del agente estabilizante está en el rango de alrededor de 35% a alrededor de 75% del peso combinado de dicho primer agente antibacteriano y dicho segundo agente antibacteriano.

efecto
terro
Estable
en g?

La combinación farmacéutica de la presente invención se presenta también en una forma reconstituida junto con un vehículo disolvente estéril, con o sin un excipiente o un agente neutralizador.

vehículo

La forma farmacéutica de las composiciones de la presente invención es parenteral. Dicha dosificación total se administra preferiblemente dos veces al día a un paciente, distribuida durante un período de 12 horas al día, dependiendo de la enfermedad del paciente y gravedad de la infección.

Los agentes antibacterianos pueden estar presentes en la composición como partículas de medicamento, polvos, gránulos, nanopartículas, microparticulados, microesferas, en forma liofilizada, y similares.

El vehículo disolvente apropiado mencionado en la invención es preferiblemente de base acuosa. La sustancia portadora o vehículo farmacéuticamente aceptable designados en esta invención es uno que no tenga un efecto tóxico o inaceptablemente perjudicial sobre el sujeto, cuando se administra como un componente de una composición por administración parenteral, en una cantidad requerida en esta solicitud. Ningún ingrediente excipiente de tal sustancia

portadora o vehículo utilizados en esta invención reacciona en una manera nociva con otro excipiente o con los agentes antibacterianos en la composición.

La composición de producto antibiótico divulgada en la incorporación preferida de esta invención es un producto [para administración] dos veces al día, con lo cual la administración del producto antibiótico es un concentrado de dosis que corresponde a una dosis múltiple/unitaria única y se diluye antes de la administración en infusiones apropiadas, tales como un disolvente estéril adecuado, 0.9% cloruro de sodio, 5% inyección de dextrosa. El régimen preferido es aquel en el que el producto se administra dos veces durante un período de doce horas.

Los inhibidores de formación/precipitación de particulados de la invención incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y sus sales, un agente estabilizante tal como bicarbonato de sodio, un agente neutralizador, un amortiguador o un vector químico. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas descritas en esta solicitud tienen una cantidad efectiva de un inhibidor de formación/precipitación de particulados en el rango de alrededor de 10% a 40% del peso total del producto de combinación en la forma de un vector químico.
y daa?

En otra incorporación de la presente invención la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de vancomicina o su sal farmacéuticamente aceptable tal como clorhidrato de vancomicina, en donde dicho primer agente antibacteriano (clorhidrato de vancomicina) está presente en dicha composición con una concentración en el rango desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml, preferiblemente en el rango desde alrededor de 5 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml y, más preferiblemente, en el rango de alrededor de 10 mg/ml a alrededor de 50 mg/ml, y ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable tal como ceftriaxona sódica, donde el segundo agente antibacteriano (ceftriaxona sódica) está presente en dicha composición con una concentración en el rango desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 200 mg/ml, preferiblemente en el rango desde alrededor de 5 mg/ml a alrededor de 150 mg/ml y, más preferiblemente, en el rango desde alrededor de 10 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml, junto con una cantidad efectiva de un inhibidor de formación/precipitación de particulados en la forma de un vector químico apropiado, la cual se reconstituye mediante la adición de un vehículo disolvente estéril. El pH de esta incorporación puede mantenerse en un rango de alrededor de 7.0 a 9.0.

18

Los inventores han descubierto que esta composición supera ventajosamente la (ya en DA) resistencia bacteriana que se experimenta por la monoterapia descrita en el arte previo. Han descubierto que el componente glicopéptido de la composición de la presente invención ofrece una acción bactericida contra una variedad de bacterias gram positivas, mientras que los elementos cefalosporina exhiben un alto grado de estabilidad en la presencia de beta-lactamasas de bacterias gram positivas y gram negativas.

La presente invención provee asimismo un método novedoso de tratamiento de enfermedades infecciosas no oculares. El método comprende administrar a un sujeto, por vía parenteral, la composición descrita en la incorporación preferida en terapia de combinación con un vehículo disolvente apropiado. La terapia de combinación así descrita se administra a un sujeto, que presenta signos clínicos de una enfermedad infecciosa. Los métodos parenterales de administración son una opción importante para la aplicación de agentes terapéuticos, en especial para medicamentos como vancomicina, los cuales se absorben en forma deficiente cuando se administran oralmente, y contra los cuales tiende a desarrollarse resistencia bacteriana en el tracto gastrointestinal. La ceftriaxona se administra también a través de la vía intravenosa de manera efectiva.

La terapia de combinación se refiere a un régimen de tratamiento en donde los dos agentes antibacterianos se administran juntos, de tal modo que se provea un efecto benéfico de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. Tal efecto benéfico puede incluir, pero no se limita a, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica de los agentes terapéuticos. La terapia de combinación, por ejemplo, se traduce en la disminución de la dosificación de uno o los dos agentes que se administrarían normalmente durante la monoterapia descrita en el arte previo, reduciendo así el riesgo o incidencia de efectos adversos, asociados con dosis más altas. Alternativamente, la terapia de combinación se traduce además en un efecto terapéutico incrementado con la dosis normal de cada agente en monoterapia. Más aún, la terapia de combinación maximiza el efecto terapéutico.

La terapia de combinación, como se menciona en esta invención, no comprende la administración de dos o más agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separada que incidental y arbitrariamente resulten en tratamiento consecutivo o simultáneo.

19

En igual forma los inventores han descubierto que cuando se administran por vía intravenosa, la terapia de combinación de la invención ofrece opciones de tratamiento mejoradas, comparadas con la administración de cualquiera de los dos agentes antibacterianos. La terapia de combinación de acuerdo con la invención provee un tratamiento efectivo de una enfermedad infecciosa, y reduce el tiempo requerido para aliviar la enfermedad infecciosa causada por bacterias, particularmente las variedades multi-resistentes a medicamentos tales como MRSA y *Staphylococcal species*. Se ha descubierto por los inventores que el método de tratamiento divulgado en esta invención reduce igualmente el riesgo de desarrollar tales enfermedades infecciosas. Por consiguiente, la terapia de combinación como se describe en esta solicitud puede administrarse antes o después de la cirugía o admisión al hospital, para prevenir o reducir el riesgo de un sujeto que desarrolla una infección causada principalmente por MRSA y *Staphylococcal species*.

En otra incorporación de la invención, los agentes antibacterianos aplicables para uso incluyen cualesquiera de tales agentes que son efectivos para tratamiento y/o prevención de una enfermedad infecciosa y/o complicaciones asociadas con ella. *¿cublen?* Los ingredientes activos usados en las composiciones de la presente invención incluyen cualquiera de los agentes antibacterianos ya mencionados o sus tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos, dihidratos, y profármacos farmacéuticamente aceptables, y no se limitan a una forma cualquiera del medicamento.

Los inventores han descubierto que la terapia de combinación, como se describe en esta solicitud, proporciona un tratamiento efectivo y seguro para el componente infeccioso de enfermedades infecciosas no oculares tales como meningitis; septicemia; tifoidea; infecciones abdominales (peritonitis, infecciones de los tractos biliar y gastrointestinal); infecciones de los huesos, articulaciones, tejido blando, y heridas; infecciones en pacientes con mecanismos alterados de defensa; infecciones del tracto renal y urinario; infecciones del tracto respiratorio, particularmente neumonía, e infecciones del oído, nariz y garganta; infecciones genitales, incluida gonorrea; infecciones del tracto respiratorio inferior; infecciones de la piel y la estructura de la piel; endocarditis estafilocócica. Del mismo modo los inventores han descubierto que en tal terapia de combinación los dos ingredientes activos pueden actuar sinérgicamente en la presencia de un vector.

20

químico para el tratamiento de complicaciones asociadas con enfermedades ya descritas.

Esta invención incluye una combinación de dosis fija estéril, disponible como concentrado de dosis de dos agentes antibacterianos en cantidad antibacterianamente efectiva, útil para el tratamiento de infecciones bacterianas no oculares en mamíferos que, al reconstituirse, tiene generalmente una formación/precipitación reducida de particulados y es compatible y estable químicamente.

sin.
efecto
de
no datos
de la
estabilidad

Cuando se elabora el vehículo disolvente apropiado, un agente neutralizador como un agente quelante de ácido aminocarboxílico, por ejemplo ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido hidroxietilendiaminatriacético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), se mezcla opcionalmente con una cantidad deseada de agua para inyección y se neutraliza con bicarbonato de sodio o L-arginina u otros agentes apropiados, para llevar la concentración de la solución al rango preferido de alrededor de 10 a alrededor de 100 mg/ml, más preferiblemente en el rango de alrededor de 20 a alrededor de 90 mg/ml y, muy preferiblemente, en el rango de alrededor de 40 a alrededor de 80 mg/ml o cualquier combinación o sub-combinación de rangos dentro de estos márgenes.

En otra incorporación de la presente invención, una dosis múltiple/unitaria farmacéuticamente efectiva de dicha combinación de antibióticos, en la forma de concentrado de dosis, se provee en un recipiente hermético sellado, que se selecciona del grupo conformado por un frasco, una ampolla, una jeringa, un paquete, una bolsa y un auto-inyector, en donde dicho recipiente tiene un volumen de espacio de cabeza suficiente para la introducción de un volumen apropiado de un disolvente acuoso suficiente para formar una dosis unitaria/múltiple en la forma de una solución reconstituida apropiada de dicha combinación de antibióticos.

por mezcla
solvente

El volumen de espacio de cabeza está ocupado asépticamente por una micro-atmósfera limitada de gas inerte, que comprende esencialmente uno o más gases inertes, que se seleccionan del grupo conformado por gases nobles y nitrógeno; preferiblemente nitrógeno, siendo el volumen de dicho gas nitrógeno no superior al 5% de dicho volumen de espacio de cabeza, y en donde la relación de dicho volumen de llenado a dicho volumen de espacio de cabeza no es inferior a 1:1.

21

En la presente invención, la combinación de antibióticos se provee alternativamente en un recipiente sellado tal como un frasquito de vidrio transparente, tapado con un tapón halogenado apropiado y un sello, y se emplea para reconstitución para administración intravenosa para el tratamiento de infecciones bacterianas no oculares causadas por bacterias multi-resistentes a medicamentos.

De acuerdo con esta invención, el proceso para la fabricación de una composición farmacéutica como un concentrado de dosis en forma de polvo en un recipiente sellado, que puede reconstituirse antes de la administración, comprende los pasos de:

- (a) envasar/mezclar estérilmente dos agentes ingredientes activos, siendo el primer ingrediente activo la vancomicina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un segundo ingrediente activo la ceftriaxona o la segunda sal farmacéuticamente aceptable de la misma; agregar un inhibidor de formación/precipitación de particulados, presente en la forma de un vector químico; continuar el envasado/mezcla durante un período que varía desde alrededor de 1 hora a alrededor de 8 horas,
- (b) distribuir en porciones el envasado/mezcla estéril del paso (a) asépticamente, para obtener la dosis deseada en relación de peso de dicho primer ingrediente activo a dicho segundo ingrediente activo en el rango desde alrededor de 4:1 a alrededor de 1:4 respectivamente, preferiblemente desde alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3 respectivamente, más preferiblemente en el rango de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2 respectivamente, siendo el rango del vector químico 10% a 40% del peso total de la composición mezclada/ensada, y
- (c) sellar asépticamente con pre- posgasificación con gas inerte.

La esterilización del vehículo disolvente líquido de la invención puede lograrse por cualquier método convencional que preserve la actividad biológica de la composición, tal como esterilización por filtración, esterilización por calor húmedo o por calor de vapor.

Las enfermedades que pueden tratarse y/o prevenirse por el método de la invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos causados por organismos gram positivos tales como *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*,

22

Leuconostoc, *Pediococcus*, *Stomatococcus*, *coryneform bacteria*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Kurthia*, *Bacillus*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, *Mycobacterium*, *Colostridium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* y similares; organismos gram negativos tales como *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Acidovorax*, *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Metilobacterium*, *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eiknella*, *Kingella*, *Legionella*, *Neisseria*, *Branhamella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Bartonella*, *Afipia*, *Francisella*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*, *Leptospira*, *Leptonema*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Coxiella*, *Ehrlichia* y similares; y otros organismos infecciosos incluidos *Treponema*, *spirochetes*, *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, bacterias intercelulares obligadas y organismos anaerobios: *Bacteroides* spp. (sensibles a la bilis)*, *Clostridium* spp. (excluido *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (otro), *Gaffkia anaerobica* (anteriormente *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp., y similares.

Enfermedades infecciosas para las cuales es útil el método de la invención incluyen, sin limitación, meningitis bacteriana, infecciones del tejido blando, infecciones del sistema respiratorio, incluidas infecciones del tracto respiratorio inferior, sinusitis, infecciones otolaringológicas, infecciones del tracto gastrointestinal (tales como gastroenteritis, *helicobacter pylori*, diarrea bacteriana, disentería bacilar, infecciones extraintestinales, yersiniosis intestinal, enteritis, ileítis terminal, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad de úlcera gástrica, gastritis atrófica, linfadenitis mesentérica, pseudoapendicitis y similares); infección relacionada con trauma abdominal; pielonefritis; infecciones pulmonares nocardiales (tales como efusión pleural, pericarditis, mediastinitis, obstrucción de la vena cava superior y similares); nocardiosis cutánea (tales como micetoma, infecciones linfocutáneas y similares), infecciones de la piel (tales como impétigo, erisipelas, celulitis, úlceras de la piel, implicación cutánea secundaria con enfermedad diseminada y similares, necrólisis epidérmica - "**scalded skin syndrome**"); lepra, linfadenitis microbacteriana, infecciones del riñón, malacoplakia, septicemia puerperal, infecciones del torrente sanguíneo (tales como tifoidea y similares), ántrax, pestes (tales como peste bubónica, peste neumónica, peste septicémica primaria y secundaria y similares); escarlatina,

23
B

fiebre reumática, cólera, fiebre de Haverhill, fiebre del Potomac, brucelosis, enfermedad de Carrion, fiebre de trincheras, angiomatosis epitelióide bacilar, leptospirosis, enfermedad de Lyme, rickettsiosis, fiebre Q, ehrlichiosis monocitotrófica humana, enfermedad de arañazo de gato, tularemia, pseudo-infecciones, legionelosis, infecciones nosocomiales (tales como furúnculos, infecciones de heridas pos-operativas de varios sitios y similares), infecciones erisipeloides, osteomielitis, prostatitis, peritonitis, encefalitis, infecciones cerebrospinales, infección por derivación del fluido cerebrospinal, meningoencefalitis, infección de las articulaciones, infecciones de articulaciones protésicas, artritis septicémica, mionecrosis, echyma gangrenosum, colecistitis, melioidosis, mastoiditis, epididimitis, bursitis, infecciones por comamonas testosteroni, mastitis, cerebritis, abscesos (del músculo, tracto urogenital, sistema nervioso central, intra-abdominales, intracraneales y similares), infecciones del tracto reproductor (tales como infecciones vaginales, linfadenitis cervical, gonorrea, uretritis, endometritis, endometritis pos-parto, perihepatitis, infecciones por *Chlamydia trachomatis*, enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones endocervicales, salpingitis, peritonitis pélvica, abscesos tubo-ováricos, chancro, amnionitis, corioamnionitis, treponematosi y similares), infecciones en pacientes con mecanismos de defensa alterados.

