

FORMULACIONES DE ORITAVANCINA

Campo de la invención

[0001] La presente invención se relaciona a los campos de química y medicina. Más en particular, la presente invención se refiere a composiciones que incluyen oritavancina, a su preparación, y a su uso como agentes terapéuticos.

Antecedentes de la Invención

[0002] La oritavancina es un novedoso antibiótico de lipoglicopéptido semi-sintético. La oritavancina ha probado ser eficaz en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas en la piel y estructura de la piel (ABSSSI, por sus siglas en inglés) provocadas o que se sospecha que son provocadas por aislados susceptibles de microorganismos Gram-positivos designados. Se ha conducido un extenso programa de desarrollo clínico pre-aprobado. La oritavancina ha sido bien tolerada en los estudios.

[0003] La oritavancina ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de sujetos adultos con infecciones bacterianas agudas en la piel y estructura de la piel provocadas o que se sospecha que son provocadas por aislados susceptibles de microorganismos Gram-positivos designados incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) [ORBACTIV^{MR} Package Insert 2014]. Sin embargo, las actuales formulaciones de oritavancina requieren inyectar grandes volúmenes de diluyente en un sujeto, y prolongados tiempos de infusión en la administración intravenosa. De esta manera, la presente formulación puede ser problemática si se administra a ciertas poblaciones de pacientes, por ejemplo, pacientes renalmente deteriorados.

Breve Descripción de la Invención

[0004] Algunas modalidades descritas en la presente incluyen una composición

farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma y una β -ciclodextrina modificada.

[0005] Otras modalidades descritas en la presente incluyen un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal de la misma y una β -ciclodextrina modificada.

[0006] Algunas modalidades descritas en la presente incluyen un método para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar oritavancina, o una sal de la misma y una β -ciclodextrina modificada.

[0007] Otras modalidades descritas en la presente incluyen un equipo que comprende: un primer recipiente que comprende oritavancina, o una sal de la misma, y un segundo recipiente que comprende una β -ciclodextrina modificada.

[0008] Algunas modalidades descritas en la presente incluyen un equipo listo para usar, que comprende un recipiente y una solución acuosa de oritavancina y una β -ciclodextrina modificada dentro del recipiente.

Breve Descripción de las Figuras

[0009] La Figura 1 representa datos farmacocinéticos para varias formulaciones de oritavancina de acuerdo con el Ejemplo 2.

[00010] La Figura 2 representa datos farmacocinéticos comparativos para varias formulaciones de oritavancina de acuerdo con el Ejemplo 3.

The chemical structure of inhibitor 1 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with three chlorine atoms. This central ring is connected to several other functional groups: a long alkyl chain (CH₂)₁₂CH₃, a hydroxyl group (OH), a carboxylic acid group (CO₂H), and a side chain containing a hydroxyl group and a carboxylic acid group. The molecule also includes a benzimidazole ring system and a 4-chlorophenyl group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

[00012] Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que consisten de 6, 7, u 8 unidades de glucopiranosas, usualmente referidas como α -, β -, o γ -ciclodextrinas, respectivamente. Estos compuestos tienen estructuras en forma de rosquilla. Muestran enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos C2- y C3-hidroxilo de unidades vecinas de glucopiranosas. Las ciclodextrinas toman en general la forma de un círculo con los C2- y C3-hidroxilos situados alrededor de la abertura más grande y el C6-hidroxilo alineado alrededor de la abertura más pequeña. La disposición de los C6-hidroxilos opuestos a los C2- y C3-hidroxilos unidos al nitrógeno lleva los enlaces de oxígeno en proximidad cercana dentro de la cavidad, conduciendo a un interior hidrófobo, rico en electrones. El tamaño de esta cavidad hidrófoba es una función del número de unidades de glucopiranosas que forman la ciclodextrina. La interacción entre una ciclodextrina y otra molécula puede ser llamada una relación de hospedero-invitado, y el complejo puede ser referido como un compuesto de

inclusión o clatrato.

[00013] Donde los compuestos descritos en la presente tienen al menos un centro quiral, pueden existir como enantiómeros y diastereómeros individuales o como mezclas de tales isómeros, incluyendo racematos. La separación de los isómeros individuales y síntesis selectiva de los isómeros individuales se logra por la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los profesionales en la técnica. A menos que se indique de otra manera, todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique de otra manera, todas estas formas se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente incluyendo cualquiera de las formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos descritos en la presente pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. A menos que se indique de otra manera, estos solvatos se incluyen en el alcance de los compuestos descritos en la presente.

[00014] El artífice experto reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden ser equitativamente representadas por otras estructuras químicas, aun tanto cinéticamente; el artífice reconoce que estas estructuras sólo pueden representar una pequeña porción de una muestra de estos compuestos. Estos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras representadas, aunque estas formas de resonancia o tautómeros no se representan en la presente.

[00015] Los isótopos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Cada elemento químico según representado en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo del elemento. Por ejemplo, en una estructura compuesta un átomo de hidrógeno se puede describir o entender explícitamente que está presente en el

compuesto. En cualquier posición del compuesto que un átomo de hidrógeno puede estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo pero no limitado a hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De esta manera, la referencia en la presente a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera.

[00016] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden convertirse a o existir en equilibrio con formas alternas. Por consiguiente, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden existir en combinación con una o más de estas formas.

Definiciones

[00017] A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado como es comúnmente entendido por uno de experiencia ordinaria en la técnica al cual esta descripción corresponde. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas, y otras publicaciones se incorporan a manera de referencia en su totalidad. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en la presente, aquellas en esta sección prevalecerán a menos que se establezca de otra manera.

[00018] El término “oritavancina” como se proporciona en la presente se propone que incluya todos los solvatos y formas amorfas, cristalinas o polimórficas. Como se proporciona en la presente, la oritavancina puede estar presente como la base libre, o puede estar presente como una sal, por ejemplo, una sal de adición de ácido. En algunas modalidades, la oritavancina puede estar presente como la sal de difosfato. En algunas modalidades, la oritavancina puede estar presente como la base libre. En algunas modalidades, la oritavancina puede estar presente como una mezcla de estados de adición de sal.

[00019] Como se utiliza en la presente, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que está completamente saturada (es decir, no contiene enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se presente en la presente, un intervalo numérico tal como “1 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término “alquilo” donde ningún intervalo numérico se designa). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo podría también ser un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser designado como “C1-4 alquilo” o designaciones similares. A manera de ejemplo solamente, “C1-4 alquilo” indica que existe uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan en forma limitada a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similar.

[00020] “Solvato” se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un compuesto descrito en la presente o sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables incluyendo hidratos.

[00021] El término “ β -ciclodextrina modificada” se refiere a una molécula de β -ciclodextrina que contiene uno o más grupos sustituyentes o en los cuales una o más porciones químicas se ha reemplazado con otra porción química. El término incluye β -ciclodextrinas derivadas o sustituidas, y sales de las mismas. Como se proporciona en la presente, una β -ciclodextrina modificada incluye β -ciclodextrinas modificadas por cualquier proceso químico o enzimático convencional, por ejemplo

alquilación, condensación, esterificación, eterificación, acoplamiento, eliminación, ciclación intra o intermolecular, re-arreglo, oxidación, reducción, desproporción, etc.

[00022] Como se proporciona en la presente, una β -ciclodextrina modificada puede ser, por ejemplo, una alquil- β -ciclodextrina; una hidroxialquil- β -ciclodextrina, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina; una carboxi-alquil- β -ciclodextrina; una sulfoalquil-éter- β -ciclodextrina, tal como sulfobutil-éter- β -ciclodextrina; una carboxamida-ciclodextrina; una dietilaminoetil-ciclodextrina; una carboximetil-ciclodextrina; o una dihidroxialquil-ciclodextrina.

[00023] En general, cualquier β -ciclodextrina modificada adecuada para los materiales y métodos proporcionados en la presente se puede utilizar. Estos compuestos incluyen β -ciclodextrina metilada, β -ciclodextrina aleatoriamente metilada (RM β CD), o sales de sodio de sulfoalquil-éter- β -ciclodextrina, por ejemplo, sales de sodio de sulfobutil éter β -ciclodextrina, Sulfobutil-hidroxibutil- β -ciclodextrina, Sulfobutil-hidroxibutenil- β -ciclodextrina, Sulfobutil-carboxietil- β -ciclodextrina, Hidroxibutil-hidroxibutenil- β -ciclodextrina, Hidroxibutil-etoxycarbonil- β -ciclodextrina, Sulfopropil-metil- β -ciclodextrina, Sulfopropil-acetato- β -ciclodextrina, Hidroxipropil-etil- β -ciclodextrina, Sulfoetil-propil- β -ciclodextrina, Sulfoetil-propionato- β -ciclodextrina, Sulfoetil-propoxycarbonil- β -ciclodextrina, Hidroxietil- metoxycarbonil- β -ciclodextrina, Hidroxipentenil-acetato- β -ciclodextrina, Hidroxipentenil-etoxycarbonil- β -ciclodextrina, eicosa-O-(metil)-6G-O-(4-sulfobutil)-(3-ciclodextrina, heptaquis-O-(sulfometil)-tetradecaquis-O-(3-sulfopropil)-(3-ciclodextrina, heptaquis-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-tetradecaquis-O-(3-sulfopropil)- β -ciclodextrina, heptaquis-O-(sulfometil)-tetradecaquis-O-(3-sulfopropil)- β -ciclodextrina, y heptaquis-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-tetradecaquis-O-(sulfometil)- β -ciclodextrina. Otras β -ciclodextrinas alquiladas conocidas que contienen una porción de sulfoalquilo incluyen derivados de éter de sulfoalquiltio y sulfoalquiltioalquilo tal como octaquis-O-[3-[(2-sulfoetil)tio]propil]- β -ciclodextrina], etil- β -ciclodextrina; butil- β -ciclodextrina;

hidroxietil- β -ciclodextrina; 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina; 2-hidroxibutil- β -ciclodextrina; acetil- β -ciclodextrina; propionil- β -ciclodextrina; butiril- β -ciclodextrina; succinil- β -ciclodextrina; benzoil- β -ciclodextrina; palmitil- β -ciclodextrina; toluenosulfonil- β -ciclodextrina; acetil-metil- β -ciclodextrina; acetil-butil- β -ciclodextrina; glucosil- β -ciclodextrina; maltosil- β -ciclodextrina; β -ciclodextrina-carboximetiléter; carboximetiletil- β -ciclodextrina; fosfato-éster- β -ciclodextrinas; 3-trimetilamonio-2-hidroxipropil- β -ciclodextrina; carboximetil- β -ciclodextrina, y combinaciones de las mismas. Una β -ciclodextrina modificada preferida es hidroxipropil- β -ciclodextrina (“HPBCD,” “HPCD,” o “HP β CD”).

[00024] Como se proporciona en la presente, una molécula individual de una β -ciclodextrina modificada puede incluir cualquier combinación de grupos sustituidos proporcionados en la presente, y/o diferentes moléculas en una β -ciclodextrina modificada puede incluir diferentes patrones de sustitución.

[00025] Algunos derivados de β -ciclodextrina se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,727,064 y 5,376,645 y en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2015/0045311, cada una de las cuales se incorpora a manera de referencia en la presente en su totalidad.

[00026] Como se proporciona en la presente, una β -ciclodextrina modificada se puede caracterizar por un grado de sustitución que se puede medir, por ejemplo, por espectroscopia FTIR. En algunas modalidades, una β -ciclodextrina modificada se puede caracterizar por un grado de sustitución de aproximadamente 2-9. Ver Easton C.J. y colaboradores, *Modified Cyclodextrins Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry* (1999), World Scientific. El grado de sustitución puede ser un grado promedio de sustitución de todas las moléculas de β -ciclodextrina modificadas en una composición.

[00027] El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de un compuesto y, que no son biológicamente o de otra manera indeseables para el uso en un producto farmacéutico. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similar. Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanolsulfónico, ácido etanolsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similar. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden formar utilizando bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, bases que contienen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similar; particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. En algunas modalidades, el tratamiento de los compuestos descritos en la presente con una base inorgánica da por resultado pérdida de un hidrógeno lábil del compuesto para proporcionar la forma de sal incluyendo cualquier catión inorgánico tal como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} y similar. Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similar, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en WO 87/05297, Johnston y colaboradores, publicada el 11 de

Septiembre de 1987 (incorporada a manera de referencia en la presente en su totalidad).

[00028] Como se utiliza en la presente, “equipo” significa una recolección de al menos dos componentes que constituyen el equipo. Conjuntamente, los componentes constituyen una unidad funcional para un propósito dado. Los componentes de miembros individuales se pueden empacar físicamente juntos o separadamente. Por ejemplo, un equipo que comprende una instrucción para utilizar el equipo puede o no puede incluir físicamente la instrucción con otros componentes del miembro individual. En el cambio, la instrucción se puede suministrar como un componente del miembro separado, ya sea en forma de papel o en una forma electrónica que se puede suministrar en un dispositivo de memoria leíble por computadora o descargar de un sitio de la red de internet, o como una presentación grabada.

