

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 941**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7052** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2007 E 07872765 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2068890**

54 Título: **Uso de oritavancina para la prevención y el tratamiento del ántrax**

30 Prioridad:

**25.09.2006 US 847397 P**

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

**06.03.2014**

73 Titular/es:

**THE MEDICINES COMPANY (100.0%)  
8 Sylvan Way  
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**MOECK, GREGORY y  
PARR, THOMAS REEVES, JR.**

74 Agente/Representante:

**SERRAT VIÑAS, Sara**

**ES 2 445 941 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de oritavancina para la prevención y el tratamiento del ántrax

5 **Antecedentes de la invención**

El agente causante del ántrax es *Bacillus anthracis*, una bacteria con forma de bacilo formadora de esporas Gram positiva. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades reconoce esta bacteria como un agente de categoría A con potencial de bioterrorismo reconocido ([bt.cdc.gov/agent/anthrax/needtoknow.asp](http://bt.cdc.gov/agent/anthrax/needtoknow.asp); 21 de septiembre de 2006).

El ántrax es una enfermedad grave y puede contraerse por exposición cutánea, ingestión o inhalación, conduciendo a enfermedad cutánea, gastrointestinal y por inhalación, respectivamente. El ántrax cutáneo se produce cuando acceden esporas a través de un corte o abrasión en la piel. Los organismos germinan y producen toxinas que dan como resultado una reacción local con hinchazón y formación de costras. La enfermedad puede progresar a bacteremia, y se notifica mortalidad en hasta el 20 por ciento de los casos cutáneos no tratados. El ántrax cutáneo puede reconocerse clínicamente, y la morbimortalidad es baja con terapia antimicrobiana apropiada. La enfermedad gastrointestinal está asociada habitualmente con la ingestión de carne contaminada con ántrax. La enfermedad gastrointestinal puede prevenirse a través de la inspección eficaz del ganado y los productos cárnicos que entran en el mercado. El ántrax por inhalación es el resultado de la exposición aerosolizada a las esporas de *B. anthracis* con la germinación posterior de las esporas, la producción de toxinas y la invasión de los tejidos y el torrente sanguíneo por el organismo. Tras un periodo de incubación habitual de 2 a 6 días, los individuos expuestos desarrollan enfermedad sintomática con mortalidad muy alta.

De las vías de exposición, el ántrax por inhalación presenta la tasa de mortalidad más alta a aproximadamente el 40-80% (Jernigan *et al.* Emerg Infect Dis. 2001. 7(6):933-944; Meselson *et al.* Science 1994. 266:1202-1208). Como tal, la inhalación de esporas de ántrax es la vía de exposición más probable que se aprovecharía en una guerra o durante un ataque terrorista.

El documento US 2003/0176327 sugiere el uso de antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas, incluyendo *Bacillus anthracis*. Heine *et al.*, 200, 41st INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTERAPIA, Resúmenes, página 173, E-524 describe ensayos de dilución de caldo para determinar si la oritavancina presenta actividad contra *Bacillus anthracis in vitro*. Están aprobados tres tipos de antibióticos para el ántrax: una fluoroquinolona (ciprofloxacino), tetraciclinas (incluyendo doxiciclina) y  $\beta$ -lactamas (penicilina). Estas quimioterapias son lo más eficaces cuando se administran inmediatamente tras la exposición a esporas de *B. anthracis*; retrasos más largos antes del inicio de la terapia se correlacionan con un peor desenlace. Para el ántrax por inhalación, se les receta a los pacientes normalmente uno o dos antibióticos adicionales, que podrían incluir rifampina, vancomicina, penicilina, ampicilina, cloranfenicol, imipenem, clindamicina o claritromicina. El tratamiento inicial es en vena (intravenoso, o i.v.), seguido por medicación oral. Un ciclo de terapia con ciprofloxacino que dura 60 días es el tratamiento de referencia actual para la profilaxis tras la exposición a ántrax. Otros estudios recomiendan ciclos incluso más largos de terapia con antibióticos, al menos cuatro meses de duración, para reducir el riesgo de mortalidad tras la exposición a niveles significativos del organismo (Brookmeyer *et al.* Proc Natl Acad Sci USA. 2003. 100:10129-10132). Estas largas duraciones de la terapia están asociadas con una falta de cumplimiento del paciente y que no reciban la dosis recetada completa (Brookmeyer *et al.*, ib.). La farmacocinética de estos agentes antibacterianos impone normalmente una dosificación dos veces al día (o incluso más frecuente) para mantener el fármaco a niveles adecuados (protectores). Se han producido víctimas mortales a pesar de la administración de antibióticos a pacientes expuestos a bacterias *B. anthracis* (Jernigan *et al.*, ib.).

La posibilidad de resistencia natural emergente o resistencia "generada por ingeniería genética" en *B. anthracis* es también un área de gran preocupación (Inglesby *et al.* 2002. J. Am. Med. Assoc. 287:2236-2252). Por ejemplo, aunque la penicilina se ha considerado durante mucho tiempo el tratamiento de elección para el ántrax, han aparecido en la bibliografía numerosos informes de cepas que producen  $\beta$ -lactamasas y fracasos del tratamiento (Bradaric y Punda-Polic 1992. Lancet 340:306-307; Doganay y Aydin, 1991. Scand J Infect Dis. 23:333-335; Gold 1955. Arch. Intern. Med. 96:387-396; Lightfoot *et al.* 1990. Salisbury Med. Bull. 68 (supl.): 95-98). Adicionalmente, se han identificado dos marcos de lectura abiertos para  $\beta$ -lactamasas en el genoma de *B. anthracis* (Chen *et al.* 2004. Antimicrob. Agents Chemother. 48:4873-4877; Materon *et al.* 2003. Antimicrob. Agents Chemother. 47:2040-2042). Más recientemente, han aparecido en la bibliografía varios informes de resistencia de *B. anthracis* a ciprofloxacino, macrólidos y tetraciclinas (Brook *et al.* 2001. Int. J. Antimicrob. Agents 18:559-562; Choe *et al.* 2000. Antimicrob. Agents Chemother. 44:1766; Price *et al.* 2003. Antimicrob. Agents Chemother. 47:2362-2365). Con la preocupación añadida de la resistencia generada por ingeniería genética en un entorno de amenaza biológica (Leitenberg, 1993. Biologicals 212:187-191; Pile *et al.* 1998. Arch. Intern. Med. 158:429-434), se hace importante evaluar el espectro de antibióticos disponibles para el tratamiento.

El modelo animal de ántrax por inhalación actual para pruebas de antibióticos utiliza monos rhesus que son tanto caros como escasos (Friedlander *et al.* 1993. J. Inf. Dis. 167:1239-1242). El uso de un modelo de roedor pequeño tanto disminuye el coste por prueba de antibiótico como aumenta el número de animales por grupo de prueba así

como el número de antibióticos que pueden someterse a prueba en cualquier momento dado. Se ha mostrado que la aplicación de un programa y una dosis predeterminados basados en modelado de infección "murina" expande enormemente la utilidad de estos modelos de animales pequeños y permite pruebas de dosificación "humanizada" para determinar su éxito o fracaso antes de los modelos de primates no humanos más caros y difíciles (Deziel *et al.* 2005. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:5099-5106).

El tratamiento de referencia actual para el tratamiento de ántrax es por tanto largo, inconveniente y no totalmente eficaz, y se necesitan compuestos alternativos para su uso en el tratamiento, así como la profilaxis y la prevención, del ántrax. En particular, se necesitan compuestos alternativos para su uso en el tratamiento, la profilaxis y la prevención del ántrax por inhalación.

### Sumario de la invención

Tal como se da a conocer en el presente documento, se ha descubierto que el antibiótico glicopeptídico oritavancina, también conocido en la técnica y denominado en el presente documento N<sup>DISACC</sup>-(4-(4-clorofenil)benci)A82846B y LY333328, demuestra actividad significativa, tanto *in vitro* como *in vivo*, contra la forma vegetativa de *B. anthracis* y contra esporas de *B. anthracis*. Los resultados de los experimentos descritos en el presente documento demuestran que antibióticos glicopeptídicos, tales como oritavancina (o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma), serán eficaces en el tratamiento, la profilaxis y/o la prevención de la infección y enfermedad provocadas por *B. anthracis* en animales, incluyendo seres humanos.

La invención incluye un antibiótico glicopeptídico para su uso en un método de prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto tal como se define en las reivindicaciones. *B. anthracis* puede estar en forma de una célula vegetativa, una espora o una mezcla de ambas. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción incluye además métodos de inhibición de bacterias *B. anthracis* o su crecimiento, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprenden poner en contacto *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir las bacterias *B. anthracis* o su crecimiento. *B. anthracis* puede estar en forma de una célula vegetativa, una espora o una mezcla de ambas. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción también da a conocer un método de inhibición de la activación de una espora de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir la activación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción da a conocer además un método de inhibición de la germinación de una espora de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir la germinación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción da a conocer adicionalmente un método de inhibición del sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

Además, la descripción da a conocer un método de inhibición del crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una forma vegetativa de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir una forma vegetativa de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

*Tratamiento de infecciones por B. anthracis*

La descripción da a conocer en general métodos de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*. *B. anthracis* puede estar en forma de una célula vegetativa, una espora o una mezcla de ambas. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

La descripción también da a conocer un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe la activación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

La descripción da a conocer además un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe la germinación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

La descripción da a conocer adicionalmente un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

Además, la descripción da a conocer un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe el crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

#### *Prevención de infecciones por B. anthracis*

La invención también se refiere a un antibiótico glicopeptídico tal como se define a continuación para su uso en un método de prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de exposición a *B. anthracis* como una única dosis una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para prevenir una infección por *B. anthracis*. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto menos de 48 horas, menos de 36 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas o menos de 6 horas antes del riesgo de exposición a *B. anthracis*. La exposición a una infección por *B. anthracis* puede ser una exposición cutánea, exposición por ingestión o exposición por inhalación. La duración de la prevención de la infección puede ser de al menos 15 días, 30 días, 45 días o 60 días. Preferiblemente, el sujeto no ha estado expuesto anteriormente a *B. anthracis*.

La prevención puede ser inhibiendo la colonización de un sujeto por *B. anthracis*, que comprende administrar a un

5 sujeto en riesgo de exposición a *B. anthracis* una cantidad del antibiótico glicopeptídico suficiente para inhibir la colonización de un sujeto por *B. anthracis*. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que el antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto menos de 48 horas, menos de 36 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas o menos de 6 horas antes del riesgo de exposición a *B. anthracis*. La exposición a una infección por *B. anthracis* puede ser una exposición cutánea, exposición por ingestión o exposición por inhalación. La duración de la prevención de la infección puede ser de al menos 15 días, 30 días, 45 días o 60 días. Preferiblemente, el sujeto no ha estado expuesto anteriormente a *B. anthracis*.

#### Profilaxis de una infección por *B. anthracis*

15 La descripción da a conocer en general además métodos para proporcionar profilaxis de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para lograr la profilaxis de una infección por *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección. Preferiblemente, la profilaxis es una infección asintomática en dicho sujeto.

25 La presente descripción también incluye el uso de un antibiótico glicopeptídico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que dicho antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

30 La presente descripción incluye además el uso de un antibiótico glicopeptídico en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que dicho antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

35 La presente descripción incluye adicionalmente el uso de un antibiótico glicopeptídico en la fabricación de un medicamento para la prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que dicho antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

Además, la descripción incluye un kit que comprende la composición farmacéutica o un antibiótico glicopeptídico de la presente invención e instrucciones escritas.

#### 40 Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 representa las distribuciones de susceptibilidad a oritavancina para *B. anthracis* (n=30) en ausencia y presencia de polisorbato-80. Se determinaron las susceptibilidades mediante microdilución de caldo según las directrices del CLSI con 30 cepas de *B. anthracis* en presencia y ausencia de un 0,002% de polisorbato-80. Abreviaturas: "Sin P80", sin polisorbato-80; "+P80", con un 0,002% de polisorbato-80.

La figura 2 representa la farmacocinética de oritavancina en plasma de ratón tras la administración en bolo de una dosis de 32 mg/kg única mediante la vía o bien i.v. o bien i.p.

50 La figura 3 representa la supervivencia proporcional a partir del estudio de determinación de la dosis i.p. de oritavancina de dosis múltiple en el modelo de profilaxis tras la exposición del ántrax por inhalación. Los animales control no recibieron tratamiento. Los animales en el grupo de "CIP" recibieron ciprofloxacino a 30 mg/kg cada 12 h por vía i.p. durante 14 días. Las dosis de oritavancina ("ORI") se indican en la leyenda de la figura y se administraron cada 48 h por vía i.p. durante 14 días. Todos los tratamientos comenzaron 24 h tras la exposición. Dosis de oritavancina de 10 y 30 mg/kg administradas cada 48 h por vía i.p. durante 14 d proporcionaron un 100% de protección; no se muestran sus curvas de supervivencia correspondientes.

60 La figura 4 representa la supervivencia proporcional a partir del estudio de determinación de la dosis i.v. de oritavancina de dosis única en el modelo de profilaxis tras la exposición del ántrax por inhalación. Los animales control no recibieron tratamiento. Los animales en el grupo de "CIP" recibieron ciprofloxacino a 30 mg/kg cada 12 h por vía i.p. durante 14 días. Se administraron dosis de oritavancina ("ORI") de dosis única por vía i.v. y se indican en la leyenda de la figura. Todos los tratamientos comenzaron 24 h tras la exposición.

65 La figura 5 representa la supervivencia proporcional a partir del tratamiento con ciprofloxacino en el modelo de tratamiento tras la exposición del ántrax por inhalación. Los animales control no recibieron tratamiento. Los animales en los grupos de "CIP" recibieron ciprofloxacino a 30 mg/kg cada 12 h por vía i.p. durante 14 días. Se inició el

tratamiento a o bien las 24 h ("CIP, 24 h"), las 36 h ("CIP, 36 h") o bien las 48 h ("CIP, 48 h") tras la exposición.