Datos Experimentales:

A continuación se presentan datos experimentales en apoyo de las composiciones y métodos de tratamiento propuestos en esta invención. Incluyen datos sobre la concentración inhibitoria mínima, pruebas de susceptibilidad bacteriana, comparación de estabilidad y costos. Los resultados se presentan en las Tablas 1, 2 y 3.

DATOS DE CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA

Datos promedios de concentración inhibitoria mínima (MIC - *minimum inhibitory concentration*) con detalles de crecimiento en varias concentraciones de combinación de ceftriaxona y vancomicina de la presente invención, ceftriaxona sola y vancomicina sola con las siguientes bacterias, tales como MSSA, *Enterococcus*, *S. pneumoniae*, *streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, MRSA. Las observaciones de la combinación de ceftriaxona y vancomicina utilizadas fueron exitosas en inhibir bacterias en una concentración

24 2A

menor que cualquiera de las sales solas, en un amplio rango de bacterias como se muestra en la siguiente Tabla.

Prueba de Susceptibilidad Bacteriana

La prueba de susceptibilidad bacteriana se realizó para ceftriaxona y vancomicina, ceftriaxona sola y vancomicina sola en diferentes microorganismos. Se seleccionaron diferentes concentraciones mencionadas como máxima, alta, baja y mínima en los datos. El tamaño de la zona se determinó en mm. La actividad de la ceftriaxona y la vancomicina se observó mejor en *E. coli*, *B. Subtillis*, *Klebsiella pneumoniae*, *strptococcus pneumoniae*, y *enterococcus faecalis*. La actividad de la combinación fue más potente que la sal sola.

Datos de Estabilidad -

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad para la combinación de ceftriaxona y vancomicina de la presente invención durante 6 meses. Todos los procedimientos se realizaron según procedimientos experimentales estándar. Se observó que el producto era estable bajo condiciones aceleradas durante 6 meses.

excl? compo. con los 2 Active
es con o/Active.

Tabla 1 Datos

MIC Promedios

Concen- traciones(µg/ml)	Medica- mento	S.aurens (MRSA)	Enterococcus	S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	S.aurens
128	Ceftriaxona	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Vancomicina	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
64	Ceftriaxona	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Vancomicina	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
32	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Vancomicina	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
16	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Vancomicina	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
8	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
4	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento

25

	Vancomicina	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
2	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	Crecimiento detectado	No crecimiento
	Vancomicina	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	Crecimiento detectado
	Combinación	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
1	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	Crecimiento detectado	No crecimiento
	Vancomicina	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	Crecimiento detectado
	Combinación	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
0.5	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	No crecimiento	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
	Vancomicina	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
	Combinación	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento	No crecimiento
0.25	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
	Vancomicina	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
	Combinación	Crecimiento detectado	No crecimiento	No crecimiento	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
0.125	Ceftriaxona	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
	Vancomicina	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado
	Combinación	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado	Crecimiento detectado

Tabla 2
ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Nombre del producto: ceftriaxona & vancomicina para inyección, 1.5g

Período (meses)	Estado de almacenamiento	Descripción	Identificación	Material particulado <i>ya reconstituido?</i>	BET ?	Esterilidad	PH(7.0-10.0)	Análisis	
								90-110% cantidad marcada ceftriaxona	90-110% cantidad marcada vancomicina
Inicial		Polvo casi blanco	Aprobado	Aprobado ?	Aprobado	Aprobado	8.85	100.3	99.7
1	40°C/75% RH	Polvo casi crema	-do-	-do-	-do-	-do-	8.80	99.8	99.1
2	40°C/75% RH	Un polvo color crema	-do-	-do-	-do-	-do-	8.76	99.1	98.3
3	40°C/75% RH	Un polvo color crema	-do-	-do-	-do-	-do-	8.70	98.4	97.5
6	40°C/75% RH	Un polvo color crema oscuro	-do-	-do-	-do-	-do-	8.62	97.4	96.6

Envase: frasquito de vidrio

- *no hay comparaciones con campos de 2 betas sin inhib. de formación particulas*
- *Relacion de Formas ?*
- *Cuál es el inhib. de form. de particulas*
- *Método de Reconstitución*

36
26

Tabla 3
Comparación de costo promedio del arte previo v/s invención

<i>Arte Previo</i>	<i>Invención</i>	<i>Costo Ahorrado</i>
Tiempo promedio de hospitalización 14 días @ Rs-1.000/día= Rs-14.000/-	Tiempo promedio de hospitalización 7 días @ Rs-1.000/día = Rs-7.000/-	Rs-7.000/- por admisión hospitalaria
Costo promedio de vancomicina 1g @ Rs-750 bd durante 14 días y ceftriazona 2g @ 65 bd durante 14 días = 750x2x14= Rs-21.000/- +115x2x14= Rs-3.220/- Costo Total = Rs-24.220/-	Costo promedio de vancomicina -ceftriazona @ Rs-700/ bd durante 7 días = 700x2x7= Rs-9.800/- Costo Total = Rs-9.800/-	Rs-14.420/- por costo de tratamiento
Ahorro neto para el paciente por tratamiento en Rs-21.420/-		

Aunque la descripción anterior contiene muchas especificidades, éstas no deben interpretarse como limitaciones en el ámbito de la invención, sino como ilustraciones de incorporaciones de la misma. Son posibles muchas otras variaciones. En consecuencia, el ámbito de la invención debe determinarse no por las incorporaciones ilustradas, sino por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes legales.

27

Reivindicamos:

1. Una terapia de combinación parenteral para enfermedades infecciosas no oculares, causadas por una bacteria resistente a medicamento, que comprende una composición farmacéutica, la cual contiene:

- a. una cantidad antibacterianamente efectiva de un primer agente antibacteriano, preferiblemente un glicopéptido, que actúa como un primer ingrediente activo, y
- b. una cantidad antibacterianamente efectiva de un segundo antibacteriano, preferiblemente una cefalosporina, que actúa como un segundo ingrediente activo,

en donde dichos agentes antibacterianos primero y segundo están presentes en relaciones de peso predeterminadas.

2. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, que contiene además:

- a. un excipiente estable, farmacéuticamente aceptable, que actúa como un vector químico para mediar la compatibilidad de dicho primer agente antibacteriano y dicho segundo agente antibacteriano para impartir estabilidad a dicha composición,
- b. Un ^{vehículo} disolvente ^{estéril} apropiado, farmacéuticamente aceptable, con o sin un excipiente adicional o un agente neutralizador, habiéndose dicho vehículo solubilizado y estabilizado en dicho primer y segundo agente antibacterianos en una cantidad antibacterianamente efectiva, siendo dicho vehículo disolvente preferiblemente de base acuosa, y
- c. por lo menos un excipiente seleccionado del grupo conformado por diluyentes, antioxidantes, preservantes, estabilizantes, agentes espesantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de solubilización, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, agentes colorantes, alcoholes, otros surfactantes y aditivos farmacéuticos convencionales.

3. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicho primer agente antibacteriano se selecciona de un grupo que comprende glicopéptidos tales como

* 28

vancomicina, avoparcina, ramoplanina, teicoplanina, y daptomicina y similares.

4. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho segundo agente antibacteriano se selecciona de un grupo conformado por antibacterianos beta-lactámicos tales como agentes tipo penicilina sintética incluidas penam penicilinas (tales como bencil penicilina, fenoximetil penicilina, coxacilina, nafcilina, meticilina, oxacilina, amoxicilina, temocilina, ticarcilina y similares), penicilinas estables a la penicilinas, acilamino y carboxipenicilinas (tales como piperacilina, azlocilina, mezlocilina, carbenicilina, temocilina, ticarcilina y similares), y penicilinas de más amplio espectro (tales como estreptomicina, neomicina, frameticina, gentamicina, apramicina, amicacina, espectinomicina, amoxicilina, ampicilina y similares), cefalosporinas (tales como ceftriaxona, cefepima, ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima y cefaclor).
5. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde dicho primer agente antibacteriano es un glicopéptido seleccionado del grupo conformado por avoparcina, ramoplanina, vancomicina, teicoplanina, daptomicina y, preferiblemente, vancomicina o su sal farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicha vancomicina es clorhidrato de vancomicina.
7. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, y 6, en donde dicho primer agente antibacteriano está presente en dicha composición con una concentración en el rango desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml, preferiblemente en el rango desde alrededor de 5 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml y, más preferiblemente, en el rango de alrededor de 10 mg/ml a alrededor de 50 mg/ml.
8. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 en donde dicho segundo agente antibacteriano es una cefalosporina y se selecciona de un grupo de cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, cefpiroma, cefepima, ceftriaxona, ceftazidima, y cefoperazona.

9. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, y 8, en donde dicho segundo agente antibacteriano es ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9 en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicha ceftriaxona es ceftriaxona sódica.
11. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 8, 9, y 10 en donde dicho segundo agente antibacteriano está presente en dicha composición con una concentración en el rango desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 200 mg/ml, preferiblemente en el rango desde alrededor de 5 mg/ml a alrededor de 150 mg/ml y, más preferiblemente, en el rango desde alrededor de 10 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml.
12. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde dicha relación de peso predeterminada de dicho primer agente antibacteriano a dicho segundo agente antibacteriano está en el rango desde alrededor de 1:4 a alrededor de 4:1 respectivamente, preferiblemente en el rango desde alrededor de 1:3 a alrededor de 3:1 respectivamente, más preferiblemente en el rango desde alrededor de 1:2 a alrededor de 2:1 respectivamente.
13. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 2, en donde cuando se elabora dicho vehículo disolvente apropiado, un agente neutralizador se mezcla opcionalmente con una cantidad deseada de agua para inyección y un agente quelante de ácido aminocarboxílico tal como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido hidroxietilendiaminatriacético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), y se neutraliza con bicarbonato de sodio o L-arginina u otros agentes adecuados, para llevar la concentración de la solución al rango preferido de alrededor de 10 a alrededor de 100 mg/ml, más preferiblemente en el rango de alrededor de 20 a alrededor de 90 mg/ml, y muy preferiblemente en el rango de alrededor de 40 a alrededor de 80 mg/ml o cualquier combinación o sub-combinación de rangos en esos márgenes.

14. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde dicha composición está en la forma de un polvo estéril, reconstituido mediante la adición de un diluyente de reconstitución compatible, antes de la administración parenteral.
15. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde dicha composición puede reconstituirse mediante la adición de un vehículo diluyente de reconstitución compatible, antes de la administración parenteral, y se elabora químicamente por la tecnología de compatibilidad mediada por un vector químico.
16. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dichos agentes antibacterianos primero y segundo están presentes en dicha composición en cualquier forma que contenga partículas, polvos, gránulos, nanopartículas, microparticulados, microesferas, o forma liofilizada y similares.
17. Una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde una dosis unitaria/múltiple farmacéuticamente efectiva de dicha combinación, en la forma del concentrado de dicha dosis, en donde dicha dosis se provee en un recipiente hermético sellado, que se selecciona del grupo conformado por un frasco, un monofrasco, una ampolla, una jeringa, un paquete, una bolsa y un auto-inyector, en donde dicho recipiente tiene un volumen de espacio de cabeza suficiente para la introducción de un volumen apropiado de un disolvente acuoso suficiente para formar una dosis unitaria en la forma de una solución reconstituida apropiada de dicha combinación.
18. Una combinación farmacéutica, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde dicha combinación se provee en la forma de un polvo esterilizado seco, en dicho envase cerrado herméticamente para formar una combinación de dosis fija requerida, farmacéuticamente aceptable, para reconstitución antes de la administración intravenosa o intramuscular, para el tratamiento de las enfermedades infecciosas no oculares causadas por una bacteria resistente al medicamento, en donde la forma farmacéutica de la combinación, luego de la reconstitución, es una

solución estéril, estando el pH de la solución reconstituida en el rango desde alrededor de 7 a alrededor de 9.

