

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 072**

51 Int. Cl.:

A01N 43/02 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2011** **PCT/US2011/027984**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011** **WO11112864**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011** **E 11754115 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 2544537**

54 Título: **Formulación parenteral de antibióticos macrólidos**

30 Prioridad:

10.03.2010 US 312417 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
10.10.2017

73 Titular/es:

CEMPRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6320 Quadrangle Drive, Suite 360
Chapel Hill, NC 27517 , US

72 Inventor/es:

PEREIRA, DAVID, E. y
FERNANDES, PRABHAVATHI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 637 072 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

Formulación parenteral de antibióticos macrólidos

5 CAMPO TÉCNICO

La invención descrita en la presente memoria descriptiva se refiere a composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral de antibióticos macrólidos, tales como antibióticos que contienen triazol y fluorocetólidos. La invención descrita en la presente memoria descriptiva también se refiere a procedimientos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, protozoarias, y otras.

ANTECEDENTES Y RESUMEN DE LA INVENCION

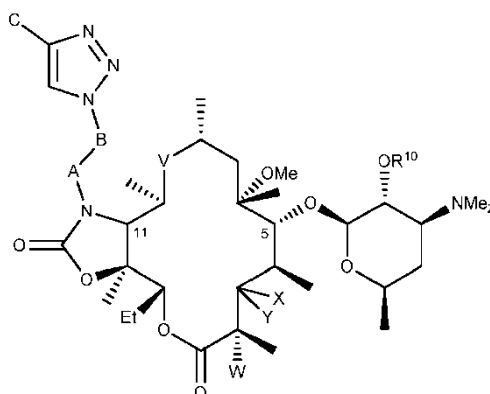
Los antibióticos macrólidos, caracterizados por un gran anillo de lactona al que están unidos uno o más desoxiazúcares, habitualmente cladinosa y desosamina, son fármacos antimicrobianos que son activos contra cocos gram positivos aerobios y anaerobios y se prescriben para el tratamiento de una serie de infecciones, incluyendo infecciones de las vías respiratorias y de tejidos blandos. Los macrólidos, que pertenecen a la clase de polícétidos de productos naturales, la función mediante la unión reversible a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, bloqueando la síntesis de proteínas e impidiendo el crecimiento y la reproducción bacterianas. Aunque esta acción es principalmente bacteriostática, ciertos macrólidos que contienen triazol fluorocetólidos son bactericidas. Otros macrólidos pueden ser bactericidas a concentraciones más altas.

Los cetólidos, que son derivados semi-sintéticos del macrólido de 14 miembros eritromicina A, pertenecen a la clase de fármacos usados para tratar infecciones de las vías respiratorias. Estos fármacos son eficaces contra bacterias resistentes a macrólidos debido a su capacidad para unirse a dos sitios en el ribosoma bacteriano. Aún así, puede producirse resistencia bacteriana adquirida a macrólidos, tal como mediante metilación postranscripcional del ribosoma bacteriano 23S. Esta resistencia da como resultado resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Aunque es raro, la resistencia adquirida puede también resultar de la producción de enzimas inactivadoras de fármacos tales como esterazas o quinasas, así como la producción de proteínas de flujo de salida dependientes de ATP activas que los transportan macrólidos fuera de la célula. Una fracción significativa de neumococos son resistentes a los antibióticos actualmente disponibles.

La eritromicina y los derivados semi-sintéticos azitromicina y claritromicina están entre los antibióticos macrólidos comercializados. La telitromicina y la cetromicina pertenecen al grupo de cetólidos de antibióticos. La administración oral se ha conseguido para muchos macrólidos y cetólidos, incluyendo eritromicina, claritromicina, telitromicina y azitromicina. Sin embargo, la administración parenteral correspondiente, tal como administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM) de macrólidos y cetólidos conocidos, especialmente macrólidos aprobados tales como eritromicina, claritromicina, telitromicina y azitromicina, ha estado dificultada por dolor farmacológico en el momento de la administración, la observación de prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, inflamación, y otros acontecimientos adversos. Por ejemplo, se ha notificado que la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina causan dolor cuando se administran por vía parenteral, causando limitaciones en su uso, problemas con el cumplimiento terapéutico del paciente, y otras desventajas. Además, se ha notificado que la claritromicina y la telitromicina dan como resultado una inaceptable prolongación del intervalo QT cuando se administran por vía parenteral. Sin desear quedar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que el comportamiento farmacocinético (PK) y/o farmacodinámico (PD) asociado con la administración parenteral de macrólidos aprobados causa y/o exacerba uno o ambos de estos acontecimientos adversos. Además, pero sin estar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que la distribución tisular preferencial notificada de macrólidos administrados por vía parenteral a tejido cardíaco también puede causar y/o exacerbar la prolongación del intervalo QT.

Actualmente, solamente la claritromicina, y la azitromicina, dos macrólidos, están aprobados para administración intravenosa (IV) fuera de los Estados Unidos, donde solamente la azitromicina está aprobada en los Estados Unidos. Actualmente, no hay cetólidos aprobados para administración parenteral en ningún lugar del mundo. Incluso aunque aprobado, el uso de claritromicina y azitromicina administradas IV puede estar fuertemente limitado debido a las anteriores observaciones de acontecimientos adversos. Por consiguiente, existe una necesidad de formulaciones parenterales alternativas de macrólidos, especialmente cetólidos para abordar los siempre presentes problemas de resistencia actual y en desarrollo, y procedimientos para usar dichas formulaciones parenterales en el tratamiento de infecciones bacterianas, protozoarias y otras. En la presente memoria descriptiva se proporcionan composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral de antibióticos que contienen triazol y fluorocetólidos, tales como CEM-101 y compuestos relacionados, así como procedimientos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, protozoarias y otras.

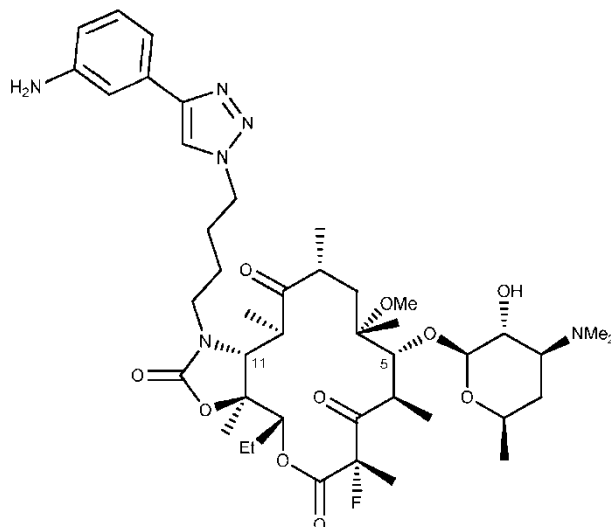
- Se ha descubierto en la presente memoria descriptiva que los antibióticos que contienen triazol y fluorocetólidos, tales como CEM-101 y compuestos relacionados, pueden estar formulados para administración parenteral, incluyendo administración IV e IM. Se ha descubierto también en la presente memoria descriptiva que los antibióticos que contienen triazol y fluorocetólidos, tales como CEM-101 y compuestos relacionados, no causan dolor farmacológico en el momento de la inyección. Además, se ha descubierto en la presente memoria descriptiva que los antibióticos que contienen triazol y fluorocetólidos, tales como CEM-101 y compuestos relacionados, no se acumulan en el tejido cardíaco, y no causan prolongación del intervalo QT.
- 10 En la solicitud de patente internacional, número de publicación WO 2004/080391, se divulga una familia de antibióticos que contienen triazol y fluorocetólidos. Son ilustrativos de esos antibióticos compuestos de la fórmula:



- 15 y sales, hidratos, solvatos, ésteres y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde:

- R₁₀ es hidrógeno o acilo;
 X es H; e Y es OR₇; donde R₇ es un monosacárido o disacárido, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, o C(O)NR₈R₉, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; o X e Y se toman conjuntamente con el carbono al que se fijan para formar carbonilo;
 V es C(O), C(=NR₁₁), CH(NR₁₂, R₁₃), o N(R₁₄)CH₂, donde N (R₁₄) está unido al carbono C-10 del compuesto; donde R₁₁ es hidroxilo o alcoxi, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; R₁₄ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido o carbamoilo;
 W es H, F, Cl, Br, I u OH;
 A es CH₂, C(O), C(O)O, C(O)NH, S(O)₂, S(O)₂NH, C(O)NHS(O)₂;
 B es (CH₂)_n donde n es un número entero comprendido entre 0 y 10, o B es una cadena de carbonos insaturada de 2-10 carbonos; y
 C es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, aminoarilo, alquilaminoarilo, acilo, aciloxi, sulfonilo, ureido o carbamoilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Ilustrativo adicionalmente de esos compuestos es CEM-101, Número de registro de resúmenes químicos 760981-83-7, y que tiene la siguiente estructura:



y sales, hidratos, solvatos, ésteres y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA

CEM-101 y compuestos relacionados son macrólidos muy potentes que conservan actividad contra cepas resistentes a fármacos, incluyendo actividad potente contra *S. pneumoniae*, que también tienen un espectro extendido de actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquirido en comunidad (CAMRSA), *enterococci*, *M. avium*, y que muestran eficacia en modelos animales de malaria. También son activos contra bacterias atípicas, tales como *Legionella*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, y contra gonococos y otros organismos que causan infecciones de las vías genitourinarias. De forma ilustrativa, CEM-101 es 8-16 veces más potente que la azitromicina y es activo contra cepas resistentes a azitromicina. Sin estar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que la actividad de CEM-101 y compuestos relacionados contra cepas resistentes puede ser impulsada por su capacidad para unirse a tres sitios en el ribosoma bacteriano, en comparación con uno o dos sitios para macrólidos disponibles actualmente. Se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende CEM-101 (solitromicina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente acidificante que comprende un ácido tartárico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos; donde la composición es capaz de reconstitución en uno o más diluyentes acuosos.

