

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 401**

51 Int. Cl.:

A61K 38/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2009 E 09810708 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2337575**

54 Título: **Métodos de tratamiento usando dosis únicas de oritavancina**

30 Prioridad:

30.08.2008 US 93314 P

02.09.2008 US 93497 P

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

18.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEHOUX, DARIO;
PARR, THOMAS R.;
MOECK, GREGORY y
ETIENNE, PIERRE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 570 401 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

Métodos de tratamiento usando dosis únicas de oritavancina

5 Antecedentes de la invención

El difosfato de oritavancina (oritavancina) es un derivado lipoglucopeptídico semi-sintético de un glucopéptido de origen natural. Su estructura confiere potente actividad antibacteriana contra bacterias gram-positivas, incluyendo enterococos resistentes a vancomicina (VRE), estafilococos resistentes a meticilina y vancomicina, y estreptococos resistentes a penicilina. La rapidez de su actividad bacteriana contra *S. aureus* de crecimiento exponencial (reducción ≥ 3 -log en 15 minutos a 2 horas contra MSSA, MRSA, y VRSA) es una de las características que lo distingue del glucopéptido prototipo vancomicina (McKay et al., J Antimicrob Chemother. 63(6): 1191-9 (2009), Epub 15 de abril de 2009).

15 La oritavancina inhibe la síntesis de péptidoglucano, el componente estructural principal de la pared celular bacteriana por un mecanismo que está compartido con los glucopéptidos, tales como vancomicina (Allen et al., Antimicrob Agents Chemother 41(1):66-71 (1997); Cegelski et al., J Mol Biol 357:1253-1262 (2006); Arhin et al., Poster C1-1471: Mechanisms of action of oritavancin in Staphylococcus aureus [poster]. 47th Intersci Conf Antimicro Agents Chemo, 17-20 de sept. de 2007; Chicago, IL). La oritavancina, como la vancomicina, se une al extremo Acil-D-Alanil-D-Alanina del precursor de péptidoglucano, el pentapéptido de ácido N-acetil-glucosamina-N-acetil-murámico unido a lípido (Reynolds, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8(11):943-950 (1989); Nicas y Allen, Resistance and mechanism of action. In: Nagarajan R, editor. Glycopeptide antibiotics. Nueva York: Marcel Dekker 195-215 (1994); Allen et al., Antimicrob Agents Chemother 40(10):2356-2362 (1996); Allen y Nicas, FEMS Microbiology Reviews 26:511-532 (2003); Kim et al., Biochemistry 45:5235-5250 (2006)). Sin embargo, la oritavancina inhibe la biosíntesis de pared celular incluso cuando el sustrato es el precursor alterado de péptidoglucano que está presente en VRE y *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA). Por tanto, el espectro de actividad antibacteriana de oritavancina se extiende más allá del de vancomicina para incluir enterococos y estafilococos resistentes a glucopéptido (Ward et al., Expert Opin Investig Drugs 15:417-429 (2006); Scheinfeld, J Drugs Dermatol 6:97-103 (2007)). La oritavancina puede inhibir las bacterias resistentes interactuando directamente con las proteínas bacterianas en la etapa de transglucosilación de la biosíntesis de pared celular (Goldman y Gange, Curr Med Chem 7(8):801-820 (2000); Halliday et al., Biochem Pharmacol 71(7):957-967 (2006); Wang et al., Poster C1-1474: Probing the mechanism of inhibition of bacterial peptidoglycan glycotransferases by glycopeptide analogs. 47th Intersci Conf Antimicro Agents Chemo, 17-20 de sept. de 2007). La oritavancina también colapsa el potencial de membrana en bacterias gram-positivas, conduciendo a una rápida eliminación (McKay et al., Poster C1-682: Oritavancin disrupts transmembrane potential and membrane integrity concomitantly with cell killing in Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococci. 46th Intersci Conf Antimicro Agents Chemo, San Francisco, CA, 27-30 de sept. de 2006). Estos múltiples efectos contribuyen a la rápida actividad bacteriana de oritavancina.

40 La oritavancina está en desarrollo clínico contra infecciones gram-positivas graves, donde la administración del fármaco es mediante infusión intravenosa usando varias dosificaciones administradas durante una serie de días. El desarrollo de regímenes alternativos de dosificación para el fármaco podría expandir las opciones de tratamiento disponibles para los médicos. La presente invención se refiere a composiciones que contienen oritavancina para usos médicos en que tienen que usarse nuevos regímenes de dosificación.

45 Breve resumen de la invención

Como se describe en este documento, se ha descubierto que el antibiótico glucopeptídico oritavancina, también conocido como N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y LY333328, muestra actividad terapéutica clínicamente significativa contra infecciones bacterianas cuando se administra a un sujeto en una dosis durante una terapia. El tratamiento, profilaxis y/o prevención de infecciones bacterianas en un sujeto, tal como un ser humano, puede conseguirse usando una dosis de oritavancina (o sus sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, o una mezcla de los mismos). En particular, la presente invención se refiere a infección bacteriana que es una infección complicada de la piel y estructura de la piel (cSSSI). La presente invención por tanto proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, prevención o prestación de profilaxis para una infección complicada de la piel y la estructura de piel (cSSSI) en un sujeto, donde dicho tratamiento, prevención o profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, durante una terapia, prevención o profilaxis a un sujeto que tiene una cSSSI, en riesgo de exposición a bacterias infecciosas que causan una cSSSI, o un riesgo de desarrollo de una cSSSI, que de ese modo trata, previene o proporciona profilaxis para dicha cSSSI en dicho sujeto, donde dicha una dosis comprende al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 Como se describe en este documento, el tratamiento de una cSSSI en un sujeto comprende administrar una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, formulada como una composición farmacéutica, durante una terapia a un sujeto.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI) en un sujeto, donde dicho tratamiento es mediante administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, durante una terapia a un sujeto que tiene una cSSSI, que de ese modo trata dicha cSSSI en dicho sujeto, donde dicha una dosis comprende al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una cSSSI puede comprender entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Específicamente, la composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg, o 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, en el tratamiento de una cSSSI, la una dosis es para administración en una cantidad suficiente para conseguir una concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de oritavancina de no menos de aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$. En aspectos preferidos, la $C_{m\acute{a}x}$ de oritavancina puede ser no menor de aproximadamente 40 $\mu\text{g/ml}$, 60 $\mu\text{g/ml}$, u $\mu\text{g/ml}$.

En una característica preferida adicional, en el tratamiento de una cSSSI, la una dosis es para administración en una cantidad suficiente para conseguir un área bajo la curva de concentración (AUC 0-24 h) de oritavancina de al menos aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. En aspectos preferidos, la AUC 0-24 h de oritavancina es de al menos aproximadamente 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, o 120 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

La profilaxis para una cSSSI puede proporcionarse en un sujeto administrando una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, formulada como una composición farmacéutica, durante una terapia a un sujeto.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prestación de profilaxis de una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI) en un sujeto, donde dicha profilaxis es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, sobre un curso de profilaxis a un sujeto en riesgo de desarrollar una cSSSI, que de ese modo proporciona profilaxis para dicha cSSSI en dicho sujeto, donde dicha una dosis comprende al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La composición farmacéutica para su uso en la prestación de profilaxis para una cSSSI puede comprender entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En aspectos específicos, la composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 800 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En aspectos preferidos, la profilaxis puede mantenerse durante al menos aproximadamente 4, 8 o 12 horas. En un aspecto alternativo, la profilaxis se mantiene mientras dure un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo.

La prevención de una cSSSI en un sujeto puede conseguirse administrando una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, formulada como una composición farmacéutica, durante una terapia a un sujeto.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención de una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI) en un sujeto, donde dicha prevención es mediante la administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, sobre un curso de prevención a un sujeto en riesgo de exposición a bacterias infecciosas que causan una cSSSI, que previene de ese modo dicha cSSSI en dicho sujeto, donde dicha una dosis comprende aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La composición farmacéutica para su uso en la prevención de una cSSSI puede comprender entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En aspectos específicos, la composición farmacéutica comprende 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg o 1200 mg de oritavancina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En aspectos preferidos, la prevención puede mantenerse durante al menos aproximadamente 24, 72 o 114 horas.

La administración de las composiciones farmacéuticas puede ser mediante administración intravenosa o administración oral.

La presente invención se refiere a las composiciones definidas anteriormente para su uso en el tratamiento, prevención o profilaxis de una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI), incluyendo aquellas donde la bacteria infecciosa y la bacteria que causa una infección bacteriana se seleccionan entre el grupo que

5
10
15
20
25
30
35
40

consiste en una bacteria gram-positiva, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* de resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* de resistencia hetero-intermedia a vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*, *Streptococcus pneumoniae*, especies de estreptococos de Grupo A, especies de estreptococos de Grupo B, especies de estreptococos de Grupo C, especies de estreptococos de Grupo D, especies de enterococos, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacillus anthracis* y *Clostridium difficile*.

Breve descripción de las figuras

15
20

Figura 1. Tasas de cura clínica para *Staphylococcus aureus* por MIC de oritavancina en la población microbiológicamente evaluable en ensayo de cura.

Figura 2. Tasas de cura clínica para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por MIC de oritavancina en la población microbiológicamente evaluable de ensayo de cura.

20
25

Figura 3. Estudio comparativo de respuesta a dosis única de oritavancina frente a MSSA y MRSA en el modelo de infección de muslo de ratón neutropénico. Infección causada por *S. aureus* ATCC13709 (MSSA) y NRS123 (MRSA). DE₅₀ similar: 5,8 (3,3-10) y 2,4 (0,8-7,3) mg/kg para ATCC13709 y NRS123, respectivamente.

25
30

Figura 4. Eficacia de dosis HEQ de oritavancina en el modelo de infección de muslo de ratón neutropénico (media \pm ETM). Infección causada por *S. aureus* ATCC13709. Se observa una relación de dosis-respuesta con eliminación de ≥ 2 -Log para 200, 400 y 1200 mg a 72 h.

30
35

Figura 5. Eficacia de oritavancina frente a cepas MSSA o MRSA en el modelo de infección de muslo de ratón neutropénico a las 72 h post-infección (media con 95 % CI). * valor-p $\leq 0,05$ en comparación con 200 mg de dosis HEQ. La eficacia *in vivo* no está afectada por el fenotipo de resistencia a oxacilina. La oritavancina fue activa frente a todas las cepas ensayadas, independientemente de su MIC.

Figura 6. Histograma de dosis de oritavancina administradas.

35
40

Figura 7. Histograma de duraciones de infusión de oritavancina.

Figura 8. Histograma de tasas de infusión de oritavancina.

40
45

Figura 9. Diagrama de dispersión semilog de concentraciones de oritavancina frente al tiempo desde el inicio de la última infusión, estratificado por intervalo de dosis, después de una única dosis de oritavancina.

Descripción detallada de la invención

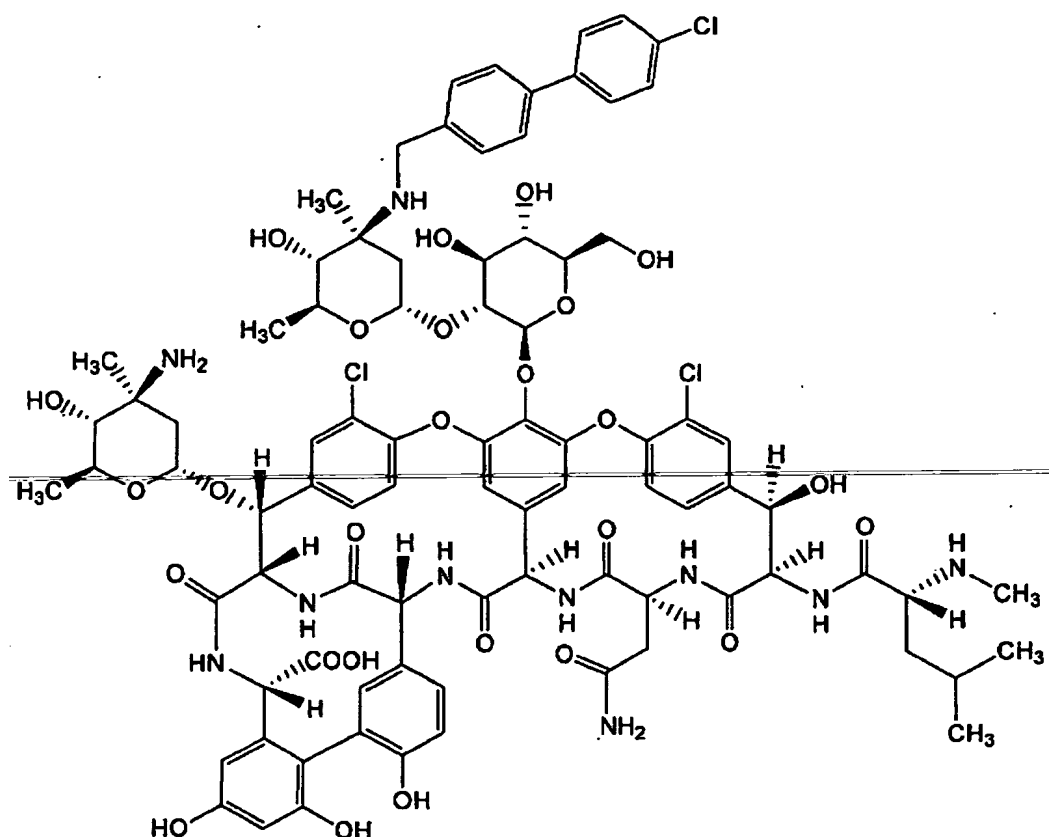
45
50
55

La presente invención se basa en el descubrimiento de los inventores de que oritavancina muestra una semivida prolongada en plasma. Este descubrimiento permite que dosis únicas del compuesto sean eficaces en el tratamiento, profilaxis o prevención de infecciones bacterianas en un sujeto. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, prevención o prestación de profilaxis para una infección complicada de la piel y estructura de la piel (cSSSI) en un sujeto, donde dicho tratamiento, prevención o profilaxis es por administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, durante una terapia, prevención o profilaxis a un sujeto que tiene una cSSSI, en riesgo de exposición a bacterias infecciosas que causan una cSSSI, o un riesgo de desarrollar una cSSSI, que de ese modo trata, previene o proporciona profilaxis para dicha cSSSI en dicho sujeto, donde dicha una dosis comprende al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La oritavancina tiene que administrarse en forma de una composición farmacéutica (o medicamento) que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60