19. Una composición farmacéutica, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde dicha combinación se provee en dicho recipiente sellado, en donde dicho frasquito se elabora de vidrio transparente y se tapa con un tapón halogenado apropiado y un sello, y se utiliza para reconstitución para administración intravenosa o intramuscular para el tratamiento de las enfermedades infecciosas no oculares causadas por una bacteria resistente a los medicamentos, en mamíferos.
20. Una composición farmacéutica, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde dicha combinación se suministra en una forma reconstituida en un recipiente hermético sellado, que se selecciona del grupo conformado por dicho frasquito, dicho monofrasquito, dicha ampolla, dicha jeringa, dicho paquete, dicha bolsa y dicho auto-inyector, en donde el espacio interior de dicho recipiente comprende un volumen de llenado, ocupado por dicha composición en forma reconstituida, y un volumen de espacio de cabeza, ocupado asépticamente por una micro-atmósfera limitada de gas inerte, que comprende esencialmente uno o más gases inertes, que se seleccionan del grupo conformado por gases nobles y nitrógeno; preferiblemente nitrógeno, siendo el volumen de dicho gas nitrógeno no superior al 5% de dicho volumen de espacio de cabeza, y en donde la relación de dicho volumen de llenado a dicho volumen de espacio de cabeza no es inferior a 1:1.
21. Una composición farmacéutica, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde dicho primer agente antibacteriano y dicho segundo agente antibacteriano están presentes en una cantidad total farmacéuticamente efectiva, correspondiente a una dosis unitaria única/múltiple, en dicho recipiente sellado, envasada asépticamente bajo una cubierta de gas inerte.
22. Un proceso para preparar una composición farmacéutica apropiada para terapia de combinación parenteral para enfermedades infecciosas no oculares, causadas por una bacteria resistente a los medicamentos, que comprende los pasos de:

- a. envasar/mezclar estérilmente dichos agentes antibacterianos primero y segundo, en donde dicho primer agente antibacteriano, siendo un primer ingrediente activo antibacteriano, es vancomicina o una primera sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de vancomicina; en donde dicho segundo agente antibacteriano, siendo un segundo ingrediente activo, es ceftriaxona o una segunda sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como ceftriaxona sódica;
 - b. agregar un inhibidor de la formación/precipitación de particulados, presente en la forma de un vector químico;
 - c. continuar dicha operación de envasar/mezclar estérilmente durante un período de alrededor de 1 hora a alrededor de 8 horas;
 - d. distribuir en porciones el envasado/mezcla del paso (a), para obtener la dosis deseada, farmacéuticamente efectiva, en relación de peso de dicho primer agente antibacteriano a dicho segundo agente antibacteriano en el rango desde alrededor de 1:4 a alrededor de 4:1 respectivamente; preferiblemente en el rango desde alrededor de 1:3 a alrededor de 3:1 respectivamente; y, más preferiblemente, en el rango desde alrededor de 1:2 a alrededor de 2:1 respectivamente; estando el rango de dicho vector químico en el rango desde alrededor de 10% a alrededor de 40% del peso total de la composición mezclada/envasada; y
 - e. sellar asépticamente con pre- posgasificación con gas inerte.
23. Un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad infecciosa no ocular causada por una bacteria resistente a medicamentos, método que comprende el paso de administrar parenteralmente la composición farmacéutica de la reivindicación 1 en una cantidad antibacterianamente efectiva.
24. Una composición farmacéutica, apropiada para terapia de combinación parenteral, para una enfermedad infecciosa no ocular causada por una bacteria resistente a medicamentos, sustancialmente como se describe e ilustra en esta solicitud.
25. Un proceso para preparar una composición farmacéutica, apropiada para terapia de combinación parenteral, para enfermedades infecciosas no

Declaración bajo el Artículo 19(1) Regla 46

La siguiente declaración explica los detalles de las correcciones en las reivindicaciones presentadas.

CORRECCIONES EN LAS REIVINDICACIONES

Motivo de las Correcciones: Se han hecho correcciones en vista de las observaciones expuestas por la Oficina de Búsqueda Internacional (Oficina de Patentes Europea) en el Cuadro No. V en los puntos 1 & 2 y en el Cuadro No. VIII en los puntos 1 & 2 de su Informe Escrito, con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial.

Corrección: Las reivindicaciones actualmente pendientes 1-26 se han reemplazado por las reivindicaciones corregidas 1-9.

Explicación: Es muy claro de los documentos citados que durante un período prolongado, de 1996 hasta la fecha de esta solicitud de patente, la práctica establecida era administrar estos antibióticos invariablemente de manera separada con inyecciones separadas, y no había un solo informe de su uso en una sola inyección como una composición compatible premezclada, debido principalmente a la falta de conocimiento sobre posologías seguras y sobre la manera de garantizar la compatibilidad y estabilidad de los ingredientes en tal pre-mezcla. *posibilidad*

Tal conocimiento no era obvio y fue el objeto de una invención. El inventor pudo producir la estabilización de la combinación de antibióticos no compatibles usando un enfoque novedoso, en el cual se agrega un agente estabilizador/agente de compatibilidad para impartir compatibilidad y estabilidad a la composición. Los agentes antibióticos en la presente combinación, a saber, ceftriaxona (antibiótico de amplio espectro, efectivo tanto contra bacterias gram positivas como gram negativas) y la vancomicina (efectiva contra bacterias gram positivas) muestran un efecto sinérgico contra cepas bacterianas resistentes a antibióticos individuales. *sin efecto.*

También a continuación hemos puesto de relieve las citas con las diferencias frente a nuestra invención:

- La referencia D1 como se cita en el ISR (Informe de búsqueda Internacional,

por sus siglas en inglés) no describe la combinación de dos antibióticos no compatibles, como un producto en polvo seco estable, pre-mezclado, como en la presente invención.

- D2 y D3 describen el uso de los productos individuales ceftriaxona y vancomicina, usados uno después del otro, y no como una sola combinación de pre-mezcla. Las dosis descritas en D3 son mucho más altas que las divulgadas en la presente invención. *pero en el ej. de solicitud fol: 25 no se sabe cual es la relación. fol: 27*
- D4 describe el uso del ácido clavulánico, agregado a dos antibióticos compatibles. La presente invención divulga dos antibióticos no compatibles, hechos compatibles como un producto, usando el método novedoso de agregar un agente de compatibilidad en la pre-mezcla misma.

está en tabl 2. f: 25

Efecto de la Corrección: En la presente invención, se ha divulgado por primera vez una formulación de dos antibióticos no compatibles. Antibióticos similares se han descrito anteriormente en terapia de combinación, mas no como una pre-mezcla única, lo cual indica que no era obvia a una persona experta en el arte; de lo contrario, habrían estado disponibles en el comercio debido al beneficio sustancial para los pacientes en términos de tiempo más corto de tratamiento, menos dosis, menor costo y mejor eficacia.

En vista de las anteriores correcciones, llevadas a cabo en el juego de reivindicaciones presentadas originalmente con la Solicitud PCT, es evidente que ahora las reivindicaciones corregidas satisfacen el criterio de novedad y actividad inventiva.

Sr. Pawan Chaudhary
Persona con Firma Autorizada
en nombre de Venus Remedies Limited
Solicitante

Rajkumar Dubey
Representante del Solicitante
Registro de Representante de Patentes No.: IN/PA-604
de Dubey & Partners-Advocates

Reivindicamos:

1. Una composición farmacéutica de antibióticos en combinación sinérgica, apropiada para inyección parenteral para uso como terapia de combinación de dosis fija antimicrobiana para un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una pre-mezcla de polvo seco para inyección, (lista luego de la reconstitución con un diluyente parenteralmente aceptable) que contiene además:

- a. por lo menos dos agentes antibacterianos en forma de pre-mezcla única en una relación de peso de alrededor de 1:5 a alrededor de 5:1, preferiblemente desde alrededor de 1:4 a alrededor de 4:1 y, más preferiblemente, desde alrededor de 1:3 a alrededor de 3:1
- b. un agente estabilizante/agente de compatibilidad,
- c. un vehículo disolvente acuoso que contiene un agente estabilizante y un inhibidor de formación de particulados.

2. Una composición de la reivindicación 1 en donde:

- a. el primer agente antibacteriano se selecciona de un grupo conformado por antibióticos tipo penicilina natural y sintética, macrólidos, lincosamidas, pleuromutilinas, polipéptidos, polimixinas, sulfonamidas, cloranfenicol, tianfenicol, florfenicol, antibióticos tipo tetraciclina, quinolonas, fluroquinolonas, tiamulina, colistina, domeclociclina, mafenida, metaciclina, ofloxacina, pirimetamina, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfisoxazol, tobramicina, vanemulina, oxazolidinonas, glicopéptidos, aminoglucósidos y aminociclitolos, anfenicol, ansamicina, carbafenema, cefamicina, vancomicina, monobactama, oxacefema, antibacterianos sistémicos, sulfonas de nitrofurano, marbofloxacina, y tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y sus profármacos;
- b. el segundo agente antibacteriano se selecciona del grupo conformado por cefalosporinas, cefalexina, cefradina, cefquinoma, cefacetilo, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato de sodio, cefema, cefadroxil, cefazolina sódica, cefiximina, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefpiroma, cefepima, o-formilcefamandol, sales de derivados de ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-cefalosporánico, 7-(D-.alpha.-amino-.alpha.-(p-hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato de ácido sin-7-((2-amino-1-tiazolil)(met-

oxiimino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, ácido cefémico, (pivaloiloxi)metil-7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetraazol-5-il)tio)metil)-3-cefem-4-carboxilato, cefalexina, ácido 7-(D-2-naftilglicilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, y tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y sus profármacos;

- c. el agente de compatibilidad apropiado es un aminoácido básico seleccionado del grupo conformado por L-arginina, L-lisina y L-histidina;
- d. el diluyente parenteralmente aceptable consta de un vehículo disolvente acuoso, en el cual se han incorporado un inhibidor de formación de particulados y un agente neutralizante.

o erbulal oxazolid.

3. Una composición de la reivindicación 2 en donde:

- a. el primer agente antibacteriano es preferiblemente un glicopéptido seleccionado del grupo conformado por avoparcina, ramoplanina, vancomicina, teicoplanina y daptomicina; más preferiblemente vancomicina o su sal farmacéuticamente aceptable, la cual es clorhidrato de vancomicina, (en donde el ácido libre de vancomicina es la fuente preferida de vancomicina producida mediante el cultivo de cierta cepa de Amycolatopsis orientalis (Nocardia orientalis, Streptomyces orientalis) o por cualquier otro medio, para uso en elaborar las composiciones de la presente invención.) (El ácido libre puede convertirse en la sal clorhidrato durante el proceso de formulación. El clorhidrato de vancomicina es ácido (S_a)-(3S, 6R, 7R, 22R, 23S, 26S, 36R, 38aR)-44-[[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoxi-3-C-metil-□-L-lixo-hexopiranosil)-□-D-glucopiranosil]oxi]-3-(carbamoilmetil)-10,19-dicloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahidro-7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[(2R)-4-metil-2-(metilamino)valeramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino[4,5-m][10,2,16]-benzoxadiazaciclotetracosin-26-carboxílico, monoclóhidrato con una fórmula química de C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄, HCl y un peso molecular de 1485.7;]
- b. el segundo agente antibacteriano es preferiblemente una cefalosporina seleccionada de un grupo de cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, cefpiroma, cefepima, ceftriaxona, ceftazidima y cefoperazona; más

34-38

preferiblemente ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable, la cual es ceftriaxona sódica. El ácido libre de ceftriaxona es la fuente preferida de ceftriaxona para uso en elaborar las composiciones de la presente invención. El ácido libre puede convertirse en la sal de sodio durante el proceso de formulación. La ceftriaxona sódica es ácido (Z)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico, sal disódica, sesquaterhidrato con una fórmula química de $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3.5H_2O$ y un peso molecular de 661.59;

- c. el agente de estabilidad/compatibilidad es preferiblemente un aminoácido básico, por ejemplo L-arginina;
- d. el diluyente parenteralmente ^{para reconstituir} aceptable consta de un vehículo disolvente acuoso que incorpora un inhibidor de formación de particulados, el cual es un agente quelante de ácido aminocarboxílico, por ejemplo ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido hidroxietilendiaminatriacético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (MTA) y un agente neutralizante, que es carbonato de sodio u otro agente similar.

4. Una composición de dosis única de la reivindicación 3, en donde:

- a. vancomicina o su sal farmacéuticamente aceptable, que está presente en el rango desde alrededor de 1 a 100 mg/ml, calculados como ácido libre cristalino de vancomicina;
- b. ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable, que está presente en el rango desde alrededor de 1 a 100 mg/ml, calculados como ácido libre cristalino de ceftriaxona;
- c. el agente de compatibilidad es preferiblemente L-arginina en una relación de peso de 10% - 45% del peso total de la mezcla;
- d. EDTA y bicarbonato de sodio que están presentes en el rango de de alrededor de 10 a 100 mg/ml y el pH de la solución está en el rango de 7 a 9.

5. Una composición de dosis única de la reivindicación 3 en donde:

- a. la vancomicina o su sal farmacéuticamente aceptable, que está presente en el rango desde alrededor de 5 a 75 mg/ml, calculados como ácido libre cristalino de vancomicina;
- b. ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable, que está presente en el rango desde alrededor de 25 a 100 mg/ml, calculados como ácido libre cristalino de ceftriaxona;
- c. el agente de compatibilidad es preferiblemente L-arginina en una relación de peso de 15% - 35% del peso total de la mezcla;
- d. EDTA y bicarbonato de sodio que están presentes en el rango de alrededor de 20 a 90 mg/ml y el pH de la solución de la solución está en el rango de 7 a 9.

6. Una composición de dosis única de la reivindicación 3 en donde:

- a. vancomicina o su sal farmacéuticamente aceptable, que está presente en el rango desde alrededor de 10 a 50 mg/ml, calculados como ácido libre cristalino de vancomicina;
- b. ceftriaxona o su sal farmacéuticamente aceptable, que está presente en el rango desde alrededor de 50 a 100 mg/ml, calculados como ácido libre cristalino de ceftriaxona;
- c. el agente de compatibilidad es preferiblemente L-arginina en una relación de peso de 20% - 30% del peso total de la mezcla;
- d. EDTA y bicarbonato de sodio que están presentes en el rango de alrededor de 40 a 80 mg/ml y el pH de la solución de la solución está en el rango de 7 a 9.

