

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 600**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2017 PCT/EP2017/076519**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018 WO18073269**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2017 E 17794677 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023 EP 3528786**

54 Título: **Formulaciones líquidas de daptomicina**

30 Prioridad:

21.10.2016 US 201662411024 P

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

21.07.2023

73 Titular/es:

**XELLIA PHARMACEUTICALS APS (100.0%)
Dalslandsgade 11
2300 Copenhagen S, DK**

72 Inventor/es:

**GJONI, TINA y
STRAZIC, DUBRAVKA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 946 600 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

Formulaciones líquidas de daptomicina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden daptomicina, métodos para proporcionar tales composiciones y el uso de las mismas.

Antecedentes de la invención

10 Los lipopéptidos representan una clase de potentes fármacos antiinfecciosos que exhiben una acción antibacteriana muy eficaz contra bacterias multirresistentes, así como actividad antifúngica. Una amplia variedad de fármacos lipopeptídicos, tales como la daptomicina, están ahora disponibles en el mercado para combatir infecciones invasivas y, a menudo, potencialmente mortales.

15 La daptomicina es el primer antibiótico lipopeptídico cíclico aprobado por the U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 2003 para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos grampositivos, incluidas las cepas resistentes a la meticilina y la vancomicina. Debido a su mecanismo de acción único, distinto de todos los demás agentes antimicrobianos disponibles en el mercado, la daptomicina es capaz de superar los mecanismos de resistencia que han desarrollado muchas cepas resistentes, y considerando que se informan raras incidencias de resistencia clínica a la daptomicina, el fármaco se ha vuelto muy importante para la práctica clínica actual.

La daptomicina (Figura 1) se compone de una cadena lateral de decanoilo unida al extremo N de un péptido de 13 aminoácidos, en el que diez de los aminoácidos forman una estructura cíclica y los otros tres forman una cadena.

20 La sección cíclica de la molécula está unida a la cadena lateral a través de un enlace éster entre el grupo carboxilo C-terminal de la quinurenina y el cuarto residuo (treonina).

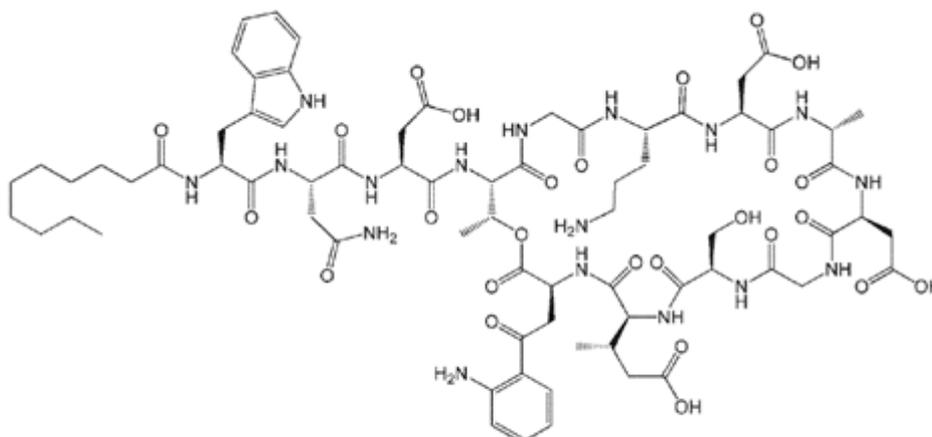


Figura 1. Estructura molecular de la daptomicina

Según la literatura disponible, es extremadamente difícil estabilizar la daptomicina en soluciones debido al hecho de que la daptomicina es susceptible a la degradación hidrolítica y se sabe que se degrada por transpeptidación de aspartil en el residuo asp-9 en soluciones ligeramente ácidas.

25 Según Kirsch et al. *Pharmaceutical Research*, 1989, Muangsiri et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, Muangsiri et al., y *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, esta ruta de degradación implica la formación de un intermedio de succinimido (anhidrodaptomicina) formado por el ataque del carbono carbonílico de la cadena lateral de Asp9 y la posterior formación reversible de dos isómeros de ácido aspártico formados por rehidratación de la succinimida de anhidrodaptomicina.

30 Kirsch et al. *Pharmaceutical Research*, 1989, y Muangsiri et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, page 1067, divulgan además que se han observado rutas paralelas desconocidas de pérdida de daptomicina y se cree que incluyen desamidación de asparaginilo, hidrólisis de éster y/o escisión de enlaces peptídicos.

35 Las rutas de degradación de la daptomicina en condiciones ácidas, neutras y alcalinas se conocen como hidrólisis de éster que se produce en condiciones alcalinas, transpeptidación de aspartilo como ruta predominante en el intervalo de pH de 3-6 y ruta de degradación desconocida que se produce a pH bajo. Además de la dependencia de la formación de impurezas del pH, también dependen de la temperatura.