[00029] Como se utiliza en la presente, “instrucciones” propone documentos que describen materiales relevantes o metodologías con relación a un equipo. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de lo siguiente: información de antecedentes, lista de componentes y su información de disponibilidad (información de compra, etc.), protocolos breves o detallados para utilizar el equipo, solución de problemas, referencias, soporte técnico, y cualquier otro de los documentos relacionados. Las instrucciones se pueden suministrar con el equipo o como un componente de miembros separados, ya sea como una forma de papel o una forma electrónica que se puede suministrar en un dispositivo de memoria leíble por computadora o descargar de un sitio de la red de internet, o como una presentación grabada. Las instrucciones pueden comprender uno o más documentos, y se propone que incluyan actualizaciones futuras.

[00030] “Sujeto” como se utiliza en la presente, significa un mamífero humano o no

humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano, o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

[00031] El término “mamífero” se utiliza en su sentido biológico usual. De esta manera, incluye específicamente, pero no se limita a, primates, incluyendo simios (chimpancés, simios, monos) y humanos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, conejillos de indias, o similar.

[00032] Como se utiliza en la presente, “infección bacteriana” se refiere a una infección provocada por una especie o cepa de bacteria por la cual los métodos descritos en la presente son apropiados. La infección puede estar en cualquier tejido o tejidos del sujeto. Por ejemplo, los métodos proporcionados en la presente se pueden utilizar en el tratamiento de sujetos que tienen infecciones del torrente sanguíneo (BSI), infección del torrente sanguíneo relacionados con catéter (CRBSI), osteomielitis, infecciones de articulaciones prostéticas, neumonía, infecciones del espacio articular e infecciones por dispositivo. Los métodos proporcionados en la presente se pueden utilizar en el tratamiento de sujetos que tienen infecciones de piel y de la estructura de la piel complicadas (cSSSI) e infecciones de la piel y tejido blando complicadas y no complicadas (SSTI), incluyendo abscesos, úlceras, quemaduras, celulitis, infecciones bacterianas profundas, tal como absceso mayor, úlcera infectada, quemadura mayor, o celulitis profunda y extensiva. Los métodos del tratamiento también se pueden practicar concomitantemente con intervención quirúrgica para la infección bacteriana.

[00033] Una “cantidad efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” como se utiliza en la presente se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que es efectivo para aliviar, algún grado, o reducir la probabilidad de inicio de, uno o más de los síntomas de una enfermedad o condición, e incluye cuidar una enfermedad o

condición. “Curar o sanar” significa que los síntomas de una enfermedad o condición se eliminan; sin embargo, ciertos efectos a largo plazo o permanentes pueden existir aun después de que se obtiene una cura (tal como daño del tejido extensivo).

[00034] “Tratar,” “tratamiento,” o “que trata”, como se utiliza en la presente se refiere a administrar un compuesto o composición farmacéutica a un sujeto para propósitos profilácticos y/o terapéuticos. El término “tratamiento profiláctico” se refiere a tratar a un sujeto que todavía no muestra síntomas de una enfermedad o condición, pero quien es susceptible a, o de otra manera está en riesgo de, una enfermedad o condición particular, mediante lo cual el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrollará la enfermedad o condición. El término “tratamiento terapéutico” se refiere administrar el tratamiento a un sujeto que ya padece de una enfermedad o condición.

Métodos de Preparación

[00035] Como se utiliza en la presente, una β -ciclodextrina modificada puede ser de cualquier fuente. Como se proporciona en la presente, una β -ciclodextrina modificada puede surgir de acción enzimática, ya sea en aislamiento o por la acción de microbios completos, o se pueden sintetizar por técnicas de laboratorio de moléculas pequeñas, o cualquier combinación de los mismos. Los métodos para producir β -ciclodextrinas se pueden encontrar, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4,384,898. La β -ciclodextrina se puede purificar, o se puede purificar en presencia de una cantidad no sustancial de materiales contaminantes. La purificación de β -ciclodextrinas se puede lograr por cualquier método adecuado, por ejemplo, aquellos proporcionados en la patente de los Estados Unidos No. U.S. 4,808,232.

[00036] Los medios para la preparación de los antibióticos de glicopéptido, incluyendo oritavancina y análogos de la misma, se pueden encontrar, por ejemplo,

en la patente de los Estados Unidos No. 5,840,684, incorporada en la presente a manera de referencia en su totalidad.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

[00037] La administración de las composiciones descritas en la presente o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas pueden ser a través de cualquiera de los modos aceptados de administración para los agentes que sirven utilidades similares incluyendo, pero no limitadas, oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocularmente. Las administraciones orales o parenterales son acostumbradas en tratar las indicaciones que son el sujeto de las modalidades preferidas.

[00038] Las composiciones descritas en la presente se pueden incluir en las formulaciones farmacéuticas adecuadas para las diversas vías de administración descritas en lo anterior. Se utilizan técnicas de formulación farmacéuticas estándares, tal como aquellas descritas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams y Wilkins (2005), incorporada en la presente a manera de referencia en su totalidad. Por consiguiente, algunas modalidades incluyen las composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente efectiva de oritavancina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma; (b) un β -ciclodextrina modificada; y (c) un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

[00039] El término “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los solvente, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y anti-fúngicos, agentes de retraso isotónico y de absorción y similar. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Ejemplos de

clases de excipientes utilizados en general incluyen, sin limitación agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y agentes tensioactivos, amortiguadoras, antioxidantes y conservadores, agentes de tonicidad, agentes de volumen, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión y viscosidad, diluyentes inertes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes saborizantes, agentes colorantes, auxiliares de administración y combinaciones de los mismos. excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas se contempla. Además, varios adyuvantes tal como se usan comúnmente en la técnica se pueden incluir. Las consideraciones para la inclusión de varios componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman y colaboradores (Eds.) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, que se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

[00040] Algunas muestras de sustancias, que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos, son azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tal como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco, lubricantes sólidos; tal como ácido esteárico y alginato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales; tal como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tal como los TWEENS; agentes humectantes, tal como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes formadores de tabletas, estabilizantes; antioxidantes; conservadores; aguas sin pirógeno; solución salina isotónica; y soluciones amortiguadoras de fosfato.

[00041] Las composiciones descritas en la presente se proporcionan de manera preferente en forma de dosificación unitaria. Como se utiliza en la presente, una “forma de dosificación unitaria” es una composición que contiene una cantidad de oritavancina que es adecuada para la administración a un animal, de manera preferente sujeto mamífero, en una dosis individual, de acuerdo con la buena práctica médica. La preparación de una forma de dosificación individual o unitaria sin embargo, no implica que la forma de dosificación se administre una vez al día o una vez durante el curso de la terapia. Estas formas de dosificación se completan para ser administradas una vez, dos veces, tres veces, o más al día y se pueden administrar como infusión durante un periodo de tiempo (por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2-6 horas), o se administran como una infusión continua, y se pueden administrar más de una vez durante el curso de la terapia. En una modalidad preferida, el tratamiento incluye una administración individual. El artífice experto reconocerá que la formulación no contempla específicamente el curso completo de terapia y estas decisiones se dejan para aquellos expertos en la técnica de tratamiento en lugar de la formulación.

[00042] Las composiciones útiles como se describe en lo anterior pueden estar en cualquiera de una variedad de formas adecuadas para una variedad de vías de administración, por ejemplo, para administración oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular, u otras vías de administración parenterales. El artífice experto apreciará que las composiciones orales y nasales incluyen composiciones que se administran por inhalación, y se fabrican utilizando metodologías disponibles. Dependiendo de la vía de administración particular deseada, una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica se pueden utilizar. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrotropias, agentes activos de superficie y sustancias encapsulantes. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos

opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad biológica. La cantidad del portador empleado es suficiente para proporcionar una cantidad práctica del material para administración por dosis unitaria. Las técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en los métodos descritos en la presente se describen en la siguientes referencias, todas incorporadas a manera de referencia en la presente: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Capítulo 9 y 10 (Banker y Rhodes, editors, 2002); Lieberman y *colaboradores*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

[00043] Se pueden utilizar varias formas de dosificación oral, incluyendo tales formas sólidas como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Las tabletas pueden estar comprimidas, tabletas trituradas, recubiertas entéricas, recubiertas de azúcar, recubiertas de película o varias veces comprimidas, que contienen aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión. Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes, que contienen solventes adecuados, conservadores, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes.

[00044] Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas de dosificación unitarias para la administración peroral es bien conocida en la técnica. Las tabletas comprenden típicamente adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tal como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tal como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Los deslizantes tal como dióxido de silicio se pueden utilizar para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Los agentes colorantes, tal como los tintes FD&C, se pueden agregar para apariencia. Los edulcorantes y agentes saborizantes, tal como aspartame, sacarina, mentol, hierbabuena y sabores de frutas, son adyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas comprenden típicamente una o más diluyentes sólidos descritos en lo anterior. La selección de componentes portadores depende de las consideraciones secundarias similares a sabor, costo, y estabilidad en anaquel, que no son críticos, y se pueden hacer fácilmente por una persona experta en la técnica.

[00045] Las composiciones perorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similar. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de estas composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservadores típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tal como edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes descritos en lo anterior.

[00046] Estas composiciones también se pueden recubrir por métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes de pH o de tiempo, tal que el presente compuesto se libere en el tracto gastrointestinal en la vecindad de la aplicación tópica deseada, o en varios tiempos que exceden la acción deseada. Estas formas de dosificación incluyen típicamente pero no se limitan a, uno o más ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, etil-celulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

[00047] Las composiciones descritas en la presente pueden incluir opcionalmente otros activos de fármacos.

[00048] Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de los compuestos sujetos incluyen formas de dosificación sublinguales, bucales y nasales. Estas composiciones comprenden típicamente uno o más de sustancias rellenas solubles tal como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tal como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa. Los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes descritos en lo anterior también se pueden incluir.

[00049] Una composición líquida, que se formula para uso oftálmico tópico, se formula tal que se puede administrar tópicamente al ojo. La comodidad se puede maximizar tanto como sea posible, aunque algunas veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo estabilidad del fármaco) puede necesitar menos que la comodidad óptima. En caso de que la comodidad se pueda maximizar, el líquido se puede formular tal que el líquido sea tolerable al paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable ya sea se puede basar para uso individual, o contener un conservador para impedir la contaminación durante varios usos.

[00050] Para aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos se preparan frecuentemente utilizando una solución salina fisiológica tal como un vehículo principal. Las soluciones oftálmicas se pueden mantener de manera preferente en un pH confortable con un sistema amortiguador apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservadores farmacéuticamente aceptables, convencionales, estabilizantes y agentes tensioactivos.

[00051] Los conservadores que se pueden utilizar en las composiciones

farmacéuticas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, y nitrato fenilmercúrico. Un agente tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, varios vehículos útiles se pueden utilizar en las preparaciones oftálmicas descritas en la presente. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

[00052] Los ajustadores de tonicidad se pueden agregar como sea necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

[00053] Varios amortiguadores y medios para ajustar el pH se pueden utilizar siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH será entre 4 y 9. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Los ácidos o bases se pueden utilizar para ajustar el pH de estas formulaciones como sea necesario.

[00054] Los antioxidantes oftálmicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

[00055] Otros componentes excipientes, que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas, son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato de disodio, aunque otros agentes quelantes también se pueden utilizar en lugar o en conjunción con él.

[00056] Para uso tópico, se emplean las cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en la presente. Las formulaciones tópicas pueden estar comprendidas en general de un portador farmacéutico, cosolvente, emulsionante, mejorador de penetración, sistema conservador o emoliente.

[00057] En una modalidad preferida, la administración es intravenosa. Para administración intravenosa, las composiciones descritas en la presente se pueden disolver o dispersar en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina o solución de dextrosa. Un diluyente preferido es dextrosa al 5% p/v en agua ("D5W"). Los excipientes adecuados pueden ser incluidos. Algunos excipientes se pueden incluir para lograr el pH deseado, incluyendo pero no limitado a NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl, y ácido cítrico.

[00058] En varias modalidades, el pH de la composición final varía de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, o aproximadamente 8 a aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, o aproximadamente 10. En algunas modalidades, el pH de la composición final varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 8.

[00059] En algunas modalidades, los excipientes antioxidantes se pueden incluir,

tal como bisulfito de sodio, acetona bisulfito de sodio, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea, y EDTA. En algunas modalidades, se pueden incluir agentes estabilizantes, tal como carbohidratos, aminoácidos y polisorbatos. En algunas modalidades, se pueden incluir agentes solubilizantes, tal como cetrimida, docusato de sodio, monooleato de glicerilo, polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG). En algunas modalidades, se pueden incluir agentes tensioactivos, tal como polisorbatos, succinato de tocoferol PEG, poloxámero y Cremophor^{MR}. En algunas modalidades, se pueden incluir amortiguadores, tal como acetatos, citratos, fosfatos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y similar. En algunas modalidades, los antioxidantes o conservadores se pueden incluir, tal como BHA, BHT, ácidos orgánicos, vitamina E, ácido ascórbico, ascorbato de sodio y agentes que contienen azufre tal como sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tiogliceroles, tioglicolatos y similar. En algunas modalidades, los agentes de tonicidad (para ajustar la compatibilidad fisiológica), agentes de suspensión o viscosidad, agentes quelantes, y auxiliares de administración (por ejemplo anestésicos locales, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-coágulos, vaso-constrictores para prolongación y agentes que incrementan la permeabilidad del tejido) se pueden incluir. También se pueden incluir agentes antimicrobianos para lograr una solución bacteriostática o fungistática, incluyendo pero no limitado a nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, y clorobutanol. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados encontrados en la composición intravenosa final pueden incluir fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina, carbohidratos tal como manitol o dextrano. Los excipientes aceptables adicionales se describen en Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, *PDA J Pharm Sci and Tech* 1998, 52 238-311 y Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, *PDA J Pharm Sci and Tech* 2011, 65 287-332, ambas de las cuales se incorporan en la presente a manera de referencia en su totalidad. En los materiales y métodos de la presente descripción, se puede incluir cualquier combinación de excipientes

adecuados, incluyendo pero no limitado a aquellos proporcionados en la presente.