7. Una composición de la reivindicación 1, ó 2 ó 3 ó 4 ó 5 ó 6 ^{no es un elemento de la composición.} (envasada y sellada en un recipiente estéril bajo una cubierta de gas inerte, en donde el dicho recipiente es uno o más de un frasquito, una ampolla, una

jeringa, un paquete, una bolsa y un auto-inyector, en donde el espacio interior de dicho recipiente comprende un volumen de llenado, ocupado por dicha composición en forma reconstituida, y un volumen de espacio de cabeza, ocupado asépticamente por una micro-atmósfera limitada de gas inerte, que comprende esencialmente uno o más gases inertes, que se seleccionan del grupo conformado por gases nobles y nitrógeno; preferiblemente nitrógeno, siendo el volumen de dicho gas nitrógeno no superior al 5% de dicho volumen de espacio de cabeza, y en donde la relación de dicho volumen de llenado a dicho volumen de espacio de cabeza no es inferior a 1:1.]

8. Un proceso para preparar una combinación de antibióticos pre-mezclados de una composición de la reivindicación 1, ó 2, ó 3, ó 4 ó 5 ó 6, que comprende los pasos de:
 - a. envasar/mezclar estérilmente los ingredientes antibióticos o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con el agente estabilizante/agente de compatibilidad;
 - b. continuar dicha adición/envasado/mezcla estéril durante un período que varía desde alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas; { depende del tamaño del lote.
 - c. distribuir en porciones el envasado/mezcla estéril, y
 - d. sellar asépticamente con pre- posgasificación con gas inerte.
9. ^{o enteramente?} Un proceso para preparar el vehículo disolvente apropiado en la composición de la reivindicación 1 ó 2, ó 3, ó 4 ó 5 ó 6, que comprende los pasos de:
 - a. tomar una cantidad apropiada de agua, grado farmacéutico, inyectable y mezclar con un agente quelante, por ejemplo ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido hidroxietilendiaminatriacético (HEDTA) o ácido nitrilotriacético (NTA);
 - b. neutralizar la solución con bicarbonato de sodio u otros agentes apropiados para llevar el pH a un rango de 7 a 9;

42

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u>		MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional:		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(71) Solicitante(s) VENUS REMEDIES LIMITED			
(72) Inventor(es) CHAUDHARY Manu			
(74) Agente: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	308/DEL/2005	14.02.2005	INDIA
(85) Fecha inicio fase nacional: 13.09.2007		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 17.08.2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 08.02.2006		No. Publicación: WO 2006/085337 A1	
No. de solicitud PCT/ IN2006/000044			
(54) Título: TERAPIA DE COMBINACIÓN PARENTERAL PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS CAUSADAS POR UNA BACTERIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS			
(57) Resumen: VER RESPALDO			

CONTINUA AL RESPALDO ...

15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
PATENTE	☐	MODELO DE UTILIDAD	☐
SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		VENUS REMEDIES LIMITED	
DOMICILIO	51-52, Industrial Area, Phase-1, Panchkula, Haryana 1341 13 (IN)		
APODERADO	JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR		
TITULO	TERAPIA DE COMBINACION PARENTERAL PARA ENFERMEDADES INFECCIONASAS CAUSADAS POR UNA BACTERIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS		
	CLASIFICACION		
EXPEDIENTE No.	FECHA DE SOLICITUD	ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No.	FECHA DE CONCESION	VIGENCIA DESDE	HASTA
PRORROGA	CAMBIO DE NOMBRE		
TRASPASO A			
INVENTOR (ES)	CHAUDHARY Manu		
OTROS			

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/085337 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/00 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IN2006/000044
- (22) International Filing Date: 8 February 2006 (08.02.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
308/DEL/2005 14 February 2005 (14.02.2005) IN
- (71) Applicant (for all designated States except US): **VENUS REMEDIES LIMITED** [IN/IN]; 51-52, Industrial Area, Phase - 1, Panchkula, Haryana 1341 13 (IN).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **CHAUDHARY, Manu** [IN/IN]; 51-52, Industrial Area, Phase - 1, Panchkula, haryana 134113 (IN).
- (74) Agent: **DUBEY, Rajkumar; DUBHY & PARTNERS - ADVOCATES**, 310, New Delhi House, 27, Barakhamba Road, India, New Delhi 110001 (IN).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PARENTERAL COMBINATION THERPY FOR INFECTIVE CONDITIONS WITH DRUG RESISTANT BACTERIUM

(57) Abstract: The invention describes a pharmaceutical composition to combat multiple-drug-resistant bacteria in non-ocular infective conditions. Compositions comprising glycopeptides, in particular vancomycin, and cephalosporins, in particular ceftriaxone, are disclosed. Such compositions are found to be useful for parenteral administration for hospitalized patients with serious infections. Specifically, this invention also discloses a pharmaceutical composition further including an excipient such as CVMC agent and is available in dry powder form for reconstitution before injection with a suitable solvent. The pharmaceutical compositions of this invention have been found normally to enhance resistance to precipitation in solutions to be administered parenterally. The invention also gives details of the dosage forms stored in sealed containers to be reconstituted before use. The invention further provides a process to manufacture these compositions and also a method of treating a subject having non-ocular infective conditions due to multi drug resistant bacterium.

WO 2006/085337 A1

PARENTERAL COMBINATION THERPY FOR INFECTIVE CONDITIONS WITH DRUG RESISTANT BACTERIUM

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a pharmaceutical composition as a method of treatment of non-ocular
infective conditions for use against multi drug resistant bacteria. The particular of the invention
discloses a pharmaceutical composition containing two different antibiotics, a glycopeptide and a
cephalosporin, combined with the help of at least one solubilizing/stabilizing agent and is present in dry
10 powder form. The method of treatment disclosed by the invention follows a parenteral route of
administration after reconstitution with a suitable solvent.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Use of antibacterial agents has grown rapidly over the past few years and so has the resistance of
bacterial strains to antibiotics that use these agents as detailed by Sharma Rashmi et al; Indian J Med
Sci 2005 in their article: "Antibacterial resistance: Current problems and possible solutions". New range
of bacterial strains that are resistant to multiple drugs has also evolved.

20 Penicillin, which is the first known antibiotic, has exhibited an excellent efficacy toward Staphylococci.
However, penicillin resistant bacteria that degrade penicillin, emerged with the period of time. Research
and development of penicillinase resistant penicillins (PRP) such as methicillin and cepheims antibiotics
provided solutions in clinical aspects to many problems posed by the penicillin resistant bacteria.

25 However, in recent years, as a result of overuse and misuse of third-generation cephem antibiotics,
which have weak antibacterial potency on staphylococci and which are resistant to these antibiotics
have selectively proliferated. Such bacteria have come to spread in hospitals, leading to rise in number
of cases of hospital acquired infections. In particular, methicillin-resistant *Staphalococcus aureus*
bacteria, commonly known as MRSA, has emerged, against which all known beta-lactam agents are
30 ineffective. MRSA is an example of multiple-drug-resistant bacteria that are broadly resistant to not only
penicillin antibiotics but also cephem antibiotics and aminoglycoside antibiotics individually. Examples
of currently used antibiotics against MRSA infections include formulations containing glycopeptides such
as vancomycin (VCM) and the like. However, VCM is involved in resistance to bacteria such as MRSA as
discussed in 'Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA' by Assadullah S et al 2003.

35 In addition, combinations of multiple antibiotics have been conventionally investigated aiming at the
enhancement of antibacterial potency In an article 'Re-emerging *Staphylococci* Infections' by Barry
Krelswirth. Therefore, there exists an urgent need to the development of novel antibacterial
combination drugs which are effective on resistant bacteria and can act synergistically as is done in the
invention.

There have been many attempts to combat broad-spectrum gram negative and gram positive bacteria. These include administration of multiple antibacterial agents such as vancomycin and ceftriaxone. Ceftriaxone is less active against gram positive cocci than first generation cephalosporin. However, it is markedly active against gram negative bacteria such as *Enterobacteriaceae* including beta lactamase producing strains and penicillin resistant strains such as *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* and *N. meningitis*. It is also active against *Staphylococcus aureus* including penicillinase producing strains but not against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Whereas vancomycin acts against variety of gram positive bacteria including methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Staph. epidermidis*. Vancomycin shows high level acquired transferable resistance against *Enterococci* which appears to be plasmid mediated.

The use of multiple antibacterial agents for prevention and treatment of a variety of infectious disease states are found to be synergistic in vitro. Ribes S et al J Antimicrob Chemother 2005 In their article explained that an additive effect was observed when combinations of ceftriaxone plus vancomycin were studied at sub inhibitory concentrations.

The emergence of multidrug-resistant pneumococci and, more recently, of pneumococci tolerant to vancomycin are important public health concerns worldwide (Henriques Normark et al, Clin. Infect. Dis. 2001; Novak, R, Nature 1999; R. M. Atkinson et al 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 2000; A. Marchese, et al 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 2000).

Various earlier investigations show that combination of vancomycin and ceftriaxone is more active against bacteria than monotherapy alone against commonly encountered pathogens in bacterial meningitis. Violeta Rodriguez-Cerrato, Antimicrob Agents Chemother. 2003 ;the aims of their study were to assess the bacteriologic effectiveness of these agents against experimental meningitis caused by vancomycin tolerant pneumococci and to compare the results with those obtained by conventional therapy with vancomycin and ceftriaxone in combination.

'Rifampicin+ceftriaxone versus vancomycin+ceftriaxone in the treatment of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model' by Suntur BM et al in Int J Antimicrob Agents. 2005 found Ceftriaxone+rifampicin was as effective as ceftriaxone+vancomycin.

Kaplan SL (2002) found that ceftriaxone and vancomycin are useful in the treatment and management of pneumococcal meningitis. Kaplan mentions that the standard empiric therapy for suspected bacterial meningitis for infants and children older than 1 month of age is the combination of cefotaxime or ceftriaxone and vancomycin. Treatment is modified after antimicrobial susceptibilities are

available.

Jaing, TH, et al, in their 2002 publication reported a treatment of meningitis caused by highly-penicillin-resistant *Streptococcus mitis* in a leukemic child. The paper reported the case of a patient that was successfully treated with a combination of vancomycin, ceftriaxone, and granulocyte-colony-stimulating factor.

Cottagnoud P et. al. (2002) found that in experimental rabbit meningitis, cefepime given at a dose of 100 mg/kg was associated with concentrations in the cerebrospinal fluid of between 5.3 and 10 mg/L and a bactericidal activity of -0.61 ± 0.24 Delta log(10) cfu/mL x h, similar to the standard regimen of ceftriaxone combined with vancomycin (-0.58 ± 0.14 Delta log(10) cfu/mL x h) in the treatment of meningitis due to a penicillin- and quinolone-resistant pneumococcal mutant strain (MIC 4 mg/L).

Banon et. al.(2001) worked on time-kill evaluation in Spain. In this study the bactericidal activity of four antimicrobial regimens against ten clinical isolates of *S. pneumoniae* (five with an intermediate resistance to penicillin and five highly resistant ones), was determined by means of kill kinetics studies using either penicillin, or ceftriaxone, in combination with vancomycin, or fosfomycin.

Desbiolles et. al(2001) worked on fractional maximal effect method for in vitro synergy between amoxicillin and ceftriaxone, and between vancomycin and ceftriaxone, against *Enterococcus faecalis* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. They reported an assessment of the use of a new in vitro testing method and graphical representation of the results to investigate the potential effectiveness of combinations of amoxicillin (AMZ) plus ceftriaxone (CRO), and of CRO plus vancomycin (VAN) against strains of *Streptococcus pneumoniae* (PRP strains) highly resistant to penicillin and cephalosporins. Consequently, either of the combinations was proposed for use for the treatment of PRP infections.

Huebner et. al.(2000) reported that ceftriaxone or cefotaxime should be used in combination with vancomycin for the treatment of meningitis until a cephalosporin-resistant pneumococcal cause is excluded.

Roos (1999) studied bacterial meningitis therapy using a combination of third generation cephalosporins and vancomycin. He has suggested that initial empiric therapy for community-acquired bacterial meningitis should be based on the possibility that penicillin-resistant pneumococci may be the etiologic organisms and, hence, should include a combination of third-generation cephalosporin (cefotaxime or ceftriaxone) and vancomycin.

Climo et. al.,1999 found that combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against

48

staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. . Evidence of synergism between combinations multiple antibacterial agents such as vancomycin and cephalosporins against 59 isolates of methicillin-resistant staphylococci (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Staphylococcus haemolyticus*) was collected . They concluded that the combination of vancomycin and beta-lactams with antistaphylococcal activity is an effective regiment for the treatment of infections with clinical strains of staphylococci which demonstrate reduced susceptibility to glycopeptides.

In a study of antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Slovenia, 1993-1995, Cizman M et. al. (1997) found that all penicillin-resistant isolates (intermediate resistance) were susceptible to cefotaxime, ceftriaxone and vancomycin.

DISADVANTAGES OF PRIOR ART

One feature of the references stated above is that each drug of the combination used in the multiple antibacterial agent treatments reported therein was individually administered one after the other without specific or predetermined ratio. Such administration and also the co-administration as mentioned in case of some of the above references have a number of disadvantages. These are as stated here:

1. Drugs mentioned as the combinations used in the multiple drug treatment are administered one after the other.
2. These drugs are not available in a premixed compositions as single drug.
3. There is complexity involved in administration of the drug as more number of pricks is required and the time of administration is also long.
4. Treatment time is prolonged to about 14 days in case of individual administration of these drugs and to about 7 days in case of co-administration of the composition of invention.
5. Cost to the patient is higher due to increased hospitalization time.
6. The failure rate is higher due to inconsistency of dose. Kazragis et al (1996) have given ceftriaxone at a dose of 25 mg/kg of body weight administered every 12 h and Vancomycin at 30 mg/kg administered every 12 h; Ulla-Stina Salminen et.al.(1999) have given 2 g dosage of ceftriaxone and 500 mg of vancomycin iv every 6 h for 48 h.
7. Due to non availability of fixed dose at fixed intervals, chances of development of resistance are very high in case of prior art.

The individual administration of the Ceftriaxone and vancomycin components of drugs described in the prior art fails to solve the treatment problem satisfactorily because of following reasons:

- (a). The components are administered one after the other and individually in different doses.
- (b). The components are administered either in equal proportions or the ratio is undefined and not fixed.
- (c). The success rate of such a treatment is not as per the desired levels.