La figura 6 representa la supervivencia proporcional a partir del tratamiento con oritavancina en el modelo de tratamiento tras la exposición del ántrax por inhalación. Los animales control no recibieron tratamiento. Los animales en los grupos de "ORI" recibieron oritavancina a 10 mg/kg cada 48 h por vía i.p. durante 14 días. Se inició el tratamiento a o bien las 24 h ("ORI, 24 h"), las 36 h ("ORI, 36 h") o bien las 48 h ("ORI, 48 h") tras la exposición.

La figura 7 representa la supervivencia proporcional de ratones que recibieron una única dosis de oritavancina (ORI; 50 mg/kg por vía i.v.) 24 o 42 h tras la exposición.

La figura 8 representa la supervivencia proporcional a partir del tratamiento con oritavancina en el modelo de profilaxis antes de la exposición del ántrax por inhalación. Los animales control no recibieron tratamiento. Los animales en el grupo de "ORI, 50 mg/kg" recibieron una dosis i.v. de 50 mg/kg única de oritavancina 24 horas antes de la exposición a aerosol.

La figura 9 representa la supervivencia proporcional de ratones que recibieron una única dosis de oritavancina (ORI; 50 mg/kg por vía i.v.) o una o dos dosis de ciprofloxacino (CIP; 30 mg/kg por vía i.p.) antes de la exposición a esporas.

## Descripción detallada de la invención

Los solicitantes han descubierto que puede usarse oritavancina en el tratamiento y la prevención de una infección por *B. anthracis* en mamíferos. Como tal, la presente invención proporciona oritavancina tal como se define en las reivindicaciones para su uso en métodos para la prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano.

### *Inhibición de B. anthracis*

La descripción incluye métodos de inhibición de bacterias *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprenden poner en contacto *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir bacterias *B. anthracis*. *B. anthracis* puede estar en forma de una célula vegetativa, una espora o una mezcla de ambas. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción incluye además métodos de inhibición del crecimiento de bacterias *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprenden poner en contacto *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento de bacterias *B. anthracis*. *B. anthracis* puede estar en forma de una célula vegetativa, una espora o una mezcla de ambas. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción también da a conocer/se refiere a un método de inhibición de la activación de una espora de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir la activación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción da a conocer además un método de inhibición de la germinación de una espora de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir la germinación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La descripción da a conocer adicionalmente un método de inhibición del sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

Además, la descripción da a conocer un método de inhibición del crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*, *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*, que comprende poner en contacto una forma vegetativa de *B. anthracis* con un

antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir una forma vegetativa de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

5

#### *Tratamiento de infecciones por B. anthracis*

La descripción da a conocer en general métodos de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*. *B. anthracis* puede estar en forma de una célula vegetativa, una espora o una mezcla de ambas. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

10

15

La descripción también da a conocer un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe la activación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

20

25

La descripción da a conocer además un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe la germinación de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

30

35

La descripción da a conocer adicionalmente un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

40

45

Además, la descripción da a conocer un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe el crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección.

50

55

#### *Prevención de infecciones por B. anthracis*

La invención también se refiere a un antibiótico glicopeptídico para su uso en un método de prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto tal como se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de exposición a *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para prevenir una infección por *B. anthracis*. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto menos de

60

65

48 horas, menos de 36 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas o menos de 6 horas antes del riesgo de exposición a *B. anthracis*. La exposición a una infección por *B. anthracis* puede ser una exposición cutánea, exposición por ingestión o exposición por inhalación. La duración de la prevención de la infección puede ser de al menos 15 días, 30 días, 45 días o 60 días. Preferiblemente, el sujeto no ha estado expuesto anteriormente a *B. anthracis*.

La prevención puede ser inhibiendo la colonización de un sujeto por *B. anthracis*, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de exposición a *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para inhibir la colonización de un sujeto por *B. anthracis*. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que el antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto menos de 48 horas, menos de 36 horas, menos de 24 horas, menos de 12 horas o menos de 6 horas antes del riesgo de exposición a *B. anthracis*. La exposición a una infección por *B. anthracis* puede ser una exposición cutánea, exposición por ingestión o exposición por inhalación. La duración de la prevención de la infección puede ser de al menos 15 días, 30 días, 45 días o 60 días. Preferiblemente, el sujeto no ha estado expuesto anteriormente a *B. anthracis*.

#### Profilaxis de una infección por *B. anthracis*

La descripción da a conocer en general además métodos para proporcionar profilaxis de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para lograr la profilaxis de una infección por *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma. Preferiblemente, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto en el plazo de 48 horas de la infección, en el plazo de 36 horas de la infección, en el plazo de 24 horas de la infección, en el plazo de 12 horas de la infección o en el plazo de 6 horas de la infección. Preferiblemente, la profilaxis es una infección asintomática en dicho sujeto.

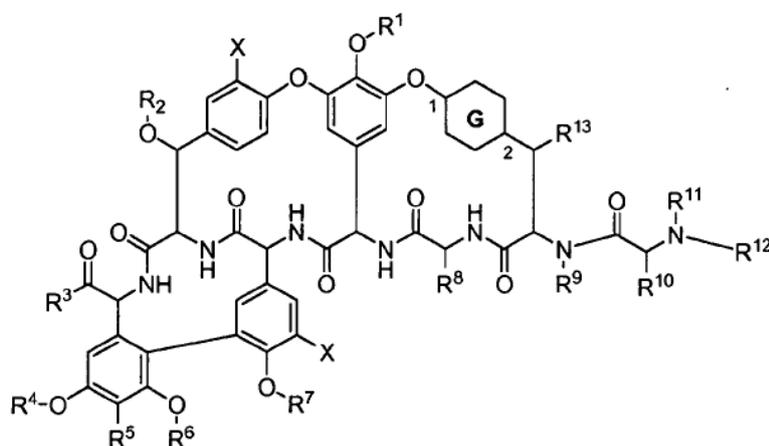
La presente descripción también incluye el uso de un antibiótico glicopeptídico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que dicho antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La presente descripción incluye además el uso de un antibiótico glicopeptídico en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que dicho antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

La presente descripción incluye adicionalmente el uso de un antibiótico glicopeptídico en la fabricación de un medicamento para la prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que dicho antibiótico glicopeptídico puede ser oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.

Además, la descripción incluye un kit que comprende la composición farmacéutica o un antibiótico glicopeptídico de la presente invención e instrucciones escritas.

Los antibióticos glicopeptídicos descritos incluyen los de fórmula I:



Fórmula I

así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, en la que:

5  $R^1$  es uno de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, grupo heterocíclico y  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ; o  $R^1$  es un grupo sacárido opcionalmente sustituido con  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $R^f$ ,  $-C(O)R^f$  o  $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ;

10  $R^2$  es hidrógeno o un grupo sacárido opcionalmente sustituido con  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $R^f$ ,  $-C(O)R^f$  o  $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ;

$R^3$  es  $-OR^c$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $-NR^cR^e$  u  $-O-R^e$ ;

15  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $-C(O)R^d$  y un grupo sacárido opcionalmente sustituido con  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $R^f$  o  $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ , o  $R^4$  y  $R^5$  pueden unirse, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con  $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ;

20  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo,  $-CH(R^c)-NR^cR^c$ ,  $-CH(R^c)-NR^cR^e$ ,  $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $-CH(R^c)-R^x$  y  $-CH(R^c)-NR^c-R^a-C(O)-R^x$ ;

25  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $-C(O)R^d$  y un grupo sacárido opcionalmente sustituido con  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ,  $R^f$ ,  $-C(O)R^f$  o  $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ , o  $R^5$  y  $R^6$  pueden unirse, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con  $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ;

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$  y  $-C(O)R^d$ ;

30  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, grupo heterocíclico y  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ ;

35  $R^9$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico;

40  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico; o  $R^8$  y  $R^{10}$  se unen para formar  $-Ar^1-O-Ar^2-$ , en el que  $Ar^1$  y  $Ar^2$  son independientemente arileno o heteroarileno;

45  $R^{11}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico, o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se unen, junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, para formar un anillo heterocíclico;

50  $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, grupo heterocíclico,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(NH)R^d$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$  y  $-C(O)-R^b-Y-R^b-(Z)_x$ , o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se unen, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un anillo heterocíclico;

55  $R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno u  $-OR^{14}$ ;

$R^{14}$  se selecciona de hidrógeno,  $-C(O)R^d$  y un grupo sacárido;

60  $R^a$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en alquileno, alquileno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido;

$R^b$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace covalente, alquileno, alquileno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido;

65  $R^c$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, grupo heterocíclico y  $-C(O)R^d$ ;

R<sup>d</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico;

5

R<sup>e</sup> es cada uno un grupo sacárido;

R<sup>f</sup> es cada uno independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterocíclico;

10

R<sup>x</sup> es un aminosacárido unido a N o un heterociclo unido a N;

X se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo;

15

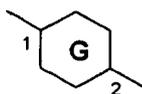
Y se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en, -CH<sub>2</sub>-, oxígeno, azufre, -S-S-, -NR<sup>c</sup>-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>c</sup>C(O)-, -OSO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -N(R<sup>c</sup>)SO<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>c</sup>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>-, -SO<sub>2</sub>O-, -P(O)(OR<sup>c</sup>)O-, -P(O)(OR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>-, -OP(O)(OR<sup>c</sup>)O-, -OP(O)(OR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>-, -OC(O)O-, -NR<sup>c</sup>C(O)O-, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>-, -OC(O)NR<sup>c</sup>-, -C(O)- y -N(R<sup>c</sup>)SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>-;

20

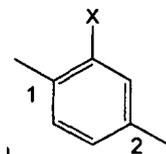
Z se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, grupo heterocíclico; o un sacárido.

x es 1 ó 2; y

25

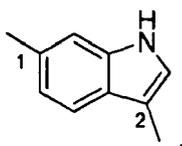


se selecciona de



30

o

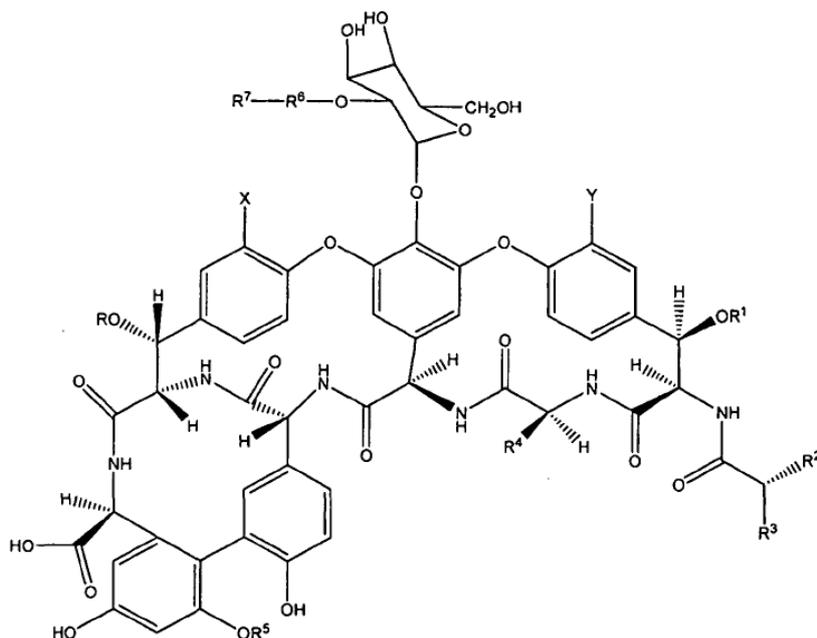


35

En particular, los antibióticos glicopeptídicos de fórmula I incluyen oritavancina, teicoplanina, dalbavancina y telavancina.

Los antibióticos glicopeptídicos descritos también incluyen los de fórmula II:

40



Fórmula II

así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, en la que:

5

X e Y son cada uno independientemente hidrógeno o cloro;

10

R es hidrógeno, 4-epi-vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo, o un grupo de fórmula  $-R^a-R^{7a}$ , en el que  $R^a$  es 4-epi-vancosaminilo, actinosaminilo o ristosaminilo, y  $R^{7a}$ , definido a continuación, está unido al grupo amino de  $R^a$ ;

15

$R^1$  es hidrógeno o manosa;

$R^2$  es  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHR^{7b}$  o  $-N(CH_3)R^{7b}$ , en el que  $R^{7b}$  se define a continuación;

20

$R^3$  es  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , [p-OH,m-Cl]fenilo, p-ramnosiloxifenilo, p-(ramnosil-galactosiloxi)fenilo, p-(galactosil-galactosiloxi)fenilo, p-metoxi-ramnosiloxifenilo o p-(metoxiramnosiloxi)fenilo;

25

$R^4$  es  $-CH_2(CO)NH_2$ , bencilo, [p-OH]fenilo o [p-OH,m-Cl]fenilo;

$R^5$  es hidrógeno o manosa;

$R^6$  es 4-epi-vancosaminilo, L-acosaminilo, L-ristosaminilo o L-actinosaminilo;

30

$R^7$ , tal como se define a continuación, está unido al grupo amino de  $R^6$ ; y

$R^7$ ,  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>8</sup>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-halo, (alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>8</sup>, (alquil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>8</sup> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-R<sup>8</sup>, siempre que  $R^7$ ,  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  no sean todos hidrógeno, y  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en:

35

(i) hidroxilo,

(ii) halo,

(iii) nitro,

40

(iv) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(v) alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

(vi) alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

(vii) alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

5 (viii) halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(ix) halo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

10 (x) carbo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(xi) carbobenciloxilo,

(xii) carbobenciloxilo sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo o nitro,

15 (xiii) un grupo de fórmula -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, en el que n' es 0-2 y R<sup>9</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o fenilo sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo o nitro y

20 (xiv) un grupo de fórmula -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> en el que cada sustituyente R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o fenilo sustituido con alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, o nitro;

b) heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

25 (i) halo,

(ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(iii) alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

30 (iv) halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(v) halo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

35 (vi) fenilo,

(vii) tiofenilo,

(viii) fenilo sustituido con halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o nitro,

40 (ix) carbo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(x) carbobenciloxilo,