También se proporciona una composición farmacéutica liofilizada, adaptada para dilución a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende CEM-101 (solitromicina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente acidificante que comprende un ácido tartárico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos, un agente alcalinizante, y al menos un excipiente adicional.

El compuesto antibiótico CEM-101 o un compuesto relacionado tal como se ha descrito anteriormente puede prepararse tal como se describe en los documentos WO 2004/080391 o WO 2009/055557, o mediante un procedimiento análogo a uno de los procedimientos descritos o conocidos.

En otra realización, el compuesto es CEM-101, o una o más sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la composición es una donde los excipientes incluyen, aunque sin limitarse a, manitol, sacarosa, glicina, y combinaciones de los mismos. El agente acidificante es ácido cítrico, y/o un ácido tartárico, o una combinación de los mismos. En otra realización, el agente acidificante es un ácido tartárico, tal como ácido L-tartárico.

En otra realización de la composición, la concentración del agente acidificante es de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 70 mM. En otra realización de la composición, la concentración del agente acidificante es de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 60 mM. En una realización adicional de la composición, la concentración del agente acidificante es de aproximadamente 60 mM. En otra realización de la composición, la relación de CEM-101 o compuesto relacionado respecto al agente acidificante está en el intervalo de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 2:1. En otra realización de la composición, la relación de CEM-101 o

compuesto relacionado respecto al agente acidificante está en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 5:1. En cada una de las realizaciones anteriores, la composición puede usarse como el concentrado descrito en la presente memoria descriptiva, o como alternativa, puede usarse como una forma seca de la composición, tal como un polvo liofilizado, secado por congelación o secado por pulverización.

5

Otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (aproximadamente el 5%), ácido L-(+)-tartárico (aproximadamente el 0,6%), hidróxido sódico (aproximadamente el 0,05%), y agua para inyección (hasta el 100%). Otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (5,0%), ácido L-(+)-tartárico (0,58%), hidróxido sódico (0,046%), y agua para inyección (hasta el 100%). En una variación, la composición es un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución como un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución en un diluyente para administración.

Otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (aproximadamente el 5%), ácido L-(+)-tartárico (aproximadamente el 0,6%), hidróxido sódico (aproximadamente el 0,05%), 1-tioglicerol (aproximadamente el 0,5%), y agua para inyección (hasta el 100%). Una realización adicional de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (5,0%), ácido L-(+)-tartárico (0,58%), hidróxido sódico (0,046%), 1-tioglicerol (0,50%), y agua para inyección (hasta el 100%). En una variación, la composición es un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución como un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución en un diluyente para administración.

30

En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (aproximadamente el 5%), ácido L-(+)-tartárico (aproximadamente el 0,6%), hidróxido sódico (aproximadamente el 0,05%), manitol (aproximadamente el 3-20%), y agua para inyección (hasta el 100%). Otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (5,0%), ácido L-(+)-tartárico (0,58%), hidróxido sódico (0,046%), manitol (5,0%), y agua para inyección (hasta el 100%). Otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (5,0%), ácido L-(+)-tartárico (0,58%), hidróxido sódico (0,046%), manitol (10%), y agua para inyección (hasta el 100%). En una variación, la composición es un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución como un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución en un diluyente para administración.

45

En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (aproximadamente el 5%), ácido L-(+)-tartárico (aproximadamente el 0,6%), hidróxido sódico (aproximadamente el 0,05%), manitol (aproximadamente el 3-20%), 1-tioglicerol (aproximadamente el 0,5%), y agua para inyección (hasta el 100%). Una realización adicional de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (5,0%), ácido L-(+)-tartárico (0,58%), hidróxido sódico (0,046%), manitol (5,0%), 1-tioglicerol (0,50%), y agua para inyección (hasta el 100%). Una realización adicional de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende en porcentaje en peso a peso o peso a volumen, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101 (5,0%), ácido L-(+)-tartárico (0,58%), hidróxido sódico (0,046%), manitol (10%), 1-tioglicerol (0,50%), y agua para inyección (hasta el 100%). En una variación, la composición es un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución como un concentrado que se administra, o como alternativa que es adaptable para dilución antes de la administración. En otra variación, la

60

composición es un residuo o sólido seco adaptable para reconstitución en un diluyente para administración.

En otra realización, la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende aproximadamente 50 mg/ml de un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva tal como CEM-101, aproximadamente 50, 5 aproximadamente 100 o aproximadamente 200 mg/ml de uno o más excipientes, donde los excipientes se seleccionan de entre manitol, glicina, sacarosa y combinaciones de los mismos, aproximadamente 6 mg/ml de un ácido tartárico, tal como ácido L-(+)-tartárico, aproximadamente 0,5 mg/ml de hidróxido sódico, y agua estéril para inyección. En una variación, el volumen total es 1 ml, 2 ml, 4 ml, 8 ml o 16 ml.

- 10 En cada una de las realizaciones anteriores, pueden prepararse formulaciones liofilizadas. Las formulaciones liofilizadas pueden reconstituirse, tal como mediante disolución, en cualquiera de una amplia variedad de soluciones IV para administración, incluyendo aunque sin limitarse a SWFI, PBS, tal como PBS fisiológico, solución salina, tal como solución salina fisiológica, NaCl 1 N, NaCl 0,5 N, y similares, D5W, solución de Ringer, y similares.
- 15 Otra realización de la composición es una que comprende además un agente alcalinizante. En una realización, el agente alcalinizante es hidróxido sódico. En una realización, el pH de la composición no es menor de 2,5. En otra realización, el pH de la composición está entre aproximadamente 3,7 y aproximadamente 4,4. En una realización adicional, el pH de la composición está entre aproximadamente 3,8 y aproximadamente 4,2. En una realización adicional, el pH de la composición es de aproximadamente 4. Debe entenderse que la cantidad relativa de agente alcalinizante puede depender de la cantidad de agente acidificante, o relación de CEM-101 o compuesto relacionado respecto al agente acidificante.

- Una realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una donde la concentración de CEM-101 es al menos aproximadamente 5 mg/ml. En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una donde la concentración de CEM-101 es al menos aproximadamente 10 mg/ml. En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una donde la concentración de CEM-101 es al menos aproximadamente 25 mg/ml. En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una donde la concentración de CEM-101 es al menos aproximadamente 30 mg/ml. Otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva es una donde la concentración de CEM-101 es al menos aproximadamente 50 mg/ml.
- 30 Una realización adicional de la composición en la presente memoria descriptiva es una donde la concentración de CEM-101 es aproximadamente 50 mg/ml. En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva, la concentración de CEM-101 o compuesto relacionado es menor de aproximadamente 100 mg/ml.

- En una realización de la composición en la presente memoria descriptiva, la solubilidad saturada de CEM-101 es al menos aproximadamente 50 mg/ml. En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva, la solubilidad saturada de CEM-101 es al menos aproximadamente 80 mg/ml. En otra realización de la composición en la presente memoria descriptiva, la concentración de CEM-101 o compuesto relacionado es menor de aproximadamente 100 mg/ml.
- 35

- 40 Una realización adicional de la composición en la presente memoria descriptiva es una que comprende además un antioxidante y/o un agente quelante. En una realización, el agente quelante es EDTA. En una realización, el antioxidante es 1-tioglicerol (también llamado monotioglicerol o MTG). En una realización, la concentración del antioxidante es de aproximadamente 5 mg/ml.

- 45 Debe entenderse que, en cada caso, las composiciones anteriores pueden expresarse, como alternativa, en un porcentaje peso a peso.

Ejemplos de preparaciones de dichas composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101 se proporcionan a continuación en los ejemplos.

- 50 En una realización, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva se administra directamente. En otra realización, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva se administra después de dilución adicional. En otra realización, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva se administra después de redisolución adicional, reconstitución y/o resuspensión.

- 55 Una realización adicional es una unidad de dosificación farmacéutica de dosis única o dosis múltiples que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral tal como se describe en la presente memoria descriptiva. En una realización, la unidad de dosificación es una ampolla, un vial, una jeringa precargada o una bolsa. En una realización, la unidad de dosificación es una 60 unidad de dosis única. En otra realización, la unidad de dosificación es una unidad de dosis múltiples.

Una realización adicional es un proceso para preparar composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral tal como se describe en la presente memoria descriptiva, que comprende

- 5 para inyección requerida, para formar una primera solución,
 10 disolver la cantidad requerida de 1-tioglicerol en la solución anterior para formar una solución adicional,
 disolver la cantidad requerida de CEM-101 en la solución anterior, añadiendo opcionalmente más del agua para inyección, y
 enrasar la solución al volumen final con agua para inyección.

En cada una de las anteriores, una o más etapas se realizan opcionalmente en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno y/o argón. En cada una de las anteriores, una o más etapas se realizan opcionalmente usando agua para inyección que está burbujeada con nitrógeno y/o burbujeada con argón. En otra realización, los procesos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen la etapa de burbujeo con nitrógeno y/o purga con nitrógeno.

- 15 En otra realización, los procesos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen la etapa de esterilizar la formulación. La esterilización puede conseguirse mediante cualquier etapas de proceso convencional, incluyendo aunque sin limitación, mediante autoclavado (esterilización terminal), tal como a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 125 °C, o a aproximadamente 121 °C, mediante filtración, tal como
 20 filtración usando un filtro de membrana SUPOR (0,2 µm) - Polietersulfona hidrófila, filtro de membrana DURAPORE (0,22 µm) - Fluoruro de polivinilideno (hidrófilo), filtro de membrana NYLON (0,2 µm) - Nylon hidrófilo, y similares.