(d). Use of oral route with parenteral route is adopted in some cases.

(e). Co-administration has to be done very carefully as two individual components are not chemically compatible with each other.

5 (f). Due to incompatibility of individual components more precautions are required to be taken like use of different syringes for individual component and difference in time of administration of two drugs.

ADVANTAGES OF INVENTION

10 An essential requirement for successful antibacterial therapy is that drug must reach a site of infection at concentrations near or higher than the minimal inhibitory concentrations. Furthermore, these concentrations must be maintained for a certain minimal time as achieved by the composition of invention. The differences in the ability of various antibacterial agents to reach site of infection sometimes have greater influence on determining the agent for treatment than the differences in the agents' intrinsic antibacterial activity.

15 Parenteral administration is generally the preferred method of drug delivery in emergency situations, and is also useful in treating subjects with digestive tract illnesses or swallowing difficulties, as well as subjects who are uncooperative, unconscious, or otherwise unable or unwilling to accept oral medication.

20 Moreover, parenteral routes of administration offer numerous benefits over oral delivery in many situations, for a wide variety of drugs. One advantage of parenteral administration is that therapeutically effective blood serum concentrations of the drug are achieved in a shorter time than is achievable by other routes of administration. This results in more rapid onset of therapeutic action and
25 more complete delivery to a site of infection, as compared with other routes of administration such as oral, transmucosal, transdermal, rectal and vaginal routes. This is especially true of intravenous injection, whereby the drug is placed directly in the bloodstream. Hence the present invention is developed in parenteral form only.

30 Parenteral administration can also result in more predictable blood serum concentrations of a drug than oral administration. This is because losses in the gastrointestinal tract due to metabolism, partial or total degradation of the drug, binding to food, and other causes are eliminated. In addition, the effective use of some antibacterial agents requires continuous, controlled administration to achieve the desired effect.

35 Another aspect of parenteral drug theory that has been considered hitherto is that the parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter/precipitation and discoloration prior to administration, whenever possible. Although existing individual formulations exhibit satisfactory clarity

when prepared in accordance with recommended manufacturer's instructions, it is mandatory to further reduce and minimize the particulate formations/ precipitations that occur in the combining pharmaceutical compositions upon reconstitution as is done in prior art.

- 5 The above mentioned prior art references disclose a number of useful compositions. However, there still exists a need in the medical field for pharmaceutical compositions that use multiple antibacterial agents and also for methods of treatment and prevention for infective conditions, using such compositions that:
- 10 (a) ensure rapid delivery of therapeutic agent(s) to the site of an infective condition,
(b) are safe and chemically compatible to each other
(c) can be administered easily without posing any medical hazard,
(d) provide effective treatment of the hospitalised patient for the treatment of bacterial infections and other complications associated with a non-ocular infective condition,
15 (e) provide efficacy against a wide variety of infectious organisms,
(f) have a potential to administer a lower dose of a therapeutic agent while still providing efficacy, and
(g) have a potential to administer a higher dose of an antibacterial agent without increased side effects.
20 (h) ensure improvement of the therapeutic index of an active agent while decreasing its general toxicity and minimizing the risk of systemic effects.

OBJECTS OF THE INVENTION:

Accordingly, the objects of the present invention are described as below:

- 25 An object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions that are safe, that have efficacy against a wide variety of infectious organisms, and to provide a composition that is useful in providing effective treatment against non-ocular infective conditions of a multi drug resistant bacteria.

- 30 Yet another object of the present invention is to provide a method of treatment of non-ocular infective conditions that ensures rapid therapeutic delivery of therapeutic agent(s) to the site of the infective condition.

- Further object of the present invention is to provide pharmaceutically effective dose for parenteral administration for hospitalized patients with acute or serious non-ocular infections.

35

Still another object of the present invention is to provide dosage forms that have a potential to provide effective treatment without increased side effects.

A further objective of the present invention is to provide a process of making pharmaceutical compositions of the present invention.

5 A still further objective of the present invention is to provide a chemically compatible stable formulation that is easy to administer.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 The invention describes a pharmaceutical composition to combat multiple-drug-resistant bacteria in non-ocular infective conditions. Compositions comprising glycopeptides, in particular vancomycin, and cephalosporins, in particular ceftriaxone, are disclosed. Such compositions are found to be useful for parenteral administration for hospitalized patients with serious infections. Specifically, this invention also discloses a pharmaceutical composition further including an excipient such as CVMC agent and is available in dry powder form for reconstitution before injection with a suitable solvent.

15 The pharmaceutical compositions of this invention have been found normally to enhance resistance to precipitation in solutions to be administered parenterally.

The invention also gives details of the dosage forms stored in sealed containers to be reconstituted before use. The invention further provides a process to manufacture these compositions and also a method of treating a subject having non-ocular infective conditions due to multi drug resistant bacteria.

20

DEFINITIONS:

Some of the various terms used in the description of the invention are described below:

25 A "non-ocular infective condition" herein is a non-neoplastic disease, disorder or condition of a bodily tissue, organ or system other than an eye or part thereof, that is mediated by a pathogenic bacterium or that is otherwise responsive to treatment with the antibacterial agents such as glycopeptides and cephalosporins.

30 The term, "dose-concentrate" refers to a solution of the pharmaceutical composition. The dose-concentrate may be held in the container where it was formed by adding suitable solvent or diluent to the pharmaceutical composition. The dose-concentrate is generally further diluted to a unit dosage concentration for administration to a mammal. The entire volume of the dose-concentrate or aliquots thereof may be used in preparing unit dose(s) for treatment by the method of this invention.

35

The term "antibacterially effective amount" as used herein refers to an amount of both the

antibacterial agents that is sufficient, when administered by the method of the invention, to reduce, relieve, prevent or delay onset of one or more symptoms of an infective condition being treated, or to reduce numbers and/or activity of a causal organism.

- 5 The term "treatment" herein includes administration parenterally to a subject that show clinical signs of a non-ocular infective condition, or at risk of developing such an infective condition.

The term "parenteral administration" herein embraces the means of injection or infusion of a composition into veins that is intravenously only. For example, administration can be by longer-term
10 infusion. Any known device useful for parenteral infusion of a drug can be used to effect such administration. Parenteral administration herein does not include administration solely to the skin surface, such as topical or transdermal administration. Both the antibacterial agents are administered parenterally in the method of the invention. Preferred parenteral administration route is intravenous only.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION:

The present invention provides pharmaceutical compositions containing two antibacterial agents both acting as active ingredients, to combat non-ocular infective conditions corresponding to a single
20 unit/multiple dose. The invention also discloses a method of treatment of non-ocular infective conditions using these compositions. The compositions and method of treatment described in the present invention are used against multiple-drug-resistant bacteria such as MRSA. The invention also provides a process of manufacturing these compositions. The invention further provides dosage forms stored in sealed containers.

25

Different embodiments of the present invention are described below.

The preferred embodiment of the present invention basically provides a composition that is parenterally administrable for combating multiple-drug resistant bacteria, comprising:

30

- a. an antibacterially effective amounts of a first antibacterial agent such as a glycopeptide, wherein the glycopeptide is vancomycin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as vancomycin hydrochloride,
- b. an antibacterially effective amount of a second antibacterial agent such as a cephalosporin wherein
35 the cephalosporin is ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as ceftriaxone sodium.

Preferred antibacterial agents applicable for use according to the invention are beta-lactams and

- glycopeptides, but not limited to only beta-lactam antibacterials such as natural and synthetic penicillin type agents including penam penicillins (such as benzyl penicillin, phenoxymethyl penicillin, coxacillin, nafcillin, methicillin, oxacillin, amoxycillin, temocillin, ticarcillin and the like), penicillinase-stable penicillins, acylamino and carboxypenicillins (such as piperacillin, azlocillin, mezlocillin, carbenicillin, temocillin, ticarcillin and the like), and broader spectrum penicillins (such as streptomycin, neomycin, framycetin, gentamicin, apramycin, amikacin, spectinomycin, amoxycillin, ampicillin and the like), cephalosporins (such as ceftriaxone, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, cefuroxime and cefaclor) and glycopeptides (such as vancomycin, avoparcin, ramoplanin, telcoplanin and daptomycin and the like).
- 10 The antibacterial agents are administered simultaneously or sequentially in any order. The pharmaceutical composition according to the preferred embodiment of the invention is in the form of a sterile powder wherein said predetermined weight ratio of said first antibacterial agent to said second antibacterial agent is in the range from about 1:4 to about 4:1 respectively, preferably in the range from about 1:3 to about 3:1 respectively, more preferably in the range from about 1:2 to about 2:1
- 15 respectively that can be reconstituted by addition of a compatible reconstitution diluent prior to parenteral administration corresponding to a single unit/multiple dose.

- 20 Vancomycin hydrochloride is the most preferred form of vancomycin in the compositions of the present invention. Vancomycin free acid is the preferred source of vancomycin; produced by the growth of certain strain of *Amycolatopsis orientalis* (*Nocardia orientalis*, *Streptomyces orientalis*) or by any other means; for use in making the compositions of the present invention. The free acid may be converted to the hydrochloride salt during the formulation process. Vancomycin hydrochloride is (S_a)-(3S, 6R, 7R, 22R, 23S, 26S, 36R, 38aR) - 44 - {[2-O-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-3-C-methyl- $\square$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-
- 25 $\square$ -D-glucopyranosyl]oxy}-3-(carbamoylmethyl)-10, 19-dichloro-2, 3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro -7, 22, 28, 30, 32 - pentahydroxy - 6 - [(2R) - 4-methyl- 2- (methylamino)valeramido]-2, 5, 24, 38, 39 - pentaoxo -22H -8, 11:18, 21 -dietheno -23, 36 -(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno-1H,16H-[1,6,9] oxadiazacyclohexadecno [4,5-m][10,2,16]-benzoxadiazacyclotetracosine-26-carboxylic acid, monohydrochloride with a chemical formula of C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄, HCl and a molecular weight of 1485.7
- 30

- Ceftriaxone sodium is the most preferred form of ceftriaxone in the compositions of the present invention. Ceftriaxone free acid is the preferred source of ceftriaxone for use in making the compositions of the present invention. The free acid may be converted to the sodium salt during the formulation process. Ceftriaxone sodium is (Z)-7-[2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-3- cephem - 4 - carboxylic acid, disodium salt, Sesquaterhydrate with a chemical formula of C₁₈H₁₆N₈Na₂O₇S₃·3.5H₂O and a molecular weight of 661.6.
- 35

34

It has been found that incorporation of a chemical vector agent and a suitable salt thereof into the dry powder composition of the invention makes the combination stable after reconstitution. As a further embodiment of this invention, the composition of the preferred embodiment further comprises a stabilizing agent such as sodium bicarbonate or L-arginine wherein the weight of stabilizing agent, is in the range of about 35% to about 75% of the combined weight of said first antibacterial agent and said second antibacterial agent.

The pharmaceutical combination of the present invention is also presented in a reconstituted form along with a sterile solvent vehicle with or without, an excipient or a neutralizing agent.

The dosage form of the compositions of the present invention is parenteral. The total said dosage is administered preferably twice a day to a patient, spread over a period of 12 hours in a day depending upon the patient condition and severity of infection.

The antibacterial agents may be present in the composition as drug particles, powders, granules, nanoparticles, microparticulates, microspheres, in lyophilized form and the like.

The suitable solvent vehicle referred to in the invention is preferably aqueous based. The pharmaceutically acceptable carrier or vehicle referred to in this invention is one that has no unacceptably injurious or toxic effect on the subject when administered as a component of a composition by parenteral administration in an amount required herein. No excipient ingredient of such carrier or vehicle used in this invention reacts in a deleterious manner with another excipient or with the antibacterial agents in the composition.

The antibiotic product composition disclosed in the preferred embodiment of this invention is twice a day product, whereby the administration of the antibiotic product is a dose concentrate corresponding to a single unit/multiple dose and is diluted before administration in suitable infusions; such as Sterile suitable solvent, 0.9% Sodium Chloride, 5% Dextrose Injection. The preferred regimen is that the product is administered twice over a twelve hour period.

Particulate formation/precipitation inhibitor of the invention include ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) and salts thereof, a stabilizing agent such as sodium bicarbonate, a neutralizing agent, a buffer or a chemical vector. Preferably, the pharmaceutical compositions described herein have an effective amount of a particulate formation/precipitation inhibitor in the range of about 10% to 40% of the total weight of the combination product in the form of a chemical vector.

5 In another embodiment of the present invention the composition comprises a therapeutically effective amount of vancomycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as vancomycin hydrochloride, wherein said first antibacterial agent (vancomycin hydrochloride) is present in said composition at a concentration in the range from about 1 mg/ml to about 100 mg/ml, preferably in the range from about 5 mg/ml to about 75 mg/ml, and more preferably in the range of about 10 mg/ml to about 50 mg/ml and ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as ceftriaxone sodium where in second antibacterial agent (ceftriaxone sodium) is present in said composition at a concentration in the range from about 1 mg/ml to about 200 mg/ml, preferably in the range from about 5 mg/ml to about 150 mg/ml, and more preferably in the range from about 10 mg/ml to about 100 mg/ml along with an effective amount of a particulate formation/ precipitation inhibitor in the form of a suitable chemical vector which is reconstituted by addition of a sterile solvent vehicle. The pH of this embodiment may be maintained within a range of about 7.0 to 9.0.

15 The inventors have found that this composition advantageously overcomes the bacterial resistance that is experienced by the monotherapy described in the prior art. They have discovered that the glycopeptide component of the composition of the present invention provides a bactericidal action against a variety of gram positive bacteria, whereas the cephalosporin elements exhibit a high degree of stability in the presence of beta-lactamases of both gram positive and gram negative bacteria.

20 The present invention also provides a novel method of treatment of non-ocular infective conditions. The method comprises administering to a subject, by parenteral administration, the composition described in the preferred embodiment in combination therapy with a suitable solvent vehicle. The combination therapy thus described is administered to a subject who has clinical signs of an infective condition. Parenteral methods of administration are an important option for delivery of therapeutic agents especially for drugs like vancomycin which are poorly absorbed when administered orally, and to which bacterial resistance tends to develop in gastrointestinal tract. Ceftriaxone is also administered through intravenous route effectively.