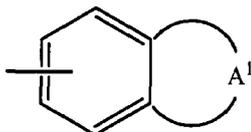
45 (xi) carbobenciloxilo sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo o nitro,

(xii) un grupo de fórmula -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, tal como se definió anteriormente,

(xiii) un grupo de fórmula -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> tal como se definió anteriormente y

50 (xiv) tienilo;

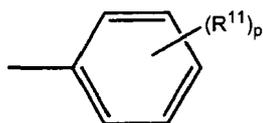
c) un grupo de fórmula:



55 en la que A<sup>1</sup> es -OC(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-O-, -O-C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-O-, -C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-O- o

-C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-, y cada sustituyente A<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>);

60 d) un grupo de fórmula:

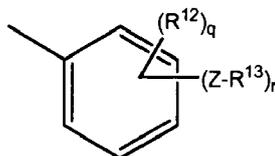


en la que p es desde 1 hasta 5; y  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 5 (i) hidrógeno,  
 (ii) nitro,  
 (iii) hidroxilo,  
 10 (iv) halo,  
 (v) alquilo ( $C_1-C_8$ ),  
 15 (vi) alcoxilo ( $C_1-C_8$ ),  
 (vii) alquilo ( $C_9-C_{12}$ ),  
 (viii) alquinilo ( $C_2-C_9$ ),  
 20 (ix) alcoxilo ( $C_9-C_{12}$ ),  
 (x) alcoxilo ( $C_1-C_3$ ) sustituido con alcoxilo ( $C_1-C_3$ ), hidroxilo, haloalcoxilo ( $C_1-C_3$ ) o alquiltio ( $C_1-C_4$ ),  
 25 (xi) alqueniloxilo ( $C_2-C_5$ ),  
 (xii) alquiniloxilo ( $C_2-C_{13}$ )  
 (xiii) halo-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 30 (xiv) halo-alcoxilo ( $C_1-C_6$ ),  
 (xv) alquiltio ( $C_2-C_6$ ),  
 35 (xvi) alcanoiloxilo ( $C_2-C_{10}$ ),  
 (xvii) carboxi-alquenilo ( $C_2-C_4$ ),  
 (xviii) alquilsulfoniloxilo ( $C_1-C_3$ ),  
 40 (xix) carboxi-alquilo ( $C_1-C_3$ ),  
 (xx) N-[dialquil ( $C_1-C_3$ )]amino-alcoxilo ( $C_1-C_3$ ),  
 45 (xxi) ciano-alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) y  
 (xxii) difenil-alquilo ( $C_1-C_6$ ),

50 con la condición de que cuando  $R^{11}$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), alcoxilo ( $C_1-C_8$ ) o halo, p debe ser mayor o igual a 2, o cuando  $R^7$  es (alquil  $C_1-C_3$ )- $R^8$  entonces  $R^{11}$  no es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alcoxilo ( $C_1-C_8$ ), o halo;

e) un grupo de fórmula:



55 en la que q es de 0 a 4;  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (i) halo,

(ii) nitro,

(iii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(iv) alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(v) halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(vi) halo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(vii) hidroxilo y

(vii) tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

r es de 1 a 5; siempre que la suma de q y r no sea mayor de 5;

Z se selecciona del grupo que consiste en:

(i) un enlace sencillo,

(ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) divalente no sustituido o sustituido con hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(iii) alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) divalente,

(iv) alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) divalente y

(v) un grupo de fórmula  $-(C(R^{14})_2)_s-R^{15}-$  o  $-R^{15}-(C(R^{14})_2)_s-$ , en la que s es 0-6; en la que cada sustituyente R<sup>14</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>); y R<sup>15</sup> se selecciona de -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NH-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y -C(O)NH-, -NHC(O)-, N=N;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(i) heterociclilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>),

(ii) heteroarilo,

(iii) cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) no sustituido o sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y

(iv) fenilo no sustituido o sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, hidroxilo, nitro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxifenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fenilo, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxifenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenil-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) y alquilfenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

f) cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

(i) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(ii) alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(iii) alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

(iv) alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

(v) cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>),

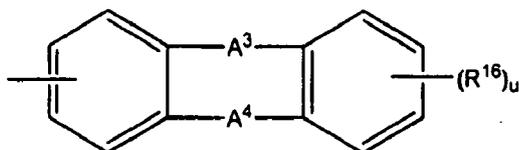
(vi) fenilo,

(vii) feniltio,

(viii) fenilo sustituido con nitro, halo, alcanoiloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o carbocicloalcoxilo y

(ix) un grupo representado por la fórmula  $-Z-R^{13}$  en la que Z y R<sup>13</sup> son tal como se definieron anteriormente; y

g) un grupo de fórmula:



en la que  $A^3$  y  $A^4$  se seleccionan cada uno independientemente de

(i) un enlace,

(ii) -O-,

(iii) -S(O)<sub>t</sub>-, en el que t es de 0 a 2,

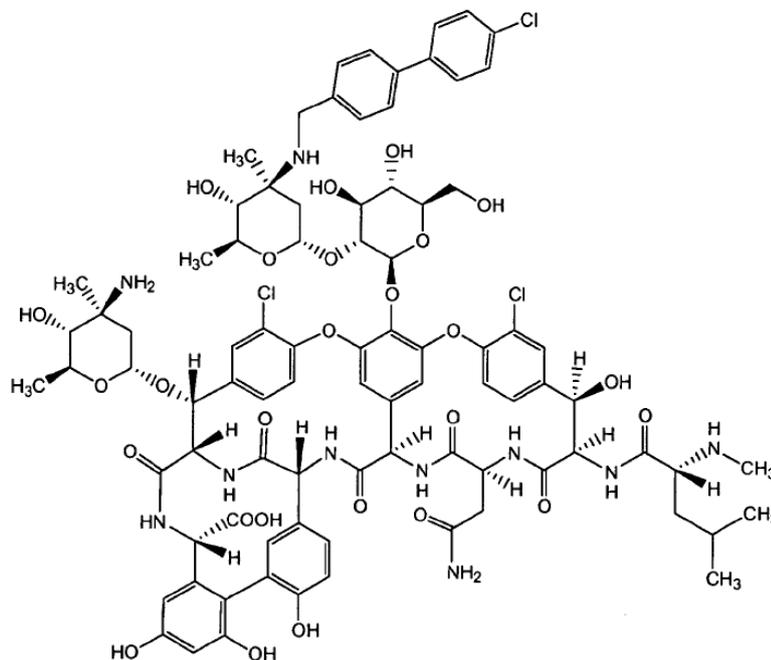
(iv) -C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>-, en el que cada sustituyente R<sup>17</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ambos sustituyentes R<sup>17</sup> tomados juntos son O,

(v) -N(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-, en el que cada sustituyente R<sup>18</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>); fenilo; fenilo sustituido con nitro, halo, alcanoiloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o ambos sustituyentes R<sup>18</sup> tomados juntos son cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>);

R<sup>16</sup> es R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> tal como se definieron anteriormente; y u es 0-4.

Los antibióticos glicopeptídicos descritos incluyen cada uno de los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.840.684.

Los antibióticos glicopeptídicos tal como se definen en las reivindicaciones incluyen oritavancina (también denominada N-(4-(4-clorofenil)encil)A82846B y LY333328), que tiene la siguiente fórmula III:



Fórmula III

Los sustituyentes alquilo mencionados en el presente documento indican hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos de la longitud especificada. El término "alquenoilo" se refiere a una cadena de alquenoilo lineal o ramificada, sustituida o no sustituida de la longitud especificada en el presente documento. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de alquinilo lineal o ramificada, sustituida o no sustituida de la longitud especificada en el presente documento.

Los sustituyentes alcoxilo mencionados en el presente documento representan un grupo alquilo unido a través de un puente de oxígeno. El término "alquenoilo" representa una cadena de alquenoilo de la longitud especificada unida a un átomo de oxígeno.

5 El término "arilo multicíclico" significa un anillo bicíclico condensado orgánico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, estable; un anillo tricíclico condensado orgánico de 12 a 14 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, estable; o un anillo tetracíclico condensado orgánico de 14 a 16 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, estable. El anillo bicíclico puede tener de 0 a 4 sustituyentes, el anillo tricíclico puede tener de 0 a 6 sustituyentes y el anillo tetracíclico puede tener de 0 a 8 sustituyentes. Los arilos multicíclicos típicos incluyen fluorenilo, naftilo, antranilo, fenantranilo, bifenileno y pirenilo.

10 El término "heteroarilo" representa un anillo monocíclico orgánico de 4 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, estable que tiene un heteroátomo seleccionado de S, O y N; un anillo bicíclico condensado orgánico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, estable que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de S, O y N; o un anillo tricíclico condensado orgánico de 12 a 14 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, estable que tiene un heteroátomo seleccionado de S, O y N. Los átomos nitrógeno y azufre de estos anillos están opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El anillo monocíclico puede tener de 0 a 5 sustituyentes. El anillo bicíclico puede tener de 0 a 7 sustituyentes y el anillo tricíclico puede tener de 0 a 9 sustituyentes. Los heteroarilos típicos incluyen quinolilo, piperidilo, tienilo, piperonilo, oxaflorenilo, piridilo y benzotienilo y similares.

20 El término "cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)" abarca sustituyentes que tienen desde cuatro hasta diez átomos de carbono, tales como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo que pueden estar no sustituidos o sustituidos con sustituyentes tales como alquilo y fenilo. Este término también abarca grupos cicloalquenilo de C<sub>5</sub> a C<sub>10</sub> tales como ciclopentenilo y ciclohexenilo. El término "cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)" también abarca cicloalquilos bicíclicos y tricíclicos tales como biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo y adamantilo.

25 El término "alcanoiloxilo" representa un grupo alcanoilo unido a través de un puente de oxígeno. Estos sustituyentes pueden ser cadenas lineales o ramificadas, sustituidas o no sustituidas de la longitud especificada.

El término "ciano-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa una cadena de alcoxilo lineal o ramificada, sustituida o no sustituida que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono con un resto ciano unido a la misma.

30 El término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) divalente" representa una cadena de alquilo divalente lineal o ramificada, no sustituida o sustituida que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono. Los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) divalentes típicos incluyen metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, secbutileno, t-butileno, pentileno, neo-pentileno y hexileno. Tales grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) divalentes pueden estar sustituidos con sustituyentes tales como alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

35 El término "alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) divalente" representa una cadena de alquilo divalente lineal o ramificada que tiene desde dos hasta seis átomos de carbono. Los alquenos (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) divalentes típicos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

40 El término "alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) divalente" representa una cadena de alquinilo divalente lineal o ramificada que tiene desde dos hasta seis átomos de carbono. Los alquinos (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) divalentes típicos incluyen etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno y similares.

45 El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono con desde 0 hasta 3 átomos de halógeno unidos a cada carbono.

50 Los grupos halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) típicos incluyen clorometilo, 2-bromoetilo, 1-cloroisopropilo, 3-fluoropropilo, 2,3-dibromobutilo, 3-cloroisobutilo, yodo-t-butilo, trifluorometilo, y similares.

El término "halo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa una cadena de alcoxilo lineal o ramificada que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono con desde 0 hasta 3 átomos de halógeno unidos a cada carbono.

55 Los grupos halo-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) típicos incluyen clorometoxilo, 2-bromoetoxilo, 1-cloroisopropoxilo, 3-fluoropropoxilo, 2,3-dibromobutoxilo, 3-cloroisobutoxilo, yodo-t-butoxilo, trifluorometoxilo, y similares.

60 El término "heterocíclico" abarca grupos saturados que tienen de tres a diez miembros de anillo y cuyo anillo heterocíclico contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, ejemplos del cual son piperazinilo, morfolino, piperidilo, metilpiperidilo, azetidililo y aziridinilo.

65 El antibiótico glicopeptídico de la presente invención, concretamente oritavancina, puede usarse *per se* o en forma de una sal, hidrato, solvato farmacéuticamente aceptable o mezclas del mismo. Lo anterior puede denominarse en el presente documento antibióticos glicopeptídicos de la presente invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. En una realización preferida, una sal farmacéuticamente aceptable de oritavancina es difosfato de oritavancina.

Ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o metales alcalinos o alcalinotérreos, y similares. Tales bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen por tanto hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares. Se prefieren particularmente las formas de sal de potasio y sodio.

Debe reconocerse que el contraíón particular que forma una parte de cualquier sal de esta invención no es de una naturaleza crítica, siempre que la sal en su totalidad sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraíón no contribuya a cualidades no deseadas para la sal en su totalidad.

Pueden encontrarse medios para la preparación de los antibióticos glicopeptídicos, incluyendo oritavancina y análogos de la misma, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.840.684.

Tal como se usa en el presente documento, un "sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano. El sujeto puede tener una infección asintomática por *B. anthracis*, una infección sintomática por *B. anthracis*, puede correr el riesgo de desarrollar una infección por *B. anthracis* o puede correr un mayor riesgo que la población general de desarrollar una infección por *B. anthracis*. Los ejemplos de sujetos que tienen un riesgo superior de una infección por *B. anthracis* incluyen pacientes con función inmunitaria alterada (por ejemplo, deficiencia en inmunoglobulinas, disfunción esplénica, esplenectomía, infección por VIH, función leucocitaria alterada, hemoglobinopatías), los ancianos, personas con determinados tumores malignos (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma), personal con riesgo ocupacional aumentado (por ejemplo, trabajadores de servicios públicos, tales como bomberos, abastecimiento de agua, sanitarios, policía, médicos y trabajadores de laboratorios, trabajadores de hospitales, funcionarios tales como trabajadores de correos y empleados del gobierno, miembros de la prensa y los medios de comunicación), personas en poblaciones cerradas (por ejemplo, prisiones, militares, geriátricos) y los que tienen deficiencias inmunológicas que podrían potenciar su susceptibilidad a la infección bacteriana.

Los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*. Los métodos *in vitro* muestran a modo de ejemplo, pero no se limitan a, métodos realizados en un entorno de laboratorio, tal como en un cultivo celular, así como métodos realizados sobre objetos inertes tales como equipo y dispositivos de laboratorio u hospital, superficies tales como mostradores y mesas de trabajo. Los métodos *ex vivo* muestran a modo de ejemplo, pero no se limitan a, métodos realizados sobre la superficie del cuerpo humano, tal como sobre las manos.