A la luz de su inestabilidad en solución, la daptomicina actualmente está disponible comercialmente solo en forma de polvo liofilizado para infusión intravenosa (Cubicin® y Cubicin RF®) que requiere una etapa de reconstitución y dilución posterior antes de la administración al paciente.

5 Teniendo en cuenta que la daptomicina se administra por vía intravenosa a diario durante el tratamiento a largo plazo y, a menudo, únicamente la etapa de reconstitución toma aproximadamente 30 minutos o incluso más, el polvo liofilizado no es una forma conveniente y práctica de manejar para los profesionales médicos.

La estabilidad limitada de las formulaciones reconstituidas y diluidas es también un inconveniente evidente de un fármaco tan valioso.

10 De acuerdo con lo anterior, se necesitan formulaciones de daptomicina que no requieran liofilización y/o reconstitución y exhiban una estabilidad fisicoquímica de almacenamiento típica.

La divulgación prevista en el documento WO2011063419 divulga formulaciones de daptomicina en polvo con estabilidad química mejorada y tiempos de reconstitución más rápidos cuando se encuentran en estado sólido. Sin embargo, no se divulgan composiciones líquidas sin necesidad de liofilización y que sean estables durante un tiempo prolongado.

15 El documento WO2014041425 también divulga formulaciones de daptomicina liofilizadas que tienen tiempos de reconstitución mejorados. De nuevo, no se divulgan composiciones líquidas estables sin necesidad de liofilización.

La invención descrita en el documento WO2014045296 se refiere a una formulación farmacéutica estable que comprende daptomicina. Sin embargo, se necesita liofilización.

El documento WO2013103801 informa formulaciones en polvo que comprenden daptomicina y polietilenglicol.

20 El documento WO2016098009 se refiere a composiciones liofilizadas que comprenden daptomicina.

Kirsch et al. (Pharmaceutical Research, 1989) describen soluciones acuosas de daptomicina con un intervalo de pH de 3 a 8, en las que se investigan las formaciones de productos de degradación de daptomicina (anhidroaptomicina e isómero beta) a través de diferentes condiciones de pH. Sin embargo, no pudieron estabilizar la daptomicina en solución y evitar la formación de degradación.

25 Se han informado composiciones líquidas de daptomicina en los documentos WO2011062676 y WO2011035108, presentados por el mismo solicitante, sin embargo, esas composiciones comprenden daptomicina en concentraciones considerablemente más bajas de hasta 25 mg/mL.

La invención divulgada en EP0386951 proporciona formulaciones de daptomicina y diferentes soluciones reguladoras, que permiten preparar daptomicina en dextrosa al 5 %.

30 Los documentos WO2016059587 y WO2016059592 se refieren a una composición de daptomicina inyectable estable, no acuosa y lista para su uso. Sin embargo, según la descripción, el contenido de agua de tales formulaciones es menos de 2 %, ya que es bien sabido que la daptomicina se degrada rápidamente en soluciones acuosas.

El documento CN103006562 divulga una preparación de etosoma de daptomicina para administración transdérmica. Las preparaciones divulgadas comprenden daptomicina, lecitina y etanol.

35 Sumario de la invención

La presente invención se realizó en vista de la técnica anterior y las necesidades de los médicos actuales, y aborda el problema de proporcionar formulaciones farmacéuticas líquidas estables de daptomicina en contraste con los métodos incómodos y potencialmente problemáticos de preparación y administración de fármacos liofilizados, en los que las formulaciones líquidas de daptomicina ofrecen la ventaja de la facilidad de manejo con un alto grado de aceptabilidad y cumplimiento por parte del paciente.

40 Según la presente invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas líquidas estables que comprenden daptomicina, uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en disolventes próticos polares y que además comprenden uno o más disolventes apróticos polares, y mezclas de los mismos.

45 Abarcadas por la presente invención están formulaciones como las descritas anteriormente, que además comprenden calcio.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como portadores, antioxidantes, surfactantes, lípidos, azúcares, ácidos orgánicos, agentes complejantes, conservantes, estabilizantes, agentes de carga, surfactantes, soluciones reguladoras, portadores, diluyentes, vehículos, solubilizantes y aglutinantes.

Según la presente invención, la concentración de daptomicina en soluciones puede oscilar entre aproximadamente 10 mg/mL y aproximadamente 120 mg/mL.

5 Sorprendentemente, se encontró que cuando la daptomicina se formula en soluciones según la presente invención, se retarda la formación de productos de degradación y, de acuerdo con lo anterior, tales soluciones son estables tanto química como físicamente y proporcionan condiciones de almacenamiento y manejo más flexibles.

Como ventaja adicional de la presente invención, el contenido de agua de las composiciones divulgadas puede ser de hasta aproximadamente el 15 % p/V.

10 Las formulaciones proporcionadas en este documento se pueden almacenar a temperatura ambiente (25 °C), por debajo de la temperatura ambiente, tal como una temperatura de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, y en condiciones de refrigeración tales como 2-8 °C.