30 Combination therapy refers to a treatment regimen wherein the two antibacterial agents are administered together in such a way as to provide a beneficial effect from co-action of these therapeutic agents. Such beneficial effect can include, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action of the therapeutic agents. Combination therapy, for example, results in lowering the dosage of one or both agents than would normally be administered during monotherapy described in the prior art, thus decreasing risk or incidence of adverse effects associated with higher doses. Alternatively, combination therapy also results in increased therapeutic effect at the normal dose of each agent in monotherapy. Furthermore, combination therapy maximizes the therapeutic effect.

Combination therapy as referred to in this invention does not encompass administration of two or more therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and

arbitrarily result in sequential or simultaneous treatment.

They have also found that when administered intravenously, the combination therapy of the invention provides enhanced treatment options as compared to administration of either the antibacterial agent. Combination therapy according to the invention provides effective treatment of an infective condition, and reduces the time required to resolve the infective condition caused by bacteria particularly the multi-drug-resistant varieties such as *MRSA* and *Staphylococcal species*. It is found by the inventors that the method of treatment disclosed in this invention also reduces the risk of developing such infective conditions. Therefore the combination therapy as described herein can be administered prior to or following surgery or hospital admission to prevent or reduce the risk of a subject developing an infection caused mainly by *MRSA* and *Staphylococcal species*.

In another embodiment of the invention, the antibacterial agents applicable for use include any such agents that are effective for treatment and/or prevention of an infectious condition and/or complications associated therewith. The active ingredients used in the compositions of the present invention include any of the antibacterial agents mentioned above or their pharmaceutically acceptable tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates, dihydrates, and prodrugs, and are not limited to any one form of the drug.

The inventors have found that the combination therapy as described herein provides safe, effective treatment for the infectious component of a non-ocular infective conditions such as meningitis; sepsis; typhoid; abdominal infections (peritonitis, infections of the biliary and gastrointestinal tracts); infections of the bones, joints, soft tissue, and wounds; infections in patients with impaired defense mechanisms; renal and urinary tract infections; respiratory tract infections, particularly pneumonia, and ear, nose and throat infections; genital infections, including gonorrhoea; lower respiratory tract infections; skin and skin structure infections; staphylococcal endocarditis. Inventors have also found that in such combination therapy both active ingredients can act synergistically in the presence of chemical vector for the treatment of complications associated with above described conditions.

This invention includes a sterile fixed dose combination available as dose concentrate of two antibacterial agents in antibacterially effective amount useful for treatment of non ocular bacterial infections in mammals which when reconstituted generally has reduced particulate formation/precipitation and is chemically compatible and stable.

When making the suitable solvent vehicle a neutralizing agent like aminocarboxylic acid chelating agent, for example ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), nitrilotriacetic acid (NTA), is optionally mixed with a desired quantity of water for injection and neutralized with sodium bicarbonate or L-arginine or other suitable agents, to bring the concentration of the solution within the preferred range of about 10 to

about 100 mg/ml, more preferably within the range of about 20 to about 90 mg/ml, and most preferably within the range of about 40 to about 80 mg/ml or any combination or sub combination of ranges therein.

5 In another embodiment of the present invention, a pharmaceutically effective unit/multiple dose of said antibiotic combination, in the form of dose concentrate, is provided in a sealed airtight container which is selected from the group consisting of a vial, an ampoule, a syringe, a packet, a pouch and an auto-injector, wherein said container has a head space volume sufficient for introduction of appropriate volume of a suitable solvent sufficient to form a unit/multiple dose in the form of an appropriate
10 reconstituted solution of said antibiotic combination.

The head space volume is occupied aseptically by an inert-gas-limited micro atmosphere, which comprises essentially one or more inert gas which is selected from the group of noble gases and nitrogen; preferably nitrogen, volume of said nitrogen gas being not more than 5% of said head space
15 volume, and wherein ratio of said fill volume to said head space volume is not less than 1:1.

In the present invention, the antibiotic combination is alternatively provided in a sealed container such as transparent glass vial capped with appropriate halogenated stopper and seal, and is used after reconstitution for intravenous administration for the treatment of non ocular bacterial infections caused
20 by multi drug resistant bacteria.

According to this invention, the process for the manufacture of a pharmaceutical composition as a dose-concentrate in the powder form contained in sealed container that can be reconstituted prior to administration, comprises the steps of:

25 (a) sterile filling/ blending two active ingredients, first active ingredient being the vancomycin or the pharmaceutically acceptable salt thereof and second ingredient being the ceftriaxone or the pharmaceutically acceptable salt thereof, adding a particulate formation/ precipitation inhibitor present in the form of chemical vector; the sterile filling/blending being continued for a period ranging from
30 about 1 hour to about 8 hours,

(b) proportioning the sterile fill/blend of step (a), aseptically to get desired dose in weight ratio of said first active ingredient to said second active ingredient in the range from about 4:1 to about 1:4 respectively, preferably from about 3:1 to about 1:3 respectively, more preferably in the range of about 2:1 to about 1:2 respectively, with the range of chemical vector being 10% to 40% of the total
35 weight of blended/ filled composition and

(c) capping aseptically with pre or post inert gassing.

Sterilization of the liquid solvent vehicle of the invention can be achieved by any conventional method

that preserves the biological activity of the composition, such as by filter sterilization, moist heat or steam heat sterilized.

Conditions that can be treated and/or prevented by the method of the invention include, but are not limited to, disorders caused by gram positive organisms such as *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Stomatococcus*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Kurtzia*, *Bacillus*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, *Mycobacterium*, *Colostridium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* and the like; gram negative organisms such as *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Acidovorax*, *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium*, *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Legionella*, *Neisseria*, *Branhamella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Bartonella*, *Afipia*, *Francisella*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*, *Leptospira*, *Leptonema*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Coxiella*, *Ehrlichia* and the like; and other infective organisms including *Treponema*, *Spirochetes*, *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, obligate intercellular bacteria and Anaerobic organisms: *Bacteroides* spp. (bile-sensitive)*, *Clostridium* spp. (excluding *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (other), *Gaffkia anaerobica* (formerly *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp. and the like.

Infective conditions for which the method of the invention is useful include, without limitation, bacterial meningitis, soft tissue infections, infections of the respiratory system including lower respiratory tract infections, sinusitis, otolaryngological infections, infections of the gastrointestinal tract (such as gastroenteritis, *Helicobacter pylori*, bacterial diarrhea, bacillary dysentery, extraintestinal infections, intestinal yersiniosis, enteritis, terminal ileitis, peptic ulcer disease, gastric ulcer disease, atrophic gastritis, mesenteric lymphadenitis, pseudoappendicitis and the like); infection related to abdominal trauma; pyelonephritis; nocardial pulmonary infections (such as pleural effusion, pericarditis, mediastinitis, superior vena cava obstruction and the like); cutaneous nocardiosis (such as mycetoma, lymphocutaneous infections and the like), skin infections (such as impetigo, erysipelas, cellulitis, skin ulcers, secondary cutaneous involvement with disseminated disease and the like, scalded skin syndrome); leprosy, mycobacterial lymphadenitis, kidney infections, malacoplakia, puerperal sepsis, bloodstream infections (such as typhoid and the like), anthrax, plagues (such as bubonic plague, pneumonic plague, primary and secondary septicemic plague and the like); scarlet fever, rheumatic fever, cholera, Haverhill fever, Potomac fever, brucellosis, Carrion's disease, trench fever, bacillary epithelioid angiomatosis, leptospirosis, Lyme disease, rickettsiosis, Q fever, human monocytotropic ehrlichiosis, cat scratch disease, tularemia, pseudo-infections, legionellosis, nosocomial infections (such as furuncles, postoperative wound infections of various sites and the like), erysipeloid, osteomyelitis, prostatitis, peritonitis, encephalitis, cerebrospinal infections, infection of cerebrospinal

fluid shunt, meningoencephalitis, infection of the joints, prosthetic joint infections, septic arthritis, myonecrosis, echyma gangrenosum, cholecystitis, melioidosis, mastoiditis, epididymitis, bursitis, comamonas testosteroni infections, mastitis, cerebritis, abscesses (of muscle, urogenital tract, central nervous system, intra-abdominal, intracranial and the like), reproductive tract infections (such as vaginal infections, cervical lymphadenitis, gonorrhea, urethritis, endometritis, postpartum endometritis, perihepatitis, Chlamydia trachomatis infections, pelvic inflammatory disease, endocervical infections, salpingitis, pelvic peritonitis, tubo-ovarian abscesses, chancroid, amnionitis, chorioamnionitis, treponematosis and the like), infections in patients with impaired defense mechanisms.

10 Experimental data:

Experimental data in support of the compositions and methods of treatment proposed in this invention is presented below. It comprises data on minimum inhibitory concentration, bacterial susceptibility tests, stability and cost comparison. Results are presented in Tables 1, 2 and 3.

15

MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION DATA

Average MIC data with growth details in various concentration of ceftriaxone and vancomycin combination of the present invention, ceftriaxone alone and vancomycin alone with following bacteria such as MSSA, *Enterococcus*, *S. pneumoniae*, Penicillin resistant *streptococcus pneumoniae*, MRSA. The observation for the combination of ceftriaxone and vancomycin used were successful in inhibiting bacteria in lesser concentration than any of the salts alone, in wide range of bacteria as shown in table below.

25 Bacterial Susceptibility Test

Bacterial susceptibility test was performed for ceftriaxone and vancomycin, ceftriaxone alone and vancomycin alone on different microorganisms. Different concentrations were selected mentioned to as highest, high, low and lowest in data. Zone size was determined in mm. The activity of ceftriaxone and vancomycin was best seen in *E. coli*, *B. Subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *strptococcus pneumoniae*, and *enterococcus faecalis*. The activity of combination observation was more potent than single salt.

30 Stability Data

Stability study was done for ceftriaxone and vancomycin combination of present invention for 6 months. All procedures were carried as per standard testing procedures. It has been observed that the product is stable under accelerated conditions for 6 months.

60

Table 1
Average MIC data

Concentrations(µg/ml)	Drug	<i>S.aurens</i> (MRSA)	<i>Enterococcus</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S.aurens</i>
128	Ceftriaxone	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Vancomycin	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
64	Ceftriaxone	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Vancomycin	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
32	Ceftriaxone	Growth Found	No growth	No growth	No growth	No growth
	Vancomycin	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
16	Ceftriaxone	Growth Found	No growth	No growth	No growth	No growth
	Vancomycin	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
8	Ceftriaxone	Growth Found	No growth	No growth	No growth	No growth
	Vancomycin	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
4	Ceftriaxone	Growth Found	No growth	No growth	No growth	No growth
	Vancomycin	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
2	Ceftriaxone	Growth Found	No growth	No growth	Growth Found	No growth
	Vancomycin	Growth Found	No growth	No growth	No growth	Growth Found
	Combination	No growth	No growth	No growth	No growth	No growth
1	Ceftriaxone	Growth Found	No growth	No growth	Growth Found	No growth
	Vancomycin	Growth Found	No growth	No growth	No growth	Growth Found
	Combination	Growth Found	No growth	No growth	No growth	No growth
0.5	Ceftriaxone	Growth Found	Growth Found	No growth	Growth Found	Growth Found
	Vancomycin	Growth Found	No growth	No growth	Growth Found	Growth Found
	Combination	Growth Found	No growth	No growth	No growth	No growth
0.25	Ceftriaxone	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found
	Vancomycin	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found
	Combination	Growth Found	No growth	No growth	Growth Found	Growth Found
0.125	Ceftriaxone	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found
	Vancomycin	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found
	Combination	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found	Growth Found

5

10

Table 2
STABILITY STUDY

Name of product: Ceftriaxone & vancomycin for injection. 1.5g

Period (months)	Storage condition	Description	Identification	Particulate matter	BET	Sterility	PH(7.0-10.0)	Assay	
								90-110 % of labelled amount of Ceftriaxone	90-110 % of labelled amount of Vancomycin
Initial	-	Almost white colored powder	Passes test	Passes test	Passes test	Passes test	8.85	100.3	99.7
1	40°C/75% RH	Almost cream colored powder	-do-	-do-	-do-	-do-	8.80	99.8	99.1
2	40°C/75% RH	A cream colored powder	-do-	-do-	-do-	-do-	8.76	99.1	98.3
3	40°C/75% RH	A cream colored powder	-do-	-do-	-do-	-do-	8.70	98.4	97.5
6	40°C/75% RH	A dark cream colored powder	-do-	-do-	-do-	-do-	8.62	97.4	96.6

5 Packaging: glass vial

Table-3

Average cost comparison of Prior art v/s invention

Prior art	Invention	Cost Saved
Average hospitalization time 14 days @ Rs-1000/ day= Rs-14000/-	Average hospitalization time 7 days @ Rs-1000/ day= Rs-7000/-	Rs-7000/- per hospital admission
Average cost of Vancomycin 1g @ Rs-750/- bd for 14 days and Ceftriaxone 2g @ bd for 14 days= 750x2x14= Rs-21000/- +115x2x14= Rs-3220/- Total cost= Rs-24,220/-	Average cost of Vancomycin Ceftriaxone@ Rs-700/-bd for 7 days= 700x2x7= Rs-9800/- Total cost= Rs- 9800/-	Rs-14,420/- per treatment cost
Net saving to the patient per treatment is Rs-21,420/-		

- 10 While the above description contains many specificities, these should not be construed as limitations in the scope of the invention but as exemplifications of embodiments thereof. Many other variations are possible. Accordingly, the scope of the invention should be determined not by the embodiments illustrated, but by the appended claims and their legal equivalents.