En cada uno de los métodos de la presente invención, el antibiótico glicopeptídico, concretamente oritavancina, puede usarse solo, en combinación con uno o más glicopéptidos adicionales, tales como vancomicina, en combinación con uno o más agentes antibióticos diferentes o como una combinación de dos o más glicopéptidos y uno o más agentes antibióticos diferentes. En particular, en cada uno de los métodos de la presente invención, puede usarse oritavancina (a) sola, (b) en combinación con uno o más glicopéptidos adicionales, tales como vancomicina, (c) en combinación con uno o más agentes antibióticos diferentes o (d) como una combinación de (i) oritavancina, (ii) uno o más glicopéptidos diferentes y (iii) uno o más agentes antibióticos diferentes. Los otros agentes antibióticos incluyen fluoroquinolonas (incluyendo ciprofloxacino), tetraciclinas (incluyendo doxiciclina), macrólidos (incluyendo eritromicina, cefromicina, azitromicina y claritromicina),  $\beta$ -lactamas (incluyendo penicilina, imipenem y ampicilina), ansamicinas (incluyendo rifampina), fenicoles (incluyendo cloranfenicol), estreptograminas (incluyendo quinupristina-dalfopristina), aminoglucósidos (incluyendo gentamicina), oxazolidinonas (incluyendo linezolid), tetraciclinas, glicilglicinas (incluyendo tigeciclina), lipopéptidos cíclicos (incluyendo daptomicina) y lincosaminas (incluyendo clindamicina).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden oritavancina y uno o más de un portador, diluyente y excipiente. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden oritavancina (a) en combinación con uno o más glicopéptidos adicionales, tales como vancomicina, (b) en combinación con uno o más agentes antibióticos diferentes, incluyendo fluoroquinolonas, tales como ciprofloxacino, doxiciclina, eritromicina o penicilina, y (c) una combinación de (i) oritavancina, (ii) uno o más glicopéptidos diferentes y (iii) uno o más agentes antibióticos diferentes, junto con uno o más de un portador, diluyente y excipiente.

Los expertos en la técnica conocen bien portadores, diluyentes y excipientes adecuados e incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 (Tween-80™), poli(etilen)glicol 300 y 400 (PEG 300 y 400), aceite de ricino pegilado (por ejemplo Cremophor EL), poloxámero 407 y 188, portadores hidrófilos e hidrófobos y combinaciones de los mismos. Los portadores hidrófobos incluyen, por ejemplo, emulsiones de grasas, lípidos, fosfolípidos pegilados, matrices de polímero, polímeros biocompatibles, liposomas, vesículas, partículas y liposomas. Los términos excluyen específicamente medio de cultivo celular.

Los portadores incluyen almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio, ácido algínico, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón.

5 Los excipientes incluidos en una formulación tienen diferentes fines dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del fármaco y el modo de administración. Los ejemplos de excipientes usados generalmente incluyen, sin limitación: agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tensioactivos, tampones, antioxidantes y conservantes, agentes de tonicidad, agentes de carga, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad, diluyentes inertes, cargas, agentes disgregantes, agentes de unión, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes aromatizantes, agentes colorantes, adyuvantes de la administración y combinaciones de los mismos.

El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el fin para el que está aplicándose el principio activo.

15 Pueden usarse agentes de tonicidad como excipientes farmacéuticamente aceptables y sirven para hacer que la disolución sea compatible con la sangre. Agentes de tonicidad son particularmente deseables en formulaciones inyectables.

20 Las composiciones farmacéuticas y los antibióticos glicopeptídicos de la presente invención o descripción pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, sublingual, intranasal, intraocular, rectal, transdérmica, mucosa, tópica o parenteral para el tratamiento, la profilaxis o la prevención de una infección por *B. anthracis*. Los modos de administración parenteral incluyen, sin limitación, intradérmica, subcutánea (s.c., s.q., sub-Q, Hypo), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.), intra-arterial, intramedular, intracardiaca, intra-articular (articulación), intrasinovial (zona del líquido de la articulación), intracraneal, intraespinal e intratecal (líquidos cefalorraquídeos).

25 Puede usarse cualquier dispositivo conocido útil para infusión o inyección parenteral de formulaciones farmacológicas para efectuar tal administración.

30 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de emulsiones de grasa, suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. La forma parenteral usada para la inyección debe ser fluida hasta el grado de que exista una fácil inyectabilidad. Estas disoluciones o suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos, polvos o líquidos concentrados.

35 Los excipientes usados en preparaciones parenterales también incluyen, sin limitación, agentes estabilizantes (por ejemplo hidratos de carbono, aminoácidos y polisorbatos, tales como dextrosa al 5%), agentes solubilizantes (por ejemplo cetrimida, docusato de sodio, monooleato de glicerilo, polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG)), tensioactivos (por ejemplo polisorbatos, succinato de tocoferol PEG, poloxámero y Cremophor™), tampones (por ejemplo acetatos, citratos, fosfatos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y similares), antioxidantes y conservantes (por ejemplo BHA, BHT, ácidos gentísicos, vitamina E, ácido ascórbico, ascorbato de sodio y agentes que contienen azufre tales como sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tiogliceroles, tioglicolatos y similares), agentes de tonicidad (para ajustar la compatibilidad fisiológica), agentes de suspensión o viscosidad, antibacterianos (por ejemplo timersol, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol y clorobutanol), agentes quelantes y adyuvantes de la administración (por ejemplo anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, agentes anti-coagulación, vasoconstrictores para prolongación y agentes que aumentan la permeabilidad tisular) y combinaciones de los mismos.

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

50 En otra realización, la forma farmacéutica unitaria parenteral de antibióticos glicopeptídicos puede ser una disolución lista para usar del antibiótico glicopeptídico en un portador adecuado en ampollas estériles, herméticamente selladas o en jeringas precargadas estériles. El portador adecuado comprende opcionalmente cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente.

60 Alternativamente, la dosificación unitaria de los antibióticos glicopeptídicos de la presente invención o descripción puede ser un líquido concentrado, polvo o forma granular para su reconstitución *ex tempore* en el portador farmacéuticamente aceptable apropiado en el momento de su administración, y dilución cuando sea apropiado. Además de los excipientes mencionados anteriormente, las formas de polvo incluyen opcionalmente agentes de carga (por ejemplo manitol, glicina, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, hidroxietilalmidón, ficol y gelatina) y crio o lioprotectores.

65 En uso intravenoso (i.v.), una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas de la presente invención y opcionalmente uno o más aditivos, incluyendo solubilizantes o tensioactivos, puede disolverse o suspenderse en

cualquiera de los fluidos intravenosos comúnmente usados y administrarse mediante infusión. Los fluidos intravenosos incluyen, sin limitación, solución salina fisiológica, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa al 5% o disolución de Ringer™.

5 En preparaciones intramusculares, una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede disolverse y administrarse en un diluyente farmacéutico tal como agua para inyección (WFI), solución salina fisiológica o dextrosa al 5%. Una forma insoluble adecuada de las composiciones farmacéuticas puede prepararse y administrarse como una suspensión en una base acuosa o una base de aceite farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un éster de un ácido graso de cadena larga tal como oleato de etilo.

10 Para uso oral, la composición farmacéutica oral puede prepararse en forma de una dosificación unitaria que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. Formulaciones sólidas tales como comprimidos y cápsulas son particularmente útiles. También pueden idearse preparaciones recubiertas entéricamente o de liberación sostenida. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, son especialmente adecuados suspensiones, jarabes o elixires, obleas y comprimidos masticables.

15 Para fines terapéuticos, los comprimidos y las cápsulas pueden contener, además de los antibióticos glicopeptídicos, portadores convencionales tales como: diluyentes inertes (por ejemplo, carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa), agentes de unión (por ejemplo, goma arábiga, almidón, gelatina, sacarosa, polivinilpirrolidona (povidona), sorbitol, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa), cargas (por ejemplo, fosfato de calcio, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol o sacarosa), agentes humectantes, agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos metálicos, ácido esteárico, polietilenglicol, ceras, aceites, sílice y sílice coloidal, fluido de silicio o talco), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz y ácido algínico), aromatizantes (por ejemplo menta, aceite de gaulteria, aromas de frutas, cereza, uva, chicle, y similares), agentes colorantes, agentes edulcorantes y conservantes. Los portadores también pueden incluir excipientes de recubrimiento tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

20 En formulación oral particular, los antibióticos glicopeptídicos de la presente invención o descripción pueden estar en forma de una cápsula que contiene el antibiótico glicopeptídico, gelatina, óxido de hierro, polietilenglicol, dióxido de titanio y uno o más componentes inactivos diferentes. Las cantidades adecuadas del antibiótico glicopeptídico en la cápsula pueden oscilar entre 10 y 1000 mg, incluyendo las cantidades preferidas 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 ó 500 mg del antibiótico glicopeptídico.

35 Preparaciones líquidas orales, generalmente en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones o elixires acuosos u oleosos, pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes no acuosos, conservantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes. Los ejemplos de aditivos para preparaciones líquidas incluyen goma arábiga, aceite de almendras, alcohol etílico, aceite de coco fraccionado, gelatina, jarabe de glucosa, glicerina, grasas comestibles hidrogenadas, lecitina, metilcelulosa, celulosa microcristalina, para-hidroxibenzoato de metilo o propilo, propilenglicol, sorbitol o ácido sórbico.

40 Para uso tópico, las composiciones farmacéuticas de presente invención también pueden prepararse en formas adecuadas para aplicarse a la piel, o membranas mucosas de la nariz y garganta, y pueden tomar la forma de cremas, pomadas, gotas nasales, pulverizadores líquidos o inhalantes, pastillas para chupar o tinturas para la garganta. Tales formulaciones tópicas pueden incluir además compuestos químicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) para facilitar la penetración en la superficie del principio activo. Para su aplicación a los ojos o los oídos, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma líquida o semilíquida en bases hidrófobas o hidrófilas como pomadas, cremas, lociones, tinturas o polvos. Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de supositorios mezcladas con portadores convencionales tales como manteca de cacao, cera u otro glicérido.

45 El término “dosis”, “dosis unitaria”, “dosificación unitaria” o “dosis eficaz” se refiere a unidades físicamente diferenciadas que contienen una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado.

50 La cantidad terapéuticamente eficaz de los antibióticos glicopeptídicos de la presente invención o descripción varían dependiendo de las características físicas del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, el periodo de tiempo desde la infección, la formulación y los medios usados para administrar el fármaco. La dosis específica para un paciente dado se fija habitualmente por el criterio del médico encargado. Sin embargo, una cantidad terapéuticamente eficaz de los antibióticos glicopeptídicos de la presente invención o descripción, incluyendo oritavancina, es normalmente de entre aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal y 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 1 y 100 mg/kg, más preferiblemente entre 3 y 50 mg/kg, de 3 a 30 mg/kg o de 3 a 15 mg/kg, independientemente de la formulación. En realizaciones igualmente preferidas, una cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,5, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 mg/kg de peso corporal, independientemente de la formulación. En algunas situaciones, una dosis inferior a 0,5 mg/kg de peso corporal puede ser eficaz.

55

Las cantidades de los antibióticos glicopeptídicos de la presente invención o descripción suficientes para inhibir el crecimiento de bacterias *B. anthracis* también variarán dependiendo del entorno en el que las bacterias se ponen en contacto con el antibiótico glicopeptídico, y la forma de las bacterias (por ejemplo, célula vegetativa o espora). Sin embargo, en general la cantidad del antibiótico glicopeptídico, incluyendo oritavancina, suficiente para inhibir el crecimiento de bacterias *B. anthracis* es de entre aproximadamente 0,001 y 100 µg/ml, preferiblemente de 0,01 a 10 µg/ml, más preferiblemente de 0,01 a 1 µg/ml.

Las frecuencias adecuadas para poner en contacto las bacterias con un glicopéptido de la invención o descripción, o administrar un glicopéptido de la invención o descripción a un sujeto, pueden variar basándose en si la administración es para los fines de inhibición, tratamiento, profilaxis o prevención. Las frecuencias de administración para el tratamiento de un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, para la profilaxis o para la prevención de una infección por *B. anthracis* incluyen 4, 3, 2 o una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez a la semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, bisemanalmente, mensualmente y bimensualmente, y dosis menos frecuentes incluyendo una única dosis. El antibiótico glicopeptídico para su uso según la presente invención se administra como una única dosis tal como se define en las reivindicaciones.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “inhibir”, “que inhibe” e “inhibición” tienen sus significados habituales y acostumbrados, e incluyen una o más de inhibición de la colonización de *B. anthracis*, inhibición del crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*, inhibición de una función de una forma vegetativa de *B. anthracis*, inhibición de la propagación de una forma vegetativa de *B. anthracis*, inhibición de la esporulación de *B. anthracis*, inhibición de la activación de una espora de *B. anthracis*, inhibición de la germinación de una espora de *B. anthracis* e inhibición del sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*. Tal inhibición es una inhibición de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100% de la actividad particular frente a la actividad en ausencia del antibiótico glicopeptídico. Preferiblemente, la inhibición es una inhibición del 100%, el 99%, el 98%, el 97%, el 96%, el 95%, el 90%, el 80%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10%, el 5% o el 1% de la actividad frente a la actividad en ausencia del antibiótico glicopeptídico. Tal como se usa en el presente documento, la inhibición dura al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o más días tras la administración de una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención.