La oritavancina (también llamada N-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y LY333328) tiene la siguiente estructura química:



La oritavancina puede usarse *per se* de acuerdo con la presente invención, o en forma de una sal, hidrato, solvato farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácidos no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Aunque se hace referencia en este documento tanto a "oritavancina" como a "una sal farmacéuticamente aceptable de la misma", debe entenderse que el término "oritavancina" incluye tanto el compuesto *per se*, así como la sal farmacéuticamente aceptable, salvo que se indique de otro modo por el contexto, ya que el término "oritavancina" solo puede usarse por cuestiones de brevedad.

Los ácidos habitualmente empleados para formar sales de adición de ácidos 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 bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como amonio o hidróxidos de metales alcalinos o alcalino térreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención, por tanto, incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico, y similares. Las formas de sal de potasio y sodio son particularmente preferidas.

Debe reconocerse que el contra-ión particular que forma una parte de cualquier sal de esta invención no es de naturaleza crítica, siempre que la sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contra-ión no contribuya a cualidades indeseadas a la sal como conjunto.

Los medios para la preparación de los antibióticos glucopeptídicos, incluyendo oritavancina y análogos de la misma, pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5.840.684.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la invención comprenden oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables son aquellos compuestos, soluciones, sustancias o materiales que pueden usarse para producir formulaciones de oritavancina que son adecuadas para administración a un sujeto, tal como un ser humano. En particular, los vehículos y excipientes de la presente invención son aquellos

útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni indeseable de otro modo, y que puede presentar perfiles farmacológicamente favorables, e incluye vehículos y excipientes que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico en seres humanos. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica y pueden determinarse por los expertos en la materia según lo justifique la situación clínica. Los expertos en la materia entenderán que se incluyen diluyentes dentro del alcance de los términos vehículos y excipientes. Ejemplos de vehículos y excipientes adecuados incluyen dextrosa, agua, glicerol, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 (Tween-80™), poli(etilenglicol) 300 y 400 (PEG 300 y 400), aceite de ricino PEGilado (por ejemplo, Cremophor EL), poloxámero 407 y 188, una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina (incluyendo HPCD ((2-hidroxipropil)-ciclodextrina) y (2-hidroxietil)-ciclodextrina; véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 20060194717), vehículos hidrófilos e hidrófobos, y combinaciones de los mismos. Los vehículos hidrófobos incluyen, por ejemplo, emulsiones de grasas, lípidos, fosfolípidos PEGilados, matrices poliméricas, polímeros biocompatibles, lipoesferas, vesículas, partículas, y liposomas. Los términos excluyen específicamente medio de cultivo celular. Más particularmente: (1) dextrosa al 5 % (p/v), o (2) agua, pueden usarse como vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes incluidos en una formulación tienen diferentes propósitos dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del fármaco y el modo de administración. Ejemplos de excipientes generalmente usados incluyen: agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tensioactivos, tampones, antioxidantes, y conservantes, agentes de tonicidad, agentes aumentadores de volumen, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad, diluyentes inertes, cargas, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, antibacterianos, agentes quelantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, auxiliares de administración, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones pueden contener vehículos y excipientes habituales, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico, ácido alginico, croscarmelosa sódica, y almidón glicolato sódico.

El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y propósito para el cual se está aplicando el ingrediente activo.

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

Los métodos aceptables para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse composiciones farmacéuticas siguiendo técnicas convencionales de la química farmacéutica que implican etapas tales como mezcla, granulación, y compresión cuando es necesario para formas de comprimido, o mezcla, relleno, y disolución de los ingredientes según lo apropiado, para dar los productos deseados para diversas vías de administración.

Usos para tratamiento, profilaxis y prevención

La presente invención facilita métodos que comprenden poner en contacto bacterias que causan una cSSSI con una cantidad eficaz de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por ejemplo, se puede inhibir la biosíntesis de la pared celular en una bacteria gram-positiva poniendo en contacto dicha bacteria con oritavancina. El contacto puede realizarse *in vitro* (en ensayos bioquímicos y/o celulares), *in vivo* en un animal no humano, *in vivo* en mamíferos, incluyendo seres humanos y/o *ex vivo* (por ejemplo, para propósitos de esterilización). Como se usa en este documento, se entiende que la expresión "poner en contacto" se refiere ampliamente a poner una célula bacteriana y una molécula de oritavancina en proximidad suficiente de modo que la oritavancina pueda ejercer un efecto sobre la célula bacteriana. La oritavancina puede transportarse a la localización de la célula bacteriana, o la oritavancina puede situarse en una localización a la cual viaja una célula bacteriana o entra en contacto. Los expertos en la materia entenderán que la expresión "poner en contacto" incluye interacción física entre oritavancina y una célula bacteriana, así como interacciones que no requieren interacción física.

Como se usa en este documento, un "sujeto" significa un animal, tal como un mamífero, incluyendo seres humanos, otros primates superiores, primates inferiores, y animales de importancia veterinaria, tales como perros, gatos, caballos, ovejas, cabras, y ganado bovino y similares, preferiblemente un ser humano. El sujeto puede tener una infección cSSSI, puede estar en riesgo de desarrollar una infección cSSSI, o puede estar en mayor riesgo que la población general de exposición a bacterias infecciosas que causan una cSSSI.

Como se usa en este documento, "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por una especie o cepa de bacterias para la cual son apropiados los métodos de dosis única descritos en este documento. Las composiciones para su uso y los usos descritos en este documento son para el tratamiento de sujetos que tienen infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel (cSSSI). Estos tratamientos también pueden ponerse en práctica de forma concomitante con intervención quirúrgica para la infección bacteriana.

Las bacterias infecciosas y aquellas bacterias que causan infecciones bacterianas incluyen las descritas en la patente de Estados Unidos n.º 5.840.684, bacterias gram-positivas, y en particular, *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles y resistentes a meticilina; cepas susceptibles, de resistencia intermedia, de resistencia heterointermedia y resistentes a vancomicina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (incluyendo *S. anginosus*, *S. intermedius*, y *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae* (incluyendo *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis*), *Streptococcus pneumoniae*, especies de estreptococos, incluyendo especies de estreptococos de Grupo A, especies de estreptococos de Grupo B, especies de estreptococos de Grupo C, y especies de estreptococos de Grupo D, especies de enterococos, *Enterococcus faecalis* (cepas susceptibles y resistentes a vancomicina), *Enterococcus faecium* (cepas susceptibles y resistentes a vancomicina), *Staphylococcus epidermidis* (cepas susceptibles y resistentes a meticilina), *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacillus anthracis*, y *Clostridium difficile* (tanto la forma vegetativa como las esporas).

Usos para tratamiento

Como se ha analizado anteriormente, el tratamiento de una cSSSI en un sujeto en composiciones para uso o usos de la invención comprende administrar una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, formulada como una composición farmacéutica, sobre el curso de terapia a un sujeto.

El tratamiento de acuerdo con la presente invención puede basarse en conseguir un perfil farmacocinético particular para oritavancina en un sujeto (Bhavnani et al., *Antimicrobial Agents Chemother.* 50(3):994-1000 (2006)). Por ejemplo, preferiblemente la una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulada como una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención, es para administración en una cantidad suficiente para conseguir uno o más de: (1) una concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de oritavancina de no menos de un nivel seleccionado, o (2) un área mínima bajo la curva de concentración (AUC 0-24 h) de al menos un nivel seleccionado.

Por tanto, el tratamiento de una cSSSI en un sujeto en composiciones para uso o usos de la invención, puede comprender administrar una dosis de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, durante una terapia a un sujeto que tiene una cSSSI, en una cantidad suficiente para conseguir una concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de oritavancina de no menos de un valor seleccionado. Se entenderá que una $C_{m\acute{a}x}$ mínima terapéuticamente eficaz de oritavancina variará en base a la concentración de oritavancina en la formulación que se está administrando a un sujeto, el medio de administración, la duración de administración, el tipo de infección bacteriana (la cSSSI que se está tratando y la identidad de la bacteria en la infección), entre otros factores tales como las características físicas del sujeto. Sin embargo, en la mayoría de las circunstancias debe conseguirse una $C_{m\acute{a}x}$ mínima de no menos de aproximadamente 1 µg/ml en un sujeto. Por tanto, la presente invención incluye conseguir una $C_{m\acute{a}x}$ mínima de no menos de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 µg/ml en el sujeto. En aspectos preferidos, la $C_{m\acute{a}x}$ de oritavancina es de no menos de aproximadamente 20 µg/ml. En otros aspectos preferidos, la $C_{m\acute{a}x}$ de oritavancina es de no menos de aproximadamente 40 µg/ml, 60 µg/ml, u 80 µg/ml.

Además, el tratamiento de una cSSSI en un sujeto en composiciones para uso o usos de la invención, puede comprender la administración de una dosis de una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, durante una terapia a un sujeto que tiene una cSSSI, en una cantidad suficiente para conseguir un área bajo la curva de concentración (AUC 0-24 h) de oritavancina de al menos un valor seleccionado.

Se entenderá que una AUC 0-24 h mínima terapéuticamente eficaz de oritavancina variará en base a la concentración de oritavancina en la formulación que se está administrando a un sujeto, el medio de administración, la duración de administración, el tipo de infección bacteriana (cSSSI) que se está tratando y la identidad de la bacteria en la infección, entre otros factores tales como las características físicas del sujeto. Sin embargo, en la mayoría de las circunstancias debe conseguirse una AUC 0-24 h mínima de al menos aproximadamente 20 µg*h/ml en un sujeto. Por tanto, la presente invención incluye conseguir una AUC mínima de no menos de aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 o 150 µg*h/ml en el sujeto. En aspectos preferidos, la AUC 0-24 h de oritavancina es de al menos aproximadamente 20 µg*h/ml. En otros aspectos preferidos, la AUC 0-24 h de oritavancina es de al menos aproximadamente 40 µg*h/ml, 80 µg*h/ml o 120 µg*h/ml.

Los términos "tratar" y "tratamiento" significan al menos la mitigación de un estado patológico o síntoma asociado con una infección bacteriana en un sujeto que se consigue mediante una reducción del crecimiento, replicación y/o propagación, o muerte o destrucción de bacterias, sobre o en el sujeto. Los términos "tratar" y "tratamiento" incluyen curar, sanar, inhibir, calmar, mejorar y/o aliviar, en su totalidad o en parte, la afección patológica. La mitigación de una afección patológica o síntoma puede ser de aproximadamente el 100 %, 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o el 1 % en el sujeto, frente a un sujeto al que no se ha administrado oritavancina. En un aspecto, tratar significa reducir la población de bacterias que causan la infección en el sujeto hasta un nivel indetectable, donde la detección es por cualquier medio convencional, tal como cultivo de

una muestra en el laboratorio. En otro aspecto, tratar significa curar completamente la infección, mostrada por una ausencia de síntomas clínicos asociados con la infección. En un aspecto adicional de la invención, tratar significa la mitigación de una afección patológica o síntoma en al menos aproximadamente un 90 % en el sujeto. En un aspecto adicional, tratar significa la mitigación de una afección patológica o síntoma en al menos aproximadamente un 95 % en el sujeto.

La cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina y la cantidad suficiente para conseguir los objetivos indicados del tratamiento descrito en este documento en cada dosificación variará, por ejemplo, en vista de las características físicas del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, la forma de la infección, la identidad de la bacteria, la formulación y el medio usado para administrar el fármaco, y el método que se está poniendo en práctica. La dosis específica para un sujeto dado se establece habitualmente a juicio del médico que atiende. Sin embargo, en cada dosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina es típicamente de al menos aproximadamente 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina. En aspectos específicos, en cada dosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina es entre aproximadamente 800 mg y 3000 mg de oritavancina, por ejemplo, de aproximadamente 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina.

La dosis contiene al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina, por ejemplo, entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina. Preferiblemente, en la presente invención la dosis contiene al menos aproximadamente 900, 1000, 1100 o 1200 mg de oritavancina.

Dependiendo del medio de administración, la dosificación puede administrarse toda de una vez, tal como con una formulación oral en una capsula, o lentamente durante un periodo de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para medio más lentos de administración, el periodo de administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 o más minutos, o un periodo de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas. La administración de la dosis puede interrumpirse, tal como cuando la dosis se administra mediante infusión intravenosa y la dosis está dividida en dos o más bolsas de infusión. En dichas circunstancias, la administración de la dosis puede interrumpirse mientras se cambian las bolsas de infusión.

Uso para profilaxis

En composiciones para uso o usos de la invención, puede proporcionarse profilaxis para una cSSSI en un sujeto administrando una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, formulada como una composición farmacéutica durante una terapia a un sujeto.

Muchos médicos creen que los seres humanos deben considerarse para profilaxis con antibióticos antes de un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o procedimiento médico invasivo para mitigar el potencial de infección resultante de esterilidad ineficaz durante el procedimiento. Una infección profunda es una complicación grave que a veces requiere posteriores intervenciones médicas y viene acompañada por morbilidad y mortalidad significativas. La oritavancina por lo tanto puede usarse como reemplazo de, o además de, antibióticos profilácticos en esta situación. Por ejemplo, la oritavancina y/o composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la invención puede administrarse a un sujeto para conseguir un efecto sistémico y/o local frente a bacterias relevantes poco antes de un tratamiento médico invasivo, tal como cirugía o inserción de un dispositivo permanente (por ejemplo, remplazo de articulación (cadera, rodilla, hombro, etc.)). El tratamiento puede repetirse después del tratamiento médico invasivo, tal como de forma postoperatoria o durante el tiempo del dispositivo en el cuerpo.

El término "profilaxis" significa una reducción en la probabilidad de que una afección patológica asociada con una infección bacteriana se desarrolle en un sujeto, preferiblemente un ser humano. En particular, el término se refiere a la administración de oritavancina a un sujeto para reducir la probabilidad de aparición de una infección bacteriana, tal como infección bacteriana que puede aparecer durante o después de una cirugía, un procedimiento dental o procedimiento médico invasivo. Por ejemplo, se puede reducir la probabilidad de una infección bacteriana en un sujeto administrando oritavancina antes de exposición a las bacterias. La profilaxis puede ser aproximadamente una reducción de al menos aproximadamente el 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% o 1% en el sujeto, frente a un sujeto al que no se ha administrado oritavancina. La profilaxis puede durar en el sujeto durante al menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23 o 24 horas, o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 o más días después de la administración de oritavancina. En un aspecto alternativo, la profilaxis se mantiene mientras dure un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo.

En aspectos preferidos de la invención, la profilaxis (es decir, una reducción en la probabilidad de que una afección patológica asociada con una cSSSI se desarrolle en un sujeto) se mantiene durante al menos aproximadamente 4, 8 o 12 horas. En un aspecto particular, la reducción en la probabilidad de que una afección patológica asociada con una cSSSI se desarrolle en un sujeto es una reducción de al menos aproximadamente el 90 % durante al menos aproximadamente 4 horas. En otro aspecto particular, la reducción en la probabilidad de que una afección patológica

asociada con una infección bacteriana se desarrolle en un sujeto es una reducción de al menos aproximadamente el 95 % durante al menos aproximadamente 4 horas.

5 La oritavancina o una composición farmacéutica que comprende el compuesto puede administrarse en 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día, o en 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 horas antes al momento en que el sujeto se expondrá potencialmente a las bacterias, tal como antes de cirugía o un procedimiento dental, permitiendo de ese modo una presencia sistémica o local recomendable de oritavancina, preferiblemente en las áreas potencialmente expuestas a contaminación bacteriana durante el procedimiento quirúrgico.

10 La cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina en cada dosificación para profilaxis variará dependiendo, por ejemplo, de las características físicas del sujeto, del procedimiento al cual se someterá el sujeto, la identidad de la bacteria que podría causar potencialmente infección, la formulación y el medio usado para administrar el fármaco. La dosis específica para un sujeto dado se establece habitualmente a juicio del medio que atiende. Sin embargo, en cada dosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina es típicamente de al menos aproximadamente
15 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina. En aspectos específico, en cada dosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina es entre aproximadamente 800 mg y 3000 mg de oritavancina, por ejemplo, de aproximadamente 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina.

20 La dosis contiene al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina, o entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina. Dependiendo del medio de administración, la dosificación puede administrarse toda de una vez, tal como con una formulación oral en una capsula, o lentamente durante un periodo de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para medios más lentos de administración, el periodo de
25 administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 o más minutos, o un periodo de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas. La administración de la dosis puede interrumpirse, tal como cuando la dosis se administra mediante infusión intravenosa y la dosis está dividida en dos o más bolsas de infusión. En dichas circunstancias, la administración de la dosis puede interrumpirse mientras se cambian las bolsas
30 de infusión.

Uso para prevención

35 Una cSSSI puede prevenirse en un sujeto en composiciones para uso o usos de la invención administrando una dosis de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente formulada como una composición farmacéutica, durante una terapia a un sujeto.

40 Los términos "prevenir" y "prevención" significan bloquear o detener el desarrollo de una afección patológica asociada con una infección bacteriana en un sujeto, preferiblemente un ser humano. Dichos usos pueden ponerse en práctica, por ejemplo, en sujeto que tienen un mayor riesgo de infección bacteriana que la población general, incluyendo paciente que experimentan tratamiento para infecciones bacterianas mediante el cual se inhibe la flora intestinal normal por terapia antimicrobiana, pacientes con función inmunológica alterada (por ejemplo, deficiencia de inmunoglobulina, disfunción esplénica, esplenectomía, infección por VIH, funcional alterada de leucocitos, hemoglobinopatías), los ancianos (Loo et al., 2005. NEJM 353:2442), personas con ciertas neoplasias (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma), personas en riesgo aumentado por su ocupación (por ejemplo, trabajadores de servicios públicos, tales como bomberos, del servicio de aguas, sanitarios, policía, médicos, y trabajadores de laboratorio, trabajadores de hospital), personas en poblaciones cerradas (por ejemplo, prisiones, militares, residencias de ancianos) y otras que tienen deficiencias inmunológicas que podrían potenciar su susceptibilidad a infección bacteriana. La prevención puede durar en el sujeto durante al menos aproximadamente
45 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más días después de la administración de oritavancina.

50 En un aspecto de la invención, la prevención dura al menos aproximadamente 24 horas en el sujeto. En otro aspecto, la prevención dura al menos aproximadamente 72 horas en el sujeto. En un aspecto adicional, la prevención dura al menos aproximadamente 144 horas en el sujeto.
55

60 La oritavancina o una composición farmacéutica que comprende el compuesto puede administrarse en 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día, o en 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 horas antes del momento en que un sujeto se expondrá potencialmente a las bacterias, tal como antes de contacto por personal militar con material sospecho de contener una bacteria particular.

65 La cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina en cada dosificación para prevención variará dependiendo, por ejemplo, de las características físicas del sujeto, la identidad de la bacteria a la cual puede estar expuesto el sujeto, la formulación y el medio usado para administrar el fármaco. La dosis específica para un sujeto dado habitualmente se establecerá a juicio del médico que atiende. Sin embargo, en cada dosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina es típicamente de al menos aproximadamente 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150,

1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina. En aspectos específicos, en cada dosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de oritavancina es entre aproximadamente 800 mg y 3000 mg de oritavancina, por ejemplo, de aproximadamente 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 o 2000 mg de oritavancina.

La dosis contiene al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina, por ejemplo, entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina. Preferiblemente, en la presente invención la dosis contiene aproximadamente 900, 1000, 1100 o 1200 mg de oritavancina.

Dependiendo del medio de administración, la dosificación puede administrarse toda de una vez, tal como con una formulación oral en una cápsula, o lentamente durante un periodo de tiempo, tal como con una administración intravenosa. Para medios más lentos de administración, el periodo de administración puede ser una cuestión de minutos, tal como aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 o más minutos, o un periodo de horas, tal como aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 o más horas. La administración de la dosis puede interrumpirse, tal como cuando la dosis se administra mediante infusión intravenosa y la dosis está dividida en dos o más bolsas de infusión. En dichas circunstancias, la administración de la dosis puede interrumpirse mientras se cambian las bolsas de infusión.

Como se usa en este documento, los términos "dosis", "dosis unitaria", "dosificación", "dosis eficaz" y términos relacionados se refieren a unidades físicamente diferenciadas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. Una dosis única, por tanto, es una cantidad predeterminada de oritavancina que se administra a un sujeto. En la invención, la oritavancina se formula como una composición farmacéutica para administración al sujeto.

Como se usa en este documento, la expresión "curso de terapia" depende de la composición particular para uso o usos de la invención, sin embargo, la expresión indica en líneas generales el periodo de tiempo en que o sobre el que se consigue un objetivo seleccionado. En términos de tratamiento, el curso de terapia es el periodo de tiempo que se requiere para conseguir el tratamiento de la infección bacteriana (cSSSI) en el sujeto. En términos de profilaxis, el curso de terapia es el periodo de tiempo sobre el cual se consigue la profilaxis para una infección bacteriana (cSSSI). En términos de prevención, el curso de terapia es el periodo de tiempo sobre el cual se consigue la prevención de una infección bacteriana (cSSSI).

Las composiciones para uso o usos descritos en este documento pueden ser útiles frente a enfermedades causadas por o relacionadas con infección bacteriana incluyendo, aunque sin limitación, otitis, conjuntivitis, neumonía, bacteremia, sinusitis, empiema pleural y endocarditis, infecciones intravasculares o endoteliales, osteomielitis y meningitis. En dichas composiciones para uso o usos, se administra una dosis de oritavancina a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico y de ese modo prevenir o tratar la infección del sujeto.

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, enteral, sublingual, intranasal, intraocular, rectal, intravaginal, transdérmica, a la mucosa, tópica o parenteral. Los modos parenterales de administración incluyen intradérmico, subcutáneo (s.c., s.q., sub-Q, hipodérmica), intramuscular (i.m.), intravenoso (i.v.), intraperitoneal (i.p.), intraarterial, intramedular, intracardiaco, intraarticular (articulación), intrasinobial (área de fluido articular), intracraneal, intramedular, e intratecal (fluidos medulares). Puede usarse cualquier dispositivo conocido útil para inyección o infusión parenteral de formulaciones de fármaco para lograr dicha administración.

Para uso tópico, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden prepararse en formas adecuadas para aplicarse a la piel, o membranas mucosas de la nariz y la garganta, la vagina o el recto, y pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, supositorios, gotas nasales, pulverizaciones líquidas o inhalantes, grajeas, o tinturas para la garganta. Dichas formulaciones tópicas pueden incluir adicionalmente compuestos químicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) para facilitar la penetración superficial del ingrediente activo. Para aplicación a los ojos o los oídos, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma líquida o semi líquida formulada en bases hidrófobas o hidrófilas como pomadas, cremas, lociones, tinturas o polvos. Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de supositorios en mezcla con vehículos convencionales tales como manteca de cacao, cera u otro glicérido.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones grasas acuosas o no acuosas isotónicas estériles. La dosificación unitaria de estas soluciones o suspensiones puede estar en un líquido concentrado, polvo o forma granular para reconstitución *ex tempore* en el vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado, tal como agua estéril, en el momento del suministro. Además de los excipientes mencionados anteriormente, las formas de polvo incluyen opcionalmente agentes aumentadores de volumen (por ejemplo, manitol, glicina, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, hidroxietil almidón, ficoll, y gelatina), y crioprotectores. En una realización alternativa, la forma monodosis parenteral de composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención puede ser una solución lista para su uso de las composiciones farmacéuticas en un vehículo adecuado en ampollas estériles selladas herméticamente o en jeringas estériles

precargadas. El vehículo adecuado comprende opcionalmente cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente. La forma parenteral usada para inyección debe ser fluida al grado que exista inyectabilidad fácil.