62

We claim:

1. A parenteral combination therapy for non-ocular infective conditions with drug resistant bacterium, comprising a pharmaceutical composition, comprising:
 - a. an antibacterially effective amount of a first antibacterial agent, preferably a glycopeptide, acting as a first active ingredient, and
 - b. an antibacterially effective amount of a second antibacterial, preferably a cephalosporin, acting as a second active ingredient,wherein said first and said second antibacterial agents are present in predetermined weight ratios.
2. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1, further comprising:
 - a. a stable pharmaceutically acceptable excipient working as a chemical vector to mediate the compatibility of said first antibacterial agent and said second antibacterial agent for rendering stability to said composition,
 - b. a suitable pharmaceutically acceptable sterile solvent vehicle with or without an additional excipient or a neutralising agent, said vehicle having solubilised and stabilised therein said first and second antibacterial agents in an antibacterially effective amount, said solvent vehicle being preferably aqueous based, and
 - c. at least one excipient selected from the group comprising diluents, antioxidants, preservatives, stabilizers, thickening agents, suspending agents, dispersing agents, solubilization agents, isotonic agents, buffering agents, wetting agents, lubricants, emulsifiers, salts for influencing osmotic pressure, coloring agents, alcohols, other surfactants and conventional pharmaceutical additives.
3. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 and 2, wherein said first antibacterial agent is selected from a group comprising glycopeptides such as vancomycin, avoparcin, ramoplanin, telcoplanin, and daptomycin and the like.
4. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 3, wherein said second antibacterial agent is selected from a group comprising beta-lactam antibacterials such as natural and synthetic penicillin type agents including penam penicillins (such as benzyl penicillin, phenoxymethyl penicillin, coxacillin, nafcillin, methicillin, oxacillin, amoxycillin, temocillin, ticarcillin and the like), penicillinase-stable penicillins, acylamino and carboxypenicillins (such as piperacillin, azlocillin, mezlocillin, carbenicillin, temocillin, ticarcillin and the like), and broader spectrum penicillins (such as streptomycin, neomycin, framycetin, gentamicin, apramycin, amikacin, spectinomycin, amoxycillin, ampicillin and the like), cephalosporins (such as ceftriaxone, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, cefuroxime and

63

cefactor).

5. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 4 wherein said first antibacterial agent is a glycopeptide selected from the group consisting of avoparcin, ramoplanin, vancomycin, telcoplanin, daptomycin, and preferably vancomycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 5 wherein said pharmaceutically acceptable salt of said vancomycin is vancomycin hydrochloride.
7. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1, 2, 3, 5, and 6, wherein said first antibacterial agent is present in said composition at a concentration in the range from about 1 mg/ml to about 100 mg/ml, preferably in the range from about 5 mg/ml to about 75 mg/ml, and more preferably in the range of about 10 mg/ml to about 50 mg/ml.
8. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1, 2 and 4 wherein said second antibacterial agent is a cephalosporin and is elected from a group of cephazoline, cefuroxime, cefotaxime, ceftazidime, and cefoperazone.
9. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1, 2, 4, and 8, wherein said second second antibacterial agent is ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. A pharmaceutical composition as claimed in claim 9 wherein said pharmaceutically acceptable salt of said ceftriaxone is ceftriaxone sodium.
11. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1, 2, 4, 8, 9, and 10 wherein said second antibacterial agent is present in said composition at a concentration in the range from about 1 mg/ml to about 200 mg/ml, preferably in the range from about 5 mg/ml to about 150 mg/ml, and more preferably in the range from about 10 mg/ml to about 100 mg/ml.
12. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 11 wherein said predetermined weight ratio of said first antibacterial agent to said second antibacterial agent is in the range from about 1:4 to about 4:1 respectively, probably in the range from about 1:3 to about 3:1 respectively, more preferably in the range from about 1:2 to about 2:1 respectively.
13. A pharmaceutical composition as claimed in claim 2, wherein when making said suitable solvent vehicle, a neutralising agent is optionally mixed with a desired quantity of water for injection and aminocarboxylic acid chelating agent such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA),

64

diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), nitrilotriacetic acid (NTA) and neutralized with sodium bicarbonate or L-arginine or other suitable agents, to bring the concentration of the solution within the preferred range of about 10 to about 100 mg/ml, more preferably within the range of about 20 to about 90 mg/ml, and most preferably within the range of about 40 to about 80 mg/ml or any combination or sub combination of ranges therein.

5

10

15

20

25

30

35

14. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 13 wherein said composition is in the form of a sterile powder reconstituted by addition of a compatible reconstitution diluent prior to parenteral administration.
15. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 14 wherein said composition can be reconstituted by addition of a compatible reconstitution diluent vehicle prior to parenteral administration and is made chemically by use of the chemical vector mediated compatibility technology.
16. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 15, wherein said first and second antibacterial agents are present in said composition in any form comprising particles, powders, granules, nanoparticles, microparticulates, microspheres, or lyophilised form and the like.
17. A pharmaceutical composition as claimed in any of claims 1 to 16, wherein a pharmaceutically effective unit/ multiple dose of said combination, in the form of the concentrate of said dose, wherein said dose is provided in a sealed airtight container which is selected from the group consisting of a vial, a mono vial, an ampoule, a syringe, a packet, a pouch and an auto-injector, wherein said container has a head space volume sufficient for introduction of appropriate volume of an aqueous solvent sufficient to form a unit dose in the form of an appropriate reconstituted solution of said combination.
18. A pharmaceutical combination, as claimed in any of Claims 1 to 17, wherein said combination is provided in the form of a dry sterilized powder, in said sealed airtight container to form a pharmaceutically acceptable required fixed dose combination for reconstitution prior to intramuscular or intravenous administration for the treatment of the non-ocular infective conditions with drug resistant bacterium, wherein the combination dosage form after reconstitution is a sterile solution with the pH of the constituted solution being in the range from about 7 to about 9.
19. A pharmaceutical composition, as claimed in any of Claims 1 to 18, wherein said combination is provided in said sealed container wherein said vial is made of transparent glass and is capped

with appropriate halogenated stopper and seal, and is used for reconstitution for intramuscular or intravenous administration for the treatment of the non-ocular infective conditions with drug resistant bacterium in mammals.

- 5 20. A pharmaceutical composition, as claimed in any of Claims 1 to 19, wherein said combination is provided in a reconstituted form in said sealed airtight container which is selected from said group consisting of said vial, said mono vial, said ampoule, said syringe, said packet, said pouch, and said auto-injector, wherein interior space of said container comprises a fill volume occupied by said composition in reconstituted form and a head space volume occupied
10 aseptically by an inert-gas-limited microatmosphere, which comprises essentially one or more inert gas which is selected from the group consisting of noble gases and nitrogen; preferably nitrogen, volume of said nitrogen gas being not more than 5% of said head space volume, and wherein ratio of said fill volume to said head space volume is not less than 1:1.
- 15 21. A pharmaceutical composition, as claimed in any of Claims 1 to 20 wherein said first antibacterial agent and said second antibacterial agent are present in pharmaceutically effective total amount corresponding to a single unit or multiple dose, in said sealed container, filled aseptically under inert gas blanket.
- 20 22. A process for preparing a pharmaceutical composition suitable for parenteral combination therapy for non-ocular infective conditions with drug resistant bacterium, comprising the steps of:
- 25 a. sterile filling/blending said first and said second antibacterial agents, wherein said first antibacterial agent, being a first antibacterial active ingredient, is vancomycin or a first pharmaceutically acceptable salt thereof, such as vancomycin hydrochloride; wherein said second antibacterial agent, being a second active ingredient, is ceftriaxone or a second pharmaceutically acceptable salt thereof, such as ceftriaxone sodium;
- 30 b. adding a particulate formation/precipitation inhibitor present in the form of a chemical vector;
- 35 c. continuing said sterile filling/blending operation for a period of about 1 hour to about 8 hours;
- d. proportioning the sterile fill/blend of step (a) to get desired pharmaceutically effective dose in weight ratio of said first antibacterial agent to said second antibacterial agent in the range from about 1:4 to about 4:1 respectively; preferably in the range from about 1:3 to about 3: 1 respectively; and more preferably in the range from about 1:2 to about 2:1 respectively; the range of said chemical vector being in the range from about 10% to about 40% of the total

66

weight of the blended/filled composition; and

- e. e. capping aseptically with pre/post inert gassing.

5 23. A method of treatment and/or prevention of a non-ocular infective condition caused by drug resistant bacterium, said method comprising the step of parenterally administering the pharmaceutical composition of claim 1 in an antibacterially effective amount.

10 24. A pharmaceutical composition suitable for parenteral combination therapy for non-ocular infective condition with drug resistant bacterium substantially as herein described and illustrated.

15 25. A process for preparing a pharmaceutical composition suitable for parenteral combination therapy for non-ocular infective conditions with drug resistant bacterium substantially as herein described and illustrated.

20 26. A method of treatment and/or prevention of a non-ocular infective condition caused by drug resistant bacterium, substantially as herein described and illustrated.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2006/000044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	1999, MERCK RESEACRH LABORATORIES , USA , XP002384762 Antibacterial Drugs, -"Combinations of antibiotics", page 1102.	1-26
X	TUNKEL ET AL: "Practice Guidelines for the Treatment of Bacterial Meningitis" CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, vol. 36, 2004, - 2004 pages 1267-1284, XP002382144 table 4 -/-	1-26

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2006

Date of mailing of the international search report

14/07/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2006/000044

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAPLAN ET AL: "Management of Infections due to Antibiotic Resistant Streptococcus pneumoniae." CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, vol. 11, no. 4, 1998, - 1998 pages 628-644, XP002382145 table 2	1-26
X	WO 96/22105 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; BERRY, VALERIE; BRYANT, JOANNA; WOODNUTT, GARY) 25 July 1996 (1996-07-25) claim 10	1-26

Statement under Article 19(1) Rule 46

Following statement explains the details of amendments in the filed claims

AMENDMENTS IN THE CLAIMS

Reason for Amendments: Amendments have been made in view of the observations made by the International Search Authority (European Patent Office) in Box no. V at point 1 & 2 and Box no. VIII at point 1 & 2 of its Written Opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial Applicability

Amendment: Presently pending Claims 1- 26 have been replaced by amended Claims 1-9.

Explanation: It is very clear from the cited documents that for a long period of 1996 to the date of this patent application, established practice was to administer these antibiotics invariably separately in separate pricks, and there was not a single report, of use of them of injecting in a single prick as a single premixed compatible composition mainly because of lack of knowledge on safe dosages and on how to ensure the compatibility and stability of the ingredients in such a premix.

Such knowledge was not a obvious one and was a subject matter of an invention. The inventor was able to bring about stabilization of the non-compatible antibiotics combination by using a novel approach in which a stabilizing/compatibility agent is added for compatibility and stability of the composition. *The antibiotic agents in the present combination viz. Ceftriaxone (broad-spectrum antibiotic effective against both gram positive and gram negative bacteria) and Vancomycin (effective against gram positive bacteria) show a synergistic action against bacterial strains resistant to individual antibiotics.*

Further herein below we have also highlighted the citation wise differences vis -à-vis our invention:

- Reference D1 as cited in the ISR, does not describe the combination of two non-compatible antibiotics, as one premix stable dry powder product, as in present invention.
- D2 and D3 describe the use of Ceftriaxone and Vancomycin as individual products used one after the other and not as a single premix combination. The doses described in D3 are much higher than disclosed in present invention.

D&P/IND/VR.4

PCT/IN2006/000044

- D4 describes the use of Clavulanic acid added to two compatible antibiotics. The present invention discloses two non compatible antibiotics made compatible as one product by using novel method of adding a compatibility agent in the premix itself.

Effect of Amendment: In the present invention, a formulation of two non-compatible antibiotics has been disclosed for the first time. Similar antibiotics have been described in combination therapy earlier, but not as a single premix, which indicates that it was not obvious to person skilled in the art, otherwise these would have been commercially available owing to substantial benefit for patients in terms of reduced treatment time, lesser doses, lesser cost and better efficacy.

In view of the above amendments carried out in the set of claims originally filed with the PCT - Request, it now appears that the amended claims now qualify the criterion of novelty and inventive step.

Mr. Pawan Chaudhary
Authorised Signatory
for Venus Remedies Limited
Applicant

Rajkumar Dubey
Agent for the Applicant
Patent Agent Registration no: IN/PA-804
of, Dubey & Partners - Advocates

We claim:

1. A pharmaceutical composition of antibiotics in a synergistic combination suitable for parenteral injection for use as an antimicrobial fixed dose combination therapy for a mammal including a human being, comprising a dry powder premix for injection ready after reconstitution with a parenterally acceptable diluent, further comprising:
 - a. at least two antibacterial agents present in single premix form in a weight ratio of about 1 :5 to about 5: 1, preferably from about 1 :4 to about 4: 1 and more preferably from about 1 :3 to about 3: 1
 - b. a compatibility/stabilizing agent.
 - c. aqueous solvent vehicle containing a stabilizing agent and particulate formation inhibitor.
2. A composition of claim 1 wherein;
 - a. the first antibacterial agent is selected from a group consisting of natural and synthetic penicillin-type antibiotics, macrolides, lincosamides, pleuromutilins, polypeptides, polymyxins, sulphonamides, chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, tetracycline-type antibiotics, quinolones, fluroquimolones, tiamulin, colistin, domedocycline, mafenide, methacycline, ofloxacin, pyrimethamine, silver sulfadiazine, sulfacetamide, sulfisoxazole, tobramycin, vanemulin, oxazolidinones, glycopeptides, amino glycosides and aminocyclitols, amphenicol, ansamycin, carbaphenem, cephamycin, vancomycin, monobactam, oxacephem, systemic antibacterials, nitrofuransulfones, marbofloxacin, and tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs thereof.
 - b. the second antibacterial agent is selected from a group consisting of cephalosporins, cephalexin, cephadrine, cefquinome, cephacetrile, cephalonium, cefuroxime, cefazidime, cefoperazone, sodium cephemethcarboxylate, cephem, cephadroxil, cephalozin sodium, cefixime, cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftizoxime, cefpirome, cefepime, o-formylcefarnandole, salts of 3-acetoxymethyl-7-(iminocetamido)-cephalosporanic acid derivatives, 7-(D- α -amino- α -(p-hydroxyphenyl)acetamino)-3-methyl-3-cephem-1-carboxylic acid, hydrochloride salt of syn-7-((2-amino-1-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, cephem acid, (pivaloyloxy)methyl-7-beta-(2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido)-3-(((1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-

3-cephem-4-carboxylate-, cephalexin, 7-(D-2-naphthylglycylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, and tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs thereof.

c. the suitable compatibility agent is a basic amino acid selected from a group comprising L-arginine, L-lysine and L-histidine thereof

d. the parenterally acceptable diluent consists of an aqueous solvent vehicle into which a particulate formation inhibitor and neutralizing agent have been incorporated.