El experto en la técnica entenderá que en métodos de inhibición de la colonización de un sujeto por *B. anthracis*, la inhibición se refiere en general a una disminución en la capacidad de la población de *B. anthracis* que entra en el sujeto para formar una infección productiva en el sujeto. Tal disminución puede resultar de una o más de una inhibición del crecimiento de células vegetativas de *B. anthracis*, una inhibición de la función de células vegetativas, una inhibición de la propagación de células vegetativas, una inhibición de la esporulación de *B. anthracis*, una inhibición de la activación de esporas de *B. anthracis*, una inhibición de la germinación de esporas *B. anthracis* y/o una inhibición del sobrecrecimiento de esporas de *B. anthracis*. Tal inhibición es una inhibición de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100% de la actividad particular frente a la actividad en ausencia del antibiótico glicopeptídico. Preferiblemente, la inhibición es una inhibición del 100%, el 99%, el 98%, el 97%, el 96%, el 95%, el 90%, el 80%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10%, el 5% o el 1% de la actividad frente a la actividad en ausencia del antibiótico glicopeptídico. Tal como se usa en el presente documento, la inhibición de la colonización dura al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o más días tras la administración de una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, “espora” se refiere a los términos tanto “espora” como “endospora” usados convencionalmente.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar” y “tratamiento” tienen sus significados habituales y acostumbrados, e incluyen una o más de mejora de un síntoma de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, bloqueo o mejora de una recaída de un síntoma de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, disminución de la gravedad y/o frecuencia de un síntoma de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, estasis, disminución o inhibición del crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis* en un sujeto, inhibición de la esporulación de *B. anthracis*, inhibición de la activación de una espora de *B. anthracis* en un sujeto, inhibición de la germinación de una espora de *B. anthracis* en un sujeto e inhibición del sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis* en un sujeto. Tratamiento significa mejorar, bloquear, reducir, disminuir o inhibir en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100% frente a un sujeto al que no se le ha administrado una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención. Preferiblemente, la mejora, el bloqueo, la reducción, la disminución o la inhibición es del 100%, el 99%, el 98%, el 97%, el 96%, el 95%, el 90%, el 80%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10%, el 5% o el 1% frente a un sujeto al que no se le ha administrado una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención. El tratamiento puede comenzar antes, simultáneamente con o después de la aparición de síntomas clínicos de la infección.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevenir” y “prevención” tienen sus significados habituales y acostumbrados, e incluyen una o más de prevención de la colonización de *B. anthracis* en un sujeto, prevención de la infección de *B. anthracis* en un sujeto, prevención de un aumento en el crecimiento de una población de *B. anthracis* en un sujeto, prevención de la activación, germinación o sobrecrecimiento de esporas de

*B. anthracis* en un sujeto, prevención de la esporulación de *B. anthracis* en un sujeto, prevención del desarrollo de una enfermedad provocada por *B. anthracis* en un sujeto y prevención de los síntomas de una enfermedad provocada por *B. anthracis* en un sujeto. Tal como se usa en el presente documento, la prevención dura al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o más días tras la administración de una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" incluye inhibir el desarrollo de una infección productiva o progresiva por *B. anthracis* en un sujeto, donde la profilaxis dura al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o más días tras la administración de una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención. Inhibición frente al desarrollo de una infección productiva o progresiva por infección por *B. anthracis* significa que la gravedad de una infección por *B. anthracis* en un sujeto se reduce en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100% frente a un sujeto al que no se le ha administrado una composición farmacéutica o antibiótico glicopeptídico de la presente invención. Preferiblemente, la reducción en la gravedad es una reducción del 100%, el 99%, el 98%, el 97%, el 96%, el 95%, el 90%, el 80%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10%, el 5% o el 1% en la gravedad. La gravedad de una infección puede basarse en la cantidad de *B. anthracis* presente en un sujeto, el periodo de tiempo que puede detectarse *B. anthracis* en un sujeto y/o la gravedad de un síntoma de infección por *B. anthracis*, entre otros factores.

En los usos de oritavancina de la presente invención dirigidos a prevenir una infección por *B. anthracis* e inhibir la colonización por *B. anthracis*, el antibiótico glicopeptídico se administra al sujeto menos de aproximadamente 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 ó 3 días antes del riesgo de exposición a *B. anthracis*, o menos de aproximadamente 60, 48, 36, 24, 12, 8, 10, 6, 4, 2 ó 1 hora antes del riesgo de exposición a *B. anthracis*.

En los métodos de la presente descripción dirigidos a tratar una infección por *B. anthracis* y proporcionar profilaxis de una infección por *B. anthracis*, el antibiótico glicopeptídico se administra tan rápidamente como sea posible tras la exposición a *B. anthracis*. El antibiótico glicopeptídico puede administrarse a un sujeto expuesto a *B. anthracis* en el plazo de 15, 30, 45, 60, 90 ó 120 minutos, o en el plazo de 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 36, 48, 60 ó 72 horas, o en el plazo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25 días de la exposición.

En algunas circunstancias, no puede determinarse el momento en el que el sujeto se expuso a *B. anthracis*, y la infección por *B. anthracis* se diagnostica sólo tras la aparición de síntomas clínicos. En tales circunstancias, el antibiótico glicopeptídico se administra a un sujeto en el plazo de 15, 30, 45, 60, 90 ó 120 minutos, o en el plazo de 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 36, 48, 60 ó 72 horas, o en el plazo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25 días del diagnóstico de la infección por *B. anthracis*.

Tal como se usa en el presente documento, el término "bisemanalmente" se refiere a una frecuencia de cada 13-15 días, el término "mensualmente" se refiere a una frecuencia de cada 28-31 días y "bimensualmente" se refiere a una frecuencia de cada 58-62 días.

Tal como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" pretende referirse ampliamente a aproximar suficientemente una célula bacteriana y una molécula de un antibiótico glicopeptídico de la presente invención como para que el antibiótico glicopeptídico pueda ejercer un efecto sobre la célula bacteriana. El antibiótico glicopeptídico puede transportarse a la ubicación de la célula bacteriana, o el antibiótico glicopeptídico puede situarse en una ubicación a la que se desplaza la célula bacteriana o con la que entra en contacto. El experto en la técnica entenderá que el término "poner en contacto" incluye la interacción física entre un antibiótico glicopeptídico y una célula bacteriana, así como todas las interacciones que no requieren interacción física.

La presente descripción incluye un kit que comprende la composición farmacéutica o un antibiótico glicopeptídico e instrucciones escritas para su uso en el tratamiento, la profilaxis y/o la prevención de una infección por *B. anthracis*. La composición farmacéutica/antibiótico glicopeptídico e instrucciones escritas pueden estar en un envase, tal como una caja. La composición farmacéutica/antibiótico glicopeptídico puede estar también en un envase más pequeño, tal como un vial, comprendiendo el envase más grande la composición farmacéutica/antibiótico glicopeptídico e instrucciones escritas. El envase más pequeño puede ser un instrumento para su uso en la administración de la composición farmacéutica/antibiótico glicopeptídico a un sujeto. La composición farmacéutica/antibiótico glicopeptídico puede estar en una formulación que puede administrarse directamente a un sujeto.

### Ejemplos

La demostración de la actividad de un agente antibacteriano, tal como un antibiótico glicopeptídico, en un modelo animal tiene un impacto significativo en la identificación de dosis y regímenes de dosis que proporcionarían una terapia eficaz en seres humanos porque no pueden realizarse ensayos clínicos de fase II y fase III (en pacientes infectados con ántrax) por motivos éticos. Como tales, los estudios con animales infectados con ántrax son críticos para la aprobación de agentes para la quimioterapia del ántrax ("Two Animal Rule", Federal Register. 2002. Fed. Regist. 67:37988-37998; y Guidance for Industry. Inhalational Anthrax [Post-Exposure] -Developing Antimicrobial Drugs. CDER marzo de 2002).

Asimismo, la caracterización de la actividad *in vitro* de un agente antibacteriano, tal como un antibiótico glicopeptídico, contra aislados bacterianos representativos es una etapa importante en la predicción de si una dosis de antibiótico y un régimen de dosis que son eficaces en animales infectados con una única cepa de prueba puede esperarse que proporcionen un beneficio terapéutico en animales infectados con otros aislados distintos del mismo organismo que es probable que se encuentren fuera del entorno del laboratorio.

#### Experimento 1 – Susceptibilidad de cepas de *B. anthracis* a oritavancina tal como se mide mediante microdilución de caldo

Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) mediante microdilución de caldo para oritavancina contra un conjunto de exposición de 30 cepas de *B. anthracis*, incluyendo la cepa Ames, de la colección del USAMRIID. Estas cepas eran aislados de infecciones en seres humanos o animales en todo el mundo y representan los ocho clados de genotipo identificados por Keim (Keim *et al.* 2000. *J. Bacteriol.* 182:2928-2936). Se determinaron en paralelo las CIM para los antibióticos comparadores ciprofloxacino y vancomicina.

Se determinaron las CIM mediante el método de microdilución de caldo en placas de 96 pocillos según la directriz M7-A7 del Clinical and Laboratory Standards Institute (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2006a. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; norma aprobada – séptima edición. Documento del CLSI M7-A7 (ISBN 1-56238-587-9); Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvania 19087) con la excepción de que se incluyó polisorbato-80 al 0,002% en algunos ensayos con oritavancina.

Se disolvió difosfato de oritavancina en polisorbato-80 al 0,002% en agua para minimizar la unión del fármaco a superficies (Arhin *et al.* 2007a. Influence of Polisorbate-80 on Susceptibility of gram-positive Bacteria to Oritavancin. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Múnich, Alemania, 31 de marzo-3 de abril. Póster n.º P827; Arhin *et al.* 2007b. Effect of Polisorbate-80 on Oritavancin Binding to Plastic Surfaces-Implications for Susceptibility Testing. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Múnich, Alemania, 31 de marzo-3 de abril. Póster n.º P1112) y se diluyó en serie dos veces en 50 µl de caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes (CAMHB) con polisorbato-80 al 0,004% de manera que tras la inoculación con un volumen igual de células en CAMHB, la concentración final de polisorbato-80 sería del 0,002%. Para determinar el impacto, si hay alguno, del polisorbato-80 sobre las CIM de oritavancina para *B. anthracis*, se realizó un ensayo de microdilución de caldo paralelo en el que se disolvió oritavancina en agua y se prepararon diluciones de fármaco mediante dilución en serie de dos veces en CAMHB sin polisorbato-80. Para ensayos con polisorbato-80, el intervalo de concentraciones de oritavancina era de 0,002-2 µg/ml basándose en un volumen de pocillo final de 100 µl tras la inoculación; para ensayos sin polisorbato-80, el intervalo de concentraciones oritavancina era de 0,008-8 µg/ml.

Se preparó el inóculo mediante la suspensión de colonias de placas de agar sangre de oveja (SBAP) en CAMHB. Se diluyeron las suspensiones con CAMHB hasta una densidad de células bacterianas de  $10^6$  unidades formadoras de colonia (UFC)/ml (factor de conversión,  $3,82 \times 10^7$  UFC/ml/DO600 nm). A cada pocillo de la placa de 96 pocillos se le añadieron 50 µl de esta suspensión de células para un inóculo final de aproximadamente  $5 \times 10^4$  UFC/pocillo ( $5 \times 10^5$  UFC/ml) y una concentración de polisorbato-80 final del 0,002%, cuando está presente. Tras 18 h de incubación a 35°C, se leyeron las placas visualmente y se verificaron a 600 nm (lector de microplacas M1, Molecular Designs Inc). Se consideró válida la prueba si (i) los pocillos control de crecimiento tenían crecimiento visible, (ii) los pocillos control de CAMHB y antibiótico no tenían crecimiento ni precipitado y (iii) las placas de dilución del inóculo original tenían cultivos puros que producían recuentos finales de  $10^5$  a  $10^7$  UFC/ml.

Se estableció el control de calidad de las diluciones de oritavancina usando *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 según las recomendaciones del CLSI (CLSI, 2006b, citado anteriormente) con polisorbato-80 al 0,002% todo el tiempo.

Tal como se muestra en la figura 1, los resultados demuestran claramente una disminución en promedio de cuatro diluciones de duplicación para las CIM de oritavancina para *B. anthracis* cuando se determinaron las susceptibilidades a oritavancina con polisorbato-80: la CIM<sub>90</sub> de oritavancina (concentración a la que el 90% de los organismos en el grupo se inhiben) con polisorbato-80 (0,12 µg/ml; n=30) era 16 veces inferior a la CIM<sub>90</sub> en ausencia de polisorbato-80. Este resultado concuerda con resultados de estudios *in vitro* previos que mostraron una reducción de 16 a 32 veces en la CIM<sub>90</sub> de oritavancina para estafilococos y enterococos (Arhin *et al.*, 2007a; 2007b; citado anteriormente). La CIM de oritavancina para la cepa Ames se desplazó específicamente desde 1 µg/ml hasta 0,015 µg/ml en presencia de polisorbato-80. La cepa “atípica” en ambas determinaciones (CIM de oritavancina, 4 µg/ml sin polisorbato-80 y 1 µg/ml con polisorbato-80; figura 1) se sabe que es una alta productora de cápsula. Las concentraciones bactericidas mínimas (CBM) son imposibles de determinar de manera precisa para *B. anthracis* debido a la presencia de esporas.

#### Experimento 2 – Determinaciones de la dosificación y farmacocinética de oritavancina

Se ha usado la vía de administración intravenosa (i.v.) para oritavancina en todos los ensayos clínicos hasta la

fecha. Sin embargo, debido a que se requieren a menudo múltiples dosis de los agentes de prueba y control durante la terapia en el modelo de ratón de ántrax por inhalación, la vía i.p. es la vía de administración más conveniente puesto que generalmente se toleran bien por el animal múltiples administraciones i.p. del agente de prueba y los agentes de comparación. Se realizó por tanto un estudio de farmacocinética (PK) en ratones para comparar la

5 exposición a oritavancina en plasma tras la administración de una única dosis de oritavancina por las vías i.v. e i.p.  
Se realizaron todos los estudios *in vivo* según las directrices fijadas por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales del USAMRIID.

10 Se formuló oritavancina para inyección para tanto estudios de PK como estudios de eficacia disolviendo difosfato de oritavancina (lote de Abbott 01005PP00; potencia del ensayo (base libre de volátiles), 84,9%) en dextrosa al 5% en agua (D5W) hasta la concentración apropiada seguido por filtración estéril.