También se describen métodos de preparación y uso de formulaciones de daptomicina para el tratamiento de infecciones microbianas, particularmente causadas por organismos Gram-positivos.

15 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos, si bien indican realizaciones específicas de la invención, se proporcionan únicamente a modo de ilustración y no pretenden limitar la amplitud o el alcance de los conceptos de la invención de ninguna manera.

Descripción detallada de la invención

Se han descubierto e informado en este documento composiciones líquidas estables y farmacéuticamente aceptables de daptomicina.

20 El término "estable" como se usa en este documento, se refiere a una formulación farmacéutica que contiene daptomicina que tiene suficiente estabilidad para tener utilidad como producto farmacéutico.

25 Las formulaciones divulgadas exhiben una estabilidad aceptable con respecto a retener la eficacia y potencia de la daptomicina en forma de dosificación de solución, evitan la degradación inaceptable de la sustancia activa a sustancias relacionadas no deseadas y conservan la apariencia farmacéuticamente deseable, tal como color aceptable, claridad y partículas no visibles.

30 Los términos "composición farmacéutica" o "composición farmacéuticamente aceptable", como se usan en este documento, significan una composición que es apropiada para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano, en la que tal composición es generalmente segura, relativamente no tóxica y no causa efectos secundarios inaceptables, y contiene excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sin limitación, disolventes, portadores, antioxidantes, surfactantes, lípidos, azúcares, ácidos orgánicos, agentes complejantes, conservantes, estabilizantes, agentes de carga, surfactantes, soluciones reguladoras, portadores, diluyentes, vehículos, solubilizantes y aglutinantes

Como se usa en este documento, los términos "composición farmacéutica", "formulación farmacéutica", "composición" y "formulación" se usan indistintamente.

35 En cuanto a los excipientes, sin limitarse a disolventes, portadores, antioxidantes, surfactantes, lípidos, azúcares, ácidos orgánicos, agentes complejantes, conservantes, estabilizantes, agentes de carga, surfactantes, soluciones reguladoras, portadores, diluyentes, vehículos, solubilizantes y aglutinantes, etc., como se usan en este documento, "farmacéuticamente aceptable" se entiende que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente no es tóxica y no es indeseable biológicamente ni de otra manera, además de que no causan una pérdida inaceptable de la actividad farmacológica del fármaco en cuestión, y son aceptables para su uso en el
40 tratamiento de humanos y/o animales.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de daptomicina, como se usa en este documento, se refiere a una cantidad de daptomicina administrada a un paciente suficiente para producir una respuesta terapéutica a uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

45 Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" se define como $\pm 10\%$ del valor numérico o intervalo en cuestión.

La daptomicina se degrada tras la exposición a líquidos, especialmente agua, a tres productos principales de degradación.

50 El primer producto de degradación se identifica como anhidrodaptomicina (Figura 2.), que se forma por transpeptidación de aspartilo en el residuo asp-9.

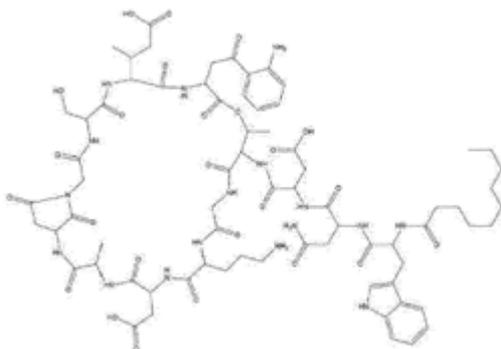


Figura 2. Impureza anhidrodaptomicina

El segundo producto indeseable de la degradación de la daptomicina es el isómero beta (β -aspartil) (Figura 3) formado con la rehidratación de anhidrodaptomicina.

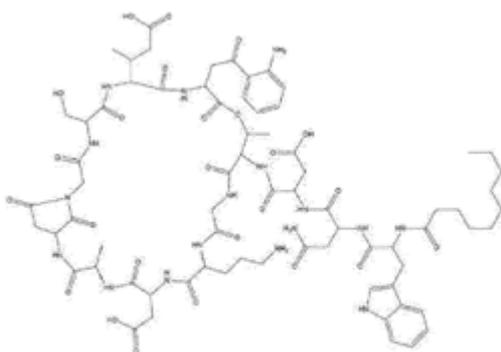


Figura 3. Impureza isómero beta (β -aspartil)

- 5 Otro compuesto indeseable al que se degrada la daptomicina es el producto de hidrólisis de lactona (Figura 4).

