

COMPOSICIÓN

Campo de la Invención

Se describe en la presente una solución acuosa que comprende desde 80 hasta 400 mg A/ml de una polimixina sulfometilada, y un cartucho que la contiene, así como también soluciones acuosas para usarse en terapia.

Antecedentes

La infección bacteriana de pulmón es un problema importante y se puede tornar en una amenaza para la vida de pacientes que padecen trastornos crónicos de los pulmones, tales como asma, fibrosis quística (CF), broncoectasia no relacionada con CF y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La colistina es un antibiótico polimixina de componentes múltiples que lo produce el *Bacillus polymyxavar. colistinus*, el cual resulta útil para el tratamiento de serias infecciones bacterianas de pulmón que son causadas por bacterias gram negativas tales como, por ejemplo, *Pseudomonas Aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*. La Polimixina E1 y la Polimixina E2 son los componentes principales de la colistina.

Cuando la colistina está sulfometilada, se puede obtener el colistimetato sódico (CMS). Con el fin de que se convierta en un agente antimicrobiano efectivo, los grupos sulfometilo del CMS necesitan ser hidrolizados para liberar de este modo grupos amino libres. De esta manera, el CMS se considera que es un pro-fármaco de la colistina. El consenso aceptado es que, en solución acuosa, el CMS se hidroliza de manera espontánea y forma una mezcla compleja de derivados de colistina sulfometilados y posiblemente colistina. Se acepta de manera amplia que un producto fármaco de CMS no debe contener una cantidad de colistina considerada que sea efectiva *in vivo* debido a que la administración de colistina resulta en toxicidades notorias.

El Coly-Mycin[®] M Parenteral es un fármaco que contiene CMS aprobado para inyección. La etiqueta instruye que “los productos de fármacos parenterales deben inspeccionarse de

manera visual en cuanto a materia en partículas y decoloración antes de su administración, siempre que esté en solución y que el contenedor lo permita. No debe utilizarse el producto si se observan estas condiciones. [...] Cualquier solución de infusión intravenosa final que contenga colistimetato sódico debe ser recién preparada y utilizada durante no más de 24 horas.”

El Promixin es un fármaco que contiene CMS aprobado para inhalación. La etiqueta dice que “*las soluciones deben utilizarse inmediatamente después de su reconstitución (ver sección 4.2). Cualquier solución que no se haya utilizado y que quede en el nebulizador se debe desechar después del tratamiento.*”

Una alerta publicada en 2007 por la FDA después de la muerte de un paciente con CF vinculada con la inhalación de una solución vieja de CMS manifiesta que “*El premezclado de colistimetato en una solución acuosa y almacenada por más de 24 horas resulta en concentraciones incrementadas de colistina en solución, aumentando el potencial de toxicidad pulmonar. [...] En solución acuosa, el colistimetato experimenta hidrólisis espontánea para formar colistina.*”

Diversos documentos de la técnica anterior intentan evaluar la estabilidad del CMS (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol 56, no. 12, Diciembre 2012 por Healan *et al*; J Phys Chem B, vol. 114, no. 14, Abril 2010 por Wallace *et al* y Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 52, no.9, Septiembre 2008 por Wallace *et al*), Las conclusiones sacadas a partir de estos estudios, sin embargo, están basadas únicamente en la detección de los productos finales de la hidrólisis, es decir, colistina A y colistina B. Tales métodos no son necesariamente descriptivos de las composiciones complejas de CMS.

De hecho, no existía algún método cromatográfico útil y disponible para el análisis del CMS cuando Wallace *et al* y Healan *et al* realizaron sus estudios. Sin embargo, el método provisto por la publicación WO 2014/195405 ha hecho posible determinar la calidad y la estabilidad del CMS directamente.

Se ha descubierto que una solución acuosa que comprende desde 80 mg A/mL hasta 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada presenta propiedades fisicoquímicas adecuadas para estabilidad de largo plazo, y puede ser empleada en las aplicaciones terapéuticas anteriormente mencionadas en seres humanos.