15 Los ratones (hembra CD-1; peso corporal 19-21 g) recibieron una única dosis en bolo de oritavancina 32 mg/kg en formulación de dosificación (tal como se describió anteriormente) o bien por vía i.v. o bien por vía i.p. y se recogió sangre mediante punción cardiaca (n=3 ratones/punto de tiempo). Se determinaron los niveles de oritavancina en plasma mediante un método de CL/EM validado. Se calcularon los parámetros de PK usando el software WinNonlin (Pharsight). Se calcularon todos los parámetros usando el modelo no compartimental.

20 El perfil de concentración en plasma-tiempo de oritavancina tras la administración i.v. de un único bolo de dosis coincidía con el de análisis previos de farmacocinética (PK) de oritavancina en ratones (Phillips. 1996. Plasma Concentrations of LY333328 in Male Fischer 344 Rats Administered a Single Intravenous Injection of 30 mg/kg (free base) of LY333328 Difosfato (R31595). ADME Report 11. Eli Lilly and Company; Boilan *et al.* 2003. Antimicrob Agents Chemother, 47 (5): 1700-6; Lehoux *et al.* 2007. Efficacy of oritavancin in a mouse model of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemoterapia, Múnich, Alemania, 31 de marzo-3 de abril de 2007. Póster P-1781): tras la

25 administración de una única dosis i.v. de oritavancina a 32 mg/kg a ratones, la concentración en plasma de oritavancina permaneció por encima de la CIM para la cepa Ames de *B. anthracis* (0,06 µg/ml con polisorbato-80) durante entre 24 y 48 horas (figura 2). El pico observado ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el tiempo hasta el pico ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de concentración-tiempo desde 0,25 hasta 72 h ( $AUC_{0,25-72\ h}$ ) fueron de 270 µg/ml, 0,25 h y 950 µg\*h/ml, respectivamente, para la vía i.v. y de 95 µg/ml, 4 h y 840 µg\*h/ml, respectivamente, para la vía i.p. Por tanto, mientras que el nivel pico en plasma era significativamente superior tras la administración i.v. frente a i.p. (y probablemente se infraestimaba para la vía i.v. puesto que no se incluyó un punto de tiempo inmediatamente tras el final de la administración en bolo), y mientras que el  $T_{m\acute{a}x}$  se retrasaba hasta 4 h tras la administración i.p., se

30 encontró que la exposición a oritavancina (medida en este caso como  $AUC_{0,25-72\ h}$ ) era similar para las dos vías.

#### Parámetros del modelo de ántrax por inhalación de ratón, pruebas de eficacia de oritavancina y determinación de la carga bacteriana en tejido

40 Para todos los ensayos de eficacia de antibióticos, se usaron esporas Ames de *B. anthracis* para una exposición en aerosol de 50-75  $DL_{50}$  ( $DL_{50} = 3,4 \times 10^4$  esporas) (Heine *et al.* 2007. Antimicrob. Agents Chemother. 51:1373-1379). Los animales control negativo (n=10) o bien no recibieron tratamiento o bien vehículo sólo. También se incluyó de manera rutinaria un grupo control positivo (n=10) de ciprofloxacino 30 mg/kg por vía intraperitoneal (i.p.), comenzando 24 h tras la exposición, dos veces al día (cada 12 h) durante 14 días. Los grupos de tratamiento con

45 oritavancina consistían en 10 animales. Para todos los experimentos de eficacia de antibióticos, se compararon curvas de Kaplan-Meier mediante la prueba de rangos logarítmicos para determinar la significación con respecto a los controles.

#### Experimento 3 – Estudios de eficacia de determinación de la dosis en el modelo de profilaxis tras la exposición-dosis múltiple

50 Un estudio de determinación de la dosis de dosis múltiple en el modelo de ántrax de profilaxis tras la exposición (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente) sometió a prueba la eficacia de oritavancina cuando se administraba por vía i.p. en un intervalo de 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 mg/kg cada 48 h durante 14 días. Se iniciaron todos los tratamientos 24 horas tras la exposición y se terminó el experimento en el día 29. Se evaluaron diariamente los signos clínicos y la supervivencia.

60 El estudio de determinación de la dosis de dosis múltiple mostró que dosis i.p. de oritavancina cada 48 h (cada 48 h) a 3 mg/kg ofrecían profilaxis tras la exposición eficaz contra una exposición en aerosol de *B. anthracis*, cepa Ames (figura 3). Se observó una respuesta a la dosis clara en este estudio entre oritavancina 0,1 mg/kg, que no proporcionaba protección, y 1 mg/kg, que proporcionaba una protección del 50%, hasta 3 mg/kg, que proporcionaba una protección del 100% (figura 3). Tal como se predeciría a partir del efecto protector que se observó a 3 mg/kg, dosis de oritavancina por encima de 3 mg/kg (es decir, 10 y 30 mg/kg) también proporcionaron protección completa (datos de Targanta Therapeutics, en archivo). En este modelo, el 100% de los ratones control no tratados sucumbieron a la infección a los 4 días tras la exposición (figura 3, curva "Control") y el 90% de los animales sobrevivieron en el grupo que recibió ciprofloxacino a 30 mg/kg cada 12 h durante 14 días (figura 3, curva "CIP"). La

supervivencia proporcional observada con animales no tratados y tratados con ciprofloxacino coincide con los hallazgos de la bibliografía (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente).

Experimento 4 – Estudios de eficacia de determinación de la dosis en el modelo de profilaxis tras la exposición-dosis única

Se administró oritavancina como una única dosis intravenosa (i.v.) de 5, 15 ó 50 mg/kg. Se iniciaron todos los tratamientos 24 horas tras la exposición y se terminó el experimento en el día 30. Se evaluaron diariamente los signos clínicos y la supervivencia.

Los resultados demostraron que una única dosis i.v. de oritavancina a 50 mg/kg administrada 24 horas tras la exposición ofrecía una protección del 100%; además, un número significativo de animales (7/10) sobrevivieron hasta 30 días con una única dosis i.v. de oritavancina 15 mg/kg (figura 4). Las muertes tardías en el grupo de tratamiento de 15 mg/kg se deben lo más probablemente a sobrecrecimiento de esporas residuales que están presentes todavía en el tejido pulmonar, posiblemente tras haber disminuido los niveles de antibiótico por debajo de algún supuesto umbral terapéutico. Tras la dosis única de oritavancina a 50 mg/kg, para la que no hubo muertes posteriores, la oritavancina puede haber reducido la carga de esporas hasta por debajo del umbral de infección (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente) antes de que el nivel de oritavancina disminuya por debajo de su umbral terapéutico. La tabla 1 muestra que la carga de esporas/tejido a la finalización del estudio no excedía  $5 \times 10^4$  UFC/g de tejido en ratones tratados con oritavancina. Experimentos previos han mostrado que cargas de esporas/tejido en este intervalo y por debajo son compatibles con la supervivencia (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente).

Tabla 1

| Recuento de esporas tras el tratamiento en tejido pulmonar de ratón a partir del modelo de profilaxis tras la exposición del ántrax por exposición (experimento de determinación de la dosis) |                              |
|---|------------------------------|
| Tratamiento   | UFC/g de tejido <sup>a</sup> |
| Ciprofloxacino 30 mg/kg cada 12 h x 14 días   | $5,20 \times 10^4$           |
| Oritavancina 30 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 días  | $1,82 \times 10^4$           |
| Oritavancina 10 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 días  | $4,79 \times 10^4$           |
| Oritavancina 3 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 días   | $3,68 \times 10^4$           |
| Oritavancina 1 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 días   | $2,95 \times 10^4$           |
| Oritavancina 0,3 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 días   | $2,80 \times 10^4$           |
| Oritavancina 50 mg/kg i.v. dosis única  | $3,61 \times 10^4$           |
| Oritavancina 15 mg/kg i.v. dosis única  | $2,03 \times 10^4$           |
| Oritavancina 5 mg/kg i.v. dosis única   | $3,50 \times 10^4$           |

<sup>a</sup>Tejido pulmonar recogido en el día 30 tras la exposición

Experimento 5 – Estudio de eficacia de dosis múltiple en el modelo de tratamiento tras la exposición (ejemplo de referencia)

El retraso del comienzo del tratamiento desde 24 horas hasta 36 ó 48 horas tras la exposición en el modelo de ántrax en aerosol de ratón da como resultado la diseminación del ántrax a la sangre y tejidos (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente). Este modelo se ha denominado por tanto modelo de tratamiento tras la exposición ya que puede reflejar la necesidad de ciclos largos de terapia tras la aparición de los síntomas para lograr la cura en seres humanos.

Para determinar la eficacia del tratamiento con oritavancina tras el desarrollo de los síntomas (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente), se realizó un estudio en el que se retrasó el inicio de la terapia con oritavancina hasta o bien 36 o bien 48 h tras la exposición. Se administró oritavancina a 10 mg/kg por vía i.p. cada 48 h durante 14 días; se evaluaron los signos clínicos y la supervivencia diariamente hasta el día 31.

Oritavancina (10 mg/kg i.p. cada 48 h) y ciprofloxacino (30 mg/kg i.p. cada 12 h) proporcionaron una protección equivalente cuando se inició el tratamiento 36 horas tras la exposición (compárese la figura 5, CIP, 36 h con la figura 6, ORI, 36 h). Cuando se retrasó adicionalmente el tratamiento hasta 48 h tras la exposición, el grupo de tratamiento con oritavancina demostró una supervivencia proporcional del 50% en relación con el 80% en el grupo de tratamiento con ciprofloxacino correspondiente (compárese la figura 5, CIP, 48 h con la figura 6, ORI, 48 h); sin embargo, debe indicarse que no había significación estadística en esta diferencia y que todos los grupos de tratamiento tenían tasas de supervivencia proporcional que eran significativamente diferentes del control no tratado. La tabla 2 muestra que la carga de esporas/tejido estaba dentro del intervalo de  $10^3$  a  $10^4$  UFC/g de tejido, un intervalo que era compatible con la supervivencia (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente).

Tabla 2

Recuentos de esporas tras el tratamiento en tejido pulmonar de ratón a partir del modelo de tratamiento tras la

| exposición (tratamiento retrasado) del ántrax por inhalación |   |                              |
|--|---|------------------------------|
| Tratamiento (duración: 14 días)                              | Inicio del tratamiento (h tras la exposición) | UFC/g de tejido <sup>a</sup> |
| Ciprofloxacino 30 mg/kg cada 12 h                            | 24  | 1,09 x10 <sup>3</sup>        |
| Ciprofloxacino 30 mg/kg cada 12 h                            | 36  | 2,88 x10 <sup>3</sup>        |
| Ciprofloxacino 30 mg/kg cada 12 h                            | 48  | 3,08 x10 <sup>3</sup>        |
| Oritavancina 10 mg/kg i.p. cada 48 h                         | 24  | 3,50 x10 <sup>3</sup>        |
| Oritavancina 10 mg/kg i.p. cada 48 h                         | 36  | 2,52 x10 <sup>3</sup>        |
| Oritavancina 10 mg/kg i.p. cada 48 h                         | 48  | 1,68 x10 <sup>3</sup>        |

<sup>a</sup>Tejidos recogidos en el día 31 tras la exposición

Ejemplo 6 – Estudio de eficacia de dosis única en el modelo de tratamiento tras la exposición (ejemplo de referencia)

5 Para caracterizar adicionalmente la eficacia de oritavancina en el tratamiento tras los síntomas (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente), se realizó un segundo estudio en el que se retrasó la terapia con oritavancina hasta 42 h tras la exposición. Dosis i.v. únicas de oritavancina 50 mg/kg administradas 24 h (como control de eficacia) y 42 h tras la exposición protegieron a 10/10 (100%) y 5/9 (55%) ratones, respectivamente (figura 7). Estos hallazgos coinciden con la tasa de supervivencia proporcional que se encontró cuando el inicio de la terapia con oritavancina i.p. de dosis múltiple se retrasó hasta 48 h tras la exposición (50%; figura 6). Debe indicarse que la supervivencia proporcional que se observó en el modelo de tratamiento tras la exposición de ántrax con tratamiento con oritavancina i.p. e i.v., ya se iniciara 36, 42 o 48 h tras la exposición, era significativamente diferente de la del grupo control (no tratado).

15 La eficacia extendida de oritavancina *in vivo*, tal como se demuestra en este caso, predice que una dosificación poco frecuente de oritavancina puede ser suficiente para lograr protección en seres humanos puesto que la oritavancina presenta una duración de la eficacia prolongada. Además, estos estudios demuestran que la oritavancina, cuando se administra como dosis múltiples comenzando hasta 48 h tras la exposición, e incluso cuando se administra como una dosis única a las 42 h tras la exposición, proporciona un nivel de protección significativo a ratones. La oritavancina por tanto puede tener utilidad en el tratamiento de sujetos que han comenzado a mostrar signos clínicos de ántrax.

Experimento 7 – Estudio de eficacia de dosis única en el modelo de profilaxis antes de la exposición

25 Basándose en los resultados de los estudios de profilaxis tras la exposición y tratamiento tras la exposición descritos anteriormente, se realizó un experimento de seguimiento en el que se administró una única dosis i.v. de 50 mg/kg de oritavancina 24 h antes de la exposición. Se evaluaron los signos clínicos y la supervivencia diariamente hasta el día 31.

30 A esta dosis, se encontró que la oritavancina protegía al 100% de los animales tal como se midió a los 31 días tras la exposición (figura 8). La tabla 3 muestra que la carga de esporas/tejido estaba dentro del intervalo de supervivencia de 10<sup>3</sup> a 10<sup>4</sup> UFC/g de tejido tal como se observó en experimentos previos (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente).

Tabla 3

| Recuentos de esporas tras el tratamiento en tejido pulmonar de ratón a partir del modelo de profilaxis antes de la exposición del ántrax por inhalación |                             |                              |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Tratamiento   | Inicio del tratamiento      | UFC/g de tejido <sup>a</sup> |
| Oritavancina 50 mg/kg i.v.  | 24 h antes de la exposición | 1,98 x10 <sup>3</sup>        |

<sup>a</sup>Tejidos recogidos en el día 31 tras la exposición

40 Se extendieron los ensayos de eficacia de oritavancina para examinar la protección proporcionada por dosis de 50 mg/kg únicas de oritavancina administradas siete días antes de la exposición, para caracterizar adicionalmente la duración de la eficacia que resulta de una dosis única de oritavancina.