- En otra realización, las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva son sólidos que pueden redisolverse, reconstituirse, o resuspenderse de otro modo antes del uso para preparar composiciones para administración parenteral. De forma ilustrativa, el sólido es un material en polvo, semicristalino o cristalino preparado mediante liofilización, secado por congelación, secado por pulverización y similares. Los sólidos incluyen CEM-101 y/o compuestos relacionados, incluyendo fluorocetólidos, macrólidos que contienen triazol, cetólidos que contienen triazol, y fluorocetólidos que contienen triazol, y opcionalmente uno o más gantes acidificantes, agentes alcalinizantes, y/o excipientes, tales como uno o más agentes formadores de volumen. En la presente memoria descriptiva se aprecia que los sólidos pueden prepararse a partir de las soluciones de CEM-101 y/o compuestos relacionados, agentes acidificantes y diluyentes. Se aprecia además que los sólidos pueden prepararse a partir de las soluciones de CEM-101 y/o compuestos relacionados, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes y diluyentes. Se aprecia además que los sólidos pueden prepararse a partir de las soluciones de CEM-101 y/o compuestos relacionados, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, agentes formadores de volumen y diluyentes. Sin desear quedar ligados por la teoría, se cree en el presente documento que el uno o más agentes formadores de volumen pueden contribuir al menos parcialmente a las características del sólido resultante que posibilitan rápidas redisolución, reconstitución o resuspensión. Sin desear quedar ligados por la teoría, se entiende en la presente memoria descriptiva que los excipientes pueden contribuir a la osmolalidad fisiológicamente aceptable de las formulaciones.

- 40 En otra realización, las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva incluyen un agente formador de volumen. Los agentes formadores de volumen ilustrativos incluyen azúcares o carbohidratos, tales como manitol, sacarosa, y similares, aminoácidos, tales como glicina, y similares, y combinaciones de los mismos. En otra realización de la composición, la relación de agente formador de volumen respecto al CEM-101 o compuesto relacionado está en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1. En otra realización de la composición, la relación de agente formador de volumen respecto al CEM-101 o compuesto relacionado está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1. En otra realización de la composición, la relación de agente formador de volumen respecto al CEM-101 o compuesto relacionado está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1.

- 50 Otra realización es una composición farmacéutica liofilizada, adaptada para dilución para dar una composición farmacéutica para administración parenteral, que comprende CEM-101 o un compuesto relacionado, un agente acidificante, un agente alcalinizante, y al menos un excipiente adicional. Entre otros, el excipiente puede funcionar como un agente formador de volumen, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente estabilizante, un tampón, un
 55 antioxidante y/o un crioprotector.

- 60 En una realización de la composición liofilizada, el agente acidificante es ácido ascórbico, ácido cítrico o un ácido tartárico. En otra realización, el agente acidificante es ácido L-tartárico. En una realización, el ácido L-tartárico está presente a una relación respecto al CEM-101 o un compuesto relacionado en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,5:1.

En una realización de la composición liofilizada, el agente alcalinizante es hidróxido sódico.

Una realización de la composición liofilizada comprende el excipiente glicina, sacarosa o manitol, o un agente formador de volumen relacionado. En otra realización, el agente formador de volumen, tal como manitol, está presente a una relación respecto al CEM-101 o un compuesto relacionado en el intervalo de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 5:1. En otra realización, el agente formador de volumen es manitol presente a una relación respecto al CEM-101 o un compuesto relacionado en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1. En otra realización, el agente formador de volumen es glicina presente a una relación respecto al CEM-101 o un compuesto relacionado en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1. En otra realización, el agente formador de volumen es sacarosa presente a una relación respecto al CEM-101 o un compuesto relacionado en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1.

En otra realización, las composiciones incluyen un agente estabilizante. Los agentes estabilizantes ilustrativos incluyen antioxidantes, agentes quelantes, y similares, tales como, aunque sin limitación, ácido ascórbico, cisteína, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), glutatión, 1-tioglicerol, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, y similares. Concentraciones ilustrativas de estabilizantes, incluyendo antioxidantes incluyen, aunque sin limitación, el 0,05%, el 0,15%, el 0,25%, el 0,5% y el 1,0%, y similares. Los niveles ilustrativos de antioxidantes excluyendo EDTA incluyen, aunque sin limitación, el 0,25%, el 0,5% y el 1,0%, y similares. Los niveles ilustrativos de EDTA incluyen, aunque sin limitación, el 0,05%, el 0,15% y el 0,25%.

Una realización adicional comprende una unidad de dosificación farmacéutica de dosis única o dosis múltiples que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica liofilizada tal como se describe en la presente memoria descriptiva. En una realización, la unidad de dosificación es una ampolla o un vial. En una realización, la unidad de dosificación es una unidad de dosis única. En una realización, la unidad de dosificación es una unidad de dosis múltiples.

Una realización adicional comprende un kit, que comprende una unidad de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición liofilizada tal como se describe en la presente memoria descriptiva, y que opcionalmente comprende además un vehículo para dilución de la composición farmacéutica. En otro aspecto, el kit puede incluir instrucciones de uso. En un kit ilustrativo, el CEM-101 o compuesto relacionado está presente como un concentrado de dosis única o de dosis múltiples. Se aprecia que el concentrado puede administrarse directamente, o como alternativa se diluye adicionalmente en un diluyente para administración, tal como una bolsa IV de 500 ml que contiene un soporte adecuado, tal como solución salina 0,5 N o 1 N, D5W, solución de Ringer, PBS, y similares, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

En otro kit ilustrativo, el CEM-101 o compuesto relacionado está presente como un sólido de dosis única o de dosis múltiples. En una variación, el kit también incluye una solución de reconstitución. Se aprecia que la solución de reconstitución puede ser para el fin de preparar un concentrado que se administra directamente, o como alternativa se diluye adicionalmente en un diluyente para administración, tal como una bolsa IV de 500 ml que contiene un soporte adecuado, tal como solución salina 0,5 N o 1 N, D5W, solución de Ringer, PBS, y similares, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

Se entenderá que, en la descripción y las reivindicaciones en la presente memoria descriptiva, que CEM-101, que es básico, y compuestos relacionados, que son básicos, estarán presentes en forma protonada en soluciones que contienen un ácido. Por consiguiente, CEM-101 y compuestos relacionados, indican no solamente la base libre, sino también la forma protonada en el contexto de una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral. Se entenderá que el agente acidificante y el agente alcalinizante tal como se describe en la presente memoria descriptiva, cuando se usan juntos en un sistema acuoso, forman un agente tamponante, y pueden indicarse, como alternativa, como tal, por ejemplo como un tampón de ácido L-tartárico/NaOH, tampón de ácido cítrico/NaOH, y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquénilo" y "alquínilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada, e incluye al menos un doble enlace o un triple enlace, respectivamente. Se entenderá que el alquénilo puede incluir también uno o más dobles enlaces. Debe entenderse, además, que en ciertas realizaciones, el alquilo es ventajosamente de longitud limitada, incluyendo C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄. Debe entenderse, además, que en ciertas realizaciones, el alquénilo y/o alquínilo pueden ser, cada uno, ventajosamente de longitud limitada, incluyendo C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄. En la presente memoria descriptiva se observará que los grupos alquilo,

alquenilo y/o alquinilo más cortos pueden añadir menos lipofilia al compuesto y en consecuencia tendrán un comportamiento farmacocinético diferente. Los grupos alquilo ilustrativos son, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

5

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Se entenderá que el cicloalquilalquilo es un subconjunto de cicloalquilo. Se entenderá que cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, 10 ciclopentilet-2-ilo, adamantilo y similares. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquenilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada, e incluye al menos un doble enlace, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Se entenderá que el uno o más dobles enlaces pueden estar en la porción cíclica de cicloalquenilo y/o en la porción no cíclica de cicloalquenilo. Se entenderá que el cicloalquenilalquilo y el cicloalquilalquenilo son cada uno subconjuntos del cicloalquenilo. Se 15 entenderá que cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquenilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexileno-2-ilo, cicloheptenilpropenilo y similares. Debe entenderse, además, que la cadena que forma cicloalquilo y/o cicloalquenilo es ventajosamente de longitud limitada, incluyendo C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ y C₅-C₆. En la presente memoria descriptiva se observa que las cadenas de alquilo y/o alquenilo más cortas que forman cicloalquilo y/o cicloalquenilo, respectivamente, pueden añadir menos lipofilia al compuesto y en 20 consecuencia tendrán un comportamiento farmacocinético diferente.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "heteroalquilo" incluye una cadena de átomos que incluye carbono y al menos un heteroátomo, y opcionalmente está ramificada. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas variaciones, los heteroátomos ilustrativos incluyen también fósforo y selenio.

25 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloheteroalquilo" que incluye heterociclilo y heterociclo, incluye una cadena de átomos que incluyen carbono y al menos un heteroátomo, tal como heteroalquilo, y opcionalmente está ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas variaciones, los heteroátomos ilustrativos incluyen también fósforo y selenio. Los cicloheteroalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, 30 tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, quinuclidinilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "arilo" incluye grupos carbocíclicos aromáticos monocíclicos y policíclicos, cada de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos carbocíclicos aromáticos ilustrativos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y 35 similares. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilo" incluye grupos heterocíclicos aromáticos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heterocíclicos aromáticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, tetracinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo y similares.

40

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "amino" incluye el grupo NH₂, alquilamino, y dialquilamino, donde los dos grupos alquilo en el dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, es decir, alquilalquilamino. De forma ilustrativa, amino incluye metilamino, etilamino, dimetilamino, metiletilamino y similares. Además, se entenderá que cuando el amino modifica o es modificado por otro término, como aminoalquilo, o 45 acilamino, las variaciones anteriores del término amino están incluidas en el mismo. De forma ilustrativa, aminoalquilo incluye H₂N-alquilo, metilaminoalquilo, etilaminoalquilo, dimetilaminoalquilo, metiletilaminoalquilo y similares. De forma ilustrativa, acilamino incluye acilmetilamino, aciletilamino y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "amino y derivados del mismo" incluye amino tal 50 como se describe en la presente memoria descriptiva, y alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, heteroalquilamino, heteroalquenilamino, heteroalquinilamino, cicloalquilamino, cicloalquenilamino, cicloheteroalquilamino, cicloheteroalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilamino, arilalquinilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroarilalquenilamino, heteroarilalquinilamino y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El término "derivado de amino" también incluye urea, carbamato y similares.