[00060] En algunas modalidades, la oritavancina, o una sal de la misma, y una β -ciclodextrina modificada están presentes en un medio acuoso. En ciertas modalidades, el medio acuoso se selecciona del grupo que consiste de agua, solución salina normal, dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer lactada o mezclas de los mismos.

[00061] En algunas modalidades, la oritavancina, o una sal de la misma, y una β -ciclodextrina modificada, están presentes en un medio acuoso que está libre de material no disuelto. En algunas modalidades, la oritavancina, o una sal de la misma, y una β -ciclodextrina modificada, están presentes en un medio acuoso que está libre de material no disuelto después de 24 horas de almacenamiento. En general, el almacenamiento se puede conducir bajo condiciones típicas para formulaciones acuosas. En varias modalidades, el almacenamiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, bajo condiciones de refrigeración típicas como es entendido por la personas en la técnica, que varían de aproximadamente 0 a 5°C, bajo condiciones de congelamiento como es entendido por la personas en la técnica, que varían de aproximadamente -5 a 0°C, o bajo condiciones de congelación profunda como es entendida por las personas en la técnica, que están abajo de aproximadamente -5°C.

[00062] En algunas modalidades, se pueden incluir agentes carboxílicos para incrementar la solubilidad como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,646,131.

[00063] Las composiciones para administración intravenosa se pueden proporcionar para cuidadores en la forma de uno o más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado tal como agua para inyección ("WFI"), agua estéril,

solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. En otras modalidades, las composiciones se proporcionan en solución lista para administrar parenteralmente. En aún otras modalidades, se proporciona las composiciones en una solución que se diluye adicionalmente antes de la administración. En las modalidades que incluyen administrar una combinación de un compuesto descrito en la presente y otro agente, la combinación se puede proporcionar para cuidadores para una mezcla, o los cuidadores pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes se pueden administrar separadamente. En algunas modalidades, el sólido proporcionado es una mezcla que comprende, consiste esencialmente, o consiste de oritavancina, o una sal de la misma, o una β -ciclodextrina modificada. En algunas modalidades, la mezcla de la oritavancina y β -ciclodextrina modificada es un complejo de la oritavancina con la β -ciclodextrina modificada. En algunas modalidades, la mezcla de la oritavancina y β -ciclodextrina modificada es una mezcla de sólidos de oritavancina y sólidos de β -ciclodextrina modificada. En modalidades adicionales, la β -ciclodextrina modificada y la oritavancina, o sal de la misma, están presentes en la mezcla en una relación molar de aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 5:1. En modalidades adicionales, la β -ciclodextrina modificada es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, y la β -ciclodextrina modificada y oritavancina, o una sal de la misma, están presentes en la mezcla en una relación en masa de aproximadamente 0.25:1 a aproximadamente 4:1, por ejemplo, aproximadamente 4:1.

[00064] Donde el tratamiento es por administración intravenosa, se pueden utilizar cualquier medio adecuado para combinar los componentes de una composición de tratamiento. Los compuestos o composiciones descritas en la presente se pueden disolver o dispersar en una composición individual, o en más de una composición. Los compuestos o composiciones se pueden disolver o dispersar en un receptáculo individual, tal como una bolsa IV, o en más de un receptáculo antes de la administración. Los componentes de la composición se puede combinar, por

ejemplo, en un receptáculo adecuado para contener una solución de tratamiento, en medios adecuados para transportar una solución de tratamiento, tal como un tubo, o en el torrente sanguíneo del sujeto. De manera preferente, los componentes de una composición de tratamiento se combina para formar una solución antes de la administración. En algunas modalidades, una mezcla de sólidos incluyendo oritavancina, o una sal de la misma, y una β -ciclodextrina modificada, se pueden disolver en agua para hacer una composición acuosa, por ejemplo, una solución acuosa. La concentración de oritavancina en la composición acuosa puede ser de aproximadamente 10 a 400 mg/mL, de aproximadamente 10 a 100 mg/mL, o de aproximadamente 20 a 75 mg/mL, por ejemplo, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 300 mg/mL, o aproximadamente 400 mg/mL. La composición acuosa se puede diluir adicionalmente con un diluyente adecuado para hacer una formulación de oritavancina, o una sal de la misma, incluyendo una β -ciclodextrina modificada lista para la administración. El diluyente se puede seleccionar de agua, solución salina normal (por ejemplo, solución salina al 0.9%), dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer lactada, o mezclas de los mismos. La composición acuosa se puede diluir con una cantidad seleccionada de diluyente tal que la formulación tenga una concentración de oritavancina final de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 5 a 75 mg/mL, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/mL, o aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/mL, por ejemplo, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, o aproximadamente 50 mg/mL. La concentración final de la β -ciclodextrina modificada se determinará en general por la relación deseada con oritavancina, o una sal de la misma, y puede ser, por ejemplo,

10 mg/mL a 500 mg/mL. En algunas modalidades, la oritavancina sólida, o una sal de la misma, se puede diluir con una solución acuosa de una β -ciclodextrina modificada, y la composición acuosa resultante de oritavancina, o una sal de la misma, y la β -ciclodextrina modificada se puede diluir adicionalmente, por ejemplo, con agua, solución salina normal (por ejemplo, solución salina al 0.9%), dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer lactada, o mezclas de los mismos, para hacer una formulación que esté lista para administrar. En modalidades adicionales, la oritavancina sólida, o una sal de la misma, y opcionalmente una β -ciclodextrina modificada, se puede distribuir sobre una pluralidad de recipientes, por ejemplo frascos, donde los contenidos de cada recipiente se puede disolver con un medio acuoso, y las soluciones resultantes se combinan antes de, o durante, la administración.

[00065] En algunas modalidades, la oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo de la misma, y una β -ciclodextrina modificada, se proporcionan como una solución lista para usar en un medio acuoso. El medio acuoso se puede seleccionar de agua, solución salina normal, dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer lactada o mezclas de los mismos. En algunas modalidades, la oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo de la misma, y una β -ciclodextrina modificada, se proporcionan como una solución en un medio acuoso, junto con instrucciones para tratar una infección bacteriana.

Liofilización

[00066] En algunas modalidades, la oritavancina y la β -ciclodextrina modificada están presentes como un polvo liofilizado. En algunas modalidades, un polvo liofilizado se puede producir por liofilización de una formulación que incluye oritavancina y una β -ciclodextrina modificada. En algunas modalidades, un polvo liofilizado se forma al liofilizar una formulación líquida como se proporciona en la

presente. En algunas modalidades, el polvo liofilizado se reconstituye para proporcionar una formulación adecuada para inyección intravenosa.

[00067] Un “polvo liofilizado” como se proporciona en la presente incluye toda las formulaciones liofilizadas y constituyentes de formulaciones, incluyendo tortas, tabletas, y similar. La liofilización es un proceso mediante el cual el agua se sublima de una formulación líquida congelada. En este proceso, los agentes farmacéuticos y biológicos, y opcionalmente excipientes, se pueden secar sin aplicación de calor y almacenar en un estado seco, frecuentemente por períodos de tiempo prolongados. Las personas de experiencia en la técnica pueden referirse a recursos disponibles en la preparación de un polvo liofilizado (ver Remington’s Pharmaceutical Sciences (18th ed., 1990)).

Equipos

[00068] En un aspecto, la invención se refiere a equipos que comprenden oritavancina, o una al farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo de la misma, una β -ciclodextrina modificada, y opcionalmente instrucciones para tratar una infección bacteriana. En una modalidad más específica, la β -ciclodextrina modificada es HPBCD.

[00069] En una modalidad específica, se co-formulan oritavancina y β -ciclodextrina modificada. En aún una modalidad adicional, se co-ensasan oritavancina y β -ciclodextrina modificada. En una modalidad aún adicional, se proporcionan oritavancina y β -ciclodextrina modificada como un polvo liofilizado. En una modalidad aún adicional, la oritavancina y la β -ciclodextrina modificada se ensasan con un agente o agentes activos adicionales. Los equipos también pueden comprender compuestos y/o productos co-ensados, co-formulados, y/o co-suministrados con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un revendedor de fármacos, un médico, una tienda formador de compuestos, o un

farmacéutico pueden proporcionar un equipo que comprende un compuesto descrito y/o producto y otro componente para el suministro a un paciente.

[00070] Una modalidad proporciona un equipo listo para usar que se puede utilizar directamente para el suministro a un paciente. Un equipo incluye un recipiente y una solución acuosa de oritavancina y una β -ciclodextrina modificada dentro del recipiente. La solución acuosa puede incluir oritavancina y β -ciclodextrina modificada en concentraciones que es pueden administrar directamente a un paciente sin dilución adicional. En algunas modalidades, el recipiente es una bolsa intravenosa. En algunas modalidades, la bolsa intravenosa se puede almacenar en un estado congelado antes del uso y después descongelar cuando se vaya a utilizar. En algunas modalidades, un equipo incluye una pluralidad de recipientes, por ejemplo frascos, que contiene cada uno oritavancina, o una sal de la misma, y una β -ciclodextrina modificada, donde los contenidos de los recipientes se pueden combinar antes de la administración.

[00071] En algunas modalidades, la concentración de oritavancina en una formulación para administración intravenosa puede ser de aproximadamente 0.5 mg/mL, aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 45 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[00072] En algunas modalidades, la concentración de oritavancina en una formulación para administración intravenosa puede ser de aproximadamente 0.5 mg/mL, aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 45 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, o aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 45 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[00073] En algunas modalidades, la β -ciclodextrina modificada y la oritavancina, o sal de la misma, se puede combinar en una relación molar de ciclodextrina a oritavancina de aproximadamente 0.05, aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente

3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, o aproximadamente 10.

[00074] En algunas modalidades, la β -ciclodextrina modificada y la oritavancina, o sal de la misma, se pueden combinar en una relación molar en una formulación de aproximadamente 0.05, aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, o aproximadamente 9 a aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9 o aproximadamente 10.

[00075] En algunas modalidades, el volumen de oritavancina en una formulación para administración intravenosa puede ser de aproximadamente 10 mL, aproximadamente 50 mL, aproximadamente 100 mL, aproximadamente 150 mL, aproximadamente 160 mL, aproximadamente 170 mL, aproximadamente 180 mL,

aproximadamente 190 mL, aproximadamente 200 mL, aproximadamente 210 mL, aproximadamente 220 mL, aproximadamente 230 mL, aproximadamente 240 mL, aproximadamente 250 mL, aproximadamente 160 mL, aproximadamente 270 mL, aproximadamente 280 mL, aproximadamente 290 mL, aproximadamente 300 mL, aproximadamente 310 mL, aproximadamente 320 mL, aproximadamente 330 mL, aproximadamente 340 mL, aproximadamente 350 mL, aproximadamente 400 mL, aproximadamente 500 mL, aproximadamente 600 mL, aproximadamente 700 mL, aproximadamente 800 mL o aproximadamente 900 mL. En algunas modalidades, el volumen de una formulación para una administración intravenosa que incluye oritavancina se puede seleccionar para proporcionar de esta manera una dosis individual de oritavancina.

[00076] En algunas modalidades, el volumen de una formulación para la administración intravenosa que contiene oritavancina puede ser de aproximadamente 10 mL, aproximadamente 50 mL, aproximadamente 100 mL, aproximadamente 150 mL, aproximadamente 160 mL, aproximadamente 170 mL, aproximadamente 180 mL, aproximadamente 190 mL, aproximadamente 200 mL, aproximadamente 210 mL, aproximadamente 220 mL, aproximadamente 230 mL, aproximadamente 240 mL, aproximadamente 250 mL, aproximadamente 160 mL, aproximadamente 270 mL, aproximadamente 280 mL, aproximadamente 290 mL, aproximadamente 300 mL, aproximadamente 310 mL, aproximadamente 320 mL, aproximadamente 330 mL, aproximadamente 340 mL, aproximadamente 350 mL, aproximadamente 400 mL, aproximadamente 500 mL, aproximadamente 600 mL, aproximadamente 700 mL, aproximadamente 800 mL, aproximadamente 900 mL, o aproximadamente 1000 mL a aproximadamente 50 mL, aproximadamente 100 mL, aproximadamente 150 mL, aproximadamente 160 mL, aproximadamente 170 mL, aproximadamente 180 mL, aproximadamente 190 mL, aproximadamente 200 mL, aproximadamente 210 mL, aproximadamente 220 mL, aproximadamente 230 mL, aproximadamente 240 mL, aproximadamente 250 mL, aproximadamente 160 mL,

aproximadamente 270 mL, aproximadamente 280 mL, aproximadamente 290 mL, aproximadamente 300 mL, aproximadamente 310 mL, aproximadamente 320 mL, aproximadamente 330 mL, aproximadamente 340 mL, aproximadamente 350 mL, aproximadamente 400 mL, aproximadamente 500 mL, aproximadamente 600 mL, aproximadamente 700 mL, aproximadamente 800 mL, aproximadamente 900 mL o aproximadamente 1000 mL.