5

Compendio

Se describe en la presente una solución acuosa que comprende desde 80 mg A/mL hasta 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada, por ejemplo, colistimetato sódico (CMS) y un cartucho que la contiene. También se describen soluciones acuosas para usarse en
10 tratamiento terapéutico o profiláctico de infecciones bacterianas en el sistema pulmonar.

Descripción Detallada

Definiciones

La frase “un” o “una” entidad, como se utiliza en la presente se refiere a una o más de
15 esa(s) entidad(es); por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o cuando menos un compuesto. Como tal, los términos “un” (o “una”), “uno(a) o más,” y “cuando menos uno(a)” pueden utilizarse de manera intercambiable en la presente.

Los numerales usados aquí que se refieren a una propiedad físico química, tiempo,
20 temperatura, concentración, y similares, se entiende representan valores medidos, y, como tales, no deben ser interpretados estrictamente como siendo absolutos, sino más bien ser interpretados de manera que tomen en cuenta los errores experimentales y el redondeo. Por ejemplo, un valor de temperatura de 2 °C deberá ser entendido como que tiene un cierto grado de varianza en base al instrumento usado para medir la temperatura, por ejemplo, un
25 termómetro de vidrio, un termómetro digital, etcétera. Además, una temperatura medida de 1.6 °C, cuando es redondeada hacia arriba, sería equivalente a un valor de temperatura de 2 °C.

El término “perfil cromatográfico,” tal como se utiliza aquí, significa un cromatograma por
30 HPLC obtenido por un método capaz de separar o mostrar cuando menos 50 picos

presentes en el CMS. Tal método puede ser encontrado en la publicación WO 2014/195405.

El término “ningún cambio importante en el perfil cromatográfico” significa que incluye cromatogramas en los cuales la intensidad de pico relativo es relativamente estable, por ejemplo, varía menos de 5%, o más preferiblemente, menos de 2%.

El término “propiedad fisicoquímica,” como se utiliza aquí, significa un parámetro que es una medida de una propiedad fisicoquímica, tal como, por ejemplo, partículas sub-visibles, número de partículas visibles, color, claridad, pH, osmolalidad, turbidez, o viscosidad.

En la Tabla 1 siguiente se muestra la relación aproximada entre la actividad base de la colistina por volumen, y la actividad antibacteriana resultante de la solución tal como es medida en Unidades Internacionales por mL (IU/mL). La actividad del CMS depende de la potencia medida y el contenido de agua.

Tabla 1

Actividad base de colistina por mL (mg A/mL)	Millones de Unidades Internacionales por mL (MIU/mL)
0.4	0.0125
37.5	1.125
75	2.25
112.5	3.375
150	4.5

20

El término “actividad base de colistina” se refiere de manera alternativa aquí como “A.” De acuerdo con la etiqueta del Coly-Mycin M aprobado por la FDA a partir de Enero del 2013, el colistimetato sódico es suministrado en frascos que contienen 150 mg de actividad base

de colistina. Los frascos deberán ser reconstituidos con 2 mL de agua estéril para inyección para proveer colistimetato sódico en una concentración equivalente a 75 mg/mL de actividad base de colistina. En la presente descripción, consideramos que tales soluciones contienen 75 mg de A/mL de CMS. Disolviendo 3.0 MIU de CMS en 1.0 ml de agua proporcionará 100 mg A/mL de CMS. Disolviendo 2.8 MIU de CMS en 1.0 ml de agua proporcionará 94 mg A/mL de CMS.

El término “solución acuosa,” tal como se usa aquí, significa una solución en la cual el agua es el disolvente principal (o mayoritario). Las soluciones acuosas adecuadas para las polimixinas sulfometiladas incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección (WFI), agua ultra pura, solución salina al 0.9% y solución salina al 0.45%.

El término “CMS,” tal como se describe aquí, se refiere a una composición que comprende polimixina sulfometilada E1 y polimixina sulfometilada E2. El Registro de Resúmenes Químicos [Chemical Abstracts Registry (CAS)] ha asignado a tal composición el número 8068-28-8 para el CMS. En general, se considera al CMS como la mezcla de colistina sulfometilada.