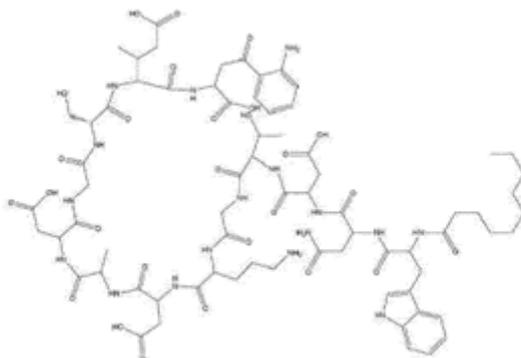


Figura 4. Impureza del producto de hidrólisis de la lactona

Como se usa en este documento, "estable" se define ya sea como no más de aproximadamente 10 % de la formación total de impurezas, determinado por análisis HPLC, o como no más de aproximadamente 5 % de cada formación de impureza individual, determinada por análisis HPLC, en condiciones de almacenamiento típicas.

- 10 El análisis de las formulaciones líquidas de la presente invención se puede realizar usando técnicas conocidas en la técnica, que incluyen HPLC, cromatografía de gases y RMN.

En realizaciones preferidas, las formulaciones son estables en vista de no más del 10 % de la formación total de impurezas con la segunda limitación en la que ninguna impureza individual supera el 5 %, determinado por análisis HPLC, en condiciones de almacenamiento típicas.

Por ejemplo, las composiciones según esta invención son estables si la impureza de anhidrodaptomicina es aproximadamente el 5 % o menos, beta aproximadamente el 5 % o menos y el producto de hidrólisis de lactona es aproximadamente el 5 % o menos y si las impurezas totales no superan aproximadamente el 10 %.

5 Las composiciones farmacéuticas estables de daptomicina, según la presente invención, tienen suficiente estabilidad para permitir el almacenamiento típico a una temperatura conveniente, en las que el intervalo de temperatura de almacenamiento típico es desde 2 °C a 30 °C, durante un período de tiempo razonable.

10 Según la presente invención, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de daptomicina divulgadas son estables en el transcurso de las condiciones típicas de almacenamiento, incluidos períodos de tiempo de aproximadamente 7 días (1 semana), aproximadamente 14 días (2 semanas), aproximadamente 30 días (1 mes), unos 60 días (2 meses), unos 150 días (5 meses), unos 180 días (6 meses), unos 12 meses (1 año) y más a temperaturas de unos 25 °C (temperatura ambiente), por debajo de la temperatura ambiente y temperaturas refrigeradas, por ejemplo, aproximadamente 2-8 °C.

Preferiblemente, las formulaciones líquidas de la presente invención se almacenan a temperaturas refrigeradas, por ejemplo, 2-8 °C.

15 En realizaciones preferidas, las formulaciones de la presente invención exhibirán 5,0 % o menos de anhidrodaptomicina, determinado por análisis de HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenada a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C.

20 Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención exhibirán 5,0 % o menos de anhidrodaptomicina, determinado por análisis de HPLC, después de almacenarse durante aproximadamente 7 días (1 semana) o más a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

En otras realizaciones de la presente invención, las formulaciones descritas en este documento exhibirán aproximadamente 5,0 % o menos de isómero beta, según lo determinado por análisis de HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C.

25 Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención exhibirán 5,0 % o menos de isómero beta, determinado por análisis de HPLC, después de almacenarse aproximadamente 7 días (1 semana) o más a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

En otras realizaciones de la presente invención, las formulaciones exhibirán aproximadamente 5 % o menos de producto de hidrólisis de lactona, según lo determinado por análisis de HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C.

30 En otras realizaciones de la presente invención, las formulaciones exhibirán aproximadamente 5 % o menos de producto de hidrólisis de lactona, según lo determinado por análisis de HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 25 °C.

35 En determinadas realizaciones de la presente invención, las formulaciones según esta invención exhibirán aproximadamente 5 % o menos de anhidrodaptomicina, aproximadamente 5 % o menos de isómero beta y aproximadamente 5 % o menos de producto de hidrólisis de lactona, determinado por análisis HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C.

40 En determinadas otras realizaciones de la presente invención, las formulaciones según esta invención exhibirán aproximadamente 5 % o menos de anhidrodaptomicina, aproximadamente 5 % o menos de isómero beta y aproximadamente 5 % o menos de producto de hidrólisis de lactona, determinado por análisis HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 25 °C.

45 En realizaciones preferidas de la presente invención, las formulaciones según esta invención exhibirán aproximadamente 5 % o menos de anhidrodaptomicina, aproximadamente 5 % o menos de isómero beta y aproximadamente 5 % o menos de producto de hidrólisis de lactona, determinado por análisis HPLC, en las que las impurezas totales no son más de aproximadamente 10 %, determinadas por análisis HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C.

50 En determinadas otras realizaciones preferidas de la presente invención, las formulaciones según esta invención exhibirán aproximadamente 5 % o menos de anhidrodaptomicina, aproximadamente 5 % o menos de isómero beta y aproximadamente 5 % o menos de producto de hidrólisis de lactona, determinado por análisis HPLC, en las que las impurezas totales no superan aproximadamente el 10 %, determinadas por análisis HPLC, después de aproximadamente 7 días (1 semana) o más, almacenadas a temperaturas de aproximadamente 25 °C.