5 Los excipientes usados en preparaciones parenterales también pueden incluir agentes estabilizantes (por ejemplo, carbohidratos, aminoácidos y polisorbatos, tales como dextrosa al 5 %), agentes solubilizantes (por ejemplo, cetrimida, docusato sódico, monooleato de glicerilo, polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG)), tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos, PEG succinato de tocoferol, 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 sódico 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, timerosal, cloruro de benzetonio, cloruro benzalconio, fenol, cresol, y clorobutanol), agentes quelantes, y auxiliares de administración (por ejemplo, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, agentes anticoagulantes, vasoconstrictores para la prolongación de y agentes que aumentan la permeabilidad tisular), y combinaciones de los mismos.

20 Las formulaciones parenterales usando vehículos hidrófobos incluyen, por ejemplo, emulsiones grasas y formulaciones que contienen lípidos, lipoesferas, vesículas, partículas y liposomas. Las emulsiones grasas incluyen además de los excipientes mencionados anteriormente, un lípido y una fase acuosa, y aditivos tales como emulsionantes (por ejemplo, fosfolípidos, poloxámeros, polisorbatos, y aceite de ricino polioxi-etileno), y agentes osmóticos (por ejemplo, cloruro sódico, glicerol, sorbitol, xilitol y glucosa). Los liposomas incluyen fosfolípidos naturales o derivados y opcionalmente agentes estabilizantes tales como colesterol.

25 En uso intravenoso (IV), puede disolverse o suspenderse una formulación estéril de las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención y opcionalmente uno o más aditivos, incluyendo solubilizantes o tensioactivos, en cualquiera de los fluidos intravenosos habitualmente usados y puede administrarse por infusión. Los fluidos intravenosos incluyen dextrosa al 5 % en agua.

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

35 Para uso oral, la composición farmacéutica oral puede prepararse en forma de una monodosis que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas. Son particularmente útiles formulaciones sólidas tales como comprimidos y cápsulas. También pueden idearse preparaciones de liberación sostenida o recubiertas de forma entérica. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, son especialmente adecuados suspensiones, jarabes y comprimidos masticables. Para administración oral, las composiciones farmacéuticas están en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones o jarabes líquidos o elixires, obleas y similares. Para administración oral general, los excipientes o aditivos incluyen, aunque sin limitación, diluyentes inertes, cargas, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes.

45 Los comprimidos y cápsulas pueden contener, además de los antibióticos glucopeptídicos, vehículos convencionales tales como: diluyentes inertes (por ejemplo, carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa), agentes aglutinantes (por ejemplo, goma arábiga, almidón, gelatina, sacarosa, polivinilpirrolidona (Povidona), sorbitol, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, y etilcelulosa), cargas (por ejemplo, fosfato cálcico, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol, o sacarosa), agentes humectantes, agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos metálicos, ácido esteárico, polietilenglicol, ceras, aceites, sílice y sílice coloidal, fluido de silicona o talco), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz y ácido algínico), agentes aromatizantes (por ejemplo, menta, aceite de gaulteria, aroma frutal, cereza, uva, chicle, y similares), y agentes colorantes. Los vehículos también pueden incluir excipientes de recubrimiento tales como monoestearato de glicerilo y diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

55 Las preparaciones líquidas orales, generalmente en forma de soluciones, 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. Ejemplos de aditivos para preparaciones líquidas incluyen goma arábiga, aceite de almendra, 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. En una realización, los compuestos pueden formularse en hidroxipropil beta-ciclodextrina al 10 %. En una realización adicional, los compuestos pueden formularse en polietilenglicol 400 (PEG400) al 85 % en agua estéril. La formulación oral puede estar en forma de un líquido a beberse por el sujeto, en forma de una cápsula que contiene la formulación, u otros medios conocidos para los expertos en la materia para administrar una formulación oral.

65

Aunque el tratamiento puede administrarse de un modo sistémico a través de los medios descritos anteriormente, también puede administrarse de un modo localizado. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse directamente, tal como a través de una composición tópica o directamente en una forma subcutánea u otra forma de lesión.

5 La presente invención también puede ponerse en práctica en combinación con administración de un segundo agente terapéutico al sujeto. Dichos segundos agentes terapéuticos pueden incluirse en una formulación farmacéutica que comprende oritavancina, o pueden administrarse por separado. Puede usarse una amplia gama de segundos agentes terapéuticos, tales como antibióticos, en combinación con las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención. Los antibióticos usados como segundos agentes terapéuticos pueden actuar interfiriendo con la
10 síntesis de pared celular, la integridad de la membrana plasmática, la síntesis de ácidos nucleicos, la función ribosómica, la síntesis de folato, etc. Una lista no limitante de antibióticos útiles incluye: ácido fusídico, trimetoprim, sulfadiazina, sulfametoxazol, una penicilina, un monobactam, un penam, un penem, un clavam, un clavem, un carbopenam, un carbopenem, un cefam, un cefem, un oxacefam, un oxacefem, un carbocefam, un carbocefem, una cefalosporina, tetraciclina, un agente antibacteriano derivado de tetraciclina, gliciliciclina, un agente antibacteriano derivado de gliciliciclina, minociclina, un agente antibacteriano derivado de minociclina, sanciclina, un agente antibacteriano derivado de sanciclin, metaciclina, un agente antibacteriano derivado de metaciclina, un agente antibacteriano de oxazolidinona, un agente antibacteriano de aminoglucósido, un glucopéptido adicional o lipoglucopéptido, un agente antibacteriano de quinolona, daptomicina, un agente antibacteriano derivado de daptomicina, rifamicina, un agente antibacteriano derivado de rifamicina, rifampina, un agente antibacteriano derivado de rifampina, rifalazil, un agente antibacteriano derivado de rifalazil, rifabutina, un agente antibacteriano derivado de rifabutina, rifapentina, un agente antibacteriano derivado de rifapentina, rifaximina y un agente antibacteriano derivado de rifaximina.

25 El segundo agente terapéutico puede administrarse antes, de forma concurrente con, o después de administrarse una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención a un sujeto.

Puede proporcionarse un kit que comprende una o dos dosis de una composición farmacéutica que comprende oritavancina e instrucciones escritas para su uso en tratamiento, profilaxis y/o prevención de una infección bacteriana (cSSSI), en un recipiente adecuado.

30

Ejemplos

Ejemplo 1

35 La oritavancina (Ori) es un lipoglucopéptido semi-sintético con eficacia demostrada contra cSSSI gram-positiva incluyendo MRSA, cuando se dan 200 mg IV al día durante 3-7 días (D) de un modo multidosis (MD). Los datos PK en animales en fase 2 y 3 sugieren potencial para una única dosis (SD) o dosis infrecuentes (ID) de Ori como potencialmente eficaz para cSSSI.

40 Se realizó un estudio con comparador activo en fase 2, multi-céntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, en que se exploraron tres regímenes de dosificación de oritavancina como un tratamiento para cSSSI debido a patógenos gram-positivos usando: una dosis diaria (200 mg) administrada durante tres a siete días, una única dosis (1200 mg), y una dosis infrecuente (800 mg de dosis con opción de una adicional de 400 mg en el Día 5).

45 *Diseño del estudio y tratamiento.* Los pacientes se asignaron aleatoriamente a través de un sistema de respuesta interactivo de voz en una relación 1:1:1 para recibir 1) dosis diaria comparativa de oritavancina: 200 mg IV al día durante 3 a 7 días determinado por el investigador en base a los criterios clínicos, 2) una única dosis de oritavancina: 1200 mg de oritavancina IV en el Día 1, o; 3) dosis infrecuente de oritavancina: 800 mg IV en el Día 1 con 400 mg IV opcionales en el Día 5 determinado por el investigador en base a criterios clínicos. Durante la
50 asignación aleatoria los pacientes se estratificaron por categorías de enfermedad de infección de heridas, abscesos grandes, y celulitis. Se dio placebo IV (dextrosa al 5 % en agua) para mantener el ciego.

Criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes se incluyeron en el estudio si tenían una cSSSI, que está causada de forma supuesta o probada por uno o más patógenos gram-positivos, que cumplen los criterios de diagnóstico de enfermedad (enumerados a continuación y separados por estado patológico), donde eran ≥ 18 años de edad, y
55 tenían un índice de masa corporal $\geq 17 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 40 \text{ kg/m}^2$.

Para clasificar la infección de la piel y la estructura de la piel como complicada, tenían que cumplirse uno o más de los siguientes criterios: 1) infección que requería intervención quirúrgica significativa en 48 horas antes o después de la inclusión; 2) proceso de infección sospechoso o confirmado de implicar tejido blando más profundo, no de la fascia y/o las capas musculares, o; 3) enfermedad subyacente significativa presente que complicaba la respuesta al tratamiento incluyendo, aunque sin limitación, diabetes mellitus, bacteremia, terapia con corticosteroides o cualquier nivel de neutropenia.

65 Tenían que cumplirse criterios adicionales para cada una de las tres categorías de infección (infección de herida, absceso grande, celulitis). Las infecciones de heridas debían tener drenaje purulento desde la herida o úlcera, pero

no desde el órgano/componente espacial de la lesión y uno o más de los siguientes: manifestación sistémica de infección con fiebre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) o leucocitosis ($\text{WBC} > 10.000/\text{mm}^3$ o un recuento diferencial que muestre $>10\%$ de formas de banda); dolor o sensibilidad localizada; eritema; hinchazón localizada. Los abscesos grandes deben haber tenido una aparición aguda en 7 días antes de la inclusión, drenaje purulento o aspirado purulento, manifestaciones sistémicas de infección con fiebre o leucocitosis; eritema o induración ($\geq 2\text{ cm}$ de diámetro) o sensibilidad; y evidencias de fluido loculado por examen físico, aspiración ciega, o ultrasonidos que requieren intervención (por ejemplo, aspiración, incisión y drenaje, escisión) en 48 horas desde la inclusión. La celulitis debe haber tenido aparición aguda en 7 días antes de la inclusión; dolor o sensibilidad; eritema cutáneo; edema en avance o induración; e historia de fiebre en 3 días antes de la inclusión.

Los pacientes se excluyeron del estudio si recibían cualquier agente antimicrobiano sistémico con cobertura gram-positiva durante más de 24 horas en los 3 días antes de la inclusión (salvo que el patógeno gram-positivo fuera resistente *in vitro* al agente antimicrobiano o el paciente estuviera fracasando clínicamente con la terapia previa), tuviera una historia de reacciones de hipersensibilidad grave a glucopéptidos o cualquiera de sus excipientes (pacientes que tenían reacciones de infusión tipo histamina al glucopéptido vancomicina no se excluyeron) o tuvieran una necesidad anticipada de más de 10 días de terapia convencional con antibiótico. Las mujeres embarazadas o mujeres en periodo de lactancia también se excluyeron del estudio.

Poblaciones de análisis. Se realizaron análisis sobre cuatro poblaciones de pacientes: intención de tratar (ITT), intención de tratar modificada (MITT), clínicamente evaluable (CE) y microbiológicamente evaluable (ME). La población ITT incluye a pacientes que se habían asignado aleatoriamente a tratamiento y recibieron cualquier cantidad de medicación del estudio. Los pacientes que estaban potencialmente no ciegos se excluyeron de la población ITT para todos los análisis de eficacia. La población MITT incluye a todos los pacientes ITT con un patógeno gram-positivo aislado al inicio. La población CE incluía pacientes ITT de eficacia que cumplían los criterios de inclusión, recibieron más o igual del 80 % de la dosis pretendida del fármaco del estudio en el marco de tiempo pretendido en base a la asignación del grupo de tratamiento, no tuvieron una respuesta clínica de evaluación determinada al final del estudio o el primer seguimiento, tuvieron una primera evaluación de seguimiento de cura, fracaso, o mejora, o tuvieron una respuesta clínica de fracaso al final de la terapia. Los pacientes en la población ME eran pacientes CE que tenían un patógeno gram-positivo aislado al inicio.

Evaluaciones clínicas y microbiológicas. El criterio de valoración de eficacia principal fue la respuesta clínica en la población CE en TOC, que sucedió de 20 a 28 días después de la inclusión en el estudio en el Día 1. Se determinó la respuesta clínica por el investigador como parte de los procedimientos de final de terapia, TOC, y seguimiento tardío por evaluación de signos y síntomas incluyendo fiebre, dolor, sensibilidad, eritema, induración, edema, drenaje purulento, escaras, y tejido desvitalizado. Una respuesta clínica de cura, mejora, fracaso o indeterminada se asignó al final de la terapia y TOC por el investigador en base a los signos clínicos y síntomas. En el seguimiento tardío, el investigador pudo asignar la respuesta clínica de recidiva además de cura, mejora, o indeterminada. Solamente pacientes con una respuesta clínica de cura o mejora en TOC se evaluaron para respuesta clínica en seguimiento tardío.