El término “colistina,” tal como se describe aquí, se refiere a una composición que comprende polimixina E1 y polimixina E2. Los Resúmenes Químicos han asignado el número 1066-17-7 para la colistina. De acuerdo con la Farmacopea Europea, la colistina debería de comprender más de 77% de Polimixina, E1, E2, E3, E1i y E1-7MOA, pero menos de 10% de cada uno de los componentes menores Polimixina E3, E1-i, y E1-MOA.

El término “Polimixina E,” tal como se describe aquí, es usado de manera intercambiable con “colistina”.

El término “Polimixina E1,” tal como se describe aquí, se refiere al compuesto que tiene el número CAS 7722-44-3. La Polimixina E1 es usada de manera intercambiable con colistina A.

El término “Polimixina E2,” tal como se describe aquí, se refiere al compuesto que tiene el número CAS 7239-48-7. La Polimixina E2 es usada de manera intercambiable con colistina B.

- 5 El término “Polimixina B,” tal como se usa aquí, se refiere al compuesto que tiene el número CAS 1405-20-5.

El término “polimixina sulfometilada,” tal como se usa aquí, se refiere a una polimixina que comprende cuando menos un grupo sulfometilo ($-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^3$) unido a un grupo γ -amino en un residuo L-DAB (o L-DBU), para el cual el radical R^3 puede ser H o M, en
 10 donde M es un catión monovalente, el cual se refiere a una especie catiónica que contiene una sola carga positiva, ejemplos de las cuales incluyen, pero no se limitan a Li^+ , Na^+ , K^+ , $\text{H}_m\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_n^+$, en donde m es 0-4 y n es 0-4 con la condición de que $m+n=4$.

- 15 El término “DAB,” tal como se describe aquí, se refiere al radical derivado del ácido 2,4-diaminobutanoico, en el cual el átomo de carbono adyacente al carbono carbonilo (esto es, el α -carbón) tiene una estereoquímica designada como la configuración-L. El L-DAB es referido alternativamente en la literatura como L-DBU.

20 La polimixina sulfometilada más común es denominada CMS, pero existen otras polimixinas sulfometiladas, por ejemplo, Polimixina sulfometilada B, Polimixina sulfometilada E1, Polimixina sulfometilada E2, etcétera. Las polimixinas sulfometiladas también son descritas en la solicitud PCT publicada WO 2014/108469 (Xellia), cuya materia es incorporada como referencia en su totalidad.

25

El término “cartucho,” tal como se utiliza aquí, significa un recipiente adecuado para el almacenamiento de soluciones acuosas que comprenden polimixinas sulfometiladas.

El término “mOsm/kg,” en cuanto se relaciona con la osmolalidad, tal como se usa aquí
 30 significa millonmoles por kilogramo.

El término “NTU,” relacionado con la turbidez, tal como se utiliza aquí, significa Unidades de Turbidez Nefelométrica.

El término “USP <No.>,” tal como se utiliza aquí, se refiere a una monografía numerada específicamente, tal como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 35, 1 de mayo del 2012).

El término “Ph. Eur.,” seguido de un código numérico designado, tal como se usa aquí, se refiere a la Farmacopea Europea, Octava Edición, Volumen 1, 2013.

10

“pH” es la unidad de medición convencional para la actividad de iones de hidrogeno en una solución a 25°C, a menos de que se especifique otra temperatura. El rango de pH adecuado para las soluciones de CMS acuosas en los cartuchos, de acuerdo con la presente invención, es 6-9, tal como 6.5-8.5. El rango de pH más preferido para las soluciones de CMS acuosas en los cartuchos, de acuerdo con la presente invención, es 6.0-7.0.