[00077] En algunas modalidades, el tiempo durante el cual una formulación para la administración intravenosa que contiene oritavancina y una β -ciclodextrina modificada que se administra puede ser menor que: aproximadamente 0.1 horas, aproximadamente 0.2 horas, aproximadamente 0.3 horas, aproximadamente 0.4 horas, aproximadamente 0.5 horas, aproximadamente 0.6 horas, aproximadamente 0.7 horas, aproximadamente 0.8 horas, aproximadamente 0.9 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1.25 horas, aproximadamente 1.5 horas, aproximadamente 1.75 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2.25 horas, aproximadamente 2.5 horas, aproximadamente 2.75 horas, o aproximadamente 3 horas.

[00078] En algunas modalidades, el tiempo durante el cual una formulación para la administración intravenosa que contiene oritavancina y una β -ciclodextrina modificada se administra puede ser de aproximadamente 0.1 horas, aproximadamente 0.2 horas, aproximadamente 0.3 horas, aproximadamente 0.4 horas, aproximadamente 0.5 horas, aproximadamente 0.6 horas, aproximadamente 0.7 horas, aproximadamente 0.8 horas, aproximadamente 0.9 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1.25 horas, aproximadamente 1.5 horas, aproximadamente 1.75 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2.25 horas, aproximadamente 2.5 horas, aproximadamente 2.75 horas, o aproximadamente 3 horas.

[00079] Los portadores hidrofóbicos incluyen, por ejemplo, lípidos, por ejemplo, fosfolípidos, y las formulaciones pueden incluir matrices de polímero, polímeros biocompatibles, lipoesferas, vesículas, partículas, y liposomas. Algunas formulaciones pueden incluir emulsiones, por ejemplo, incluyendo emulsionantes tal como fosfolípidos, poloxámeros, polisorbato, y aceite de ricino de polioxietileno y agentes osmóticos tal como cloruro de sodio, glicerol, sorbitol, xilitol y glucosa. Los liposomas incluyen lípidos anfipáticos tal como fosfolípidos naturales o derivados y opcionalmente agentes tal como colesterol o triacilglicerol.

[00080] Se proporciona en la presente una cantidad terapéuticamente efectiva de oritavancina. La dosificación terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, en vista de las características particulares del sujeto, medicamentos concurrentes administrados al sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, la forma de la infección, la identidad de las bacterias, la ubicación en el sujeto de la condición que se trata, la presentación de la condición en el sujeto y la formulación y los medios utilizados para administrar la formulación de fármaco; la selección de la dosis apropiada que están dentro del conocimiento del artífice experto. La dosis específica para un sujeto dado es ajusta usualmente por el juicio del médico que atiende. Una persona de experiencia en la técnica puede referirse a recursos disponibles para determinar una dosis terapéuticamente efectiva, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 8,420,592, e Información de Prescripción Orbactiv^{MR}.

[00081] En algunas modalidades, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg o más de peso corporal, de aproximadamente 0.5 mg/kg o menos a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 17 mg/kg de peso corporal. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 17 mg al día a aproximadamente 8000 mg a

día, de aproximadamente 35 mg al día o menor a aproximadamente 3500 mg al día o más, de aproximadamente 70 mg la día a aproximadamente 2000 mg al día, o de aproximadamente 100 mg al día a aproximadamente 1200 mg al día.

[00082] En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de oritavancina puede ser de aproximadamente 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina. En algunas modalidades, en cada dosis una cantidad terapéuticamente efectiva de oritavancina puede ser entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 3000 mg oritavancina, o de aproximadamente 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg a aproximadamente 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg. En una modalidad preferida, la dosis terapéuticamente efectiva de oritavancina es aproximadamente 1200 mg.

Métodos de Tratamiento

[00083] Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para tratar una infección bacteriana con las composiciones descritas en la presente. Algunos métodos incluyen administrar una composición descrita en la presente a un sujeto en necesidad del mismo. En algunas modalidades, un sujeto puede ser un animal, por ejemplo, un mamífero, un humano.

[00084] Ejemplos de infecciones bacterianas incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*,

Aeromonas hydrophilia, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología *Bacteroides 3452A*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina, *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* intermediario de la vancomicina, *Staphylococcus aureus* hetero-intermediario de vancomicina, *Staphylococcus*

epidermidis, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, o *Staphylococcus saccharolyticus*, y combinaciones de esto. Como se proporciona en la presente, la infección bacteriana tratada se puede provocar por bacterias de cualquier fenotipo o genotipo proporcionados en la presente, o cualquier otra bacteria capaz de provocar una infección bacteriana como se proporciona en la presente. Las bacterias pueden evolucionar a través del tiempo, y cualquier forma de bacterias infecciosas está dentro del alcance de la presente descripción. Las bacterias tratables adicionales se pueden descubrir, por ejemplo, por los métodos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 8,815,535, y cualquiera de estas bacterias están dentro del alcance de la presente descripción. Como se proporciona en la presente la infección tratada en un sujeto puede ser debido a más de una especie bacteriana, o debido a más de un fenotipo o genotipo de una especie bacteriana individual.

[00085] La infección tratada puede ser una infección complicada de la piel y estructura de la piel, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 8,420,592.

[00086] En algunas modalidades, el sujeto es un humano.

[00087] Los métodos de tratamiento de la presente descripción también se pueden basar en lograr un perfil farmacocinético particular para la oritavancina en un sujeto (Bhavnani et al., *Antimicrobial Agents Chemother.* 50(3):994-1000 (2006)). Por ejemplo, la descripción incluye métodos para tratar una infección bacteriana en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, suficiente para lograr uno o más de: (1) una concentración en plasma máxima (C_{max}) de oritavancina de un nivel seleccionado, o (2) un área bajo la curva de concentración

mínima (AUC 0-24 hr) de un nivel seleccionado.

[00088] De esta manera se proporciona en la presente un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar una dosis de una composición farmacéutica que incluye oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una β -ciclodextrina modificada, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un sujeto en necesidad de lo mismo, en una cantidad suficiente para lograr una concentración en plasma máxima (C_{max}) de oritavancina de no menor que un valor seleccionado, o dentro de un intervalo especificado. En una variación de esta modalidad, una segunda dosis de la composición farmacéutica también se puede administrar al sujeto.

[00089] Se entenderá que una C_{max} terapéuticamente efectiva de oritavancina variará con base en la concentración de oritavancina en la formulación que se administra a un sujeto, el medio de administración, la duración de la administración, el tipo de infección bacteriana que se trata y la identidad de la bacteria en la infección, entre otros factores tal como las características físicas del sujeto. En algunas modalidades, la C_{max} después de la administración puede ser de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mg/L en el sujeto a aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, o 280 mg/L. En algunas modalidades, la C_{max} después de la administración intravenosa de una composición que incluye oritavancina se proporciona en la presente es sustancialmente la misma como la C_{max} después de la administración intravenosa de oritavancina en ausencia de una β -ciclodextrina modificada.

[00090] Se proporciona en la presente un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar una dosis de una composición

farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una β -ciclodextrina modificada, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un sujeto en necesidad del mismo, en una cantidad suficiente para lograr un área bajo la curva de concentración en plasma de sangre de oritavancina de al menos un valor seleccionado durante 24 horas después de la administración (AUC 0-24 hr). En una variación de esta modalidad, una segunda dosis de la composición farmacéutica también se puede administrar al sujeto.

[00091] Se entenderá que una AUC 0-24 hr mínima terapéuticamente efectiva de oritavancina variará con base en la concentración de oritavancina en la formulación que se administra a un sujeto, el medio de administración, la duración de administración, el tipo de infección bacteriana que se trata y la identidad de la bacteria en la infección, entre otros factores tal como las características físicas del sujeto. Sin embargo, bajo la mayoría de circunstancias una AUC 0-24 hr mínima de al menos aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ se debe lograr en un sujeto. De esta manera, la presente invención incluye lograr una AUC 0-24 hr mínima de aproximadamente 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, o 2500 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ en el sujeto de aproximadamente 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, o 2750 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$. En aspectos preferidos, la AUC 0-24 hr de oritavancina es al menos aproximadamente 300 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$. En otros aspectos preferidos, la AUC 0-24 hr de oritavancina es al menos aproximadamente 400 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$, 500 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$, o 600 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$.

[00092] Se proporciona además un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar una dosis de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una β -ciclodextrina modificada, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un sujeto en

necesidad del mismo, en una cantidad suficiente para lograr una área bajo la curva de concentración en plasma de sangre, medida a partir de la administración hasta que no sea detectable el agente activo/metabolito (AUC 0-inf), de oritavancina, de al menos un valor seleccionado. En una variación de esta modalidad, una segunda dosis de la composición farmacéutica también se puede administrar al sujeto.

[00093] La presente invención incluye lograr una AUC 0-inf mínima de aproximadamente 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, o 5000 mg*h/L en el sujeto a aproximadamente 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, 5000, o 5250 mg*h/L. En aspectos preferidos, la AUC 0-inf de oritavancina es al menos aproximadamente 1000 mg*h/L. En otros aspectos preferidos, la AUC 0-inf de oritavancina es al menos aproximadamente 1100 mg*h/L, 1200 mg*h/L, 1300 mg*h/L, 1400 mg*h/L, 1500 mg*h/L, o 1600 mg*h/L.

[00094] Las modalidades adicionales incluyen administrar una combinación de compuestos activos a un sujeto en necesidad del mismo. Una combinación puede incluir oritavancina en combinación con un medicamento adicional.

[00095] Algunas modalidades incluyen co-administrar oritavancina con un medicamento adicional. Por “coadministración”, se propone que los dos o más agentes se puedan encontrar en el sujeto al mismo tiempo, sin considerar cuando o como se administran realmente. En una modalidad, los agentes se administran simultáneamente. En una de tal modalidad, la administración en combinación se logra al combinar los agentes en una forma de dosificación individual. En otra modalidad, los agentes se administran secuencialmente. En una modalidad los agentes se administran a través de la misma vía, tal como oralmente. En otra modalidad, los agentes se administran a través de diferentes vías, tal como una que

se administra oralmente y otra que se administra i.v.

[00096] Ejemplos de medicamentos adicionales incluyen un agente antibacteriano, un inhibidor de β -lactamasa, agente anti-fúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio y un agente antialérgico.

[00097] Se proporciona un método para proporcionar profilaxis para infecciones bacterianas en un sujeto al administrar una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una β -ciclodextrina modificada. El término "profilaxis" se refiere a una reducción en la probabilidad de que la infección bacteriana se desarrollará en un sujeto, tal como infección bacteriana que puede presentarse durante o después de una cirugía, un procedimiento dental u otro procedimiento médico invasivo.

[00098] En un aspecto, un sujeto que recibe la administración de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una β -ciclodextrina modificada puede experimentar irritación en el sitio de la administración educida. En una variación de este aspecto, la administración puede ser mediante inyección y el sitio de administración puede ser un sitio de inyección. La reducción en la irritación en el sitio de la inyección puede ser con relación a la irritación experimental después de la inyección de una formulación de oritavancina en la ausencia de una β -ciclodextrina modificada. En algunas modalidades, la reducción en la irritación en el sitio de la inyección de una formulación que contiene oritavancina y una β -ciclodextrina modificada es menor que aproximadamente 90%, 80%, 70%, 50%, 40%, 30%, 20%, de 10% de la irritación experimentada después de la inyección de una formulación de oritavancina en la ausencia de una β -ciclodextrina modificada. El nivel de irritación en el sitio de la inyección se puede medir utilizando escalas de dolor del paciente tal como una escala análoga visual (VAS).

[00099] Para ilustrar adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos no se deben, por su puesto, considerar como específicamente limitantes de la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del ámbito de uno experto en la técnica que se consideran que se encuentran dentro del alcance de la invención como se describe, y reclama en la presente. El lector reconocerá que el artífice experto, armado con la presente descripción, y experiencia en la técnica es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

Ejemplos

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

[000100] Se utilizaron los siguientes materiales: HPCD (2-hidroxipropil- β -ciclodextrina); Orbactiv 400 mg/frasco (Oritavancina); Oritavancina API; Fracción Activa: 79.2%; NaOH 1N; solución salina al 0.9%; Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS).

[000101] La reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) con HPCD al 50%. 5.915 g de HPCD se disolvieron en 11.83 mL de agua para hacer 50% en peso de solución acuosa. 8 mL de solución de HPCD al 50% se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv para una concentración de oritavancina diana de 50 mg/mL. La oritavancina se puso en solución dentro de 5 minutos formando una solución incolora, clara. El pH se midió y la solución se almacenó a temperatura ambiente, se protegió de la luz y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 1).

Tabla 1: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituida utilizando HPCD al 50%
p/v en agua

Solución HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total (mL)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
50	50	8.0	3.94	0	Solución clara, incolora
50	50	8.0	ND	24	Solución clara, incolora

[000102] 50 mg/mL de la solución de oritavancina se diluyeron adicionalmente en solución salina al 0.9% para 5 mg/mL. El pH se midió y la solución se almacenó a temperatura ambiente, se protegió de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 2).