55

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "hidroxi y derivados del mismo" incluye OH, y alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, heteroalquiloxi, heteroalqueniloxi, heteroalquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, cicloheteroalquiloxi, cicloheteroalqueniloxi, ariloxi, arilalquiloxi, arilalqueniloxi, arilalquiniloxi, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilalqueniloxi, heteroarilalquiniloxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales está 60 opcionalmente sustituido. El término "derivado de hidroxi" también incluye carbamato y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tio y derivados del mismo" incluye SH, y alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, heteroalquiltio, heteroalqueniltio, heteroalquiniltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, cicloheteroalquiltio, cicloheteroalqueniltio, ariltio, arilalquiltio, arilalqueniltio, arilalquiniltio, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilalqueniltio, heteroarilalquiniltio, aciltio, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El término "derivado de tio" también incluye tiocarbamato y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "acilo" incluye formilo, y alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquenilcarbonilo, heteroalquinilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenilcarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cicloheteroalquenilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalquenilcarbonilo, arilalquinilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo, heteroarilalquenilcarbonilo, heteroarilalquinilcarbonilo, acilcarbonilo y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

15 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "carbonilo y derivados del mismo" incluye el grupo C(O), C(S), C(NH) y derivados amino sustituidos del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "sulfonilo o un derivado del mismo" incluye SO₃H y sales del mismo, y ésteres y amidas del mismo.

20 El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye la sustitución de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el radical que está opcionalmente sustituido. Dichos otros grupos funcionales incluyen de forma ilustrativa, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados del mismo, ácidos carboxílicos y derivados del mismo, y similares. De forma ilustrativa, cualquiera de entre amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen la sustitución de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido. Dichos otros grupos funcionales incluyen de forma ilustrativa, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados del mismo, ácidos carboxílicos y derivados del mismo, y similares. De forma ilustrativa, cualquiera de entre amino, hidroxilo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes ilustrativos incluyen, aunque no se limitan a, un radical $-(CH_2)_xZ^X$, donde x es un número entero de 0-6 y Z^X se selecciona de entre halógeno, hidroxilo, alcanoiolo, incluyendo C₁-C₆ alcanoiolo, aloiolo opcionalmente sustituido, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, alcoxi, incluyendo alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi, incluyendo cicloalcoxi C₃-C₈, alquenilo, incluyendo alquenilo C₂-C₆, alquinilo, incluyendo alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, incluyendo haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi, incluyendo haloalcoxi C₁-C₆, halocicloalquilo, incluyendo halocicloalquilo C₃-C₈, halocicloalcoxi, incluyendo halocicloalcoxi C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)(alquilC₁-C₆)amino, alquilcarbonilamino, N-(alquilC₁-C₆)alquilcarbonilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, N-(alquilo C₁-C₆)alquilcarbonilaminoalquilo, ciano y nitro; o Z^X se selecciona de entre -CO₂R⁴ y CONR⁵R⁶, donde R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona, cada uno independientemente en cada caso, de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aril-alquilo C₁-C₆, y heteroaril-alquilo C₁-C₆.

Los monosacáridos, o azúcares simples, consisten en una única unidad polihidroxialdehído o cetona. Los monosacáridos representativos incluyen, a modo de ilustración solamente, hexosas tales como D-glucosa, D-manosa, D-xilosa, D-galactosa, L-fucosa y similares; pentosas tales como D-ribosa o D-arabinosa y cetosas tales como D-ribulosa o D-fructosa. Los disacáridos contienen dos unidades de monosacáridos unidas por un enlace glucosídico. Los disacáridos incluyen, por ejemplo, sacarosa, lactosa, maltosa, celobiosa y similares. Los oligosacáridos contienen normalmente de 2 a 10 unidades de monosacáridos unidas por enlaces glucosídicos.

El término "profármaco" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere generalmente a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como consecuencia de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de las mismas. In vivo, el profármaco actúa normalmente a través de una enzima (tal como esterasas, amidasas, fosfatasa y similares), química biológica simple u otro proceso

in vivo para liberar o regenerar el fármaco más farmacológicamente activo. Esta activación puede producirse a través de la acción de una enzima huésped endógena o una enzima no endógena que se administra al huésped antes, después o durante la administración del profármaco. Los detalles adicionales del uso del profármaco se describen en la patente de Estados Unidos No. 5.627.165; y Pathalk y col., Enzymic protecting group techniques in organic synthesis, Stereosel. Biocatal. 775-797 (2000)). Se observa que el profármaco se convierte ventajosamente en el fármaco original en cuanto se alcanza el objetivo, por ejemplo el suministro dirigido, la seguridad, la estabilidad y similares, después de la rápida eliminación posterior de los restos liberados del grupo que forma el profármaco.

Los profármacos pueden prepararse a partir de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva por grupos de fijación que en última instancia se escinden in vivo en uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto, tales como -OH-, -SH-, -CO₂H-, -NR₂. Los profármacos ilustrativos incluyen pero no se limitan a ésteres de carboxilato donde el grupo es alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aciloxialquilo, alcoxicarboniloxialquilo así como ésteres de hidroxilo, tiol y aminas donde el grupo fijado es un grupo acilo, un alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los ésteres ilustrativos, referidos también como ésteres activos, incluyen pero no se limitan a, 1-indanilo, N-oxisuccinimida; grupos aciloxialquilo tales como acetoximetilo, pivaloiloximetilo, β-acetoxietilo, β-pivaloiloxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)prop-1-ilo, (1-aminoetil)carboniloximetilo y similares; grupos alcoxicarboniloxialquilo, tales como etoxicarboniloximetilo, α-etoxicarboniloxietilo, β-etoxicarboniloxietilo y similares; grupos dialquilaminoalquilo, que incluyen grupos alquilo alquilamino inferior dobles, tales como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo y similares; grupos 2-(alcoxicarbonil)-2-alquenoilo tales como 2-(isobutoxicarbonil)pent-2-enilo, 2-(etoxicarbonil)but-2-enilo y similares; y grupos lactona tales como ftalidilo, dimetoxiftalidilo y similares.

Los profármacos ilustrativos adicionales contienen una fracción química, tal como un grupo amida o fósforo que actúan para aumentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Profármacos ilustrativos adicionales para grupos amino incluyen, aunque no se limitan a, alcanilo (C₃-C₂₀); halo-alcanilo (C₃-C₂₀); alquenoilo (C₃-C₂₀); cicloalcanilo (C₄-C₇); cicloalquil(C₃-C₆)-alcanilo (C₂-C₁₆); aroilo opcionalmente sustituido, tal como aroilo no sustituido o aroilo sustituido mediante de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consisten en halógeno, ciano, trifluorometanosulfonilo, alquilo (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además con uno o más de 1 a 3 átomos de halógeno; aril-alcanilo (C₂-C₁₆) opcionalmente sustituido y heteroaril-alcanilo (C₂-C₁₆) opcionalmente sustituido, tales como el radical arilo o heteroarilo que está sin sustituir o sustituido mediante 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno; y heteroarilalcanilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de entre O, S y N en el resto heteroarilo y de 2 a 10 átomos de carbono en el resto alcanilo, tales como el radical heteroarilo que está sin sustituir o sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfonilo, alquilo (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con de 1 a 3 átomos de halógeno. Los grupos ilustrados son ejemplos, no exhaustivos, y pueden prepararse por procedimientos convencionales.

Debe entenderse que los profármacos en sí pueden no poseer una actividad biológica significativa, sino que en su lugar experimentan una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de las mismas después de la administración in vivo para producir el compuesto descrito en la presente memoria descriptiva que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. Sin embargo, se observa que en algunos casos, el profármaco es biológicamente activo. También se observa que los profármacos pueden servir a menudo para mejorar la eficacia o la seguridad del fármaco a través de una mejora en la biodisponibilidad oral, la semivida farmacodinámica y similares. Los profármacos se refieren también a derivados de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva que incluyen grupos que simplemente enmascaran las propiedades no deseables de los fármacos o mejoran el suministro del fármaco. Por ejemplo, uno o más compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden mostrar una propiedad no deseable que se bloquea o minimiza ventajosamente y puede convertirse en barreras farmacológicas, farmacéuticas o farmacocinéticas en la aplicación clínica del fármaco, tal como baja absorción oral del fármaco, falta de especificidad del sitio, inestabilidad química, toxicidad y baja aceptación por el paciente (gusto desagradable, mal olor, dolor en el sitio de inyección y similares), y otros. En la presente memoria descriptiva se observa que un profármaco, u otra estrategia que use derivados reversibles, puede ser útil en la optimización de la aplicación clínica de un fármaco.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "composición" se refiere generalmente a cualquier producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se entenderá que las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden

prepararse a partir de compuestos aislados descritos en la presente memoria descriptiva o de sales, soluciones, hidratos, solvatos y otras formas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. También se entenderá que las composiciones pueden prepararse a partir de diversas formas amorfas, no amorfas, parcialmente cristalinas, cristalinas, y/u otras formas morfológicas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Se entenderá también que las composiciones pueden prepararse a partir de diversos hidratos y/o solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. En consecuencia, debe entenderse que dichas composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente memoria descriptiva se describen de manera que incluyan todas, o cualquier combinación de, las diversas formas morfológicas y/o formas de solvato o hidrato de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. De forma ilustrativa, las composiciones pueden incluir uno o más soportes, diluyentes, y/o excipientes. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, o las composiciones que los contienen, pueden formularse en una cantidad terapéuticamente efectiva en cualquier forma de dosificación convencional apropiada para los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, o las composiciones que los contienen, que incluyen dichas formulaciones, pueden administrarse por medio de una amplia diversidad de vías convencionales para los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, y en una amplia variedad de formatos de dosificación, usando procedimientos conocidos (véase en general, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21ª ed., 2005)).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, un animal o un ser humano al que atiende un investigador, un veterinario, un médico u otro facultativo, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno tratado. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que puede tratar o aliviar la enfermedad o los síntomas de la enfermedad en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso total diario de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva puede ser decidido por el médico responsable dentro del alcance de los criterios médicos fundados. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, entre ellos el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos para el investigador, el veterinario, el médico u otro facultativo experto en la materia.