La cura se definió como resolución de drenaje purulento, dolor, edema, fiebre, eritema, sensibilidad, e induración. Podía estar presente drenaje o aspirado seroso y/o tejido de granulación. La mejora se definió como resolución del drenaje purulento y, en el caso de celulitis, cese de fiebre y dolor. El eritema residual, edema, dolor (en caso de herida o absceso), sensibilidad y/o induración podían estar presentes, así como drenaje seroso, tejido de granulación, escaras, y/o tejido desvitalizado. El fracaso incluía cualquiera de los siguientes: presencia de drenaje purulento (o aspirado) y/o fiebre; necesidad imprevista de drenaje del absceso o retirada de suturas (para tratamiento de infección) >48 horas después del inicio de la terapia del estudio; o tratamiento con antibiótico sistémico no del estudio que tiene actividad contra uno o más patógenos gram-positivos para el sitio de infección principal o uso de antibióticos tópicos en el sitio de infección principal 24 horas o más después del inicio de la terapia con medicación del estudio.

Se obtuvieron cultivos de sangre y del sitio de infección en tres días desde la inclusión (a menudo se hace en el momento de la inclusión). Se obtuvieron cultivos de final de terapia, TOC, y seguimiento tardío (o en recidiva prematura) a partir del sitio de infección si estaba clínicamente indicado. Si un paciente demostraba tener bacteremia en el inicio, se realizaron cultivos sanguíneos de seguimiento como mínimo al final de terapia y TOC. Se cultivaron las muestras y se identificaron los patógenos en cada laboratorio certificado del sitio de investigación. Todos los patógenos gram-positivos aislados que se obtuvieron del sitio de infección en el inicio/asignación aleatoria y hasta e incluyendo el punto temporal TOC se subcultivaron y enviaron a un laboratorio central (Covance Clinical Laboratories, Indianápolis, IN) para identificación confirmatoria y ensayo de susceptibilidad. En el caso de discrepancia entre el laboratorio local y el central, se usaron los resultados del laboratorio central.

Análisis estadístico. La hipótesis principal fue que dosis únicas o infrecuentes de oritavancina eran no inferiores a dosis diarias de oritavancina. El criterio de valoración de eficacia principal fue respuesta clínica (cura o mejora frente a fracaso) en TOC en la población CE. Los análisis de eficacia principales fueron una comparación de las proporciones de pacientes CE con una respuesta clínica de cura (definida como evaluación por investigador de cura o mejora) en el grupo de dosis diaria en comparación con, 1) el grupo de dosis única y 2) el grupo de dosis

infrecuente. Se construyeron estimaciones ajustadas para las diferencias en las tasas de respuesta y los intervalos de confianza correspondientes (CI) usando el método de Mantel-Haenszel estratificado por categoría de enfermedad.

- 5 El estudio diseñado usó un tamaño de muestra que se calculó asumiendo un intervalo de confianza del 90 % doble para la diferencia en tasas de respuesta al 80 % con un margen de no inferioridad del 15 % a una capacidad del 80 %. Usando estas suposiciones, se necesitó un total de 210 pacientes clínicamente evaluables (70 por brazo). Asumiendo una tasa de capacidad de evaluación del 70 %, se necesitó incluir 300 pacientes en total (100 por brazo) para obtener 210 pacientes CE.

10

Resultados

15 **Pacientes.** Un total de 302 pacientes se asignó aleatoriamente y recibió medicación del estudio (100 en la dosis diaria, 99 en la dosis única, y 103 en los grupos de dosis infrecuente) con 228 (75,5 %) de estos pacientes siendo clínicamente evaluables (Tabla 1). Dos pacientes en la población ITT potencialmente no estaban ciegos antes de completarse el estudio. Estos dos pacientes no se incluyeron en ninguna población de eficacia, pero se incluyeron en todos los análisis de seguridad. En la población ITT, el 88,9 % de los pacientes en el grupo de dosis única, el 86,4 % de los pacientes del grupo de dosis infrecuente, y el 89,0 % de los pacientes en el grupo de dosis diaria completó la terapia IV. En la población ITT había 96 pacientes con infecciones de heridas (19 quirúrgicas, 47 traumáticas, 1 quemadura infectada y 29 úlceras cutáneas), 114 con abscesos grandes, y 92 con celulitis. Las características demográficas e iniciales fueron comparables entre los tres regímenes de dosificación (Tabla 2).

20

Tabla 1

Población de pacientes	Oritavancina 200 mg N = 100	Oritavancina 1200 mg N=99	Oritavancina 800 mg			Total N = 302
			Todos N = 103 n(%)	800 mg N=34	800/400 mg N=69	
Intención de tratar ^a	98 (98)	99 (100)	103 (100)	34 (100)	69 (100)	300 (99,3)
Clínicamente Evaluable	76 (76)	81 (81,8)	71 (68,9)	23 (67,6)	48 (69,6)	228 (75,5)
Intención de tratar modificada	72 (72)	68 (68,7)	69 (67,0)	18 (52,9)	51 (73,9)	209 (69,2)
Microbiológicamente evaluable	55 (55)	58 (58,6)	48 (46,6)	11 (32,4)	37 (53,6)	161 (53,3)

^a Dos pacientes en la población de intención de tratar estaban no ciegos antes de completarse el estudio. Estos dos pacientes no se incluyeron en ninguna población de eficacia, pero se incluyeron en todos los análisis de seguridad.

25

Tabla 2

Característica	Oritavancina 200 mg N=98	Oritavancina 1200 mg N=99	Oritavancina 800 mg N=103
Pacientes masculinos	70 (71,4)	64 (64,6)	64 (62,1)
Edad, media (intervalo), años	47,0 (18 - 87)	46 (18-94)	45 (19-86)
Peso, media ± DT, kg	75,6 ± 19,0	77,8 ± 18,1	76,2 ± 18,2
Raza			
Caucásico	64 (65,3)	65 (65,7)	61 (59,2)
Asiático	22 (22,4)	22 (22,2)	27 (26,2)
Ascendencia africana	5 (5,1)	5 (5,1)	12 (11,7)
Otras ^a	7 (7,1)	7 (7,1)	3 (2,9)
Condiciones co-mórbidas			
Diabetes	13 (13,3)	15 (15,2)	22 (21,4)
Función renal alterada (eliminación estimada de creatinina ≤ 50 ml/min) ^b	7/97 (7,2)	6/97 (6,2)	4/102 (3,9)
Categoría de enfermedad			

Infección de herida	32 (32,7)	30 (30,3)	34 (33,0)
Absceso grande	36 (36,7)	39 (39,4)	38 (36,9)
Celulitis	30 (30,6)	30 (30,3)	31 (30,1)
Signos clínicos			
Fiebre (> 38 °C)	22 (22,4)	27 (27,3)	20 (19,4)
Recuento de glóbulos blancos >10.000/mm ³	45 (45,9)	38 (38,4)	49 (47,6)
Tejido más profundo implicado			
Piel	4 (4,1)	3 (3,0)	6 (5,8)
Subcutáneo	82 (83,7)	85 (85,9)	86 (83,5)
Músculo	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Plano fascial	7 (7,1)	5 (5,1)	9 (8,7)
Otro	4 (4,1)	6 (6,1)	1 (1,0)
Duración de enfermedad, media ± DT, días	2,5 (5,27)	1,9 (1,34)	2,9 (6,38)
Terapia antibacteriana concomitante usada para cSSSI primaria			
Aztreonam	7 (7,1)	3 (3,0)	7(6,8)
Metronizadol	8 (8,2)	3 (3,0)	12 (11,7)

Nota: los datos son n (%) de pacientes salvo que se indique de otro modo.

^a Otras incluían progenitores de raza mixta, indios americanos, nativos de Alaska, nativos de Hawái u otros isleños del Pacífico.

^b La eliminación estimada de creatinina se calculó usando la fórmula de Cockcroft-Gault y la creatinina sérica inicial.

5 *Patógenos iniciales y susceptibilidad.* Se aisló al menos un organismo gram-positivo del sitio de infección al inicio en 209 pacientes (69,2 %) en la población ITT. El patógeno más habitualmente aislado era *S. aureus*, que se aisló del 87,6 % (183/209) de los pacientes MITT. Se aisló MRSA en el 49 % (103/209) de pacientes MITT. Los otros tres patógenos más comunes identificados en la población MITT fueron *Streptococcus pyogenes* (5,7 %, 12/209), *Streptococcus agalactiae* (3,8 %, 8/209) y *Enterococcus faecalis* (3,8 %, 8/209). El intervalo de concentraciones inhibitoras mínimas de oritavancina (MIC) para *S. aureus* en la población MITT, evaluada usando microdilución en caldo con polisorbato-80 al 0,002 %, fue de 0,008 a 0,5 µg/ml. La MIC₉₀ de oritavancina para todos los *S. aureus* y para los subconjuntos MSSA y MRSA fue de 0,12 µg/ml.

10 *Eficacia clínica.* Dosis únicas e infrecuentes de oritavancina demostraron no inferioridad a dosis diaria de oritavancina con tasas de cura clínica en TOC en la población CE del 72,4 % (55/76), 81,5 % (66/81), y del 77,5 % (55/71) en los grupos de dosis diaria, dosis única, y dosis infrecuente, respectivamente (Tabla 3). La diferencia estimada en las tasas de cura junto con los CI al 90 % entre los grupos de dosis única y diaria fue del 8,6 % (-2,5, 18,2) y entre los grupos de dosis infrecuente y diaria fue del 5,2 % (-6,8, 15,4) lo que demuestra no inferioridad de los regímenes de dosis única e infrecuente. Los pacientes clínicamente evaluables en el grupo de dosis infrecuente que solamente recibieron 800 ml en el Día 1 (23/71) y aquellos que recibieron 800 mg en el Día 1 más la dosis opcional de 400 mg en el Día 5 (48/71) tuvieron tasas de cura del 78,3 % (18/23) y del 77,1 % (37/48), respectivamente, que fueron comparables con tasas de cura globales. Las tasas de cura por categoría de enfermedad fueron comparables entre todos los grupos de tratamiento para infección de heridas y absceso grande y entre la dosis infrecuente y diaria de pacientes con celulitis (Tabla 3). Se observó una tasa de cura estadísticamente mayor (90 % CI; 9,2, 49,1) para pacientes con celulitis en el grupo de dosis única (87,5 %) en comparación con el grupo de dosis diaria (58,3 %). Más pacientes con celulitis que fracasaron en el grupo de dosis diaria tuvieron procedimientos quirúrgicos o intervenciones no planificadas (4/14, 29 %) que en los grupos de dosis única (0/9) o infrecuente (1/14, 7 %).

Tabla 3

Respuesta	Oritavancina 200 mg N=98 ^a	Oritavancina 1200 mg N=99	Oritavancina 800 mg N = 103	Diferencia estimada ^b 1200 mg -	Diferencia estimada ^b 800 mg -
	% (n de pacientes/total)			200 mg (90 % CI)	200 mg (90 % CI)
Intención de tratar					
Cura	72,4 (63/87)	81,8 (72/88)	78,2 (68/87)	8,7 (-1,7, 17,8)	5,1 (-5,8, 14,6)

Clínicamente evaluable

Cura	72,4 (55/76)	81,5 (66/81)	77,5 (55/71)	8,6 (-2,5, 18,2)	5,2 (-6,8, 15,4)
Tasas de cura clínicamente evaluable por categoría de enfermedad					
Herida	65,4 (17/26)	66,7 (18/27)	72,0 (18/25)	1,3 (-20,1,22,7)	6,6 (-14,7, 27,9)
Absceso grande	92,3 (24/26)	90,0 (27/30)	87,5 (21/24)	-2,3 (-14,8, 10,1)	-4,8 (-18,9, 9,2)
Celulitis	58,3 (14/24)	87,5 (21/24)	72,7 (16/22)	29,2 (9,2, 49,1) ^c	14,4 (-8,4, 37,2)
Intención de tratar modificada					
Cura	68,8 (44/64)	80,3 (49/61)	80,6 (50/62)	10,1 (-2,7, 20,9)	11,1 (-1,5,21,7)
Microbiológicamente evaluable					
Cura	69,1 (38/55)	79,3 (46/58)	81,3 (39/48)	8,5 (-5,2, 20,0)	11,0 (-2,9, 22,6)

Nota: cura incluye resultados de cura y mejora.