Tabla 2: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 50%
p/v acuoso después se diluyó adicionalmente en solución salina al 0.9%

HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total (mL)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
5	5	60.0	4.14	0	Solución clara, incolora
			4.14	0.08	Solución clara, incolora
			4.14	0.5	Solución clara, incolora
			4.14	1	Solución clara, incolora
			4.15	24	Solución clara, incolora

			4.26	720	Solución clara, incolora
--	--	--	------	-----	-----------------------------

[000103] una solución acuosa de HPCD al 50% fue capaz de reconstituir 400 mg de Oritavancina en 50 mg/mL en 5 minutos para formar una solución incolora, clara; durante 24 horas la solución no mostró ningún signo de precipitación visible. Cuando se diluyó adicionalmente a 5 mg/mL en solución salina al 0.9%, la solución permaneció clara e incolora sin ninguna precipitación durante 24 horas. Cuando la solución se volvió a verificar un mes después, la solución fue clara e incolora mientras que el pH se incrementó ligeramente.

[000104] Reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) en solución acuosa de HPCD al 20% p/v. 3.095 g de HPCD se disolvieron en 15.474 mL de agua para ser 20% p/v de una solución (pH = 6.05). 8 mL de solución de HPCD al 20% p/v se agregaron a un frasco de 400 mg vial de Orbactiv para una concentración de oritavancina diana de 50 mg/mL. La oritavancina se colocó en solución dentro de 5 minutos formando una solución incolora, clara. El pH se midió y la solución se almacenó a temperatura ambiente, se protegió de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 3).

Tabla 3: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituida utilizando HPCD al 20% p/v en agua

HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total (mL)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
20	50	8.0	3.85	0	Solución clara, incolora
			4.17	24	Solución clara, incolora

[000105] 50 mg/mL de la solución de oritavancina se diluyeron adicionalmente en solución salina al 0.9% a 5 mg/mL. El pH se midió y la solución se almacenó a temperatura ambiente, se protegió de la luz, y se observó durante 24 horas para signos de precipitación (Tabla 4).

Tabla 4: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituida utilizando HPCD al 20% p/v acuoso después se diluyó adicionalmente en solución salina al 0.9%

HPCD (% p/v)	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total (mL)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
2	5	60.0	4.17	0	Solución clara, incolora
			4.17	0.08	Solución clara, incolora
			4.17	0.5	Solución clara, incolora
			4.17	1	Solución clara, incolora
			4.17	24	Solución clara, incolora
			4.32	720	Solución clara, incolora

[000106] Una solución acuosa de HPCD al 20% p/v fue capaz de reconstituir 400 mg de Oritavancina en 50 mg/mL en 5 minutos para formar una solución incolora, clara; durante 24 horas la solución no mostró ningún signo de precipitación visible. Cuando se diluyó adicionalmente a 5 mg/mL en solución salina al 0.9%, la solución permaneció clara e incolora sin ninguna precipitación durante 24 horas. Cuando la solución se volvió a verificar un mes después, la solución fue clara e incolora mientras que el pH se incrementó ligeramente.

[000107] La reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) en HPCD al 20% p/v, diluyéndose en solución salina después ajustando el pH. 50 mg/mL de la solución de oritavancina en HPCD al 20% p/v (descrito en la Tabla 3) se diluyó adicionalmente en solución salina al 0.9% a 6 mg/mL en un frasco de vidrio pequeño. El pH se ajustó utilizando NaOH 1N. El NaOH se agregó a la solución de oritavancina en incrementos de 5 µL y se le aplicó movimiento de vórtice. Las observaciones visuales y el pH se registraron (Tabla 5).

Tabla 5: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 20% p/v acuoso después se diluyó adicionalmente en solución salina al 0.9% seguido por el ajuste de pH utilizando NaOH 1N

Base	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total de base agregada (µL)	pH	Observaciones
NaOH 1N	6.00	0	4.10	Solución clara, incolora
	5.99	5	5.33	Solución clara, incolora
	5.97	10	6.05	Solución clara, incolora
	5.96	15	6.32	Solución que se vuelve ligeramente lechosa y opaca
	5.94	20	6.51	Solución lechosa y opaca

[000108] Una solución acuosa de HPCD al 20% p/v fue capaz de reconstituir 400 mg de Oritavancina en 50 mg/mL en 5 minutos para formar una solución incolora, clara. Cuando se diluyó adicionalmente a 6 mg/mL en solución salina al 0.9%, la solución permaneció clara e incolora sin ninguna precipitación visible. El ajuste de pH con NaOH 1N más allá de 6 provocó precipitación visible de oritavancina de la solución.

[000109] Reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) en solución acuosa

de HPCD al 50% p/v, ajustando el pH después diluyendo en solución salina. 6.269 g de HPCD se disolvieron en 12.538 mL de agua para hacer 50% p/v de una solución (pH = 7.23). Siete (7) mL de la solución al 50 % se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv para una concentración de oritavancina diana de 57.14 mg/mL. La oritavancina se colocó en la solución dentro de 5 minutos formando una solución incolora, clara. Una alícuota de 2 mL de 57.14 mg/mL se removió del frasco y se colocó en un frasco de vidrio pequeño. El pH se ajustó a 6.5 utilizando NaOH 1N. El NaOH se agregó a la solución de oritavancina en incrementos de 5  L y se le aplicó movimiento de v rtice. Las observaciones visuales y el pH se registraron (Tabla 6).

Tabla 6: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 50% p/v acuoso después el pH se ajustó con NaOH 1N

Base	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total de base agregada (�L)	pH	Observaciones
NaOH 1N	57.14	0	4.08	Solución clara, incolora
	57.10	5	4.26	Solución clara, incolora
	57.06	10	4.56	Solución clara, incolora
	57.02	15	4.90	Solución clara, incolora
	56.98	20	5.19	Solución clara, incolora
	56.94	25	5.39	Solución clara, incolora
	56.90	30	5.65	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #1
	56.86	35	5.81	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #2
	56.82	40	6.10	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #3
	56.78	45	6.17	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #4
	56.74	50	6.33	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #5

[000110] Cinco alícuotas diferentes con valores de pH diferentes se prepararon conforme la Tabla 7. Las alícuotas como se indica en la Tabla 6 se diluyeron con solución salina al 0.9% a una concentración como se indica en la Tabla 7. Cada frasco se le aplicó movimiento de vórtice y el pH se midió. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente, se protegió de la luz, y se observó para cualquier precipitación visible por hasta una hora (Tabla 7).

Tabla 7: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 50% p/v acuoso, se tituló utilizando NaOH 1N, después se diluyó adicionalmente en solución salina al 0.9%

Solución	Concentración de oritavancina (mg/mL)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
Solución #1	4.98	6.15	0	Solución clara, incolora
	4.98	6.15	0.08	Solución clara, incolora
	4.98	ND	1	Solución clara, incolora
Solución #2	4.98	6.17	0	Solución clara, incolora
	4.98	6.17	0.08	Solución clara, incolora
	4.98	ND	1	Solución clara, incolora
Solución #3	4.97	6.25	0	Solución clara, incolora
	4.97	6.25	0.08	Solución clara, incolora
	4.97	ND	1	Solución clara, incolora

Solución #4	4.97	6.35	0	Solución clara, incolora
	4.97	6.35	0.08	Solución clara, incolora
	4.97	ND	1	Solución clara, incolora
Solución #5	4.97	6.44	0	Solución clara, incolora
	4.97	6.44	0.08	Solución clara, incolora
	4.97	ND	1	Solución clara, incolora

[000111] Una solución acuosa de HPCD al 50% p/v fue capaz de reconstituir 400 mg de Orbactiv a 57 mg/mL en 5 minutos para formar una solución incolora, clara. Esto podría ser el pH ajustado a 6.3 sin ningún signo de precipitación durante una hora. Cuando se diluyó adicionalmente a 5 mg/mL en solución salina al 0.9%, no se observó precipitación durante al menos 1 hora.

[000112] Reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) en HPCD al 50% p/v acuoso, ajustando el pH después diluyendo en solución salina. 6.112 g de HPCD se disolvieron en 12.224 mL de agua para ser 50% p/v de solución (pH = 6.74). Siete (7) mL de solución de HPCD al 50% p/v se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv para una concentración oritavancina diana de 57.14 mg/mL. La oritavancina se colocó en solución en un periodo de 5 minutos formando una solución incolora, clara. Una alícuota de 3 mL de 57.14 mg/mL se removió del frasco y se colocó en un frasco de vidrio pequeño. El pH se ajustó a 7 utilizando NaOH 1N. El NaOH se agregó a la solución de oritavancina en incrementos de 5 µL y se le aplicó movimiento de vórtice. Las observaciones visuales y pH se registraron (Tabla 8).

Tabla 8: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 50%
p/v acuoso después el pH se ajustó utilizando NaOH 1N

Base	Concentración de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total de base agregada (µL)	pH	Volumen Total (mL)	Observaciones
NaOH 1N	57.14	0	4.05	3.000	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución no ajustada
	57.04	5	4.28	2.830	Solución clara, incolora
	56.94	10	4.44	2.835	Solución clara, incolora
	56.84	15	4.68	2.840	Solución clara, incolora
	56.74	20	4.93	2.845	Solución clara, incolora
	56.64	25	5.11	2.850	Solución clara, incolora
	56.54	30	5.23	2.855	Solución clara, incolora
	56.44	35	5.36	2.860	Solución clara, incolora
	56.35	40	5.48	2.865	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #6
	56.24	45	5.77	2.695	Solución clara, incolora
	56.14	50	5.82	2.700	Solución clara, incolora
	56.03	55	5.85	2.705	Solución clara, incolora
	55.93	60	5.94	2.710	Solución clara, incolora
	55.83	65	6.05	2.715	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #7

	55.72	70	6.15	2.545	Solución clara, incolora
	55.61	75	6.20	2.550	Solución clara, incolora
	55.50	80	6.23	2.555	Solución clara, incolora
	55.39	85	6.34	2.560	Solución clara, incolora
	55.28	90	6.32	2.565	Solución clara, incolora
	55.17	95	6.38	2.570	Solución clara, incolora
	55.07	100	6.46	2.575	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #8
	54.95	105	6.57	2.405	Solución clara, incolora
	54.84	110	6.59	2.410	Solución clara, incolora
	54.73	115	6.71	2.415	Solución clara, incolora
	54.61	120	6.70	2.420	Solución clara, incolora
	54.50	125	6.75	2.425	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #9
	54.38	130	6.90	2.255	Solución clara, incolora
	54.26	135	6.90	2.260	Solución clara, incolora
	54.14	140	6.96	2.265	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución #10

[000113] Como se observa en la Tabla 9, cinco soluciones en solución salina se prepararon comenzando con varias alícuotas como se indica en la Tabla 8, después de que el pH se había ajustado a 5.5, 6, 6.5, 6.75, y 7. Cada frasco se le aplicó movimiento de vórtice y el pH se midió. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente, es protegieron de la luz, y se observaron para cualquier precipitación visible durante 24 horas (Tabla 9).

Tabla 9: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 50% p/v acuoso se tituló utilizando NaOH 1N después se diluyó adicionalmente en solución salina al 0.9%

Solución	Concentración de oritavancina (mg/mL)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
No ajustada	5	4.38	4.28	0	Solución clara, incolora
			4.71	12	Solución clara, incolora
			4.77	24	Solución clara, incolora
Solución #6	4.93	4.32	5.92	0	Solución clara, incolora
			6.00	12	Solución clara, incolora
			5.93	24	Particulados visibles, ligeramente opacos
Solución #7	4.89	4.28	6.21	0	Solución clara, incolora
			6.27	12	Solución clara, incolora
			6.23	24	Muy pocos particulados visibles, ligeramente opacos
Solución #8	4.82	4.22	6.60	0	Solución clara, incolora
			6.58	12	Solución clara, incolora
			6.58	24	Ligero de color del color que se vuelve ligeramente opaco

Solución #9	4.77	4.17	6.84	0	Solución clara, incolora
			6.85	12	Solución clara, incolora
			6.82	24	Se vuelve ligeramente opaco
Solución #10	4.74	4.15	7.03	0	Solución clara, incolora
			7.11	12	Solución clara, incolora
			7.08	24	Se vuelve muy ligeramente opaco

[000114] Una solución de HPCD al 50% p/v fue capaz de reconstituir 400 mg de Orbactiv a 57 mg/mL en 5 minutos para formar una solución incolora, clara. Esto podría ser el pH ajustado a 7 sin ningún signo de precipitación durante 24 horas. Cuando se diluyó adicionalmente a 5 mg/mL en solución salina al 0.9%, no se observó precipitación durante al menos 12 horas. alguna decoloración de solución se observó a 24 horas.

[000115] Reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) en HPCD al 20% p/v acuoso, ajustando el pH después diluyendo en solución salina. 3.555 g de HPCD se disolvieron en 17.775 mL de agua para hacer 20% p/v de solución (pH = 6.88). Siete (7) mL de solución de HPCD al 20% p/v se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv para una concentración de oritavancina diana de 57.14 mg/mL. La oritavancina se colocó en solución dentro de 5 minutos formando una solución incolora, clara. 3 mL de una alícuota de 57.14 mg/mL se removió del frasco y se colocó en un frasco de vidrio pequeño. El pH se ajustó a 7 utilizando NaOH 1N. El NaOH se agregó a la solución de oritavancina en incrementos de 5  L y se le aplicó movimiento de v rtice. Las observaciones visuales y el pH se registraron. (Tabla 10).