Se ha notificado que los macrólidos, tales como eritromicina, claritromicina y azitromicina causan dolor en el momento de la administración parenteral. Se ha descubierto, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, que CEM-101 y compuestos relacionados causan poco dolor o ningún dolor en el momento de inyección en comparación con otros antibióticos macrólidos y cetólidos. Otra realización es una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101 o un compuesto relacionado, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, que está libre de dolor o sustancialmente libre de dolor en el momento de la administración parenteral.

Se ha notificado que los macrólidos, tales como claritromicina, y especialmente otros cetólidos tales como telitromicina causan efectos sobre el intervalo QT. Además, se ha notificado que la claritromicina se acumulaba en el tejido cardíaco. Por consiguiente, sin desear quedar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que dichos elevados niveles cardíacos pueden justificar los efectos sobre el intervalo QT, tales como prolongación del intervalo QT, observados con macrólidos y cetólidos. Sin desear quedar ligados por la teoría, también se cree en la presente memoria descriptiva que dichos efectos sobre el intervalo QT están exacerbados por la farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) asociada con la administración parenteral en comparación con la administración oral. Dichas PK y PD pueden limitar el uso de claritromicina debido al potencial para Cmax más alta de lo deseado y o Tmax más temprano de lo deseado. Se ha descubierto, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, que CEM-101 y compuestos relacionados causan pocos efectos sobre el intervalo QT o ningún efecto sobre el intervalo QT en comparación con otros macrólidos, y especialmente cetólidos. Se ha descubierto, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, que CEM-101 y compuestos relacionados no muestran niveles elevados en tejido cardíaco en comparación con otros macrólidos y cetólidos. Por consiguiente, aunque sin estar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que los bajos niveles cardíacos pueden justificar la baja o completa ausencia de efectos sobre el intervalo QT, tal como prolongación del intervalo QT.

También se ha descubierto que la administración parenteral de CEM-101 y compuestos relacionados puede ser rápida. Sin estar ligados por la teoría, se cree que otros macrólidos y cetólidos conocidos no pueden ser administrados rápidamente debido a efectos adjuntos no deseados asociados con la PK de los compuestos cuando

- se administran por vía parenteral en comparación con la PK después de la administración oral. Por ejemplo, se aprecia que la administración parenteral puede causar Cmax más elevada y/o Tmax más corto cuando se administran otros macrólidos y cetólidos que cuando se usan otras vías de administración, tales como vías orales. Por consiguiente, los efectos secundarios asociados con aquellos parámetros PK alterados, tales como prolongación de QT, y dolor, pueden volverse más problemáticos cuando se administran por vía parenteral otros macrólidos y cetólidos. Por lo tanto, otros macrólidos y cetólidos pueden administrarse necesariamente de forma más lenta en un esfuerzo por equilibrar la PK y PD asociadas con administración parenteral con efectos secundarios no deseados tales como efectos sobre el intervalo QT, dolor e inflamación.
- 10 Sin estar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que el pH relativamente bajo de composiciones parenterales conocidas contribuye a, exagera, o causa inflamación. Sin estar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que la administración lenta de composiciones de pH bajo puede contribuir a, exagerar, o causar inflamación en el sitio de administración debido a la prolongada alteración del pH. Por consiguiente, las actuales formulaciones parenterales de macrólidos pueden estar limitadas por o descartadas por efectos secundarios inflamatorios.
- 15 Se ha descubierto en la presente memoria descriptiva que la rápida infusión de composiciones parenterales reduce y/o evita respuestas inflamatorias en el paciente. Sin embargo, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, la rápida infusión de macrólidos y cetólidos actuales está descartada por otros efectos secundarios no deseados que pueden acompañar a la rápida infusión.
- 20 Se ha descubierto además que CEM-101 y compuestos relacionados pueden infundirse y/o administrarse rápidamente sin los efectos secundarios no deseados adjuntos, tales como dolor y/o efectos sobre el intervalo QT, y/o inflamación causada por cambios prolongados en el pH en o cerca del sitio de administración. Por consiguiente, en la presente memoria descriptiva también se describen composiciones y procedimientos adaptados para administración parenteral rápida de CEM-101 y compuestos relacionados.
- 25 Las actuales formulaciones de eritromicina y claritromicina incluyen ácido lactobiónico en una relación de al menos 1:1 para superar la mala solubilidad del macrólido. Análogamente, las actuales formulaciones de azitromicina incluyen ácido cítrico en una relación de al menos 1:1 para superar la mala solubilidad del macrólido. Se ha descubierto inesperadamente que CEM-101 y compuestos relacionados pueden disolverse con cantidades relativas de agentes acidificantes sustancialmente más bajas. Por ejemplo, CEM-101 y compuestos relacionados para soluciones transparentes con agentes acidificantes, tales como ácidos tartáricos, a relaciones respecto a CEM-101 de aproximadamente 1:2, 1:5, 1:10 y similares.
- 30 Como otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana, una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o infección o protozoaria que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101 o un compuesto relacionado como se describe en la presente memoria descriptiva.
- 40 Como otra realización de la invención, se proporciona un uso de una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101 o un compuesto relacionado, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, para el tratamiento de una infección bacteriana, una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección protozoaria o una infección bacteriana.
- 45 Como otra realización de la invención, se proporciona un uso de una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101 o un compuesto relacionado, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección protozoaria o una infección bacteriana.
- 50 Como una realización adicional, un procedimiento o uso descrito anteriormente es uno donde el sujeto es un mamífero, un pez, un ave o un reptil. Como otra realización, se proporciona un procedimiento o uso donde el sujeto es un mamífero. Como otra realización, se proporciona un procedimiento o uso donde el sujeto es un ser humano.
- 55 En una realización ilustrativa, el uso o procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva es para el tratamiento de la neumonía moderada o grave adquirida en la comunidad (CAP). Por lo tanto, los procedimientos incluyen la administración parenteral de uno o más compuestos descritos en la presente memoria descriptiva a un paciente que padece, o que necesita alivio de CAP.
- 60 En otra realización, el uso o procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva es para el tratamiento de la

neumonía grave adquirida en la comunidad (CAP). Una realización es una que comprende el uso o procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva y que comprende además la co-administración parenteral de CEM-101 o un compuesto relacionado y otro antibiótico para el tratamiento de CAP grave.

- 5 En otra realización, el uso o procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva es para el tratamiento de la sífilis. En otra realización, el uso o procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva es para el tratamiento de infecciones gonocócicas, tales como uretritis gonocócica. Se aprecia en la presente memoria descriptiva que la administración oral que requiere múltiples dosis en el tratamiento de la sífilis y/o infecciones gonocócicas, tales como uretritis gonocócica no es óptima. Se aprecia, además, que una administración parenteral de una composición
- 10 descrita en la presente memoria descriptiva puede incluir una única dosis administrada. En otra realización, se describen procedimientos para el tratamiento de la sífilis y/o infecciones gonocócicas, tales como uretritis gonocócica, donde los procedimientos incluyen la etapa de administrar por vía parenteral una composición descrita en la presente memoria descriptiva. En otra realización, se describen procedimientos para el tratamiento de la sífilis y/o infecciones gonocócicas, tales como uretritis gonocócica, donde los procedimientos incluyen la etapa de
- 15 administrar por vía parenteral una única dosis de una composición descrita en la presente memoria descriptiva.

Una realización adicional es un procedimiento o uso descrito en la presente memoria descriptiva donde la administración parenteral comprende la inyección intravenosa. En una realización, la inyección intravenosa es una infusión continua. En una realización, la inyección intravenosa es una inyección en embolada.

- 20 Una realización adicional es un procedimiento o uso descrito en la presente memoria descriptiva donde la administración parenteral comprende la inyección intramuscular. En una realización, la inyección intramuscular es una infusión continua. En una realización, la inyección intramuscular es una inyección en embolada.

- 25 Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente realizaciones específicas de la invención; sin embargo, no debe interpretarse que los siguientes ejemplos ilustrativos limitan en modo alguno la invención.

EJEMPLOS

- 30 Para cualquiera de los ejemplos en la presente memoria descriptiva que incluyen CEM-101, la fuente de CEM-101 puede ser de cualquier forma o mezcla de las mismas, incluyendo una solución, suspensión o sólido. Las formas sólidas pueden ser una forma amorfa o una o más formas cristalinas, o mezclas de las mismas. Formas cristalinas ilustrativas de CEM-101 se describen en la solicitud provisional de Estados Unidos No. 61/316.063.
- 35 EJEMPLO 1. Composición farmacéutica de CEM-101 en una solución tamponada que contiene un antioxidante para administración parenteral. Este ejemplo proporciona un proceso para la preparación de una solución IV 50 mg/ml que tiene un pH de 3,7-4,2 (diana 3,8) a escala de mesa de laboratorio (normalmente de 10 a 500 ml) para administración de CEM-101 como una embolada o por infusión. El principio activo CEM-101 está protegido de la luz cuando está en solución y protegido de la oxidación mediante burbujeo y purga con nitrógeno. Las cantidades en la
- 40 tabla a continuación son para una escala de 1 ml.

Materiales	Calidades	Funciones	Cantidades porcentuales (%p/v)	Cantidades en peso por dosis unitaria (mg/ml)
CEM-101	-	Principio activo	5,0000	50,000
1-Tioglicerol	USP/EP	Antioxidante	0,5000	5,000
Ácido L-(+)-tartárico	USP/EP	Agente acidificante	0,5772	5,772
Hidróxido sódico	USP/EP	Agente alcalinizante	0,0462	0,462
Agua para inyección	USP/EP	Diluyente	Hasta el 100%	Hasta 1 ml

- El proceso comprende lo siguiente: usar opcionalmente agua para inyección (WFI) burbujeada con nitrógeno para el proceso de fabricación, y también opcionalmente purgar el espacio libre superior en viales individuales con nitrógeno
- 45 antes de taparlos; pesar las cantidades requeridas de ácido tartárico e hidróxido sódico en un matraz volumétrico color ámbar; dispensar aproximadamente el 80% del volumen requerido de WFI burbujeada con nitrógeno en el matraz volumétrico, asegurarse de que todos o sustancialmente todos los materiales sólidos estén completamente disueltos mediante sonicación o agitación con una barra magnética; asegurarse de que la solución es completa o sustancialmente transparente; añadir la cantidad requerida de 1-tioglicerol, y asegurarse de la completa solución por

agitación usando una barra magnética; añadir la cantidad requerida de principio activo, y asegurarse de la completa disolución del principio activo bien por agitación o bien por sonicación; asegurarse de que la solución resultante es transparente. Si el principio activo no se disuelve fácilmente, opcionalmente añadir más WFI burbujeada con nitrógeno, mezclar por agitación y sonicación. Retirar la barra agitadora y enrasar a un volumen final con WFI burbujeada con nitrógeno. Asegurarse de que la solución resultante es transparente.