^a Dos pacientes en la población de intención de tratar estaban no ciegos antes de completarse el estudio. Estos dos pacientes por lo tanto no se incluyeron en ningún análisis de eficacia (ITT N=98), pero se incluyeron en todos los análisis de seguridad (ITT, N=100).

^b La diferencia en la tasa de respuesta entre pacientes usando el método de Mantel-Haenszel estratificado por enfermedad.

^c Después de completarse el análisis de datos se descubrió que un paciente asignado aleatoriamente al grupo de dosis única realmente recibió 6 días de 200 mg/día. Se realizó un análisis de sensibilidad cambiando el paciente del grupo de dosis única al grupo de dosis diaria y se mantuvo la significación estadística inalterada en la categoría de enfermedad de celulitis.

- 5 Las tasas de cura en TOC fueron del 67,4 %, 78,9 %, y del 79,5 % para pacientes con *S. aureus* al inicio y del 78,3 %, 73,0 %, y del 87,0 % para pacientes con MRSA al inicio en los grupos de dosis diaria, dosis única, y dosis infrecuente, respectivamente (Tabla 4). No hubo relación obvia entre la MIC de oritavancina y la tasa de cura para pacientes incluyendo aquellos con *S. aureus* y MRSA al inicio en TOC en la población ME y muy pocos aislados tuvieron una MIC por encima de 0,12 (Figuras 1 y 2).

Tabla 4

Patógeno	Oritavancina 200 mg	Oritavancina 1200 mg	Oritavancina 800 mg
	% de pacientes curados (n de pacientes/total)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	67,4 (31/46)	78,9 (45/57)	79,5 (31/39)
MRSA	78,3 (18/23)	73,0 (27/37)	87,0 (20/23)
MSSA	56,5 (13/23)	90,9 (20/22)	68,8 (11/16)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	66,7 (4/6)	100 (1/1)	100 (2/2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	33,3 (1/3)	100 (1/1)	100 (1/1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	50,0 (2/4)	100 (1/1)	100 (3/3)

Nota: Cura incluye resultados de cura y mejora

- 10 Las tasas de recidiva en pacientes CE fueron bajas sin pacientes en el grupo de dosis diaria, 1/61 (1,6 %) pacientes en el grupo de dosis única, y 2/54 (3,7 %) pacientes en el grupo de dosis infrecuente que experimentaron recidiva. En la población ITT la duración media de medicación del estudio (oritavancina o placebo) fue similar en los grupos de dosis diaria, única, e infrecuente (5,4, 5,1, y 5,2 días, respectivamente).
- 15 **Seguridad y tolerabilidad.** Globalmente, los hallazgos de seguridad fueron comparables entre los tres grupos de tratamiento. La razón más común para interrupción prematura de la medicación del estudio fue ausencia de eficacia (3,3 %, 10/302). Los eventos adversos más comunes fueron náuseas, flebitis, diarrea, cefalea, extravasación en el sitio de infusión, vómitos, y estreñimiento. Hubo una mayor incidencia de aumento de creatina fosfoquinasa (CPK) en la sangre en el grupo de dosis única en comparación con los grupos de dosis diaria e infrecuente. La revisión de estos casos demostró que pacientes con aumentos en CPK tenían elevaciones leves, asintomáticas del normal o ya estaban ligeramente elevados al inicio. La mayoría se habían normalizado en la última visita. En un sujeto, la elevación se observó solamente en el día 35.
- 20

- 25 La mayoría de los acontecimientos adversos se consideraron por el investigador como leves a moderados en intensidad (85,7 %, 94,5 %, y 95,2 % en los grupos de dosis diaria, única, e infrecuente, respectivamente) siendo

más de la mitad en cada grupo de tratamiento leves (51,8 %, 58,2 %, y 60,3 %). La mayoría de los acontecimientos adversos no estaban relacionados con la medicación del estudio. De los acontecimientos adversos que el investigador registró como relacionados con la medicación del estudio, flebitis, diarrea, y náuseas fueron los más comunes. El porcentaje de pacientes con flebitis que se evaluó por el investigador como relacionado con la medicación del estudio fue del 3,0 % (3/100), 4,0 % (4/99), y 8,7 % (9/103) en los grupos de dosis diaria, única, e infrecuente, respectivamente y ninguno de los acontecimientos de flebitis fue severo. En el grupo de dosis infrecuente, el porcentaje de pacientes con flebitis relacionada fue del 11,8 % (4/34) en pacientes que recibieron 800 mg solamente y del 7,2 % (5/69) en pacientes que recibieron 800 mg más la dosis de 400 mg.

Un total de 25 pacientes (8,3 %) tuvo un acontecimiento adverso grave. La incidencia de acontecimientos adversos graves fue mayor en el grupo de dosis diaria (11 %, 11/100) en comparación con el grupo de dosis única (7,1 %, 7/99), y el grupo de dosis infrecuente (6,8 %, 7/103). Dos pacientes en el grupo de dosis única tuvieron un acontecimiento adverso grave que se evaluó por el investigador como relacionado con la medicación del estudio. Un paciente padeció disnea y el otro paciente padeció hipersensibilidad. Cinco pacientes murieron durante el estudio (3/100 en el grupo de dosis diaria, 0/99 en el grupo de dosis única, y 2/103 en el grupo de dosis infrecuente). Los acontecimientos adversos que conducen a muerte fueron parada cardíaca, fallo cardiopulmonar, choque séptico, infarto de miocardio, y embolia pulmonar. Ninguna de las muertes se evaluó por el investigador como relacionada con la medicación del estudio y ningún paciente murió durante la terapia. Un total de siete pacientes interrumpieron la medicación del estudio debido a un acontecimiento adverso (3,0 % [3/100], 3,0 % [3/99], y 1,0 % [1/103] en los grupos de dosis diaria, única e infrecuente, respectivamente). Los acontecimientos adversos que conducen a interrupción prematura de la medicación del estudio fueron absceso, gangrena, dolor en el sitio del catéter, afectación renal, prurito ocular, e hipersensibilidad (2 pacientes).

Los datos de signos vitales no fueron remarcables y fueron típicos de pacientes que se están tratando para infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel. No hubo diferencias clínicamente significativas de los grupos de tratamiento en estos parámetros o ninguna indicación de efectos sistémicos adversos inesperados del tratamiento.

Las evidencias proporcionadas por este estudio demuestran que oritavancina dada como una dosis única de 1200 mg o una dosis infrecuente de 800 mg con una dosis opcional de 400 mg en el Día 5 es no inferior a una dosis diaria de 200 mg durante 3 a 7 días en tratamiento de pacientes con infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel. Este estudio proporciona evidencias de la eficacia de una dosis única o dosificación infrecuente de oritavancina en el tratamiento de cSSSI. Las dosis únicas e infrecuentes de oritavancina fueron tan eficaces como las dosis diarias para infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel causadas por patógenos gram-positivos, incluyendo MRSA. La seguridad y tolerabilidad fueron similares entre los grupos de dosificación.

Ejemplo 2 - Eficacia comparativa de oritavancina (ORI) contra cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina en modelo de infección de muslo de ratón neutropénico.

La oritavancina (ORI) es un nuevo lipoglucopéptido con una actividad *in vitro* altamente potente contra la mayoría de bacterias gram-positivas incluyendo *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterococci* resistentes a (VAN) (VRE) (Allen, N. E. y T. I. Nicas, FEMS Microbiol Rev 26(5): 511-32 (2003); Arhin et al., Antimicrob Agents Chemother 52(5): 1597-603 (2008)).

En este estudio, se usaron dosis en un único bolo y equivalentes humanas (HEQ) de oritavancina (ORI) para comparar su actividad contra aislados clínicos MSSA y MRSA en un modelo de infección de muslo murino.

Métodos: Se estableció infección en el muslo para 14 aislados SA clínicos (3 MSSA y 11 MRSA; MIC 0,0015 a 2 mg/ml) en ratones CD-1 neutropénicos (n = 3/grupo) con 5×10^5 unidades formadoras de colonia (UFC) de células. Se ensayaron dosis intravenosas únicas de ORI (0,5 a 40 mg/kg) contra una cepa MSSA y una MRSA. También se evaluó la eficacia de dosis de ORI que simulaban exposición humana (dosis HEQ, es decir, 24 h AUC-coincidente) de 100 o 200 o 400 mg al día x 3 días, y una única dosis HEQ de 1200 mg contra las cepas MSSA y MRSA. Ambos muslos se recogieron y se evaluaron los recuentos de UFC después de 24 h (dosis única) o 72 h (dosis HEQ) de tratamiento.

Cepas: Se usaron 14 aislados clínicos de *S. aureus* (3 MSSA y 11 MRSA; MIC 0,0015 a 2 mg/ml) en este estudio. Las MIC se determinaron por el ensayo de microdilución en caldo contra oritavancina siguiendo las directrices CLSI y se incluyó polisorbato-80 (concentración de ensayo final del 0,002 %) como se ha descrito previamente (Arhin et al., Antimicrob Agents Chemother 52(5): 1597-603 (2008)).

Estudios *in vivo*: Todos los estudios se realizaron de acuerdo con protocolos que se aprobaron por el comité institucional de cuidado y uso en animales. La infección en muslo se estableció para 14 aislados clínicos de *S. aureus* en ratones CD-1 neutropénicos (19-21g, n = 3/grupo) con 5×10^5 unidades formadoras de colonia (UFC) de células en ambos muslos. En el estudio de respuesta a dosis única, se controló la cantidad de bacterias por muslo 24 h post-infección (PI). En el estudio de intervalo de dosis equivalente humana (HEQ), se determinó el título bacteriano en muslos de ratón a las 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72 h PI. Los muslos se diluyeron en serie y se sembraron en

placas de agar Baird-Parker para determinar el título bacteriano. El límite de detección fue 1,69 Log₁₀ UFC/muslo. Se calcularon las disminuciones del título bacteriano (en comparación con el inoculo de partida) en muslos a las 72 h PI para cada régimen de dosis HEQ de ORI.

5 Antibioterapia: 1) En el estudio de respuesta a dosis única, los ratones se trataron por vía intravenosa (IV) con ORI a dosis que variaban de 0,4 a 40 mg/kg a 1 h PI. 2) En el estudio de intervalo de dosis HEQ, empezando a 1 h PI, los ratones recibieron un régimen de dosis IV múltiple para simular el perfil de concentración de fármaco en seres humanos. Se simularon las siguientes dosis HEQ: dosis diarias (QD) de 100, 400, 800 mg durante 72 h, o una dosis
10 única de 1200 mg (Lehoux et al. "Efficacy of Oritavancin (ORI) in the Mouse Bacteremia Model." 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 25-28 de septiembre de 2008; Washington (DC) Poster B-1009).

15 Análisis de datos: Se usó el modelo E_{máx} sigmoideo inhibitor para calcular la DE₅₀ de oritavancina (dosis que provoca el 50 % de la eliminación bacteriana máxima) ± intervalo de confianza del 95 % usando el software GraphPad Prism. Los cálculos estadísticos para comparar el título bacteriano de cada grupo experimental se realizaron de acuerdo con el ensayo de Mann-Whitney U usando el software StatsDirect. Valores-p por debajo de 0,05 se consideraron significativos.

20 Resultados: Los estudios de respuesta a dosis única de ORI produjeron DE₅₀ similares (dosis que provoca el 50 % de la eliminación máxima): 5,8 mg/kg (95 % CI: 3,3-10) para MSSA y 2,4 mg/kg (95 % CI: 0,8-7,3) para MRSA (Figura 3). Además, la eficacia de ORI fue dependiente de dosis HEQ (Figura 4). ORI fue igual de eficaz contra cepas MSSA y MRSA (Figura 5). La reducción de carga bacteriana fue significativamente mayor para la dosis única de 1200 mg en comparación con la dosis diaria de 200 mg (p < 0,0005) (Tabla 5).

25

Tabla 5

Dosis HEQ	Media de Log UFC/muslo desde el inicio			
	MSSA		MRSA	
	media	95 % CI	media	95 % CI
100 mg x 3 días	1,5 (n=3)	0,7 a 2,3	0,8 (n=3)	-0,2 a 1,8
200 mg x 3 días	-0,1 (n=3)	-1,3 a 1,1	-0,9 (n=11)	-1,9 a -0,2
400 mg x 3 días	-1,6 (n=3)	-2,7 a -0,6	-2,8 (n=3)	-3,7 a -2,0
1200 mg x 1 día	-2,7 (n=3)	-3,6 a -1,8	-2,8 (n=11)	-3,3 a -2,3
n = número de cepas ensayadas				

Conclusiones: ORI fue equivalentemente eficaz contra MSSA y MRSA *in vivo*. El estudio de respuesta a dosis única (1200 mg) reveló que ORI es equivalentemente eficaz (DE₅₀ similar) contra MSSA y MRSA en el modelo de muslo.