15

Una primera modalidad está dirigida hacia una solución acuosa que comprende desde 80 mg A/mL hasta 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada, y todas las concentraciones incluidas en dicho rango, tales como, 80 mg A/mL, 90 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 120 mg A/mL, 130 mg A/mL, 140 mg A/mL, 150 mg A/mL, 160 mg A/mL, 170 mg A/mL, 180 mg A/mL, 190 mg A/mL, 200 mg A/mL, 210 mg A/mL, 220 mg A/mL, 230 mg A/mL, 240 mg A/mL, 250 mg A/mL, 260 mg A/mL, 270 mg A/mL, 280 mg A/mL, 290 mg A/mL, 300 mg A/mL, 310 mg A/mL, 320 mg A/mL, 330 mg A/mL, 340 mg A/mL, 350 mg A/mL, 360 mg A/mL, 370 mg A/mL, 380 mg A/mL, 390 mg A/mL, y 400 mg A/mL.

25

En un primer aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa comprende desde 90 hasta 200 mg A/mL, y todas las concentraciones incluidas en dicho rango, tales como 90 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 120 mg A/mL, 130 mg A/mL, 140 mg A/mL, 150 mg A/mL, 160 mg A/mL, 170 mg A/mL, 180 mg A/mL, 190 mg A/mL, y 200 mg A/mL.

30

En un segundo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa comprende desde 90 hasta 120 mg A/mL de colistimetato sódico, y todas las concentraciones incluidas en dicho rango, tales como, 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112.5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.

5

En un tercer aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña tal como se determina por USP <1>.

En un cuarto aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa está libre de partículas
10 visibles, tal como se determina por USP <1>.

En un quinto aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>.

15 En un sexto aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como lo determina la Ph. Eur. 2.2.1.

En un séptimo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; tiene una claridad
20 aceptable, tal como se determina por USP <1>, y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

En un octavo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, tal como se determinó por USP <1>, tiene una claridad aceptable, tal como se
25 determina por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

En un noveno aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa comprende adicionalmente desde 0 hasta 0.9% p/v NaCl, y todas las concentraciones incluidas en
30 dicho rango, tales como 0 % p/v NaCl, 0.10 % p/v NaCl, 0.15 % p/v NaCl, 0.20 % p/v NaCl, 0.25 % p/v NaCl, 0.30 % p/v NaCl, 0.35 % p/v NaCl, 0.40 % p/v NaCl, 0.45 %

p/v NaCl, 0.50 % p/v NaCl, 0.55 % p/v NaCl, 0.60 % p/v NaCl, 0.65 % p/v NaCl, 0.70 % p/v NaCl, 0.75 % p/v NaCl, 0.80 % p/v NaCl, 0.85 % p/v NaCl, y 0.90 % p/v NaCl.

En un décimo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad desde 500 hasta 1300 mOsm/kg, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 500 mOsm/kg, 550 mOsm/kg, 600 mOsm/kg, 650 mOsm/kg, 700 mOsm/kg, 750 mOsm/kg, 800 mOsm/kg, 850 mOsm/kg, 900 mOsm/kg, 950 mOsm/kg, 1000 mOsm/kg, 1050 mOsm/kg, 1100 mOsm/kg, 1150 mOsm/kg, 1200 mOsm/kg, 1250 mOsm/kg, y 1300 mOsm/kg.

10

En un décimo primero aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad desde 700 hasta 1200 mOsm/kg, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 700 mOsm/kg, 750 mOsm/kg, 800 mOsm/kg, 850 mOsm/kg, 900 mOsm/kg, 950 mOsm/kg, 1000 mOsm/kg, 1050 mOsm/kg, 1100 mOsm/kg, 1150 mOsm/kg, y 1200 mOsm/kg.

15

En un décimo segundo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad desde 900 hasta 1200 mOsm/kg, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 900 mOsm/kg, 950 mOsm/kg, 1000 mOsm/kg, 1050 mOsm/kg, 1100 mOsm/kg, 1150 mOsm/kg, y 1200 mOsm/kg.

20

En un décimo tercero aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene un pH desde 6 hasta 8, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 6, 6.5, 7, 7.5, y 8.