Usando viales ámbar de 2 ml y tapones para inyección Fluoretec Wester RS de 13 mm para cada 1 ml de la solución transparente con un matriz marrón, la solución resultante se (a) carga en los viales ambas, se purga con nitrógeno, se tapa y se esteriliza de forma terminal en un autoclave; o (b) se filtra asépticamente a través de un filtro Fluorodyne de tamaño de poro 0,2 µm, se carga en los viales ámbar, se purga con nitrógeno y se tapa.

EJEMPLO 2. Composición de CEM-101 en una solución tamponada para administración parenteral. Este ejemplo proporciona un proceso para la preparación de una solución IV 50 mg/ml que tiene un pH de 3,7-4,2 (diana 3,8) a escala de mesa de laboratorio (normalmente de 10 a 500 ml) para administración de CEM-101 como una embolada o por infusión. El principio activo CEM-101 está protegido de la luz cuando está en solución y protegido de la oxidación mediante burbujeo y purga con nitrógeno. Las cantidades en la tabla a continuación son para una escala de 1 ml.

Materiales	Calidades	Funciones	Cantidades porcentuales (%p/v)	Cantidades en peso por dosis unitaria (mg/ml)
CEM-101	-	Principio activo	5,0000	50,000
Ácido L-(+)-tartárico	USP/EP	Agente acidificante	0,5772	5,772
Hidróxido sódico	USP/EP	Agente alcalinizante	0,0462	0,462
Agua para inyección (WFI)	USP/EP	Diluyente	Hasta el 100%	Hasta 1 ml

Usar agua para inyección (WFI) burbujeada con nitrógeno para el proceso de fabricación, y también purgar el espacio libre superior en viales individuales con nitrógeno antes de taparlos. Pesar las cantidades requeridas de ácido tartárico e hidróxido sódico en un matraz volumétrico ámbar. Dispensar aproximadamente el 80% del volumen requerido de WFI burbujeada con nitrógeno en el matraz volumétrico. Asegurarse de que todos los materiales sólidos están completamente disueltos por sonicación o por agitación con una barra magnética. Asegurarse de que la solución es completamente transparente. A continuación, añadir la cantidad requerida de principio activo, y asegurarse de la completa disolución del principio activo por agitación o sonicación. Asegurarse de que la solución resultante es transparente. Si el principio activo no se disuelve fácilmente, añadir más WFI burbujeada con nitrógeno, mezclar por agitación y sonicación. Retirar la barra agitadora y enrasar a un volumen final con WFI burbujeada con nitrógeno. Asegurarse de que la solución resultante es transparente.

Usando viales ámbar de 2 ml y tapones para inyección Fluoretec Wester RS de 13 mm para cada 1 ml de la solución transparente con un matriz marrón, la solución resultante se (a) carga en los viales ámbar, se purga con nitrógeno, se tapa y se esteriliza de forma terminal en un autoclave; o (b) se filtra asépticamente a través de un filtro Fluorodyne de tamaño de poro 0,2 µm, se carga en los viales ámbar, se purga con nitrógeno y se tapa.

EJEMPLO 3A. Composiciones de CEM-101 en una solución no tamponada para administración parenteral y estudios en solución de NaCl al 0,9% (~5% p/v de CEM-101). Se disolvieron 51,38 mg de CEM-101 en un 1 ml de ácido tartárico 60 mM, pH 2,16 y se les dejó mezclar durante una noche. La solución transparente resultante (50,4 mg/ml por HPLC) se dividió en dos lotes extrayendo 0,1 ml (formulación inicial al 5%), y al resto se le añadió el 0,9% p/v de NaCl (formulación de NaCl al 5%). Al añadir el NaCl, la solución resultante se volvió transparente al mezclar durante una hora (53,0 mg/ml por HPLC). De este modo, la inclusión de NaCl al 0,9 p/v% en solución de ácido tartárico que contenía aproximadamente 50 mg/ml de CEM-101 no tiene ningún efecto sobre la solubilidad de CEM-101; y una formulación IV con una carga de fármaco que no superaba el 5% (equivalente a 50 mg/ml) no causaría la precipitación de CEM-101 en la adición de NaCl al 0,9% en condiciones ambiente.

La estabilidad física en almacenamiento de las formulaciones anteriores se valoró mediante almacenamiento a 4° C en un frigorífico y comprobando la precipitación. Una muestra preparada como se ha descrito anteriormente para la formulación inicial al 5% permaneció en solución durante al menos 3 días; sin embargo, la precipitación se produjo en la formulación de NaCl al 5% después de una noche.

EJEMPLO 3B. Composiciones de CEM-101 en una solución no tamponada para administración parenteral y estudios en solución de NaCl al 0,9% (~8% p/v de CEM-101). Se disolvieron aproximadamente 90 mg de CEM-101 en un 1 ml de ácido tartárico 60 mM, pH 2,16 y se les dejó mezclar durante una noche. La solución transparente resultante (83,0 mg/ml por HPLC, solubilidad saturada) se dividió en dos lotes extrayendo 0,1 ml (formulación inicial al 8%), y al resto se le añadió el 0,9% p/v de NaCl (formulación de NaCl al 8%). Al añadir el NaCl, la solución resultante formó una masa o bola blanca, sugiriendo la precipitación de CEM-101 al añadir el 0,9% p/v de NaCl. La solución resultante se dejó mezclar durante aproximadamente 2 horas antes de que la concentración de CEM-101 se midiera mediante HPLC como 3,9 mg/ml. De este modo, la solubilidad máxima 83,0 mg (aproximadamente el 8%) vista para CEM-101 en ácido tartárico es un 60% más alta que la dosis diana (50 mg/ml, 5% de carga de fármaco) para la formulación IV de CEM-101.

EJEMPLO 4. Composición farmacéutica de CEM-101 en una solución tamponada que contiene manitol y un antioxidante para administración parenteral.

a. Preparación del vehículo (también utilizable como control):

Instrucciones que producirán un volumen final de 1000 ml del vehículo:

1. Pesar aproximadamente 600 g de agua estéril para inyección, USP.
2. Añadir 30 g de manitol.
3. Pesar y añadir 5,773 g de ácido L(+)-tartárico.
4. Añadir 11,5 g de NaOH 1 N y mezclar hasta que sea transparente.
5. Pesar 5 g de 1-tioglicerol en un compartimento de manipulación con guantes en nitrógeno, añadir a la solución, mezclar y medir el pH.
6. Ajustar el pH a $4,2 \pm 0,2$ con NaOH o HCl 0,1 o 1 N.
7. Enrasar con agua estéril para inyección a un volumen final de 1000 ml.

La formulación de vehículo puede mezclarse sobre una placa agitadora con una barra agitadora.

b. Preparación de solución madre de CEM-101 (5 mg/ml de CEM-101):

1. Medir aproximadamente 60 ml del vehículo anterior.
2. Pesar 525 mg (500 mg corregidos en este caso para pureza con un factor de corrección de 1,05) de CEM-101, añadir al vehículo, mezclar y medir el pH.
3. Ajustar el pH a $4,2 \pm 0,2$ con NaOH o HCl 0,1 o 1 N.
4. Enrasar con formulación de artículo de control/vehículo para inyección a un volumen final de 100 ml.

La solución madre puede mezclarse sobre una placa agitadora con una barra agitadora. También puede usarse una barra de vidrio y/o sonicación en la preparación de la solución madre.

c. Preparación de la formulación de dosificación de CEM-101:

1. Medir un volumen apropiado de la solución madre (5 mg/ml de CEM-101).
2. Diluir la solución madre con el volumen apropiado del vehículo anterior hasta alcanzar la concentración deseada
3. Mezclar y medir el pH.

Las formulaciones de dosificación pueden mezclarse sobre una placa agitadora con una barra agitadora o mediante volteo.

Cada formulación de dosificación final (incluyendo el control/vehículo) se filtra a través de un filtro de PVDF de 0,22 μm .

EJEMPLO 5. Solubilidad de CEM-101 en una gama de vehículos. Se disuelven aproximadamente 50 mg de CEM-101 en cada vehículo detallado en la tabla a continuación y se les dejó mezclar en una mezcladora de tambor vertical durante al menos 48 horas. Se añade CEM-101 adicional a vehículos que disolvían completamente el CEM-101 API en el plazo de 24 horas.

Se deja mezclar a las muestras durante un total de 72 horas. Una vez mezcladas, las muestras se valoran

visualmente, se centrifugan y a continuación se diluyen a concentración apropiada para análisis mediante HPLC para determinar la solubilidad saturada.

Resultados de solubilidad saturada y visual para CEM-101 en una gama de vehículos

5

No. de muestra	Vehículo	Solubilidad saturada (mg/ml)
15	Ácido clorhídrico 1 M	100
16	Ácido metanosulfónico 1 M	100 (pH = 0,03)
17	Ácido ascórbico 1 M	100 (pH = 1,93)
19	Ácido tartárico 1 M	100 (pH = 1,27)

La valoración de la solubilidad visual se repitió en estos vehículos para confirmar los resultados iniciales (véase la tabla a continuación).