3. A composition of claim 2 wherein:

a. the first antibacterial agent is preferably a glycopeptide selected from the group consisting of Avoparcin, Ramoplanin, Vancomycin, Telcoplanin and Daptomycin; more preferably Vancomycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is vancomycin hydrochloride, wherein Vancomycin free acid is the preferred source of vancomycin produced by the growth of certain strain of *Amycolatopsis orientalis* (*Nocardia orientalis*, *Streptomyces orientalis*) or by any other means; for use in making the compositions of the present invention. The free acid may be converted to the hydrochloride salt during the formulation process. Vancomycin hydrochloride is (Sa)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-{t2-O-(3-Amino-2,3,6- β -D- α -L-lyxo-hexopyranosyl)- α -trideoxy-3-C-methyl-glucopyranosyl[oxyl]-3-(carbamoylmethyl)-10, 19-dichloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(2R)-4-methyl-2-(methylamino)valeramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-dieitheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5m][10,2,16]benzoxadia/acyclotetraeosine-26-carboxylic acid, monohydrochloride with a chemical formula of $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}HCl$ and a molecular weight of 1485.7.

b. the second antibacterial agent is preferably a cephalosporin selected from a group of cephazoline, cefuroxime, cefotaxime, cefpirome, cefepime, ceftriaxone, ceftazidime and cefoperazone; more preferably ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is ceftriaxone sodium. Ceftriaxone free acid is the preferred source of ceftriaxone for use in making the compositions of the present invention. The free acid may be converted to the sodium salt during the

2279

formulation process. Ceftriaxone sodium is (Z)-7-[2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo,2,4-triazin-3-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, disodium salt, Sesquaterhydrate with a chemical formula of $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3.5H_2O$ and a molecular weight of 661.59.

c. the stability/compatibility agent is preferably a basic amino acid for example L-arginine.

d. the parenterally acceptable diluent consists of an aqueous solvent vehicle incorporating a particulate formation inhibitor which is an aminocarboxylic acid chelating agent for example ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), nitrilotriacetic acid (NTA) and a neutralizing agent which is sodium carbonate or any other like agent.

4. A single dose composition of claim 3 wherein:

a. vancomycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is present in an amount in the range from about 1 to 100 mg/ml calculated as vancomycin crystalline free acid;

b. ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is present in an amount in the range from about 1 to 100 mg/ml calculated as ceftriaxone crystalline free acid;

c. the compatibility agent is preferably L-arginine in weight ratio of 10% - 45% of the total weight of the mixture

d. EDTA and sodium bicarbonate which are present in the range of about 10 to 100 mg/ml and pH of the solution is within a range of 7 to 9.

5. A single dose composition of claim 3 wherein;

a. vancomycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is present in an amount in the range from about 5 to 75 mg/ml calculated as vancomycin crystalline free acid;

- b. ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is present in an amount in the range from about 25 to 100 mg/ml calculated as ceftriaxone crystalline free acid;
- 5 c. the compatibility agent is preferably L-arginine in weight ratio of 15% - 35% of the total weight of the mixture
- d. EDTA and sodium bicarbonate which are present in the range of about 20 to 90 mg/ml and pH of the solution is within a range of 7 to 9.
- 10 6. A single dose composition of claim 3 wherein:
- a. vancomycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is present in an amount in the range from about 10 to 50 mg/ml calculated as vancomycin crystalline free acid;
- 15 b. ceftriaxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is present in an amount in the range from about 50 to 100 mg/ml calculated as ceftriaxone crystalline free acid;
- 20 c. the compatibility agent is preferably L-arginine in weight ratio of 20% - 30% of the total weight of the mixture
- d. EDTA and sodium bicarbonate which are present in the range of about 40 to 80 mg/ml and pH of the solution is within a range of 7 to 9.
- 25 7. A composition of claim 1, or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 packed and sealed in a sterile container under blanket of inert gas, where the said container is one or more of a vial, an ampoule, a syringe, a packet, a pouch, and an auto-injector, wherein interior space of said container comprises a fill volume occupied by said composition in reconstituted form and a head space volume occupied aseptically by an inert-gas-limited microatmosphere, which comprises essentially one or more inert gas which is selected from the group consisting of noble gases and nitrogen; preferably nitrogen, volume of said nitrogen gas being not more than 5% of said head space volume, and wherein ratio of said fill volume to said head space volume is not less than 1 : 1.
- 30 8. A process for preparing a premixed antibiotic combination of composition of claim 1, or 2, or 3, or 4 or 5 or 6 comprising the steps of:
- 35

- 5
- a. sterile filling / blending the antibiotic ingredients or pharmaceutically acceptable salts thereof along with stabilizing/compatibility agent,
- b. continuing said sterile adding / filling / blending for a period ranging from about 1 hour to about 4 hours,
- c. proportioning the sterile fill / blend, and
- 10 d. capping aseptically with pre-post inert gassing.
9. A process for preparing the suitable solvent vehicle in composition of claim 1 or 2, or 3, or 4 or 5 or 6 comprising the steps of:
- 15 a. taking appropriate quantity of pharmaceutical injectable grade water and mixing with chelating agent for example ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), diethylenetriaminopentaacetic acid (DTPA), hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA) or nitrilotriacetic acid (NTA)
- 20 b. neutralizing the solution with sodium bicarbonate or other suitable agents to bring pH within a range of 7 to 9.
- c. sterilization of the solvent by any conventional method suitable for compositions for intravenous administration such as terminally moist heat or steam heat sterilization.
- 25

77

**CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI**

No.52/2007

LA SUSCRITA CONSEJERA ENCARGADA DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI, INDIA,
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

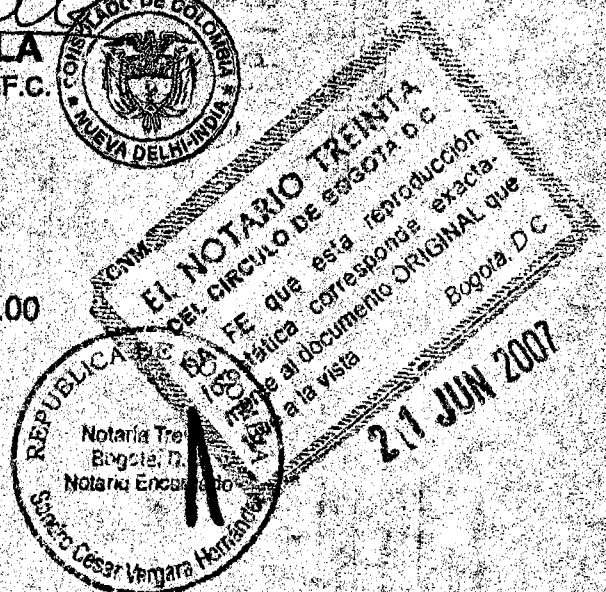
QUE EL SEÑOR SHEKHAR YADAV, OFICIAL REGIONAL (OI) DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR RAJIVE GOEL DE LA EMPRESA VENUS REMEDIES LTD. FIRMANTE DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCIÓ EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA EMPRESA VENUS REMEDIES LTD. ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS (SEGÚN DECLARACION NOTARIAL ADJUNTA AL DOCUMENTO), DOMICILIADA EN PANCHKULA, INDIA; QUE EL SEÑOR RAJIVE GOEL DE LA EMPRESA ARRIBA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS QUINCE DIAS (15) DEL MES DE JUNIO DE DOS MIL SIETE (2007).


OLGA BULA
CONSEJERA E.F.C.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US \$109.00
(Ciento nueve Dólares Americanos)



GOBIERNO DE COLOMBIA
BOGOTÁ D.C.

NOSE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JUN 21 P 1:00

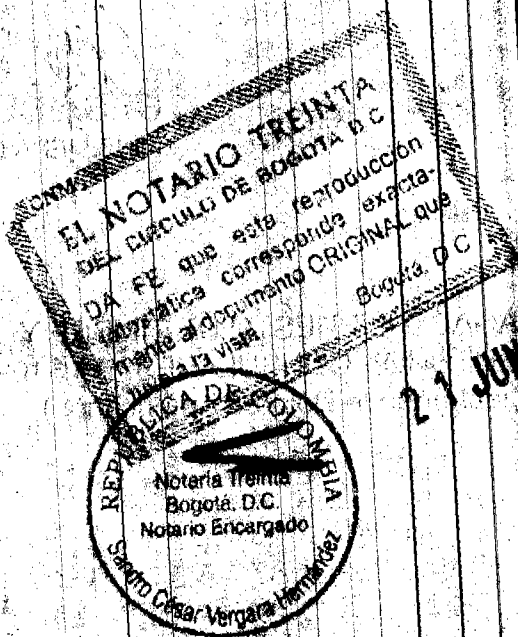
ues

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

618442

COPIA PARA MANEJO EN EL
DEPARTAMENTO DE SEÑALACIÓN
LAS ENTUNTONES INDICADAS



21 JUN 2007

REYES & REYES
A B O G A D O S



POWER OF ATTORNEY

PODER

Be it known that I/we the undersigned, acting on behalf of **VENUS REMEDIES LIMITED**, a corporation incorporated in Panchkula, 134113-IN, India, do hereby grant to **JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**, CC 79152473 and TPA 44655 and/or **JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, CC 80419709 and TPA 92189 (CSJ), a full and sufficient Power of Attorney to ask before the national patent and trademark authorities of Colombia for the issuance, maintenance and renewal of Patents and Trademarks, to which end they shall be empowered to take all necessary steps before the said authorities for the object stated, to file applications, claim foreign priorities, PCT national phase applications, make protests, declaration and oppositions, enter appeals and objections, pay taxes, receive documents, accept transfers, withdraw applications, recover any sums of money and do all and whatsoever shall be necessary before any judicial or administrative authorities, with power also to appoint a substitute hereunder, in the terms of section 70 of Colombian Civil Procedures Code (CPC).

Conste que el/los abajo firmantes, actuando en nombre y representación de **VENUS REMEDIES LIMITED**, sociedad constituida y domiciliada en Panchkula, 134113-IN, India, otorga (n) a **JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**, CC 79152473 y TPA 44655 y/o **JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, CC 80419709 y TPA 92189 (CSJ), poder especial, amplio y suficiente para solicitar en su nombre y representación, ante las autoridades nacionales competentes en la República de Colombia, la obtención, manutención y renovación de patentes y marcas de todas los tipos y clases, a cuyo efecto lo (s) faculta (n) para realizar ante las autoridades administrativas, o judiciales todas las gestiones inherentes o necesarias para dar cabal cumplimiento al objeto de este poder, en especial para presentar solicitudes, invocar prioridades, presentar solicitudes de fase nacional PCT, presentar documentos y declaraciones, oposiciones, apelaciones, reclamos y demandas, pagar tasas, recibir documentos, aceptar transferencias, desistir y recibir, así como para sustituir el presente mandato, además de las facultades señaladas por el artículo 70 del C.P.C.

Done and signed at
PANCHKULA, HARYANA

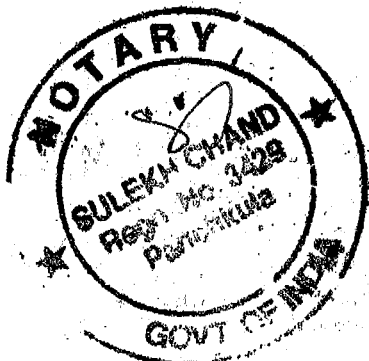
Date: May 25th, 07

Dado y firmado en

PANCHKULA, HARYANA

Fecha:

MAY 25th, 07



ATTESTED

R.C. PANCHKULA

Asstt. Resident Director

PHD Chamber of Commerce and Industry
K.107/18-A, Chandigarh



ATTESTED AS IDENTIFIED

NOTARY PUBLIC
PANCHKULA (HRY)

I know Deponent/Executant
who has put his Signatures/Thumb
in my presence on

12 8 MAY 2007

12 8 MAY 2007

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 9=

PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15=

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 1486/07

El suscrito Consol de Colombia CERTIFICA
que el señor.....

que autoriza el presente documento, ejercía
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de.....

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Consol no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.



[Signature]
OLGA BOLA
Consul de Colombia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 21 P 1:00

ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

b18443
[Signature]
CITA PARA PRESENTAR EN EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LAS FUNCIONES INDICADAS

No. 28823
D. 41
बालिष्ठ मण्डल के सहायक सचिव/उप सचिव
सचिव के हस्ताक्षर सत्यापित किये जाते हैं।
Th. Secretary of Chamber of Commerce
Deputy Secretary of Chamber of Commerce attested.



[Signature]
शेखर यादव/SHEKHAR YADAV
श्री. (क.प्र.स.)
Secretary (C. & V.)
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली
Min. of External Affairs, N. Delhi

30 MAY 2007

[illegible]

80
82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-094220- -00000-0000

Fecha: 2007-09-12 16:49:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

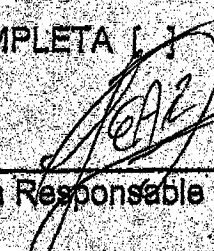
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

12 SET. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 360 62 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

83

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
VENUS REMEDIES LIMITED

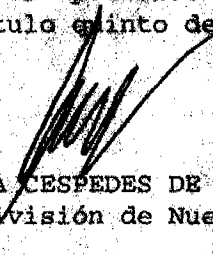
REFERENCIA	Radicación No.	7 94220
	Solicitud internacional	PCT/IN2006/000044
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13119

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 OCT 2007
adpall