25 **Una segunda modalidad está dirigida a un cartucho que comprende una solución acuosa que comprende desde 80 mg A/mL hasta 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada, y todas las concentraciones mencionadas anteriormente.**

En un primer aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa comprende desde 90 hasta 200 mg A/mL, y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, tales como, 90 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 120 mg A/mL, 130 mg A/mL, 140 mg A/mL,

30

150 mg A/mL, 160 mg A/mL, 170 mg A/mL, 180 mg A/mL, 190 mg A/mL, y 200 mg A/mL.

5 En un segundo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa comprende desde 90 hasta 120 mg A/mL, y todas las concentraciones incluidas en dicho rango, tales como, 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112.5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.

10 En un tercer aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña tal como se determina por USP <1>.

En un cuarto aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>.

15 En un quinto aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>.

En un sexto aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

20 En un séptimo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

25 En un octavo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>, tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

30

En un noveno aspecto de la segunda modalidad, el cartucho es una ampollita de vidrio, lista para su uso con jeringa o un recipiente de soplado, llenado y sellado.

En un décimo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa comprende
5 adicionalmente desde 0 hasta 0.9% p/v de NaCl y todas las concentraciones incluidas en dicho rango, tales como, 0% p/v NaCl, 0.10 % p/v NaCl, 0.15 % p/v NaCl, 0.20 % p/v NaCl, 0.25 % p/v NaCl, 0.30 % p/v NaCl, 0.35 % p/v NaCl, 0.40 % p/v NaCl, 0.45 % p/v NaCl, 0.50 % p/v NaCl, 0.55 % p/v NaCl, 0.60 % p/v NaCl, 0.65 % p/v NaCl, 0.70 % p/v NaCl, 0.75 % p/v NaCl, 0.80 % p/v NaCl, 0.85 % p/v NaCl, y 0.90 % p/v NaCl.

10

En un décimo primer aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad desde 500 hasta 1300 mOsm/kg, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 500 mOsm/kg, 550 mOsm/kg, 600 mOsm/kg, 650 mOsm/kg, 700 mOsm/kg, 750 mOsm/kg, 800 mOsm/kg, 850 mOsm/kg, 900 mOsm/kg, 950 mOsm/kg, 1000
15 mOsm/kg, 1050 mOsm/kg, 1100 mOsm/kg, 1150 mOsm/kg, 1200 mOsm/kg, 1250 mOsm/kg, y 1300 mOsm/kg.

En un décimo segundo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad desde 700 hasta 1200 mOsm/kg, y todos los valores incluidos en dicho
20 intervalo, tales como, 700 mOsm/kg, 750 mOsm/kg, 800 mOsm/kg, 850 mOsm/kg, 900 mOsm/kg, 950 mOsm/kg, 1000 mOsm/kg, 1050 mOsm/kg, 1100 mOsm/kg, 1150 mOsm/kg, y 1200 mOsm/kg.

En un décimo tercer aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una
25 osmolalidad desde 900 hasta 1200 mOsm/kg, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 900 mOsm/kg, 950 mOsm/kg, 1000 mOsm/kg, 1050 mOsm/kg, 1100 mOsm/kg, 1150 mOsm/kg, y 1200 mOsm/kg.

En un décimo cuarto aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene un pH
30 desde 6 hasta 8, y todos los valores incluidos en dicho rango, tales como, 6, 6.5, 7, 7.5, y 8.

Una tercera modalidad está dirigida a una solución acuosa que comprende desde 80 mg A/mL hasta 300 mg A/mL de CMS.

En un segundo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6-8.

5

En un tercer aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña tal como se determina por USP <1>.

10

En un cuarto aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>.

En un quinto aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>.

15

En un sexto aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

20

En un séptimo aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6-8, la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>, la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

25

En un octavo aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa comprende 85 mg A/mL-150 mg A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña tal como se determina por USP <1>, la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

30

En un noveno aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa comprende 90 mg A/mL-120 mg A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

En un décimo aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa comprende 90 mg A/mL-110 mg A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

En un décimo primer aspecto de la tercera modalidad, la solución acuosa comprende aproximadamente 95 mg A/mL de CMS, tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por la Ph. Eur. 2.2.1.

Una cuarta modalidad está dirigida a un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende 80 mg A/mL a 300 mg A/mL de CMS.