45 Los resultados demostraron que oritavancina, cuando se administra en una dosis i.v. única de 50 mg/kg o bien uno (como control de eficacia) o bien siete días antes de la exposición letal a esporas, protegió al 90% (9/10) de los animales en el punto final tras la exposición de 33 días (figura 9). En cambio, ciprofloxacino, cuando se administra o bien como una dosis i.p. de 30 mg/kg i.p. única 24 h antes de la exposición a esporas o bien como dos dosis i.p. de 30 mg/kg, 24 h y 12 h antes de la exposición a esporas, no pudo proporcionar protección puesto que todos los ratones murieron por la infección para el día 4 tras la exposición (figura 9).

Experimento 8 - Determinación de la carga bacteriana en tejido

50 Se determinaron las cargas bacterianas en tejidos de animales muertos o moribundos. Se sacrificaron los ratones

5 supervivientes de cada grupo en el día 30. Se extirparon los pulmones de manera aséptica, se pesaron y se homogeneizaron en 1 ml de agua estéril. Se diluyeron en serie los homogenados 1:10 en agua y se sembraron en placa alícuotas de 100 µl sobre SBAP. Para determinar si estaban presentes esporas de ántrax, se sometieron los homogenados a “choque térmico” durante 15 minutos a 65°C para matar las células vegetativas, luego se diluyeron en serie y se sembraron en placa sobre SBAP. Se determinaron las susceptibilidades a antibióticos mediante el método de microdilución tal como se describió anteriormente. Se muestran los resultados en la tabla 4.

Tabla 4

| Sumario de eficacia y recuentos de esporas tras el tratamiento en tejido pulmonar de ratón. |                                 |   |  |                                    |
|---|---------------------------------|---|--|------------------------------------|
| Agente  | Régimen                         | Comienzo de la terapia (h tras la exposición) | Supervivencia proporcional a 30/31 d (%; n = 10) | Carga de esporas en pulmón (UFC/g) |
| Ninguno   | -                               | -   | 0*   | n.d.                               |
| CIP   | 30 mg/kg cada 12 h x 14 d       | 24 h  | 90   | 5,20 x 10 <sup>4</sup>             |
| ORI   | 30 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 d  | 24 h  | 100  | 1,82 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 10 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 d  | 24 h  | 100  | 4,79 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 3 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 d   | 24 h  | 100  | 3,68 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 1 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 d   | 24 h  | 50   | 2,95 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 0,3 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 d | 24 h  | 30   | 2,80 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 50 mg/kg i.v. dosis única       | 24 h  | 100  | 3,61 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 15 mg/kg i.v. dosis única       | 24 h  | 70   | 2,03 x 10 <sup>4</sup>             |
|   | 5 mg/kg i.v. dosis única        | 24 h  | 40   | 3,50 x 10 <sup>4</sup>             |
| CIP   | 30 mg/kg cada 12 h x 14 d       | 24 h  | 100  | 1,09 x 10 <sup>3</sup>             |
|   |                                 | 36 h  | 70   | 2,88 x 10 <sup>3</sup>             |
|   |                                 | 48 h  | 80   | 3,08 x 10 <sup>3</sup>             |
| ORI   | 10 mg/kg i.p. cada 48 h x 14 d  | 24 h  | 100  | 3,50 x 10 <sup>3</sup>             |
|   |                                 | 36 h  | 90   | 2,52 x 10 <sup>3</sup>             |
|   |                                 | 48 h  | 50   | 1,68 x 10 <sup>3</sup>             |
| ORI   | 50 mg/kg i.v. dosis única       | -24 h   | 100  | 1,98 x 10 <sup>3</sup>             |

\*100% muertos a los 4d

10

#### Experimentos 3 a 7 - Resumen

15 La oritavancina es activa en un modelo de ratón de profilaxis tras la exposición del ántrax por inhalación: oritavancina administrada por la vía o bien i.p. o bien i.v. aumentó la supervivencia proporcional de ratones que habían recibido una exposición letal de esporas de *B. anthracis*. Oritavancina administrada por vía i.p. a 3 mg/kg una vez cada dos días durante 14 días o por vía i.v. a 50 mg/kg como una dosis única era al menos tan activa, respectivamente, que ciprofloxacino a 30 mg/kg administrado dos veces al día durante 14 días. Por tanto, un régimen de dosificación de oritavancina es más conveniente que el tratamiento con ciprofloxacino control positivo ya que una dosis i.v. única o siete dosis i.p. de oritavancina al nivel de dosis apropiado lograron la misma supervivencia proporcional que 28 dosis de ciprofloxacino.

20

25 Se ha demostrado que el retraso del tratamiento hasta 36 y 48 horas induce el desarrollo de síntomas y bacteremia en el modelo de ántrax en aerosol de ratón (Heine *et al.*, 2007, citado anteriormente). La oritavancina demostró una actividad potente en este modelo de tratamiento tras la exposición cuando se administró cada 48 h i.p. durante 14 días, logrando una protección del 90% y el 50% tras la dosificación de 10 mg/kg cuando se inició el tratamiento a las 36 y 48 h tras la exposición, respectivamente. Además, el retraso del tratamiento con oritavancina de dosis única hasta 42 h tras la exposición también produjo una protección significativa (55%).

25

30 La profilaxis antes de la exposición que se proporcionó por una dosis i.v. de 50 mg/kg única de oritavancina tanto 24 horas como 7 días antes de la exposición en aerosol resalta adicionalmente la semivida extendida de la oritavancina. Además, este hallazgo sugiere que la oritavancina puede concentrarse en los compartimentos celulares en los que pueden estar germinando esporas en los estados tempranos de la infección. Esta idea concuerda con los datos de la bibliografía que muestran una acumulación intracelular significativa de oritavancina en macrófagos *in vitro* (Van Bambeke *et al.* 2004. Antimicrob. Agents Chemother. 48:2853-2860).

35

40 Los datos de susceptibilidad *in vitro* y los datos de eficacia *in vivo* descritos en el presente documento sugieren que la oritavancina podría servir como terapia para la profilaxis antes de la exposición, profilaxis tras la exposición y tratamiento tras la exposición del ántrax por inhalación. Debido a la persistencia de las esporas en los pulmones y tejidos de individuos expuestos a *B. anthracis*, las terapias aprobadas actualmente deben continuar durante 60 días. La eficacia potenciada de la oritavancina *in vivo* en el modelo de aerosol de ratón sugiere que una dosificación

40

menos frecuente (incluyendo dosificación de una única dosis) de oritavancina en relación con ciprofloxacino todavía puede proporcionar un grado de protección similar. Además, múltiples mecanismos de acción para la oritavancina (Allen y Nicas, 2003. FEMS Microbiol. Rev. 26: 511-532; McKay *et al.* 2006. Póster C1-682. 46th annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, 27-30 de septiembre de 2006) pueden permitir que conserve actividad contra cepas resistentes a fármacos de *B. anthracis*, incluyendo las resistentes a vancomicina, a otros antibióticos activos en la pared celular y a otras clases de antibióticos.

La descripción da a conocer además los siguientes puntos 1-29:

1. Un método de inhibición del crecimiento de *B. anthracis*, que comprende poner en contacto *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento de *B. anthracis*, inhibiendo de ese modo el crecimiento de *B. anthracis*.
2. Un método de inhibición de la activación de una espora de *B. anthracis*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir la activación de una espora de *B. anthracis*, inhibiendo de ese modo la activación de una espora de *B. anthracis*.
3. Un método de inhibición de la germinación de una espora de *B. anthracis*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir la germinación de una espora de *B. anthracis*, inhibiendo de ese modo la germinación de una espora de *B. anthracis*.
4. Un método de inhibición del sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*, que comprende poner en contacto una espora de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*, inhibiendo de ese modo el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*.
5. Un método de inhibición del crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*, que comprende poner en contacto una forma vegetativa de *B. anthracis* con un antibiótico glicopeptídico en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*, inhibiendo de ese modo el crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*.
6. Un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, tratando de ese modo una infección por *B. anthracis* en un sujeto.
7. Un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe la activación de una espora de *B. anthracis*.
8. Un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe la germinación de una espora de *B. anthracis*.
9. Un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe el sobrecrecimiento de una espora de *B. anthracis*.
10. Un método de tratamiento de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico glicopeptídico a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis*, en el que dicho tratamiento inhibe el crecimiento de una forma vegetativa de *B. anthracis*.
11. Un método de prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de exposición a una infección por *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para prevenir una infección por *B. anthracis*, previniendo de ese modo una infección por *B. anthracis* en un sujeto.
12. Un método para inhibir la colonización de un sujeto por *B. anthracis*, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de exposición a *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para inhibir la colonización de un sujeto por *B. anthracis*.
13. Un método para proporcionar profilaxis de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que tiene una infección por *B. anthracis* una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para lograr la profilaxis de una infección por *B. anthracis*, proporcionando de ese modo profilaxis de una infección por *B. anthracis* en un sujeto.
14. El método de uno cualquiera de 1, 6, 11, 12 y 13, en el que *B. anthracis* es una forma vegetativa de *B. anthracis*, una espora de *B. anthracis* o una mezcla de ambas.

15. El método de uno cualquiera de 1-14, en el que el antibiótico glicopeptídico es un compuesto tal como se define en la fórmula I, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo.
- 5 16. El método de uno cualquiera de 1-14, en el que el antibiótico glicopeptídico es un compuesto tal como se define en la fórmula II, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo.
17. El método de uno cualquiera de 1-16, en el que el antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de la misma.
- 10 18. El método de uno cualquiera de 1-17, en el que el antibiótico glicopeptídico está en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
19. El método de uno cualquiera de 1-18, en el que *B. anthracis* se pone en contacto *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.
- 15 20. El método de uno cualquiera de 6-13, en el que la infección por *B. anthracis* se selecciona del grupo que consiste en ántrax cutáneo, ántrax gastrointestinal o ántrax por inhalación.
21. El método de uno cualquiera de 6-10 y 13, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra en el plazo de 48 horas del diagnóstico de una infección por *B. anthracis*.
- 20 22. El método de uno cualquiera de 6-10 y 13, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra en el plazo de 72 horas del diagnóstico de una infección por *B. anthracis*.
- 25 23. El método de uno cualquiera de 6-10 y 13, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra en el plazo de 48 horas de la exposición a *B. anthracis*.
24. El método de uno cualquiera de 6-10 y 13, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra en el plazo de 72 horas de la exposición a *B. anthracis*.
- 30 25. El método de 11 ó 12, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra menos de 24 horas antes del riesgo de exposición.
26. El método de 11 ó 12, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra menos de 7 días antes del riesgo de exposición.
- 35 27. El método de 11, en el que la duración de la prevención es de al menos 30 días.
28. El método de 12, en el que la duración de la inhibición es de al menos 30 días.
- 40 29. El método de uno cualquiera de 6-13, en el que la administración es mediante administración intravenosa.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Antibiótico glicopeptídico para su uso en un método de prevención de una infección por *B. anthracis* en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de exposición a una infección por *B. anthracis* como una única dosis una cantidad de un antibiótico glicopeptídico suficiente para prevenir una infección por *B. anthracis*, previniendo de ese modo una infección por *B. anthracis* en un sujeto, en el que el antibiótico glicopeptídico es oritavancina, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de la misma.
- 10 2. Antibiótico glicopeptídico para su uso según la reivindicación 1, en el que el antibiótico glicopeptídico se administra menos de aproximadamente 24 horas antes del riesgo de exposición o menos de aproximadamente 7 días antes del riesgo de exposición.
- 15 3. Antibiótico glicopeptídico para su uso según la reivindicación 1, en el que la duración de la prevención es de al menos 30 días.
4. Antibiótico glicopeptídico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la administración es mediante administración intravenosa.
- 20 5. Antibiótico glicopeptídico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que *B. anthracis* es una forma vegetativa de *B. anthracis*, una espora de *B. anthracis* o una mezcla de ambas.
- 25 6. Antibiótico glicopeptídico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la infección por *B. anthracis* se selecciona del grupo que consiste en ántrax cutáneo, ántrax gastrointestinal o ántrax por inhalación.
- 30 7. Antibiótico glicopeptídico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el antibiótico glicopeptídico está en forma de una composición farmacéutica que comprende el antibiótico glicopeptídico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