Tabla 10: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 20%
p/v acuoso después el pH se ajustó en NaOH 1N

Base	Concentraci ón de oritavancina (mg/mL)	Volumen Total de base agregada (µL)	pH	Volum en Total (mL)	Observaciones
NaOH 1N	57.14	0	3.95	3.000	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución no ajustada
	57.04	5	4.11	2.830	Solución clara, incolora
	56.94	10	4.31	2.835	Solución clara, incolora
	56.84	15	4.68	2.840	Solución clara, incolora
	56.74	20	4.89	2.845	Solución clara, incolora
	56.64	25	5.19	2.850	Solución clara, incolora
	56.54	30	5.29	2.855	Solución clara, incolora
	56.44	35	5.45	2.860	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución A
	56.34	40	5.57	2.690	Solución clara, incolora
	56.23	45	5.63	2.695	Solución clara, incolora
	56.13	50	5.69	2.700	Solución clara, incolora
	56.03	55	5.82	2.705	Solución clara, incolora
	55.92	60	5.87	2.710	Solución clara, incolora
	55.82	65	5.95	2.715	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución B
	55.71	70	6.01	2.545	Solución clara, incolora
	56.60	75	6.06	2.550	Solución clara, incolora
	55.49	80	6.10	2.555	Solución clara, incolora
	55.38	85	6.18	2.560	Solución clara, incolora

	55.28	90	6.20	2.565	Solución clara, incolora
	55.17	95	6.24	2.570	Solución clara, incolora
	55.06	100	6.28	2.575	Solución clara, incolora
	54.95	105	6.34	2.580	Solución clara, incolora
	54.85	110	6.38	2.585	Solución clara, incolora
	54.74	115	6.44	2.590	Solución clara, incolora
	54.64	120	6.49	2.595	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución C
	54.52	125	6.52	2.425	Solución clara, incolora
	54.41	130	6.54	2.430	Solución clara, incolora
	54.30	135	6.57	2.435	Solución clara, incolora
	54.19	140	6.62	2.440	Solución clara, incolora
	54.09	145	6.65	2.445	Solución clara, incolora
	53.97	150	6.69	2.450	Solución clara, incolora
	53.86	155	6.72	2.455	Solución clara, incolora
	53.75	160	6.76	2.460	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución D
	53.63	165	6.80	2.290	Solución clara, incolora
	53.51	170	6.82	2.295	Solución clara, incolora
	53.40	175	6.86	2.300	Solución clara, incolora
	53.28	180	6.90	2.305	Solución clara, incolora
	53.17	185	6.93	2.310	Solución clara, incolora
	53.05	190	6.98	2.315	Solución clara, incolora
	52.94	195	7.03	2.320	Solución clara, incolora. Diluida adicionalmente para formar la solución E

[000116] Como se observa en la Tabla 10, cinco soluciones en solución salina se prepararon comenzando con varias alícuotas como se indica en la Tabla 9, después de que el pH se había ajustados a 5.5, 6, 6.5, 6.75, y 7. Cada frasco se le aplicó

movimiento de vórtice y el pH se midió. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente, se protegieron de la luz, y se observaron para cualquier precipitación visible durante 24 horas (Tabla 11).

Tabla 11: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 20% p/v acuoso se titularon utilizando NaOH 1N después se diluyeron adicionalmente en solución salina al 0.9%

Solución	Concentración de oritavancina (mg/mL)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
No ajustada	5	1.75	4.29	0	Solución clara, incolora
			4.60	12	Solución clara, incolora
			4.72	24	Solución clara, incolora
Solución A	4.94	1.73	5.77	0	Solución clara, incolora
			5.78	12	Solución clara, incolora
			5.70	24	Ligero cambio de color que se vuelve ligeramente opaco
Solución B	4.88	1.71	6.06	0	Solución clara, incolora
			6.18	12	Solución clara, incolora
			6.17	24	Ligero cambio de color que se vuelve ligeramente opaco
Solución C	4.78	1.67	6.51	0	Solución clara, incolora

			6.62	12	Solución clara, incolora
			6.61	24	Solución clara, incolora
Solución D	4.70	1.65	6.80	0	Solución clara, incolora
			6.88	12	Solución clara, incolora
			6.85	24	Solución clara, incolora
Solución E	4.63	1.62	7.05	0	Solución clara, incolora
			7.18	12	Solución clara, incolora
			7.15	24	Solución clara, incolora

[000117] Una solución de HPCD al 20% p/v acuosa fue capaz de reconstituir 400 mg de Orbactiv a 57 mg/mL en 5 minutos para formar una solución incolora, clara. Esto podría ser el pH ajustado a 7 sin ningún signo de precipitación durante 24 horas. Cuando se diluyó adicionalmente a 5 mg/mL en solución salina al 0.9%, no se observó precipitación durante al menos 12 horas. alguna decoloración en la solución se observó a 24 horas en pH 5.7-6.18. El pH 6.5 y arriba, la solución se mantuvo clara e incolora durante 24 horas.

[000118] Reconstitución de 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) en HPCD al 20% p/v acuoso después se diluyó en solución de Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS). 2.641 g de HPCD se disolvieron en 13.205 mL de agua para hacer 20% p/v de solución (pH = 6.70). Ocho (8) mL de 20% p/v de solución se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv para una concentración de oritavancina diana de 50 mg/mL. La oritavancina se colocó en solución dentro de 5 minutos formando una solución incolora, clara. 1.5 mL de una alícuota de 50 mg/mL se removieron del

frasco y se colocaron en un frasco de vidrio pequeño y el pH se midió. Se diluyeron 2 mL de 50 mg/mL de solución de oritavancina en 8 mL de HBSS. Las observaciones visuales y el pH se registraron. (Tabla 12).

Tabla 12: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 20% p/v acuoso después se dividieron adicionalmente a 10 mg/mL en HBSS

Concentración de oritavancina (mg/mL)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
10	4	5.83	0	Solución clara, incolora
		5.86	0.5	Solución clara, incolora
		5.87	1	Solución clara, incolora
		5.92	2	Precipitado floculante blanco

[000119] HBSS se utilizó como un sustituto de plasma en este experimento. La oritavancina en ya sea 5 o 10 mg/mL se precipitó de la solución a 2 horas en HBSS. Este experimento se repitió con el mismo material 24 horas después y se observó durante intervalos de tiempo más cortos. Se diluyeron 0.5 mL de 50 mg/mL de oritavancina en HPCD al 20% p/v acuoso en 4.5 mL de HBSS en un frasco de vidrio pequeño para ser 10 mg/mL de solución. Se diluyeron 0.25 mL de 50 mg/mL de oritavancina en HPCD al 20% p/v acuoso en 4.75 mL de HBSS en un frasco de vidrio pequeño para hacer 5 mg/mL de solución. Las soluciones se observaron y el pH se probó cada 0.25 hrs. (Tabla 14, Tabla 15).

Tabla 14: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 20% p/v acuoso después se diluyeron adicionalmente a 10 mg/mL en HBSS

Concentración de oritavancina (mg/mL)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
10	2	6.19	0	Solución clara, incolora
		6.21	0.25	Solución clara, incolora
		6.30	0.5	Particulados muy ligeros, Solución incolora
		6.33	0.75	Particulados ligeros, Solución incolora
		6.38	1	Particulados ligeros, Solución ligeramente opaca

Tabla 15: 400 mg de Orbactiv (Oritavancina) Reconstituido utilizando HPCD al 20% p/v acuoso después se diluyeron adicionalmente a 5 mg/mL en HBSS

Concentración de oritavancina (mg/mL)	HPCD (% p/v)	pH	Tiempo de Observación (hr)	Observaciones
5	2	6.39	0	Solución clara, incolora
		6.47	0.25	Solución clara, incolora
		6.50	0.5	Solución clara, incolora
		6.59	0.75	Solución clara, incolora
		6.61	1	Solución clara, incolora
		6.63	1.25	Particulados muy ligeros y minúsculos que comienzan a formar , Solución incolora
		6.71	1.5	Particulados ligeros, Solución incolora

		6.76	1.75	Particulados ligeros, Solución incolora
--	--	------	------	--

[000120] Utilizando HBSS como un sustituto de plasma, 10 mg/mL de oritavancina comenzaron a precipitar de la solución después de 0.5 hrs. Cinco (5) mg/mL de oritavancina comenzaron a precipitar de la solución a ~1.5 hrs. La diferencia de pH se observó con la solución entre el tiempo de reconstitución y la solución utilizada 24 horas después. Un estudio adicional se llevó a cabo utilizando el material reciente reconstituido en 20% de HPCD y se diluyó a 10 y 5 mg/mL en HBSS. El pH se midió y la solución se observó cada 0.25 hrs.

[000121] Estos diversos experimentos muestran que la oritavancina se puede reconstituir utilizando soluciones acuosas de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina tanto en 20% p/v como 50% p/v. Esta solución se puede diluir en solución salina 5 mg/mL, y no se diluye de la solución durante al menos un mes. El ajuste de pH de la solución a pH 7 en solución salina utilizando NaOH mostró que la solución puede mantener la claridad durante al menos 12 horas. Cuando la oritavancina en HPCD al 20% p/v acuoso se diluyó en HBSS a 5 mg/mL permaneció en solución durante al menos 1 hora.

Ejemplo 2: Estudio doble ciego de la farmacocinética de las nuevas formulaciones

[000122] Se llevó a cabo un estudio de cohorte central individual, doble ciego, aleatorizado de una nueva formulación de una dosis de 1200mg IV individual de oritavancina en voluntarios sanos, ajustando el tiempo de infusión, soluciones de concentración y reconstitución/administración de una infusión de 1200 mg intravenosa (IV) individual de oritavancina en sujetos adultos sanos. Al cohorte 1 se administró la formulación aprobada, actual de oritavancina que utiliza Agua Estéril para Inyección (SWFI) como el agente reconstituyente y D5W para la dilución

adicional para un volumen de 1000 mL. Esta infusión se administró conforme a la etiqueta probada durante tres horas. En el cohorte 2 se administró una nueva formulación por la cual la hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) se incluyó en el diluyente de reconstitución y D5W se utilizó para la dilución adicional para un volumen total de 250 mL. Esta formulación se administró durante dos horas. Los cohortes 3, 4, y 5 se les administró la misma nueva formulación como el cohorte 2 (HPBCD y 250 mL de D5W); sin embargo, la infusión se administró durante 90, 60, 30 minutos respectivamente. Dos sujetos en cada uno de los Cohortes 2, 3, 4, y 5 recibieron una infusión de placebo de D5W para utilizarla como una comparación cuando se revisaron los datos de eventos adversos. Los sujetos voluntarios sanos que proporcionan el consentimiento informado y que cumplen con todos los criterios de elegibilidad del estudio se eligieron al azar en el estudio y recibieron una dosis de 1200 mg de IV de oritavancina o placebo (cohortes 2-5 solamente).

[000123] Cuarenta y seis sujetos sanos se enrolaron en el estudio (aproximadamente 50% hombres y 50% mujeres) entre las edades de 18 y 65 años.

[000124] Para cada cohorte, se suministró la oritavancina como un polvo liofilizado en frascos. Cada frasco contuvo 400 mg de of oritavancina. Tres frascos de 400 mg se requirieron para cada sujeto que recibe la oritavancina.

[000125] Cohorte 1: En el momento de uso, cada frasco se reconstituyó al agregar 40 mL de Agua Estéril o para Inyección, ("SWFI," Farmacopea de los Estados Unidos) a cada frasco de 400 mg de oritavancina. Los frascos reconstituidos de esta manera dieron 10 mg/mL de solución. Después de la reconstitución, las composiciones se combinaron y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5% en agua (D5W) para proporcionar un volumen total de aproximadamente 1000 mL. En cada dosificación, 1200 mg de oritavancina en 1000 mL total de diluyente se administraron en una infusión IV de velocidad constante durante 3 horas a través de

una línea IV periférica dedicada individual (n=6).

[000126] Cohorte 2: En el momento del uso, cada frasco se reconstituyó al agregar 4 mL de SWFI y 4 mL de 20% (p/v) de solución de HPBCD, a cada frasco de 400 mg de oritavancina. Los viales se reconstituyeron de esta manera proporcionando 50 mg/mL de una solución de oritavancina. Después de la reconstitución, las composiciones se combinaron y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5% en agua (D5W) para proporcionar un volumen total de aproximadamente 250 mL. En cada dosificación, 1200 mg de oritavancina en 250 mL de diluyente se administraron como una infusión IV de velocidad constante durante 2 horas a través de una línea IV periférica dedicada individual (n=8) o 2 horas por infusión IV de placebo de 250 mL de D5W (n=2).

[000127] Cohorte 3: En el momento del uso, cada frasco se reconstituyó al agregar 4 mL de SWFI y 4 mL de solución de HPBCD al 20% (p/v), a cada frasco de 400 mg de oritavancina. Los frascos reconstituidos de esta manera proporcionaron 50 mg/mL de una solución de oritavancina. Después de la reconstitución, las composiciones se recombinaron y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5% en agua (D5W) para proporcionar un volumen total de aproximadamente 250 mL. En cada dosificación, 1200 mg de oritavancina en 250 mL de diluyente se administraron como una infusión IV de velocidad constante durante 90 minutos a través de una línea IV periférica dedicada individual (n=8) o una infusión de placebo de 90 minutos de 250 mL de D5W (n=2).