En un segundo aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

En un tercer aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>, tiene una claridad aceptable, tal como se

determina por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

5 En un cuarto aspecto de la cuarta modalidad, el cartucho es una ampollita de vidrio, lista para su uso con jeringa o un recipiente de soplado, llenado y sellado.

En un quinto aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6-8, la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>, 10 la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

En un sexto aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa comprende 85 mg A/mL- 150 mg A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de 15 materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

20 En un séptimo aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa comprende 90 mg A/mL – 120 A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal 25 como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

En un octavo aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa comprende 90 mg A/mL- 110 mg A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas 30 visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal

como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

En un noveno aspecto de la cuarta modalidad, la solución acuosa comprende aproximadamente 95 mg A/mL de CMS; tiene un pH de 6-8; la solución contiene una cantidad aceptable de materia extraña, tal como se determina por USP <1>; la solución está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>; la solución tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1> y la solución tiene una turbidez de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

10

Una modalidad adicional está dirigida a una solución acuosa que comprende desde 80 hasta 300 mg A/mL de una polimixina sulfometilada para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en el sistema pulmonar mediante administración pulmonar.

15 Cada modalidad y aspecto concerniente a la solución acuosa, tal como se describe aquí, es aplicable para el uso médico de acuerdo con esta modalidad.

En un aspecto de esta modalidad la solución acuosa, tal como se describe en los aspectos y modalidades antes mencionados, es para el uso en el tratamiento de graves infecciones bacterianas de pulmón que son causadas por una bacteria gram-negativa, tal como, por ejemplo, *Pseudomonas Aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*.

En otro aspecto de esta modalidad la solución acuosa es una composición lista para usarse, es adecuada para almacenamiento a largo plazo, para usarse en el tratamiento de infecciones en el sistema pulmonar y/o adecuada, por ejemplo, en una aplicación parenteral, nasal, y/o por inhalación.

Ejemplos.

Sin limitar a manera de ejemplo, los siguientes ejemplos sirven para facilitar una mejor comprensión de la materia aquí descrita.

30

Ejemplo 1

Se almacenaron tres soluciones acuosas que comprenden colistimetato sódico (CMS) a tres diferentes concentraciones (37.5 mg A/mL, 75 mg A/mL, y 112.5 mg A/mL) en contenedores herméticos por un periodo de tiempo de una semana.

5

El perfil cromatográfico por HPLC (datos no mostrados) mostró degradación en una solución acuosa que comprendía 37.5 mg A/mL de CMS, pero no hay degradación importante en una solución acuosa que comprende ya sea 75 mg A/mL de CMS o 112.5 mg A/mL de CMS.

10

Se observaron varios parámetros de las composiciones mencionadas anteriormente en el periodo de tiempo establecido a temperaturas (5°C (datos no mostrados), 25°C, 30°C, y 40°C), los cuales incluyen, pero no se limitan a: apariencia, materia extraña (USP <1>, la presencia de partículas visibles (“VP”) es incumplimiento), claridad de la solución (USP <1>, la falta de claridad resulta en incumplimiento), número de partículas subvisibles (tanto $\leq 10\mu\text{m}$ como $\leq 25\mu\text{m}$, USP <788>), pH (USP <791>), osmolalidad (USP <785>), y turbidez (Ph. Eur. 2.2.1). Los resultados de estas observaciones se presentan en la Tabla 2.

15

Tabla 2

Parámetro	37.5 mg A/mL			75 mg A/mL			112.5 mg A/mL		
	25°C	30°C	40°C	25°C	30°C	40°C	25°C	30°C	40°C
Apariencia ^a	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h
Materia extraña ^b	VP ⁱ	VP ⁱ	VP ⁱ	C ^j	VP ⁱ	VP ⁱ	C ^j	C ^j	C ^j
Claridad ^c	NC ^k	NC ^k	NC ^k	C ^j	NC ^k	NC ^k	C ^j	C ^j	C ^j
PN ^d $\leq 10\mu\text{m}$ ^e	217	185	275	469	129	176	93	74	144
PN ^d $\leq 25\mu\text{m}$ ^f	4	6	3	14	1	6	5	2	4
pH	6.81	6.83	6.88	6.35	6.44	6.46	6.07	6.13	6.17
Osmolaridad (Osm/kg)	0.311	0.306	0.282	0.667	0.667	0.642	1.117	1.160	1.143
Turbidez ^g	3.60	6.26	1.32	1.96	0.68	0.50	0.50	0.64	1.03