En otra realización de la presente invención, las composiciones líquidas estables y farmacéuticamente aceptables de daptomicina comprenden uno o más disolventes seleccionados entre disolventes próticos polares y uno o más disolventes seleccionados entre disolventes apróticos polares y mezclas de los mismos.

- 5 Los disolventes próticos polares farmacéuticamente aceptables, según esta invención, incluyen alcoholes alquílicos, etanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerina, glicerol, polisorbato, por ejemplo polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, ciclodextrinas (tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina), polialquilenglicoles, tales como polietilenglicol (PEG), polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polipropilenglicol y polibutilenglicol, y amidas primarias tales como niacinamida.
- 10 Según la presente invención, los disolventes apróticos polares farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), amidas secundarias y terciarias, en las que las amidas secundarias se seleccionan de N-etilacetamida, N-etilformamida y las amidas terciarias se seleccionan de dimetilacetamida. (DMA), N-metil-N-vinilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N,N-dietilacetamida (DEA), N,N-diisopropilformamida y N,N-dimetilformamida.
- 15 Además, se encontró que las composiciones líquidas estables como las divulgadas anteriormente pueden obtenerse con la adición adicional de calcio, en las que el calcio en tales composiciones se agrega en forma de cloruro de calcio (CaCl_2), Ca-o-D-heptagluconato, lactato de calcio o acetato de calcio.
- 20 Por lo tanto, se proporcionan composiciones líquidas estables y farmacéuticamente aceptables de daptomicina según las realizaciones descritas anteriormente, que además comprenden calcio.
- Según la presente invención, el calcio está presente en una proporción molar de daptomicina:calcio que oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5, tal como aproximadamente 1: 1; aproximadamente 1:2; aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4 y aproximadamente 1:5.
- 25 Las composiciones líquidas estables de daptomicina, según cualquier realización de la presente invención, pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como solubilizantes, por ejemplo, aceite de ricino polioxilado (Kolliphor[®] EL), hidroxistearato de polioxilo 15 (Kolliphor[®] HS 15) y aceite de soja.
- 30 Las formulaciones de la presente invención comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de daptomicina, en las que las cantidades terapéuticamente eficaces incluyen concentraciones que oscilan desde aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, tales como concentraciones de aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL y aproximadamente 120 mg/mL.
- 35 Según la presente invención, se proporciona un método para preparar formulaciones líquidas estables de daptomicina, en el que el método comprende disolver daptomicina en uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo de disolventes próticos polares y uno o más disolventes apróticos polares, para formar una solución.
- 40 En un aspecto del método mencionado anteriormente para preparar formulaciones líquidas estables de daptomicina, el método comprende además agregar calcio a tal solución formada.
- Según la presente invención, cualquiera de los métodos divulgados anteriormente para preparar composiciones líquidas estables de daptomicina puede comprender adicionalmente agregar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En un aspecto de la presente invención, las formulaciones comprenderán entre aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 80 %, por volumen de la formulación, del disolvente prótico polar, en las que por disolvente prótico polar se entiende un disolvente prótico polar, o una mezcla de dos o más disolventes próticos polares.
- Según la presente invención, las formulaciones divulgadas por lo general comprenderán 60 % o menos, por volumen de la formulación, del disolvente aprótico polar o una mezcla de dos o más disolventes apróticos polares.
- En otras realizaciones, las formulaciones comprenderán entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 50 %, por volumen de la formulación, del disolvente aprótico polar o mezcla de dos o más disolventes apróticos polares.
- 50 Adicionalmente, las formulaciones según la presente invención pueden comprender agua hasta aproximadamente 15 % p/V, en las que el contenido de agua puede ser tan alto como 15 % p/V, pero también puede ser inferior a 15 % p/V, tal como 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % y 0.5 % p/V.
- Según la invención, las formulaciones pueden diluirse adicionalmente con diluyente(s) para lograr concentraciones terapéuticamente eficaces más bajas y según la invención, el(los) "diluyente(s)" de interés en este documento es uno que sea farmacéuticamente aceptable; seguro y no tóxico para la administración a un ser humano, y es compatible para la preparación de una formulación diluida.
- Los diluyentes de ejemplo incluyen agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina estéril (cloruro de sodio al 0.9 %), solución de Ringer o solución de dextrosa.

Por ejemplo, en una preparación típica de formulaciones diluidas, el volumen apropiado de la formulación líquida de la presente invención necesaria para la dosis terapéuticamente eficaz requerida puede retirarse asépticamente y transferirse a una bolsa de infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o de agua estéril para inyección o de agua bacteriostática para inyección y administrado a un paciente a través de la vía de administración adecuada.