30 **Ejemplo 3**

Se realizó un análisis farmacocinético (PK) de oritavancina de pacientes que tenían infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel (cSSSI) o bacteremia. La población para el análisis consistía en sujetos tratados con oritavancina y pacientes de 12 estudios, que consistían en nueve estudios en Fase 1, dos estudios en Fase 2, y un estudio en Fase 2/3. Se administró oritavancina en infusiones intravenosas (IV) tanto de una única dosis como de múltiples dosis que variaban de 100 a 800 mg o dosis basadas en peso que variaban de 0,02 a 10 mg/kg.
35

Resultados: La población de análisis final contenía datos de un total de 560 sujetos: 200 de los estudios en Fase 1, 86 del estudio de bacteremia en Fase 2, 29 del estudio de cSSSI en Fase 2, y 245 del estudio de cSSSI en Fase 2/3. El conjunto de datos de análisis farmacocinético final contenía un total de 6.336 concentraciones en plasma de oritavancina, recogidas de estos 560 sujetos, de las cuales 6.290 concentraciones de oritavancina se incluyeron en los resultados. La mayoría de los sujetos (>90 %) contribuyó con al menos seis muestras al análisis farmacocinético de población.
40

Se administró un amplio intervalo de dosis de oritavancina entre los estudios incluidos en el análisis PK de población, donde el 42 % (236 de 560) de los sujetos recibió ≥400 mg, mientras que el 25 % (142 de 560) recibió 800 mg o más. Se muestra un histograma de las dosis de oritavancina en la Figura 6, con valores de punto medio para cada intervalo de dosis mostrado sobre cada barra. La duración sobre la cual se infundió oritavancina varió de 0,13 a 6,5 h entre todos los estudios; sin embargo, se administró oritavancina durante 1 h para la mayoría de los sujetos. Los histogramas de las duraciones reales de infusión y las tasas se muestran en las Figuras 7 y 8, respectivamente, con los valores de punto medio mostrados para cada duración de infusión o tasas sobre cada barra.
50

El intervalo de dosis permitió una robusta evaluación de la proporcionalidad de dosis (también llamada linealidad) de la PK de oritavancina. Aunque no se realizó una evaluación estadística formal de la proporcionalidad de dosis, la bondad de ajuste del modelo PK de población final se usó para detectar cualquier ausencia aparente de proporcionalidad de dosis.

5 El modelo PK estructural final para oritavancina en este análisis fue un modelo de tres compartimentos (uno central, dos periféricos) con una tasa de infusión intravenosa de orden cero y una eliminación lineal de orden uno. El modelo ajusta bien los datos (datos no mostrados), independientemente de la concentración o dosis administrada observada. Si hubiera sido necesario un modelo no lineal, habría habido un sesgo significativo en los residuales ponderados en las concentraciones y/o dosis más bajas y/o más altas. No se encontraron tendencias para CL decreciente con dosis creciente. Se proporciona la estadística resumida de las estimaciones del parámetro PK clave, estratificado por dosis, en la Tabla 6.

Tabla 6

Variable	<180 mg/día (n=181)		180-330 mg/día (n=140)		>330 mg/día (n=239)	
	Media (DT)	Mediana (Mín-Máx)	Media (DT)	Mediana (Mín-Máx)	Media (DT)	Mediana (Mín-Máx)
Dosis (mg)	114 (37,9)	113 (1,00-179)	239 (40,4)	231 (180-330)	682 (179)	800 (333-1220)
CL (l/h)	0,558 (0,194)	0,550 (0,169-1,40)	0,574 (0,219)	0,544 (0,208-1,45)	0,441 (0,202)	0,401 (0,121-1,43)
T _{1/2,α} (h)	2,01 (0,467)	1,97 (0,939-3,55)	2,13 (0,460)	2,13 (0,910-3,27)	2,45 (0,643)	2,35 (1,03-4,78)
T _{1/2,β} (h)	27,4 (7,89)	27,5 (8,37-58,3)	29,7 (9,97)	29,3 (10,4-81,5)	31,4 (14,2)	29,3 (9,38-99,6)
T _{1/2,γ} (h)	376(71,1)	387 (142-567)	376 (77,5)	373 (192-545)	353 (80,8)	347 (166-302)
AUC ₀₋₂₄ (μg*h/ml)	90,0 (61,7)	73,6 (1,02-519)	181 (77,1)	171 (46,5-424)	750 (412)	712 (109-2090)
Cmáx (μg/ml)	17,8 (11,5)	14,3 (0,156-87,2)	33,4 (13,2)	30,0 (12,4-92,7)	106 (42,2)	105 (20,4-251)
Cmín (μg/ml)	1,17 (0,813)	0,949 (0,016-6,78)	2,58 (1,45)	2,20 (0,452-8,00)	12,5 (8,74)	11,0 (1,41-40,7)

15 Se muestra un diagrama de dispersión semilog de las concentraciones de oritavancina frente al tiempo desde el inicio de la última infusión, estratificado por intervalo de dosis, después de una única dosis de oritavancina en la Figura 9. Se proporciona el resumen de la estadística de las estimaciones del parámetro PK clave para sujetos sanos en la Tabla 7.

Tabla 7

Variable	Dosis única (n=91)	Dosis Múltiple (n=109)
CL (l/h)	0,402 (26,0)	0,309 (30,2)
V _c (l)	5,30 (20,0)	5,10 (28,1)
T _{1/2,α} (h)	2,25 (24,4)	2,82 (22,0)
T _{1/2,β} (h)	19,8 (28,2)	33,0 (35,3)
T _{1/2,γ} (h)	316 (16,9)	320 (19,9)
AUC ₀₋₂₄ (μg*h/ml) ^a	216 (28,6)	459 (160) ^b
Cmáx (μg/ml) ^a	33,9 (22,5)	46,8 (14,0) ^b
Cmín (μg/ml) ^a	3,30 (41,8)	11,5 (4,71) ^b

^a AUC₀₋₂₄, Cmáx, y Cmín se han normalizado a una dosis de 200 mg para facilitar las comparaciones entre grupos.

^b Parámetros de exposición obtenidos después de una mediana (mín-máx) de 4 (2-14) días.

25 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son con fines ilustrativos únicamente y que los expertos en la materia sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, prevención o prestación de profilaxis para una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI) en un sujeto, en la que dicho tratamiento, prevención o profilaxis es por administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, durante una terapia, prevención o profilaxis a un sujeto que tiene una cSSSI, en riesgo de exposición a bacterias infecciosas que causan una cSSSI, o en riesgo de desarrollar una cSSSI, que de ese modo trata, previene o proporciona profilaxis para dicha cSSSI en dicho sujeto, en la que dicha una dosis comprende al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o prevención de una cSSSI, en la que dicha una dosis comprende entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1800 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento o prevención de una cSSSI, en la que dicha una dosis comprende aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg o aproximadamente 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento o prevención de una cSSSI, en la que dicha una dosis comprende aproximadamente 1200 mg de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una cSSSI, en la que dicha una dosis es para administración en una cantidad suficiente para conseguir una concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de oritavancina de no menos de aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de una cSSSI, en la que dicha una dosis es para administración en una cantidad suficiente para conseguir una concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de oritavancina de no menos de aproximadamente 40 $\mu\text{g/ml}$, de no menos de aproximadamente 60 $\mu\text{g/ml}$ o de no menos de aproximadamente 80 $\mu\text{g/ml}$.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una cSSSI, en la que dicha una dosis es para administración en una cantidad suficiente para conseguir un área bajo la curva de concentración (AUC 0-24 h) de oritavancina de al menos aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, de al menos aproximadamente 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, de al menos aproximadamente 80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ o de al menos aproximadamente 120 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en la prestación de profilaxis para una cSSSI, en la que la profilaxis debe mantenerse durante al menos aproximadamente 4 horas.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para su uso en la prestación de profilaxis para una cSSSI, en la que la profilaxis debe mantenerse durante al menos aproximadamente 8 horas o al menos aproximadamente 12 horas.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en la prestación de profilaxis para una cSSSI, en la que la profilaxis debe mantenerse mientras dure un procedimiento quirúrgico, un procedimiento dental o un procedimiento médico invasivo.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en la prevención de una cSSSI, en la que la prevención debe mantenerse durante al menos aproximadamente 24 horas.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en la prevención de una cSSSI, en la que la prevención debe mantenerse durante al menos aproximadamente 72 horas o al menos aproximadamente 144 horas.
13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicha administración debe ser por administración intravenosa o administración oral.
14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la bacteria que causa la cSSSI es una bacteria seleccionada entre el grupo que consiste en una bacteria grampositiva, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* de resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* de resistencia hetero-intermedia a vancomicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subesp. *equisimilis*, *Streptococcus pneumoniae*, especies de estreptococos de Grupo A, especies de estreptococos

de Grupo B, especies de estreptococos de Grupo C, especies de estreptococos de Grupo D, especies de enterococos, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis* resistente a metilicina, *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacillus anthracis* y *Clostridium difficile*.

5 15. El uso de oritavancina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o prestación de profilaxis para una cSSSI en un sujeto, en el que dicho tratamiento, prevención o profilaxis es mediante la
10 administración de una dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho medicamento, durante una terapia, prevención o profilaxis a un sujeto que tiene una cSSSI, en riesgo de exposición a bacterias infecciosas que causan una cSSSI, o en riesgo de desarrollar una cSSSI, que de ese modo trata, previene o proporciona profilaxis para dicha cSSSI en dicho sujeto, en el que dicha una dosis comprende al menos aproximadamente 800 mg de oritavancina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicha dosis, tratamiento, profilaxis, prevención, administración o infección bacteriana es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