[000128] Cohorte 4: En el momento del uso, cada frasco se reconstituyó al agregar 4 mL de SWFI y 4 mL de solución de HPBCD al 20% (p/v), a cada frasco de 400 mg de oritavancina. Los frascos reconstituidos de esta manera proporcionaron 50 mg/mL de una solución de oritavancina. Después de la reconstitución, las composiciones se recombinaron y se diluyeron adicionalmente en dextrosa al 5% en

agua (D5W) para proporcionar un volumen total de aproximadamente 250 mL. En cada dosificación, 1200 mg of oritavancina en 250 mL de diluyente se administraron como una infusión IV de velocidad constante durante 60 minutos a través de una línea IV periférica dedicada individual (n=8) o una infusión de placebo de 60 minutos de 250 mL de D5W (n=2).

[000129] Cohorte 5: En el momento del uso, cada frasco se reconstituyó al agregar 4 mL de SWFI y 4 mL de solución de HPBCD al 20% (p/v), a cada frasco de 400 mg de oritavancina. Los frascos reconstituidos de esta manera proporcionaron 50 mg/mL de una solución de oritavancina. Después de la reconstitución, la oritavancina se diluyó adicionalmente en dextrosa al 5% en agua (D5W) para proporcionar un volumen total de aproximadamente 250 mL. En cada dosificación, 1200 mg of oritavancina en 250 mL de diluyente se administraron como una infusión IV de velocidad constante durante 30 minutos a través de una línea IV periférica dedicada individual. (n=8) o una infusión de placebo de 30 minutos de 250 mL de D5W (n=2).

Cohorte 6: En el momento del uso, cada frasco se reconstituyó al agregar 4 mL de SWFI y 4 mL de solución de HPBCD al 20% (p/v), a cada frasco de 400 mg de oritavancina. Los frascos reconstituidos de esta manera proporcionaron 50 mg/mL de una solución de oritavancina. Después de la reconstitución, la oritavancina se diluyó adicionalmente en inyección de cloruro de sodio al 0.9%, o solución salina normal (NS) para proporcionar un volumen total de aproximadamente 250 mL. En cada dosificación, 1200 mg de oritavancina en 250 mL de diluyente se administraron como una infusión IV de velocidad constante durante 60 minutos a través de una línea IV periférica dedicada individual (n=8), o una infusión de placebo de 60 minutos de 250 mL de NS (n=2).

[000130] Antes del inicio de la dosificación (T=0) y al final de la infusión (ya sea T=3 horas, T=2 horas, T=90 minutos, T=60 minutos o T=30 minutos) a los sujetos se les

había recolectado la sangre para análisis de concentración de plasma de oritavancina. Los sujetos tuvieron muestras adicionales recolectadas nuevamente 3 horas, 9 horas, 21 horas, 45 horas, 69 horas después y 165 horas después de la terminación de la infusión. Los sujetos se sometieron a una extracción de sangre final en el Día 8 (168 Horas). Los resultados de la medición PK se proporcionan en la Tabla 16 (Figura 1). A partir del tiempo de dosificación hasta 7 días después de la administración de la dosis, se evaluó la seguridad por la evaluación de los eventos adversos (AEs)/eventos adversos serios (SAEs), resultados de laboratorio de seguridad clínica, mediciones de signos vitales y descubrimientos del examen físico. Los sujetos regresaron el Día 15 (336 Horas) pos-administración de la dosis para recolectar el plasma para niveles de inmunoglobulina y anticuerpos de oritavancina, Prueba Coombs directa e indirecta y evaluar la seguridad por la evaluación de los eventos adversos, eventos adversos serios y registrar los medicamentos concomitantes.

Tabla 16: Datos Cmax y AUC promedio para las poblaciones de Cohorte del Ejemplo 2; los datos “ORBACTIV^{MR}” se adquirieron después de la administración de oritavancina (como ORBACTIV^{MR}) a los sujetos de acuerdo con el prospecto de envase Orbactiv^{MR}, como se indica en el Ejemplo Comparativo 4.

Parámetro	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	Cohorte 5	Cohorte 6	Orbactiv
Tiempo de infusión	3h	2h	1.5h	1h	0.5h	1h	3h
Diluyente	D5W	D5W	D5W	D5W	D5W	NS	D5W
Cmax (mg/L)	183	153	177	202	199	206	138
AUC 0-inf (mg*h/L)	3681	2713	2851	2867	3183	2962	2800

Ejemplo 3: Estudio de farmacocinética de las nuevas formulaciones

[000131] 400 mg/frascos de Orbactiv se obtuvieron de The Medicines Company.

[000132] Orbactiv en D5W: 20 mL de D5W se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv (dando por resultado 20 mg/ml de oritavancina). Esta solución se utilizó como se encuentra para la prueba de dosis alta (100 mg/kg) y se diluyó adicionalmente a 10 mg/mL utilizando D5W para la prueba de dosis baja (50 mg/kg).

[000133] Orbactiv en HP β CD: 2.641 g de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina se disolvieron en 13.2 mL de agua para producir una solución acuosa al 20% p/v (pH = 6.70). Ocho mL de solución de HP β CD al 20% p/v se agregaron a un frasco de 400 mg de Orbactiv para una concentración de oritavancina diana de 50 mg/mL de oritavancina. Esta solución se diluyó en solución salina al 0.9% a 20 mg/mL para la dosis alta (100 mg/kg) y a 10 mg/mL para la dosis baja (50 mg/kg).

[000134] El estudio se condujo en la raza de ratas Sprague-Dawley, utilizando sujetos machos y hembras de Charles River (Hollister, CA), con un intervalo de peso corporal de 200-230 g. La canulación de la formulación de oritavancina fue a través de la vena femoral o yugular. Para toxicología, diez sujetos se les administró por dosis y formulación, 5 machos y 5 hembras, mientras que seis sujetos por formulación, 6 machos, para farmacocinética.

[000135] En la recepción, los animales se alojaron individualmente en una habitación con un entorno controlado y se aclimataron a condiciones de laboratorio durante al menos 24 horas antes del inicio de la dosificación. Los animales se les proporcionó alimento y agua ad libitum. El estado de salud del animal se determinó durante el período de aclimatación. Cada animal tuvo su cola marcada con tinta indeleble y cada jaula se identificó por animal, grupo y número de estudio.

[000136] Las dosis se calcularon con base en el peso corporal del día de la infusión.

[000137] Estudio farmacocinético – Después de la aclimatación, 6 ratas macho se marcaron, se colocaron en jaulas individuales y se les administró una dosis de 50 o 100 mg/kg individual de oritavancina en D5W o HPβCD por infusión intravenosa durante 1 hora a través de una cánula de la vena femoral permanente. Las muestras de sangre (~0.3 mL) se recolectaron en cada rata en puntos de tiempo designados hasta 78 horas después del inicio de la infusión (Tabla 17) a través de una cánula de la vena yugular permanente. Las muestras de sangre entera se colocaron en tubos de microcentrífuga que contienen EDTA y se procesó inmediatamente por el equipo bioanalítico. La sangre entera se seleccionó para análisis en estos estudios debido a los experimentos sometidos a prueba para determinar la mejor recuperación de las concentraciones esperadas de las muestras enriquecidas. En el suelo y plasma, hubo recuperación deficiente de las concentraciones de fármaco esperadas cuando se enriquecieron en concentraciones mayores que ~ 100 mg/L. En sangre entera, la recuperación fue 100% hasta concentraciones de 500 mg/L (concentración más alta probada).

Tabla 17. Diseño del Estudio Farmacocinético para el Ejemplo 3

Formulación	Niveles de Dosis	Tiempo de Muestras de Sangre Entera	Tiempos de Muestra de Tejido (hr)	Volumen de Dosis	Número de Animales por Formulación
	(mg/kg)	(hr)		(mL/kg)*	
Orbactiv en D5W	50	0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20,	30, 52, 78	5	6 Machos
Orbactiv en HPβCD		30,48, 52, 70, 78			
Orbactiv en D5W	100	0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20,	30, 52, 78	5	6 Machos

Orbactiv en HPβCD		30,48, 52, 70, 78			
----------------------	--	----------------------	--	--	--

[000138] Dos ratas de cada formulación se sacrificaron a 30, 52, y 78 horas después del inicio de la infusión para las recolecciones de tejido (timo, pulmón, corazón, hígado, riñón, bazo, y médula ósea). Los tejidos recolectados se mantuvieron congelados para bioanálisis futuro.

[000139] Estudio de toxicidad – Después de la aclimatación, ratas tanto macho como hembras se les administró una dosis de 50 o 100 mg/kg individual de oritavancina en D5W o HPβCD por infusión intravenosa durante 1 hora a través de una cánula de la vena femoral permanente. Ocho días después de la infusión, los animales se sacrificaron utilizando dióxido de carbono.

[000140] La hematología clínica, química y evaluaciones de coagulación se llevaron a cabo en todos los animales en los días 0 (pre-infusión) y 8 (pos-infusión). Las muestras de sangre ya sea se recolectaron a través de la cánula de la vena femoral o punción cardíaca después de la eutanasia. Las muestras de sangre para coagulación (tubo de citrato de heparina) y química de suero (sin tubos de aditivos) se centrifugaron dentro de 5 minutos de la recolección a 3000 g durante 10 minutos y se enviaron a congelar a laboratorio IDEXX (West Sacramento, CA) para análisis. La sangre recolectada en los tubos de EDTA se enviaron sin centrifugación para evaluación hematológica.

[000141] Los tejidos incluyendo glándulas suprarrenales, timo, corazón, pulmón, bazo, hígado, riñones, y médula ósea (Tibia) se recolectaron en frascos de formalina al 10% amortiguadas neutras para observaciones de histología. Todos los tejidos recolectados se enviaron a laboratorio IDEXX (West Sacramento, CA) para incrustación en cera de parafina, seccionamiento y tinción con hematoxilina y eosina-

floxina. El examen histológico ciego se llevó a cabo por un patólogo certificado por la junta. Todos los grupos de tratamiento y control se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Diseño del Estudio de Toxicología

Grupo	Dosis de Oritavancina (mg/kg)	Concentración de Oritavancina (mg/mL)	Volumen de Dosis (mL/kg)*	Número de Animales	
				Machos	Hembras
HPβCD	0	0	5	5	5
Orbactiv en HPβCD	50	10			
Orbactiv en HPβCD	100	20			
dextrosa al 5% en agua (D5W)	0	0		5	5
Orbactiv en D5W	50	10			
Orbactiv en D5W	100	20			

[000142] Análisis de Sangre Entera – Los estándares de referencia se prepararon en D5W en una concentración de 10.0 mg/mL al reconstituir un frasco de 400 mg de Orbactiv en D5W. Los estándares de referencia se almacenaron en un congelador a -80°C y se descongelaron justo antes del uso. Los estándares de calibración se prepararon en duplicado en ácido fórmico al 0.5% en metanol-agua 50-50 de diluciones de 10.0 mg/mL de la solución madre estándar de referencia en concentraciones actuales de: 1.00, 2.50, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 µg/mL para oritavancina. Los QC se prepararon en triplicado en sangre entera de rata Sprague-Dawley (Bioreclamations) en el mismo día de las diluciones de 10.0 mg/mL de la solución madre estándar de referencia de oritavancina en concentraciones actuales de 400, 100, 20.0 y 1.00 µg/mL.

[000143] Las muestras se prepararon utilizando un procedimiento de extracción de fase sólida al combinar 20.0 µL de cada QC o muestra en un tubo Eppendorf de 1.5 mL con 20.0 µL de 0.5% de ácido fórmico en metanol-agua 50-50, 20.0 µL de 50.0 µg/mL TT99000808 como la norma interna en 0.5% de ácido fórmico en agua-metanol 50-50 y 500 µL de ácido fórmico al 1.0% en agua. Para los estándares de calibración, 20.0 µL de estándar se combinó en un tubo Eppendorf de 1.5 mL con 20.0 µL de sangre entera de rata Sprague-Dawley en blanco (Bioreclamations), 20.0 µL de 50.0 µg/mL de TT99000808 como la norma interna en 0.5% de ácido fórmico en agua-metanol 50-50 y 500 µL de ácido fórmico al 1.0% en agua. Un estándar de control fabricado de sangre entera en blanco y un blanco de matriz fabricado de sangre entera en blanco si ninguna norma interna se excluyeron con cada corrida también. Todas las muestras, estándares, QCs y blancos se les aplicó movimiento de vórtice después se centrifugaron durante 5 minutos a 5000 rpm. Mientras tanto las columnas Isolute C2 SPE (Biotage, 100 mg de masa sorbente, volumen de depósito de 1mL) se acondicionaron al aplicar los primeros 500 microlitros de metanol seguido por 500 µL de ácido fórmico al 1.0% en agua y permitiendo que cada lavado se eluyera completamente.

[000144] Cincuenta microlitros (50 µL) del sobrenadante de cada mezcla de muestra centrifugada se transfirió a una columna SPE acondicionada después se lavó con 500 µL de agua DI seguido por 500 µL de acetonitrilo y 500 µL de 1:9 metanol:agua v/v. El eluyente de estos lavados se descartó. Finalmente, el analito y la norma interna se eluyeron utilizando 200 µL de ácido fórmico al 1.0% en 60:30 metanol:agua v/v seguido por 200 µL de agua DI. Los extractos de la muestra eluída se recolectaron, se les aplicó movimiento de vórtice después se centrifugaron durante 5 minutos a 1000 G. El sobrenadante se transfirió a una placa de 96 concavidades y se almacenó a 5 grados C de inyección pendiente en LC-MS. Una curva de calibración en tres QCs en cada nivel de concentración se prepararon con cada corrida.