10 Sin estar ligados por la teoría, se cree en la presente memoria descriptiva que los vehículos son compuestos que forman una sal in situ cuando se mezclan con CEM-101. Se llevaron a cabo estudios pesando aproximadamente 1000 mg de cada vehículo en una serie de viales. A continuación se añadió una cantidad conocida de CEM-101 a cada vial y la mezcla resultante se mezcló en un vórtice antes de mezclar durante una noche en una mezcladora de tambor vertical.

15

Se observaron valores de solubilidad de 100 mg/ml en todas las soluciones ácidas 1 Molar (formadores de sal in situ, excipientes 15 - 19) investigadas. Los valores de pH para soluciones resultantes se notifican en la tabla anterior más arriba.

20 EJEMPLO 6. Caracterización de soluciones para administración parenteral que no contienen un antioxidante. Se llevaron a cabo estudios adicionales en las siguientes formulaciones de aproximadamente 50 mg/ml, fabricadas en tamaños de lote de 10 ml, y caracterizadas de la siguiente manera:

Formulación	Composición	pH inicial del tampón	pH final de la mezcla	Aspecto visual
A	Tampón de ácido tartárico/NaOH 50 mM + CEM-101	2,64	4,20	Transparente
B	Ácido tartárico 60 mM + CEM-101 + 10% p/v de Manitol	2,18	4,19	Transparente
C	Ácido tartárico 60 mM + CEM-101	2,18	3,53	Ligeramente turbia

25 Se llevaron a cabo estudios de dilución usando solución de cloruro sódico al 0,9%. Se investigaron factores de dilución de 10 y 50. No se observaron indicios de precipitación para todas las formulaciones investigadas.

Se llevaron a cabo análisis de valoración usando un procedimiento de HPLC y se muestran en la siguiente tabla. Las muestras se centrifugaron antes del análisis. Las impurezas totales se valoraron mediante % de área máxima de

30 HPLC.

Formulación	Valoración (mg/ml)	% de valoración	Impurezas totales
Preformulación			2,34
A	47,01	94,01	1,95
B	46,02	92,03	1,89
C	47,34	94,68	1,91

EJEMPLO 7. Caracterización de soluciones de formulación C no tamponada con burbujeo de nitrógeno y con la inclusión de un antioxidante con o sin un agente quelante. Se llevaron a cabo estudios de desarrollo usando la formulación C, ejemplo C, y su formulación placebo correspondiente. La tabla a continuación detalla la composición de formulación activa de formulación C y placebo correspondiente.

35

No DE LOTE:	LS1P	LS1A	LS2P	LS2A
MATERIALES	PLACEBO (que contiene EDTA + monotioglicerol)	FORMULACIÓN C (que contiene monotioglicerol añadido + EDTA)	PLACEBO (que contiene monotioglicerol)	FORMULACIÓN C (que contiene monotioglicerol añadido)
CEM-101	-	5% p/p	-	5% p/p
Monotioglicerol	1% p/p	1% p/p	1% p/p	1% p/p
EDTA	0,025% p/p	0,025% p/p	-	-
Ácido tartárico 60 mM	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%

Las soluciones anteriores se prepararon en primer lugar disolviendo los estabilizantes en el vehículo (ácido tartárico 60 mM) que se preparó previamente en agua burbujeada con nitrógeno. Una vez disueltos, el CEM-101 API se añadió a continuación lentamente y se le dejó mezclar hasta que se consiguió una disolución completa.

Las formulaciones preparadas se cargaron a continuación en viales, se taparon con un tapón de aluminio que contenía un tabique de PTFE y a continuación se autoclavaron. Cada vial se purgó con nitrógeno antes de taparlo.

Se realizaron análisis de HPLC en muestras tanto autoclavadas como no autoclavadas. Consulte los resultados en la tabla a continuación para datos resumidos sobre valoración e impurezas.

Valoración y niveles de Impurezas.

Formulación	Condiciones	Identidad de la muestra	Impurezas totales	Valoración (%)
STD 0,5 mg/ml	-	-	1,867	-
LS1A	Sin autoclavar	LS1ANA-1	1,592	102,97
		LS1ANA-2	1,426	104,28
	Autoclavada	LS1AA-1	1,335	103,17
LS2A	Sin autoclavar	LS2ANA-1	1,600	100,45
		LS2ANA-2	1,620	100,53
	Autoclavada	LS2AA-1	1,422	107,67

Los resultados de valoración observados para la formulación C que contiene diversas combinaciones de estabilizantes fueron aproximadamente el 100%. Los productos de impureza desconocidos observados para ambas formulaciones fueron similares a los observados para el compuesto activo excepto para picos de impureza en autoclavado visto a RRT 0,98.

Los niveles totales de productos de impureza desconocidos observados para ambas formulaciones fueron más bajos que los observados para el compuesto activo. Estos datos sugieren que ambas formulaciones investigados eran tan estables como el compuesto activo pre- y post-ciclo en autoclave.

Estudios de experimentos previos que investigaban una gama de estabilizantes mostraron niveles de impureza de hasta el 4% con valores de valoración de tan solo el 88%. Los datos detallados en este ejemplo muestran una mejora en el control de productos de degradación observada con estas formulaciones y burbujeo de nitrógeno.

EJEMPLO 8. Determinación de compatibilidad de excipientes para composición farmacéutica liofilizada. La compatibilidad de excipientes se valora usando calorimetría diferencial de barrido de múltiples celdas de alta sensibilidad (HS-MCDSC). El calorímetro diferencial de barrido de múltiples celdas de alta sensibilidad es un instrumento analítico diseñado para medir la capacidad calorífica y cambios en la capacidad calorífica en función de la temperatura.

La HS-MCDSC es útil para valoración de compatibilidad, dado que es suficientemente sensible para permitir el análisis de muestras de forma no destructiva (es decir, no causa ninguna degradación extra que la que se habría producido en almacenamiento). Este ejemplo detalla los resultados del estudio de compatibilidad sobre mezclas de

fármaco/excipientes que se descubrió que eran aceptables usando HS-MCDSC.

En HS-MCDSC, el flujo de calor a o desde una muestra (potencia, $\dot{q}$, en μW) se mide en función del tiempo (s). La integración de los datos de potencia-tiempo da el cambio de contenido de calor (entalpía, ΔH , en μJ). Dado que el calor es universal, virtualmente cualquier muestra puede estudiarse usando la técnica siempre que una muestra representativa pueda encajar en la celda, y los flujos de calor de todos los procesos, químicos o físicos, que se producen dentro de la muestra se registran. Esto permite la investigación de sistemas complejos que normalmente estarían fuera del alcance de técnicas analíticas tradicionales, pero a menudo da como resultado datos complejos que son difíciles de interpretar. Esto también significa que la preparación de muestras es primordial; la preparación descuidada de muestras puede dar como resultado flujos de calor erróneos que impedirán, posteriormente, una interpretación precisa de los datos.

En HS-MCDSC cualquier calor producido o absorbido por una muestra es, idealmente, intercambiado completamente con un disipador de calor circundante, manteniendo la muestra en un amplio intervalo de temperatura. Habitualmente una celda de referencia (celda #4) se carga con un material inerte de capacidad calorífica similar, y de una cantidad similar a la muestra, y se obtienen datos como una respuesta diferencial entre muestra y referencia. En consecuencia, la mayoría del ruido que surge de fluctuaciones de temperatura se retira cuando los datos del blanco (examinando celdas vacías antes del experimento en la muestra real) se restan de los datos de muestra.

La estabilidad (de un componente individual) se valora habitualmente cargando una muestra del material en una celda y midiendo el flujo de calor en función del tiempo. El instrumento debe detectar rápidamente cualesquiera procesos de degradación que se producen, y la ausencia de cualesquiera respuestas de calor proporciona confianza de que el sistema en investigación es estable.

Puede adoptarse un enfoque similar para ensayar mezclas binarias del ingrediente farmacéutico activo (API) y excipientes. El comportamiento térmico, en un amplio intervalo de temperatura, del principio activo en solitario y los excipientes en solitario, se registran y se comparan con el determinado para una mezcla binaria de fármaco-excipientes. Cualquier cambio de potencia inesperado registrado en la mezcla de fármaco-excipiente indica una posible interacción entre los dos componentes.

Los datos calorimétricos se registraron usando un MCDSC de alta sensibilidad (CSC Modelo 4100 MCDSC, Estados Unidos). Las muestras se analizaron usando API en solitario (aprox. 50 mg), excipientes en solitario (aprox. 50 mg) y pares binarios de API - Excipiente (aprox. 25 mg:25 mg, relación 1:1). Las muestras se pesaron directamente en las celdas que se sellaron con los tapones de metal suministrados y un disco sellante de caucho para garantizar una junta hermética al aire. Los experimentos se programaron de la siguiente manera:

Mantener a 30 °C durante 10800 segundos (s) antes de pasar a la siguiente temperatura.
 Calentamiento: de 30 °C a 40 °C a una velocidad de barrido de 0,5 °C/min.
 Mantenimiento: Isotérmicamente a 40 °C durante 10800 s.
 Calentamiento: de 40 °C a 50 °C a una velocidad de barrido de 0,5 °C/min.
 Mantenimiento: Isotérmicamente a 50 °C durante 10800 s.
 Calentamiento: de 50 °C a 60 °C a una velocidad de barrido de 0,5 °C/min.
 Mantenimiento: Isotérmicamente a 60 °C durante 10800 s.
 Calentamiento: de 60 °C a 70 °C a una velocidad de barrido de 0,5 °C/min.
 Mantenimiento: Isotérmicamente a 70 °C durante 10800 s.
 Calentamiento: de 70 °C a 80 °C a una velocidad de barrido de 0,5 °C/min.
 Mantenimiento: Isotérmicamente a 80 °C durante 10800 s.
 Enfriamiento: Enfriar de vuelta a 30 °C desde 80 °C.

El MCDSC consiste en cuatro celdas contenidas en una cámara de carga. Las celdas 1, 2 y 3 se llenaron con muestras, mientras que la 4ª celda se deja siempre vacía y se analiza como un blanco. Antes del análisis, las celdas 1 a 3 se analizaron vacías sin muestras para registrar los resultados de blanco que se restaron a continuación de posteriores resultados obtenidos a partir de muestras analizadas. Los datos se registraron cada 10 s usando el paquete de software dedicado CpCalc. El análisis de datos se realizó usando CpCalc y Microsoft Excel.