Figura 1

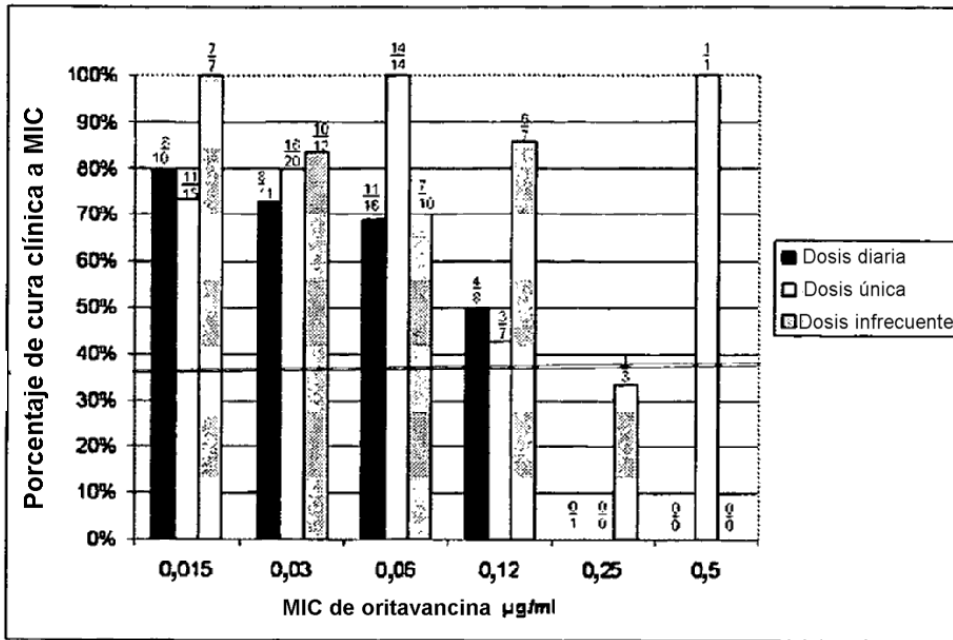


Figura 2

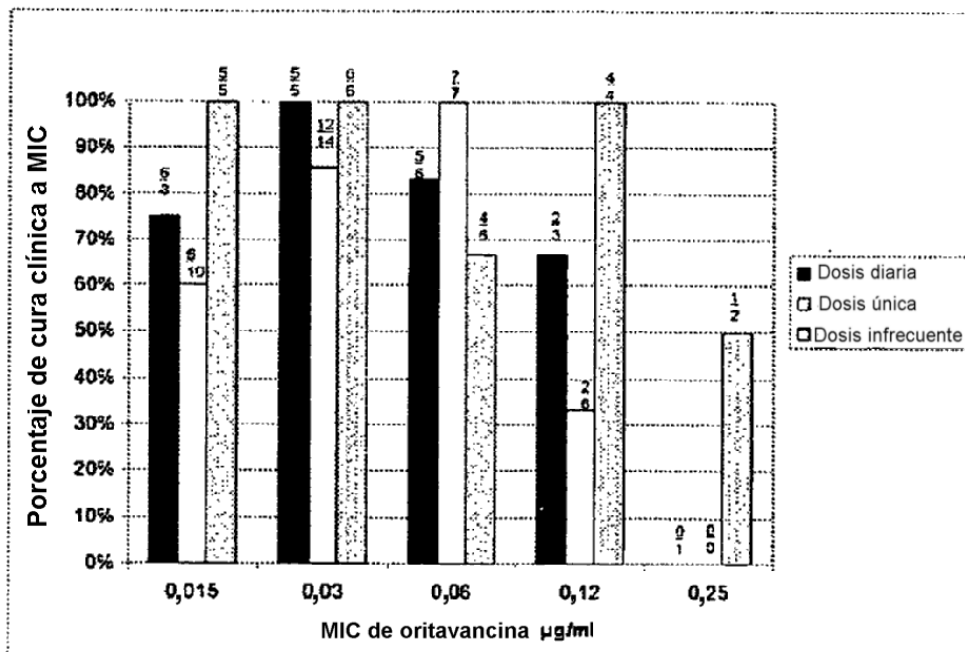


Figura 3

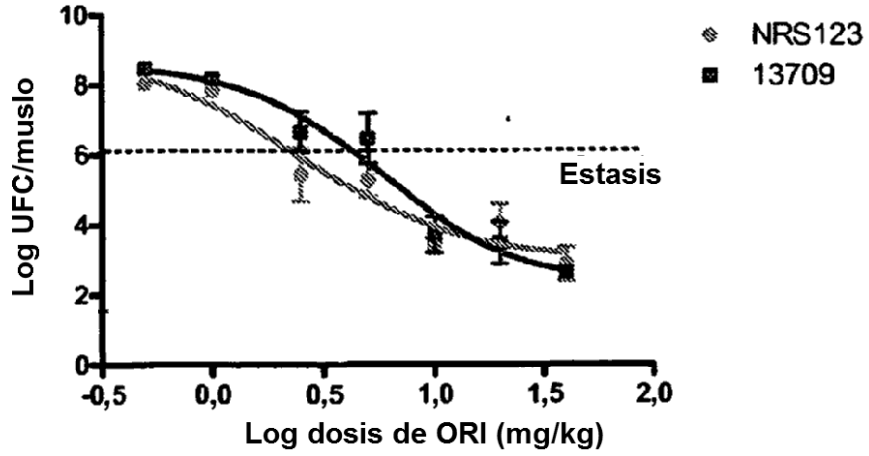


Figura 4

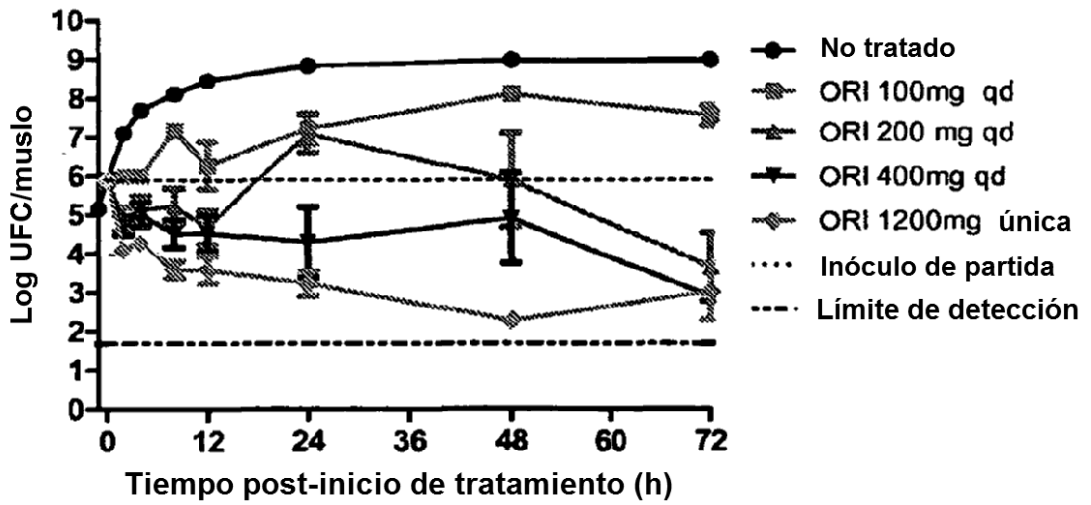


Figura 5

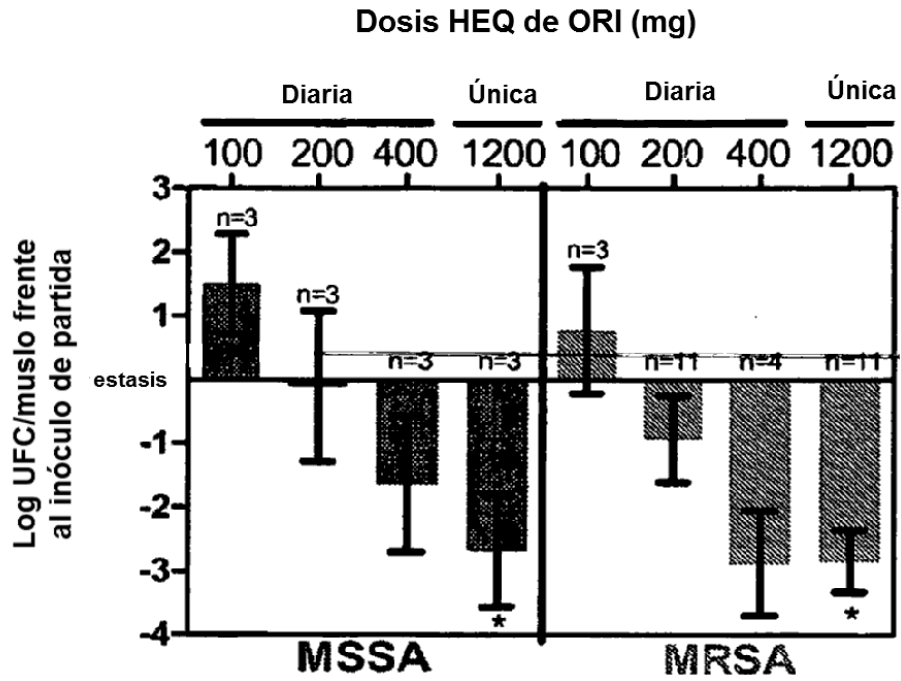


Figura 6

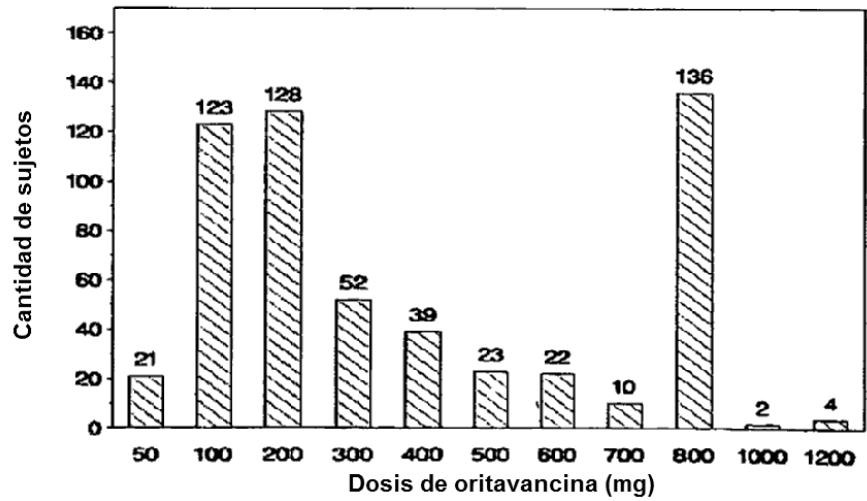
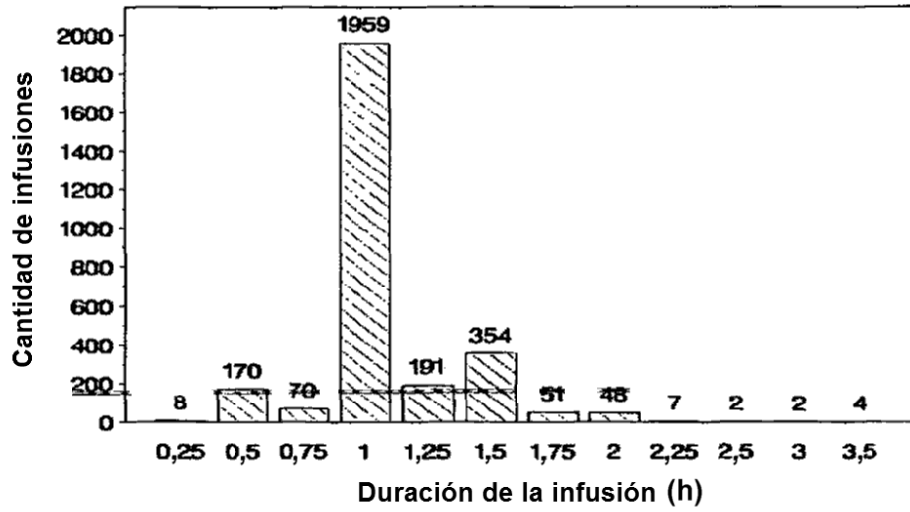
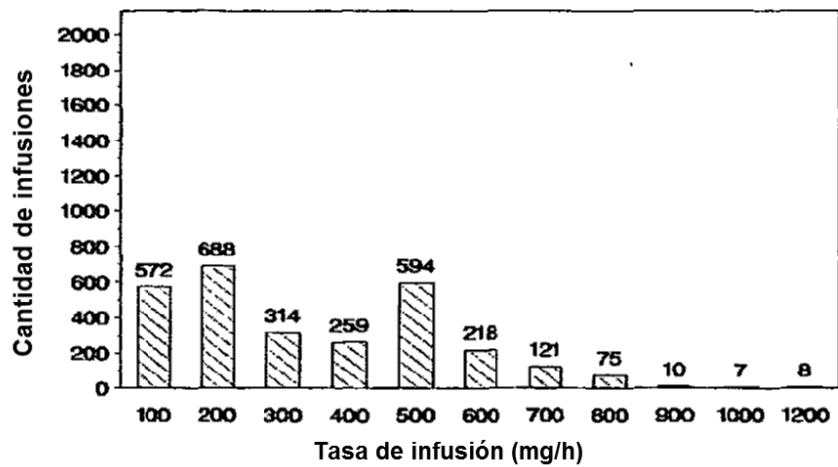


Figura 7



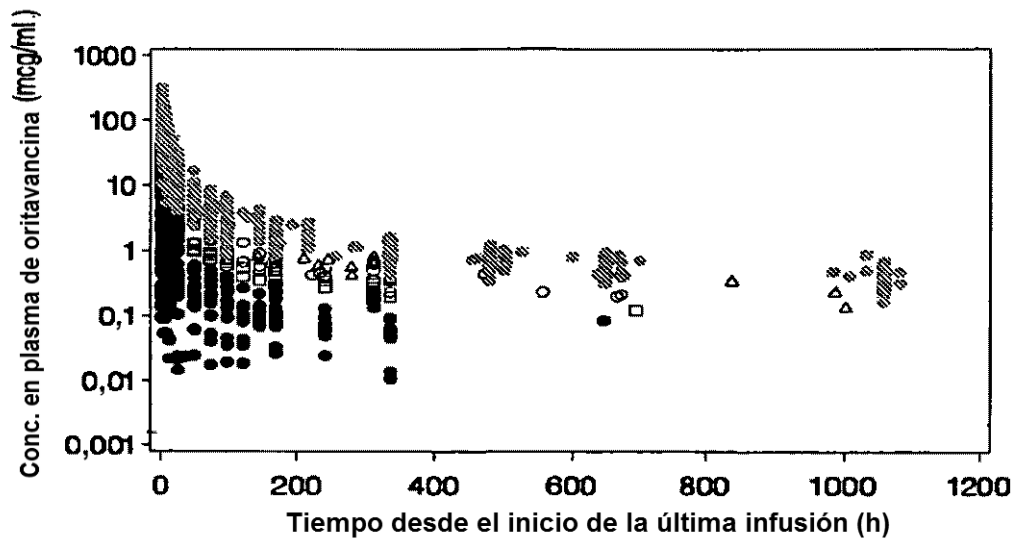
Se incluyen todas las dosis (los sujetos pueden haber obtenido más de 1 dosis)

Figura 8



Se incluyen todas las dosis (los sujetos pueden haber obtenido más de 1 dosis)

Figura 9



Dosis de oritavancina

● ● ●	≤ 100 mg	□ □ □	101 – 200 mg
○ ○ ○	201 – 400 mg	△ △ △	401 – 600 mg
◆ ◆ ◆	> 600 mg		