[000145] Condiciones HPLC-MS para Análisis de Sangre Entera: Sesenta microlitros (60 μ L) de extracto de muestra para cada muestra se inyectaron en un sistema HPLC/MS/MS que consiste de un sistema Agilent 1100 LC, auto-muestreador LEAP PAL con un bucle de inyección de 20.0 μ L y espectrómetro de masas AB Sciex 3200 QTrap equipado con una columna analítica Chromolith FastGradient RP-18e, 2x50 mm y columna de protección Phenomenex Fusion RP. La fase móvil A consistió de 0.5% de ácido fórmico en agua y la fase B móvil consistió de 0.5% de ácido fórmico en acetonitrilo en una velocidad de flujo de 500 μ L por minuto con una relación de partida de 85% de A y 15% de B y un gradiente a 45% de B a 1.5 minutos, seguido por un gradiente a 80% de B a 1.6 minutos. La cuantificación del analito oritavancina se llevó a cabo utilizando relaciones de área pico. Una regresión lineal ponderada de $1/x^2$ se utilizó para determinar las concentraciones de oritavancina. Los datos se adquirieron y se integraron utilizando Analyst 1.6. Las transiciones de masa para el analito e IS fueron $598.615 > 100.1$ y $596.258 > 195.1$, respectivamente.

[000146] Análisis de los Datos – Las concentraciones de sangre entera de oritavancina se ajustaron utilizando un modelo compartimental. Estos parámetros se generaron utilizando Phoenix^{MR}WinNonlin^{MR}Version 6.3 (Certara USA, Inc. Princeton).

[000147] Farmacocinética: Los parámetros farmacocinéticos de sangre entera de Orbactiv en D5W o HP β CD – Como se muestra en la Figura 2 y Tabla 19, las concentraciones de sangre fueron similares para ambas formulaciones en cada nivel de dosis. Las concentraciones de sangre entera máxima se lograron al final de la infusión de 1 hora para todas las ratas variando entre 137-160 y 245-280 mg/L para 50 y 100 mg/kg, respectivamente. La infusión con 50 mg/kg de Orbactiv en D5W o HP β CD tuvieron AUC de 1007.17 y 895.41 mg*hr/L en la sangre entera, respectivamente. La infusión con 100 mg/kg de Orbactiv en D5W o HP β CD tuvieron

AUC de 1992.15 y 1964.47 mg*hr/L en la sangre entera, respectivamente. Debido a los problemas con la recuperación del fármaco, como se describe en lo anterior, la sangre entera se recolectó como es opuesto al plasma. A fin de comparar directamente las exposiciones logradas en este estudio con las exposiciones en plasma humano, los inventores utilizaron la relación de AUC de sangre entera vs plasma del estudio PK etiquetado ADME-rpt-7-053r95. En este estudio, la AUC de sangre entera fue 62.8% de la AUC de plasma o establecido de otra manera, la AUC de plasma fue 1.59X de la AUC de sangre entera. Utilizando esta conversión, las AUC de plasma de las ratas infundidas con 50 mg/kg fueron 1603.77 y 1425.81 mg*hr/L en D5W y HPβCD, respectivamente. Las AUC de plasma medio de las ratas infundidas con 100 mg/kg fueron 3172.21 y 3128.14 mg*hr/L en D5W y HPβCD, respectivamente, en general, no hubo diferencias en el perfil farmacocinético de Orbactiv en D5W o HPβCD.

[000148] Farmacocinética: Curva Estándar y Concentraciones – La curva estándar de sangre entera para oritavancina fue lineal entre 1 y 500 µg/mL. La AUC de sangre entera fue 62.8% de la AUC de plasma. La AUC de plasma se determinó de esta manera al multiplicar la AUC de sangre entera por 1.59. Los datos se proporcionan en la Tabla 19 (Figura 2).

Tabla 19. Parámetros Farmacocinéticos de Sangre Entera de Oritavancina Formulados en D5W o en HPβCD después de 1 Infusión Intravenosa de 1 hora de 50 o 100 mg/kg en Ratas Sprague-Dawley Machos.

Compuestos	Muestras	Dosis (mg/kg)	Cl (L/hr/kg)	AUC _(0-∞) (hr*mg/kg)	Cmax (mg/L)
Orbactiv en D5W	Sangre Entera	50	0.05±0.00	1007.17±39.32	159.89±7.78
	Plasma*	50		1603.77	
Orbactiv en HPβCD	Sangre Entera	50	0.06±0.00	895.41±35.85	137.81±6.91
	Plasma*	50		1425.81	
Orbactiv en D5W	Sangre Entera	100	0.05±0.00	1992.15±116.44	280.25±15.42
	Plasma*	100		3172.21	
Orbactiv en HPβCD	Sangre Entera	100	0.05±0.01	1964.47±261.03	244.52±15.83
	Plasma*	100		3128.14	

[000149] Toxicidad: Observaciones Clínicas: No hubo signos ni síntomas físicos de toxicidad tampoco mortalidades durante el curso del estudio con 50 o 100 mg/kg de oritavancina formulada en D5W o en HPβCD.

[000150] Química de Suero: Las enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y creatinina cinasa (CK) fueron los únicos valores de la química de suero significativamente elevados tanto para los animales tratados como de control con ambas formulaciones (P <0.05). Estos valores incrementados se observaron cuando se compararon los datos pre-tratados y pos-tratados. Estos descubrimientos indican que los valores elevados no se relacionaron con el tratamiento puesto que se presentaron en los grupos de control también. Los niveles de glucosa fueron significativamente más altos en todos los grupos (pre-tratamiento) comparados con 8 días pos-tratamiento. Estos valores se elevaron falsamente debido a la preparación de la cánula con dextrosa al 50% y heparina después de la canulación. No hubo efectos de la dosis ni formulación en los otros valores de la química de suero medida en ya se las ratas macho o hembras.

[000151] Hematología: No hubo evidencia de efectos de la dosis o formulación en los parámetros hematológicos. Los valores eosinófilos fueron significativamente más altos cuando se trataron y los grupos de control se compararon en el día 8. El análisis estadístico de esta diferencia carecieron de una respuesta de dosis o formulaciones se interpretaron por ser probablemente debido a la variación biológica y no se relacionaron con la formulación.

[000152] Coagulación: No hubo cambios relacionados con la dosis o formulación en el Tiempo de la Protrombina (PT) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT). Las diferencias en el PT se consideraron que son incidentales puesto que se observaron en los grupos de control de ambas formulaciones de oritavancina. Los valores APTT fueron más altos que los normales en algunos animales tratados y de control posiblemente debido al uso de heparina durante la recolección de sangre y como parte del mantenimiento de la cánula.

[000153] Histopatología: No hubo cambios microscópicos relacionados con el tratamiento en cualquiera de los animales con cualquier formulación de oritavancina en cualquier dosis. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en ninguno de los animales. Algunos de los descubrimientos microscópicos más comunes, que se presentaron a través de todos los grupos tanto en machos como hembras, incluyeron: congestión en el corazón; congestión, y ocasionalmente edema, en el pulmón; y congestión en el hígado de los machos. Estos cambios fueron terminales y consistentes con la eutanasia (aunque el patrón de congestión en el pulmón y el hígado son de alguna manera inusuales). Las observaciones microscópicas restantes fueron ya sea descubrimientos comunes en la rata (es decir hematopoyesis extramedular en el bazo) o cambios esporádicos no comunes en esta especie.

[000154] La farmacocinética de la oritavancina formulada en D5W o HP β CD se

comparó después de una infusión intravenosa de una hora de 50 o 100 mg/kg en ratas Sprague-Dawley machos. Los datos indican que la formulación no tuvo un impacto en la farmacocinética de la oritavancina. Las ratas infundidas con 50 mg/kg de Orbactiv en D5W o HPβCD tuvieron concentraciones máximas (C_{max}) de 160 y 138 mg/L, respectivamente. Las ratas infundidas con 100 mg/kg de Orbactiv en D5W o HPβCD tuvieron C_{max} de 244 y 280 mg/L, respectivamente. Las AUC de sangre entera en 100 mg/kg fueron 1992.15 y 1964.47 mg*hr/L y las AUC de plasma estimadas 100 mg/kg fueron 3172.21 y 3128.14 mg*hr/L para el orbactiv en D5W y HPβCD, respectivamente. Las concentraciones de oritavancina en ambas formulaciones se incrementaron proporcionalmente con la dosis.

[000155] En el estudio de toxicidad, no hubo observaciones clínicas, hematología ni cambios de la química clínica debido a la oritavancina formulada en D5W o en HPβCD durante 8 días después de la infusión intravenosa de 1 hora individual de 50 o 100 mg/kg. No hubo cambios macroscópicos o microscópicos relacionados con el tratamiento en los tejidos recolectados en cualquier dosis con cualquier formulación. Con base en la falta de cualquiera de los descubrimientos significativos con cualquier formulación de oritavancina, se encontró que NOAEL para la oritavancina administrada en D5W o en una solución de HPβCD es ≥ 100 mg/kg después de una infusión de 1 hora individual.

[000156] En el estudio de toxicología de ratas, la dosis de HPβCD fue 400 mg/kg tanto en el grupo de control como en el grupo de oritavancina de dosis alta y se asoció sin descubrimientos adversos en cualquier grupo. La dosis de 400 mg/kg de HPβCD en las ratas (utilizando conversiones de superficie corporal descritas por FDA Guidance for Industry – Safe starting dose in man, 2005) es equivalente a la dosis de ~ 4000 mg de HPβCD en hombres. Aunque el estudio en ratas utilizó una relación de 4:1 de HPβCD a oritavancina, sólo se requirió una relación de 2:1 para la formulación que se utiliza en humanos; de esta manera la dosis humana e HPβCD

fue sólo 2400 mg en el estudio de la dosis individual con oritavancina. Esta dosis de HP β CD es menor que la empleada realmente en otros productos anti-infecciosos aprobados por la FDA que (en contraste con oritavancina) se administran como dosis múltiples durante varios días; ver la siguiente tabla para comparaciones de las cantidades de HP β CD utilizadas con otros fármacos.

[000157] La AUC en plasma de oritavancina formulada en HP β CD en ratas después de una dosis de 100 mg/kg fue 3128.14 mg*h/L. Este nivel de exposición es, aproximadamente, equivalente a una dosis de 1200 mg en los hombres (~ 2800 mg*h/L).

Ejemplo Comparativo 4: Parámetros farmacocinéticos para una formulación de oritavancina que no incluye una ciclodextrina

[000158] La oritavancina (como ORBACTIV^{MR}) se evaluó en ensayos clínicos ABSSSI controlados, doble ciego, que incluyeron 976 pacientes adultos tratados con una dosis intravenosa de 1200 mg individual de oritavancina en 1000 mL de D5W. La formulación se preparó al agregar 40 mL de agua estéril para inyección (WFI) a cada uno de los tres frascos de 400 mg de ORBACTIV^{MR} para proporcionar una solución de 10 mg/mL por frasco. Cada frasco se agitó suavemente para evitar la espumación y asegurar que todos los polvos de ORBACTIV se reconstituirán completamente en la solución. Cada frasco se inspeccionó visualmente para materia particulada después de la reconstitución y se debería presentar como una solución clara, incolora o amarilla pálida. Las tres soluciones se combinaron y se diluyeron a 1000 mL de volumen total con dextrosa al 5% en agua estéril (D5W), para proporcionar una solución de 1.2 mg/mL de oritavancina. La formulación se administró a cada sujeto intravenosamente durante 3 horas, y la PK se midió (Tabla 20). La edad media de los pacientes tratados con oritavancina fue 45.6 años, variando entre 18 y 89 años de edad con 8.8% ≥ 65 años de edad. Los pacientes

tratados con oritavancina fueron predominantemente masculinos (65.4%), 64.4% fueron Caucásicos, 5.8% fueron Africano-Americano, y 28.1% fueron asiáticos. La seguridad se evaluó hasta 60 días después de la dosificación.

Tabla 20: Parámetros Farmacocinéticos Medios para los Sujetos ABSSSI que reciben una dosis de 1200 mg Individual (n = 297). Vss: Volumen de estado permanente de distribución; Cmax: concentraciones en plasma máxima; AUC0-24: Área bajo la curva de concentración-tiempo de plasma de tiempo cero a 24 horas, AUC0-∞: Área bajo la curva de concentración-tiempo de plasma de tiempo cero a infinito; T1/2,α: Vida media para la fase alfa, T1/2,β: vida media para la fase beta; T1/2,γ: vida media para la fase gamma; % de CV: Porcentaje de Coeficiente de variación.

Parámetro	Media	(% de CV
V _{ss} (L)	97.8	(56.4%)
C _{max} (µg/mL)	138	(23.0%)
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	1110	(33.9%)
AUC ₀₋₇₂ (µg•h/mL)	1530	(36.9)
AUC _{0-∞} (µg•h/mL)	2800	(28.6%)
T _{1/2,α} (h)	2.29	(49.8%)
T _{1/2,β} (h)	13.4	(10.5%)
T _{1/2,γ} (h)	245	(14.9%)

[000159] Aunque la invención se ha descrito con referencia a las modalidades y ejemplos, se debe entender que numerosas y diversas modificaciones se pueden hacer sin apartarse del espíritu de la invención. Por consiguiente, la invención se limita solo por las reivindicaciones adjuntas.