El calorímetro registra todos los acontecimientos que se producen en cada una de las celdas de muestra. El enfoque adoptado en este contexto fue calcular los datos de potencia-tiempo obtenidos para el principio activo y los excipientes en solitario. Los datos calculados se usan a continuación para crear una pista teórica 'esperada' como un promedio de las señales procedentes tanto de API como de excipientes a una mezcla de relación 1:1. Estos datos

se compararon a continuación con los obtenidos para las mezclas binarias reales. Cualesquiera diferencias significativas en los datos de potencia-tiempo (diferente forma o intensidad en su respuesta de flujo de calor sobre el marco temporal experimental) sugieren una incompatibilidad. MC-DSC indicó que el manitol, la glicina y la sacarosa eran compatibles con CEM-101 a una relación de 1:1.

5

EJEMPLO 9. Caracterización de propiedades de excipientes para secado por congelación para preparar una composición farmacéutica liofilizada. Siguiendo los resultados anteriores, se llevaron a cabo estudios de liofilización valorando inicialmente la solubilidad de cada excipiente en soluciones IV de CEM - 101 (50 mg/ml, preparadas de una manera similar a la descrita en el ejemplo 2, anterior) de la siguiente manera:

10

Se dispensó 1 ml de solución IV de CEM-101 en un vial de vidrio transparente, seguido por la adición cuidadosa de pequeñas cantidades del excipiente en investigación (bien 50 o 100 mg). La solución en los viales se mezclaron usando un mezclador en vórtice y se sonicaron hasta que se observó una solución transparente. Los datos finales se muestran a continuación, y reflejan la cantidad posible máxima de cada excipiente usado en las formulaciones secadas por congelación. Posteriormente, todos los viales transparentes se congelaron a -25 °C durante 2 h. Los tapones se retiraron a continuación y los viales se cubrieron con un pequeño papel tisú y se colocaron en el liofilizador durante 24 h (en la oscuridad). Las tortas se inspeccionaron a continuación y se realizaron las siguientes observaciones visuales detalladas en la tabla a continuación.

15

20

Resumen de las tortas obtenidas durante los experimentos de congelación en seco y el análisis por MC-DSC

Excipiente	Conc. (mg/ml)	Relación de API:Excipiente (suponiendo 50 mg de API)	Observación visual de la torta	Resultados de MC-DSC (Sin interacción/Interacción)
Manitol	200	1:4	Buena torta sólida - con distribución uniforme de los constituyentes	Sin interacción
Isomalt	600	1:12	Buena torta sólida - con distribución uniforme de los constituyentes	Interacción
Glicina	200	1:4	Buena torta sólida - con distribución uniforme de los constituyentes	Sin interacción
Sacarosa	500	1:10	Sublimación incompleta de la torta	Sin interacción
Trehalosa	700	1:14	Mala torta - expansión debido a la incompleta congelación de la matriz	Interacción

Basándose en los resultados anteriores, se seleccionaron tres excipientes sin ninguna interacción con el API y se prepararon soluciones que contenían diversas combinaciones de relación del API y el excipiente. Estas soluciones se congelaron a continuación a -25 °C, a continuación se liofilizaron durante 24 h, en la oscuridad. Las tortas resultantes se examinaron a continuación visualmente para determinar la integridad de los tapones. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

30 Observación visual de liofilizados

Excipiente	Relación API:Excipiente	Observación visual
Manitol	1:1	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes

	1:2	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:3	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:4	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
Glicina	1:1	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:2	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:3	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:4	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
Sacarosa	1:1	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:2	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:3	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes
	1:4	Buena torta sólida- con distribución uniforme de los constituyentes

Las tortas se almacenaron a 5°C, 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR. Las muestras se evaluaron a los 7, 13 y 28 días. En todos los casos, la valoración permaneció sin cambios para los tres agentes formadores de volumen. Las tortas de la formulación de manitol y glicina siguieron siendo blancas durante todo el estudio. Se observó cierto amarilleo de las tortas en una parte de muestras de las formulaciones de sacarosa.

EJEMPLO 10. Farmacocinética (PK) en monos después de administración IV. Una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101, preparado tal como se describe en la presente memoria descriptiva, se administra por vía intravenosa a diario a 5, 12,5 y 25 mg/kg/d a monos *Cynomolgus* macho (M) y hembra (F) (*Macaca fascicularis*, 2-5 kg, adulto joven, aclimatado) durante 14 días o 28 días, y se compararon con animales tratados con vehículo. El nivel en plasma de CEM-101 y la toxicocinética a las 0-24 horas se miden (venopunción, predosis, a continuación inmediatamente después de finalizar la infusión a las 0, 0,5, 1, 4, 8 y 24 horas). El peso corporal del animal también se mide periódicamente.

La dosis alta se selecciona para proporcionar un múltiplo de una exposición C_{max} humana ilustrativa de 1 µg/ml y la dosis baja se selecciona para proporcionar una exposición humana ilustrativa en o ligeramente por encima de una cantidad de dosis típica. El volumen de dosis total es 15 ml/kg, y la infusión intravenosa se lleva a cabo por encima de aproximadamente 90 minutos (10 ml/kg/h) mediante un catéter permanente desechable en el interior de una de las venas braquial y/o safena. La vena o la ubicación en la vena se cambia al menos cada siete días. Los animales de control reciben vehículo en solitario. Una formulación ilustrativa es CEM-101 en el siguiente vehículo que comprende o que consiste esencialmente en ácido L(+)-tartárico, D-manitol, SWFI, HaOH 1 N y opcionalmente 1-tioglicerol, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

Después de la dosificación, una parte de los animales son sacrificados inmediatamente para evaluación de necropsia. Un grupo de "recuperación" se observa durante 28 días adicionales sin dosificación, a continuación son sacrificados para evaluación de necropsia.

EJEMPLO 11. Farmacocinética (PK) en perros después de administración IV. Una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende el compuesto antibiótico CEM-101, preparado tal como se describe en la presente memoria descriptiva, se administra por vía intravenosa a diario a 5, 10 y 15 mg/kg/d a perros Beagle macho (M) y hembra (F) (*Canis familiaris*, 7-10 kg 5-7 meses, 2-3 semanas de aclimatación) durante 14 días o 28 días, y se compara con animales tratados con vehículo. El nivel en plasma de CEM-101 y la toxicocinética a las 0-24 horas se miden (venopunción yugular, predosis, a continuación inmediatamente después de finalizar la infusión a las 0, 0,5, 1, 4, 8 y 24 horas). El peso corporal del animal también se mide periódicamente.

La dosis alta se selecciona para proporcionar un múltiplo de una exposición C_{max} humana ilustrativa de 1 µg/ml y la dosis baja se selecciona para proporcionar una exposición humana ilustrativa en o ligeramente por encima de una

cantidad de dosis típica. El volumen de dosis total es 15 ml/kg, y la infusión intravenosa se lleva a cabo por encima de aproximadamente 90 minutos (10 ml/kg/h) mediante un catéter permanente desechable en el interior de una de las venas cefálica y/o safena. La vena o la ubicación en la vena se cambia al menos cada siete días. Los animales de control reciben vehículo en solitario. Una formulación ilustrativa es CEM-101 en el siguiente vehículo que
5 comprende o que consiste esencialmente en ácido L(+)-tartárico, D-manitol, SWFI, HaOH 1 N y opcionalmente 1-tioglicerol, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

Después de la dosificación, una parte de los animales son sacrificados inmediatamente para evaluación de necropsia. Un grupo de "recuperación" se observa durante 28 días adicionales sin dosificación, a continuación son
10 sacrificados para evaluación de necropsia.

Se aprecia que tanto los monos como los perros desencadenan sensibilidad particular al dolor, y por lo tanto pueden ser observados para respuesta al dolor en el momento de la administración de los artículos de ensayo. En cada caso, no se observó reacción por el animal después de la administración IV de CEM-101, lo que indica que la
15 administración era indolora o sustancialmente indolora.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende solitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un agente acidificante que comprende un ácido tartárico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos; donde la composición es capaz de reconstitución en uno o más diluyentes acuosos.
2. Una composición farmacéutica liofilizada, adaptada para dilución a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende solitromicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente acidificante que comprende un ácido tartárico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos, un agente alcalinizante, y al menos un excipiente adicional.
3. Un kit, que comprende la composición farmacéutica liofilizada tal como se describe en la reivindicación 2 y que comprende además un vehículo para dilución de la composición farmacéutica, e instrucciones para dicha dilución de la composición farmacéutica.
4. La composición de la reivindicación 1, que comprende además uno o más agentes formadores de volumen.
5. La composición de la reivindicación 4, donde al menos uno de los agentes formadores de volumen se selecciona de entre el grupo que consiste en manitol, sacarosa y glicina.
6. La composición de la reivindicación 4, donde al menos uno de los agentes formadores de volumen es manitol.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde la relación de agente formador de volumen respecto a solitromicina está en el intervalo de 1:2 a 10:1, preferentemente en el intervalo de 1:1 a 5:1; preferentemente en el intervalo de 1:1 a 4:1.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la relación de solitromicina respecto a agente acidificante está en el intervalo de 100:1 a 2:1, preferentemente en el intervalo de 20:1 a 5:1; preferentemente en el intervalo de 10:1 a 5:1.
9. La composición de la reivindicación 8, donde el agente acidificante es ácido L tartárico.
10. La composición de la reivindicación 9, donde la relación de agente acidificante respecto a solitromicina está en el intervalo de 0,01:1 a 0,5:1.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, reconstituible a una concentración de solitromicina de al menos aproximadamente 30 mg/ml.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, reconstituible a una concentración de solitromicina de al menos aproximadamente 50 mg/ml.
13. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, una infección protozoaria o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o infección protozoaria en un paciente, comprendiendo la composición farmacéutica una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde la infección bacteriana es neumonía adquirida en la comunidad.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde la infección bacteriana es uretritis gonocócica.