- 5 Las formulaciones líquidas de daptomicina descritas en este documento están destinadas a administrarse mediante inyección, por ejemplo, por vía subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional, intracraneal o mediante infusión.

También están dentro del alcance de la invención los usos de formulaciones farmacéuticas de daptomicina, como se divulgan en este documento, para tratar enfermedades causadas por bacterias Gram positivas tales como infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (cSSTI), infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia), incluidas aquellas con endocarditis infecciosa del lado derecho (RIE).

Estos usos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de formulaciones según esta invención o administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de preparación preparada a partir de una formulación farmacéutica de la presente invención.

15 Realizaciones abarcadas por la presente invención:

1. Una formulación farmacéutica que comprende daptomicina, uno o más disolventes próticos polares y uno o más disolventes apróticos polares, y mezclas de los mismos.

20 2. Una formulación según la realización 1, en la que uno o más disolventes próticos polares se seleccionan de etanol, alcohol bencílico, 2-metil-1-propanol, alcohol ter-butílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, polisorbatos, tales como polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, polietilenglicol (PEG), polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400) y polietilenglicol 600 (PEG 600).

25 3. Una formulación según la realización 1, en la que el disolvente aprótico polar se selecciona de acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), amidas secundarias y terciarias, en la que las amidas secundarias se seleccionan de N-etilacetamida, N-etilformamida y las amidas terciarias se seleccionan de dimetilacetamida (DMA), N-metil-N-vinilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N,N-dietilacetamida (DEA), N,N-diisopropilformamida y N,N-dimetilformamida.

4. Una formulación según una cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende además una fuente de calcio.

5. Una formulación según la realización 4, en la que la fuente de calcio es cloruro de calcio (CaCl₂), Ca-o-D-heptagluconato, lactato de calcio o acetato de calcio.

30 6. Una formulación según la realización 5, en la que la proporción molar de daptomicina:calcio es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5.

7. Una formulación según la realización 6, en la que la proporción molar de daptomicina:calcio es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:5.

8. Una formulación según cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende además agua.

35 9. Una formulación según la realización 8, en la que el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % (p/V) o menos, tal como 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % y 0,5 % p/V.

40 10. Una formulación según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la concentración de daptomicina es de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, tal como una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL y aproximadamente 120 mg/mL.

45 11. Una formulación según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la concentración de un disolvente prótico polar o una mezcla de dos o más disolventes próticos polares es de aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 % (V/V).

12. Una formulación según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la concentración de un aprótico polar o una mezcla de dos o más disolventes próticos polares es menos de 60 % (V/V).

50 13. Una formulación según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la concentración de un aprótico polar o una mezcla de dos o más disolventes próticos polares es de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %.

14. Una formulación según cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 15. Una formulación según la realización 8, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un solubilizante seleccionado de aceite de ricino polioxilado (Kolliphor® EL), hidroxistearato de polioxilo 15 (Kolliphor® HS 15) y aceite de soja.

16. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de daptomicina que comprende proporcionar una solución de daptomicina según cualquiera de las realizaciones anteriores.

17. Composición farmacéutica de daptomicina según cualquiera de las realizaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de infecciones provocadas por patógenos Gram-positivos.

10 Ejemplos

A menos que se indique lo contrario, todos los datos y procedimientos experimentales descritos en este documento se obtienen o realizan a temperatura ambiente y presión atmosférica.

En los ejemplos y tablas que se presentan a continuación, se usaron las siguientes abreviaturas:

	Anhidro dap -	impureza de anhidrodaptomicina
15	Beta -	impureza de isómero beta (β -aspartil)
	Ca ²⁺ -	fuentes de calcio
	DAP -	daptomicina
	DEA -	N,N-dietilacetamida
	DMA -	dimetilacetamida
20	DMSO -	dimetilsulfóxido
	NA -	No disponible
	<RL-	menos del límite de informe de 0,05 %

25 Los ejemplos 2, 4, 5 y 6 también divulgan formulaciones que no comprenden daptomicina y uno o más disolventes próticos polares y uno o más disolventes apróticos polares y, por lo tanto, no están según la invención y se presentan únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1a. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 50 mg/mL en mezcla de solución de disolvente aprótico polar dimetilacetamida y disolventes próticos polares seleccionados de etanol, PEG 400, PEG 300 y mezclas de los mismos

30 Se pesó daptomicina (1.354 g, dado el ensayo en base anhidra de daptomicina del 95.3 % y contenido de agua del 3.1 %), protegida de la luz, en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL. Se agregó la cantidad requerida de un disolvente aprótico polar DMA (para hacer una solución final al 30 %) y luego se agitó el contenido protegido de la atmósfera y la luz usando un agitador magnético. A partir de los disolventes próticos polares, se agregaron a la mezcla etanol, PEG300 o PEG400 (para hacer una solución final al 60 %) mientras se agitaba, protegiéndola de la atmósfera y la luz. Finalmente, se agregó agua (8 %) para asegurar la disolución de la daptomicina mientras se agitaba (por lo
35 general aproximadamente 5 minutos) protegida de la atmósfera y la luz. Luego, la solución se transfirió a un matraz volumétrico y se agregó etanol absoluto para completar un volumen de 25 mL. La solución se mezcló para asegurar la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 μ m, se dividió en alícuotas (brevemente cubierta con nitrógeno para asegurar una atmósfera inerte) y se estabilizó a 2-8 °C, durante 7 días, protegida de la luz.