20 Especificación y Leyendas de las Notas:

^aSolución sin color a ligeramente amarilla, ^bLibre de partículas visibles, ^cLa solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de agua purificada contenida en un recipiente similar y examinada de manera similar. ^dNúmero de partículas sub-divisibles

(PN), ^eNo más de (“NMT”) 3000/mL, ^fNMT 300/mL, ^gNMT 3 NTU, ^hSolución ligeramente amarilla (SYS), ⁱPartículas visibles (VP), ^jCumple (C), ^kNo clara (NC).

A partir de estos datos, se puede ver que una solución acuosa que tiene una concentración de 75 mg A/mL de CMS mostró una cantidad inaceptable de materia extraña, claridad, y/o turbidez, y de este modo, puede no ser adecuada para almacenamiento de largo plazo como una composición lista para usarse, con relación, a, por ejemplo, una solución parenteral, una nasal, y para inhalación. Esto deberá ser contrastado con una solución acuosa que tiene una concentración más alta, por ejemplo, 112.5 mg A/mL de CMS la cual mostró una cantidad aceptable de materia extraña, claridad, y turbidez. Los estudios de estabilidad se extendieron por un periodo de tres meses. Los resultados de estos estudios (25°C) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Parámetro	37.5 mg A/mL			75 mg A/mL			112.5 mg A/mL		
	1-sem	1-mes	3-mes	1-sem	1-mes	3-mes	1-sem	1-mes	3-mes
Apariencia ^a	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h
Materia extraña ^b	VP ⁱ	VP ⁱ	VP ⁱ	C ^j	VP ⁱ	VP ⁱ	C ^j	C ^j	C ^{j,l}
Claridad ^c	NC ^k	C ^j	NC ^k	C ^j	C ^j	NC ^k	C ^j	C ^j	C ^j
PN ^d ≤ 10 µm ^e	217	50	54	469	50	68	93	23	55
PN ^d ≤ 25 µm ^f	4	5	2	14	3	1	5	2	2
pH	6.81	6.82	6.90	6.35	6.34	6.43	6.07	6.03	6.13
Osmolaridad (Osm/kg)	0.311	0.308	0.299	0.667	0.678	0.649	1.177	1.162	1.130
Turbidez ^g	3.60	3.69	1.42	1.96	1.97	0.38	0.50	0.46	0.46

15 Especificación y Leyendas de las Notas:

^aSolución sin color a ligeramente amarilla, ^bLibre de partículas visibles, ^cLa solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de agua purificada contenida en un recipiente similar y examinada de manera similar. ^dNúmero de partículas sub-divisibles (PN) menor que o igual al valor establecido, ^eNo más de (“NMT”) 3000/mL, ^fNMT

300/mL, ^gNMT 3 NTU, ^hSolución ligeramente amarilla (SYS), ⁱPartículas visibles (VP), ^jCumple (C), ^kNo clara (NC), ^l3 de 5 frascos no mostraron partículas, con 2 frascos mostrando lo que parecía un crecimiento bacteriano.

- 5 Los resultados en esta tabla confirman que una solución acuosa que tiene una concentración menor a 75 mg A/mL de CMS puede no ser adecuada para almacenamiento de largo plazo como una composición lista para su uso, pero tales soluciones acuosas que tienen unas concentraciones más altas pueden ser adecuadas para el almacenamiento a largo plazo como composiciones listas para usarse, y de este modo, pueden ser usadas en un cartucho
10 adecuado para aplicación parenteral, nasal o por inhalación.