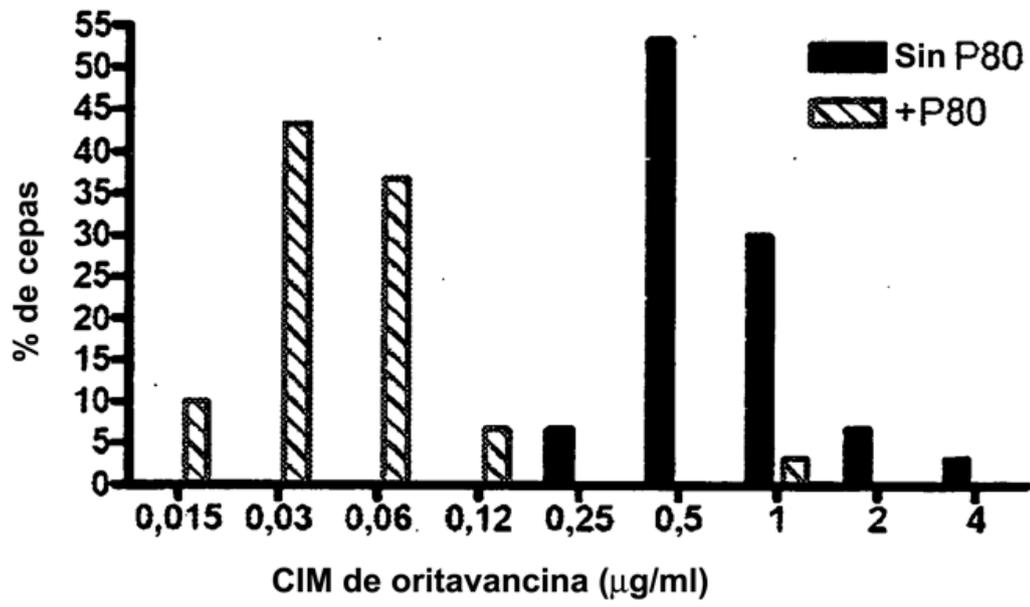


Figura 2

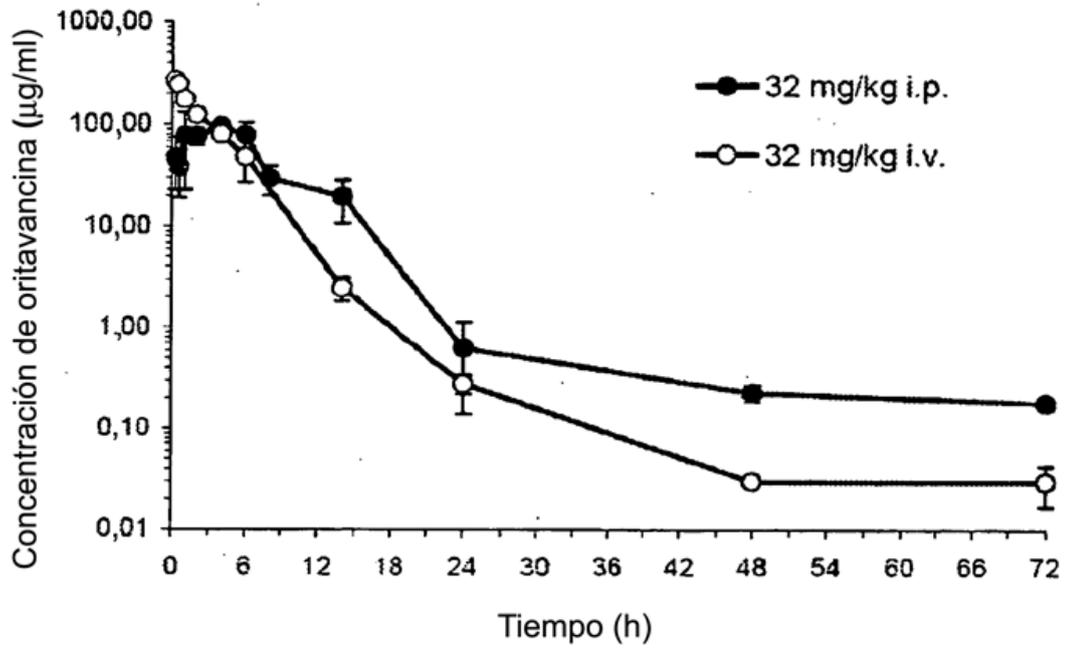


Figura 3

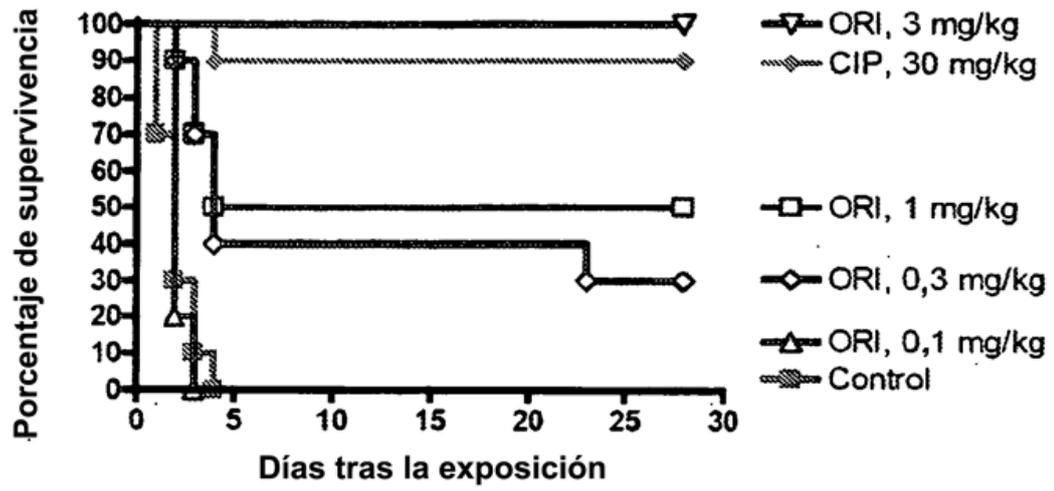


Figura 4

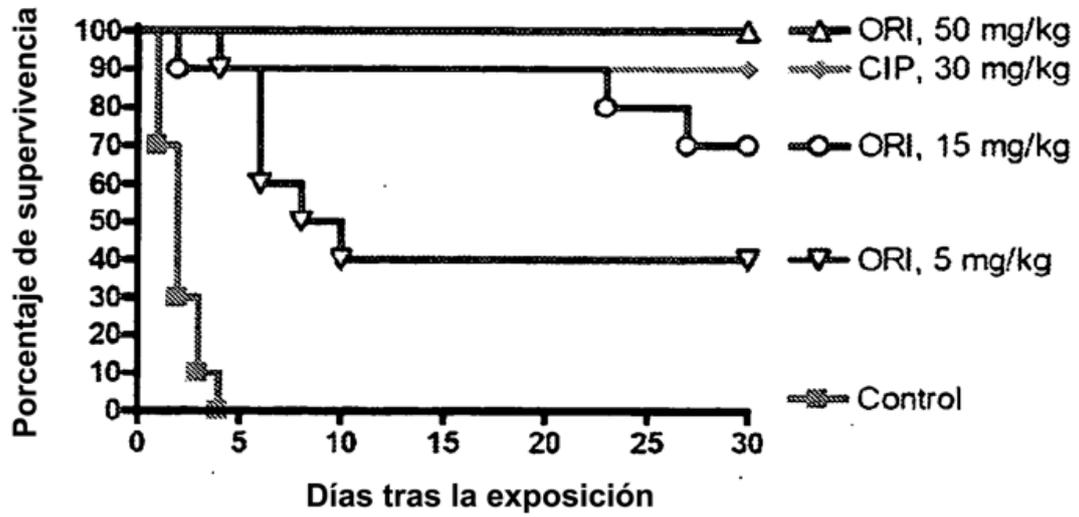


Figura 5

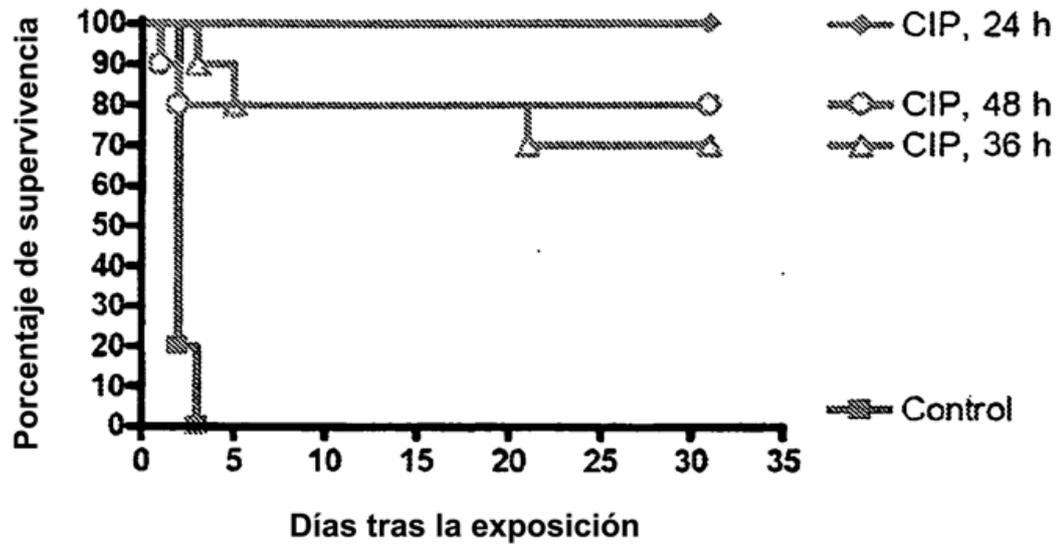


Figura 6

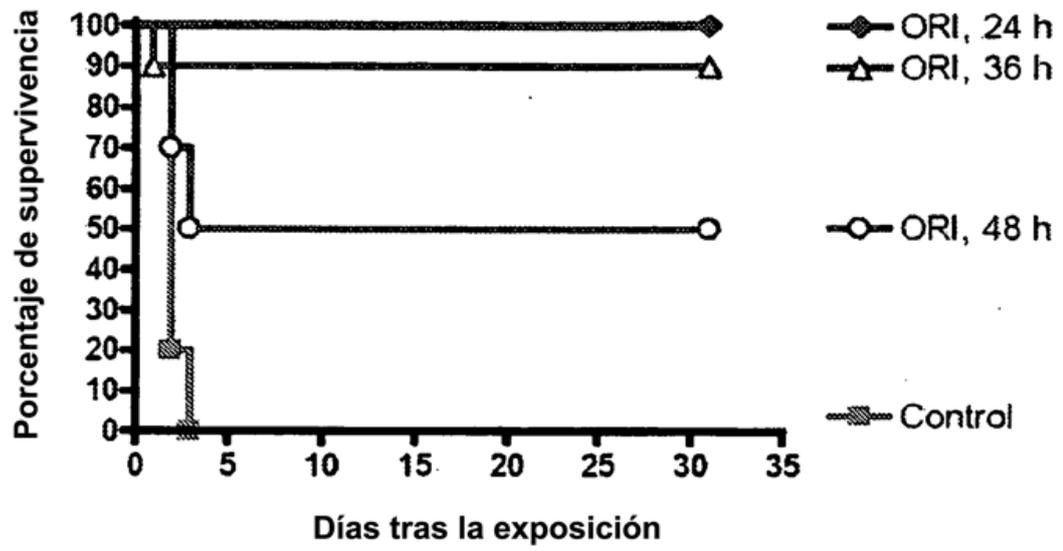


Figura 7

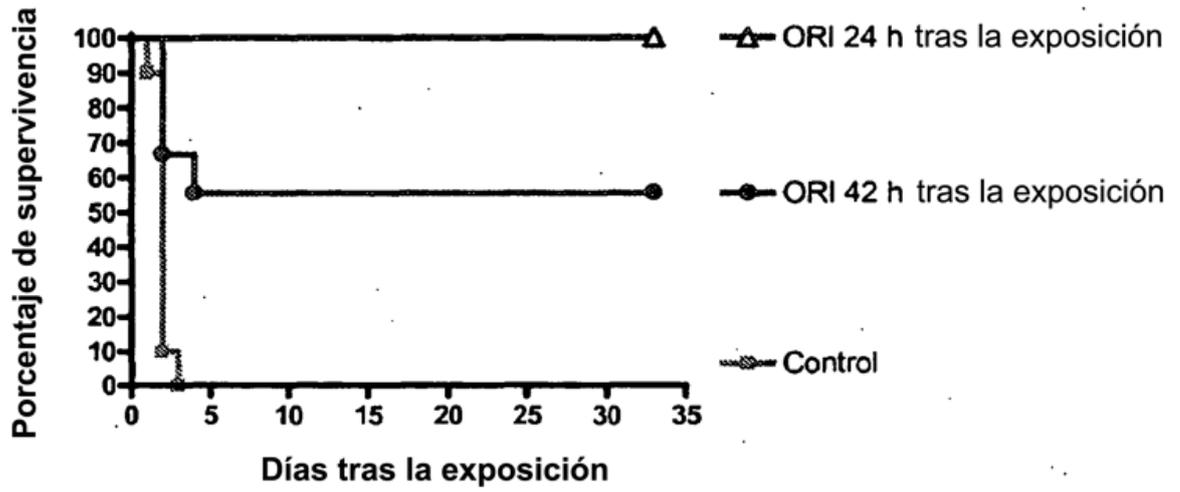


Figura 8

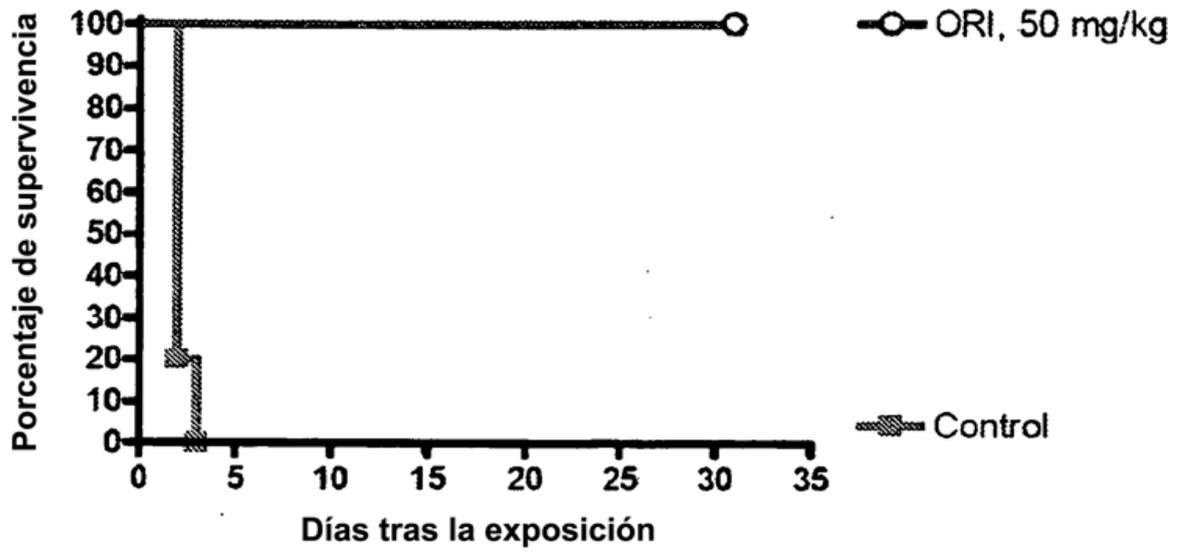


Figura 9