Tabla 1a - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 1a a una temperatura de condición de almacenamiento de 2-8 °C

Ca ²⁺	Proportión molar DAP : Ca ²⁺	Composición				Punto de tiempo	anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
		Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
NINGUNO	/	DMA 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,66 1,5	0,05 0,05	0,11 0,12	3,5 4,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
NINGUNO	/	DMA 30% (V/V)	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,62 1,1	0,05 0,05	0,10 0,13	3,5 4,2	Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
NINGUNO	/	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,65 1,1	0,06 0,06	0,12 0,11	3,6 4,0	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

5 Los resultados de los estudios de estabilidad realizados para las composiciones de daptomicina según el ejemplo 1a proporcionan evidencia de la estabilidad de la daptomicina después de 7 días en vista de menos del 2 % de formación de anhidrodaptomicina, no se detectó un aumento de la impureza del isómero beta (β -aspartil) (menos del 1 %), así como no se detectó un aumento significativo (menos del 1 %) en la impureza del producto de hidrólisis de lactona. Las impurezas totales máximas están por debajo del 10 %. De acuerdo con lo anterior, las composiciones del ejemplo 1a son estables a temperaturas de almacenamiento de 2-8 °C.

Ejemplo 1b. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 50 mg/mL en mezcla de solución de disolvente aprótico polar dimetilacetamida y disolventes próticos polares seleccionados entre etanol, PEG 400, PEG 300, y mezclas de los mismos con presencia de cloruro de calcio

10 Se disolvió hexahidrato de cloruro de calcio (5,477 g) en 25 mL de agua para proporcionar una solución acuosa 1 M de cloruro de calcio. Se pesó daptomicina (1,354 g, dado el ensayo en base anhidra de daptomicina del 95.3 % y contenido de agua del 3.1 %), protegida de la luz, en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL. Se agregó una cantidad requerida de un disolvente aprótico polar DMA (30 %), cuando correspondía, seguido de la cantidad requerida de disolventes próticos polares etanol, PEG300 o PEG400 (60 %), dependiendo de la formulación, mientras se agitaba
15 protegida de la atmósfera y la luz, usando un agitador magnético. Finalmente, se agregó una solución acuosa de cloruro de calcio para proporcionar una proporción molar 1:1 de Ca^{2+} a daptomicina (772 μL) y agua para completar hasta el 8 % de la fase acuosa total. La mezcla se agitó para asegurar la disolución de la daptomicina (por lo general aproximadamente 5 minutos), protegida de la atmósfera y la luz. Luego, la solución se transfirió a un matraz volumétrico y se agregó etanol absoluto para completar un volumen de 25 mL. La solución se mezcló para asegurar
20 la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 μm , se dividió en alícuotas (brevemente cubierta con nitrógeno para asegurar una atmósfera inerte) y se estabilizó a 2-8 °C, durante 7 días; 2 y/o 3 y/o 6 semanas; 1 y/o 2 meses, protegida de la luz y/o a 25 °C, durante 7 días; 2 y/o 3 semanas y/o 1 mes.

Tabla 1b - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 1b a una temperatura de condición de almacenamiento de 2-8 °C

Ca ²⁺	Composición				Punto de tiempo	anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP: Ca ²⁺	Disolvente 1	Contenido de agua (pV)	Disolvente 2						
CaCl ₂					INICIO	0,54	<RL	0,09	3,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					7 días	0,58	<RL	0,09	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
	1:1	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	3 semanas	0,66	<RL	0,11	3,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					6 semanas	0,91	0,06	0,11	4,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					2 meses	1,1	0,05	0,12	5,2	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂					INICIO	NA	NA	NA	NA	NA
					7 días	0,63	0,05	0,1	3,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
	1:1	DMA 30% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	14 días	0,67	0,05	0,11	3,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					1 mes	0,76	<RL	0,11	3,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					2 meses	1,1	0,05	0,13	4,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

ES 2 946 600 T3

5 Los resultados de los estudios de estabilidad realizados para las composiciones de daptomicina según el ejemplo 1b proporcionan evidencia de la estabilidad de la daptomicina después de 2 meses en vista de menos del 2 % de formación de anhidrodaptomicina, no se detectó un aumento de la impureza del isómero beta (β -aspartil) (menos del 1 %), así como no se detectó un aumento significativo (menos del 1 %) en la impureza del producto de hidrólisis de lactona. Las impurezas totales máximas están por debajo del 10 %.