Tal como se estableció anteriormente, el inserto del empaque para el producto del fármaco Coly-Micyn[®] M Parenteral establece que “los productos de fármacos [p]arenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de materia en partículas y decoloración antes de
15 su administración, siempre y cuando esté en solución y el contenedor lo permita,” y que “[s]i estas condiciones se aprecian, el producto no debe ser usado.”

De acuerdo con esto, un resultado inesperado y sorprendente de las modalidades descritas aquí es que la solución acuosa está libre de partículas visibles, tal como se determina por USP <1>, tiene una claridad aceptable, tal como se determina por USP <1>; y tiene una
20 turbiedad de no más de 3 NTU, tal como se determina por Ph. Eur. 2.2.1.

Ejemplo 2

Se almacenó una solución acuosa que comprendía 94 mg A/mL de colistimetato sódico (CMS) en contenedores herméticos por 1 mes a diferentes temperaturas (5°C, 25°C, 30°C,
25 y 40°C). El perfil cromatográfico por HPCL (datos no mostrados) no mostraron cambio importante.

Se observaron varios parámetros de la composición antes mencionada durante un periodo de tiempo de 1 mes, los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Parámetro	Inicial	5°C	25°C	30°C	40°C
Apariencia ^a	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h	SYS ^h
Materia extraña ^b	C ^j	C ^j	C ^j	C ^j	C ^j
Claridad ^c	C ^j	C ^j	C ^j	C ^j	C ^j
PN ^d ≤ 10 µm ^e	102	11	34	33	59
PN ^d ≤ 25 µm ^f	2	0	2	3	1
pH	6.21	5.98	6.09	6.11	6.13
Osmolaridad (Osm/kg)	0.928	0.916	0.925	0.908	0.929
Turbidez ^g	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4

Especificación y Leyendas de Notas:

- ^aSolución sin color a ligeramente amarilla, ^bLibre de partículas visibles, ^cLa solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de agua purificada contenida en un recipiente similar y examinada de manera similar. ^dNúmero de partículas sub-divisibles (PN), ^eNo más de (“NMT”) 3000/mL, ^fNMT 300/mL, ^gNMT 3 NTU, ^hSolución ligeramente amarilla (SYS), ⁱPartículas visibles (VP), ^jCumple (C), ^kNo clara (NC),

Los resultados en esta tabla confirman que una composición que tiene una concentración de 94 mg A/mL de CMS puede ser adecuada para almacenamiento de largo plazo como una composición lista para usarse.

Las observaciones para las soluciones acuosas que comprenden 94 mg A/mL o 112 mg A/mL de colistimetato sódico (CMS) (datos no mostrados) confirman que una composición que tiene una concentración mayor a 75 mg A/mL de CMS puede ser adecuada para almacenamiento de largo plazo como una composición lista para usarse.

Ejemplo 3

Se midieron valores de viscosidad para composiciones que comprendían CMS a varias composiciones a 25 °C y los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Muestra	Concentración (mg A/ml)	Viscosidad (cSt)
Agua	0.0	0.94
1	37.5	1.25
2	75.0	1.89
3	94.0	2.24
4	112.5	3.05

Los valores de la viscosidad (η) graficados versus los valores de concentración (C) mostraron una relación cuadrática ($\eta = Ac^2 + Bc + C$) con una buena concordancia ($R^2 = 0.9901$), en donde $A = 0.0002$, $B = 0.0003$, y $C = 0.9642$.

En vista de la relación funcional presentada anteriormente, un aspecto adicional de las primera y segundas modalidades es una composición que comprende una polimixina sulfometilada que tiene valores de viscosidad tales como los determinados por la expresión cuadrática mencionada anteriormente.

Si bien se creó que aquí está contenida una descripción total y completa, ciertas referencias de patentes y no patente, incluyéndolas monografías de USP y Ph. Eur. mencionadas anteriormente, pueden incluir cierta materia esencial. En la medida de que estas referencias de patente y no patente describan materia esencial, estas referencias son incorporadas aquí como referencia en su totalidad. Se entiende que los significados de la materia incorporada están subordinados a los significados de la materia que aquí se describe.