De acuerdo con lo anterior, las composiciones del ejemplo 1b son estables a temperaturas de almacenamiento de 2-8 °C.

Tabla 1b-continuación

Ca ²⁺	Composición					Punto de tiempo	Anhídrido DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:1	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,56	<RL	0,09	3,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						1 mes	0,73	<RL	0,12	3,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						INICIO	NA	NA	NA	NA	NA
						7 días	0,6	0,05	0,1	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	14 días	0,59	0,05	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						1 mes	0,6	<RL	0,11	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						2 meses	0,81	0,05	0,12	3,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						INICIO	0,54	0,06	0,11	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						7 días	0,6	0,05	0,1	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						14 días	0,63	0,05	0,1	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 mes	0,68	<RL	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						2 meses	0,92	0,05	0,13	3,9	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

ES 2 946 600 T3

5 Los resultados de los estudios de estabilidad realizados para las composiciones de daptomicina según el ejemplo 1b, que se muestran en la tabla 1b-continuación, proporcionan evidencia adicional de la estabilidad de la daptomicina después de 2 meses en vista de menos del 1 % de formación de anhidrodaptomicina, sin aumento detectado del isómero beta (β -aspartil). (menos del 1 %), así como ningún aumento significativo detectado en la impureza del producto de hidrólisis de lactona. Las impurezas totales máximas están por debajo del 5 %.

De acuerdo con lo anterior, las composiciones del ejemplo 1b son estables a temperaturas de almacenamiento de 2-8 °C.

Tabla 1c - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 1b a una temperatura de almacenamiento de 25 °C/60 % de HR

Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Composición				Punto de tiempo	Anhídrido DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
		Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/v)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:1	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,54	<RL	0,09	3,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	7 DÍAS	1,1	0,06	0,11	4,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	3 S	2,2	0,09	0,15	7,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,56	<RL	0,09	3,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	7 DÍAS	1,2	0,06	0,13	4,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 M	2,8	<RL	0,17	7,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,65	<RL	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	7 DÍAS	0,98	0,05	0,12	4,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	14 DÍAS	1,4	0,07	0,14	4,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	NA	NA	NA	NA	NA
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 M	2,3	0,08	0,17	6,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,54	0,06	0,11	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	7 DÍAS	1,2	0,06	0,12	4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	14 DÍAS	1,7	0,06	0,13	4,9	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 M	2,9	0,10	0,18	6,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

ES 2 946 600 T3

Los resultados de los estudios de estabilidad realizados para las composiciones de daptomicina según el ejemplo 1c, proporcionan evidencia de la estabilidad de la daptomicina después de 3 semanas.

De acuerdo con lo anterior, las composiciones del ejemplo 1c son estables a temperaturas de almacenamiento de 25 °C/60 % de HR.

- 5 Ejemplo 2. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 50 mg/mL en mezcla de solución de Kolliphor EL y disolventes próticos polares seleccionados entre etanol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos con presencia de cloruro de calcio

10 Se disolvió cloruro cálcico hexahidratado (169 mg) en una masa requerida de etanol absoluto (5.925 g o 3.358 g, respectivamente) en un vaso de precipitados agitando, usando un agitador magnético, protegido de la atmósfera hasta la disolución del cloruro cálcico hexahidratado. Se pesó la cantidad requerida de daptomicina protegida de la luz y se
15 adicionó (1.354 g dado el ensayo en base anhidra de daptomicina del 95.3 % y contenido de agua del 3.1 %) a la solución de cloruro de calcio hexahidratado en etanol y se agitó el contenido del vaso de precipitados protegido de la luz y la atmósfera. Se agregó agua a la mezcla para asegurar la disolución de la daptomicina (1 g) y la mezcla se agitó protegida de la luz y la atmósfera. A continuación, se agregó a la solución de daptomicina la cantidad necesaria de ya sea Kolliphor EL (16.25 mL) o solución de Kolliphor EL (16.25 mL) con alcohol bencílico (4.5 mL). La solución se agitó,
20 protegida del medio ambiente (luz y atmósfera) y luego se transfirió a un matraz volumétrico y se agregó agua hasta completar un volumen de 25 mL. La solución se mezcló para garantizar la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 µm, se dividió en alícuotas (se cubrió brevemente con nitrógeno para garantizar una atmósfera inerte) y se puso a 2-8 °C, durante 7 días y 5 meses y a 25 °C, durante 7 días, protegido de la luz.

- 20 Como es visible a partir de los resultados de los estudios de estabilidad realizados para las composiciones de daptomicina según el ejemplo 2 que se presenta a continuación, las composiciones del ejemplo 2 son estables a temperaturas de almacenamiento de 2-8 °C y de 25 °C/60 % de HR.

Tabla 2a - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 2 a una temperatura de condición de almacenamiento de 2-8 °C

		Composition					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Appearance
Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Solubilizante	Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)							
CaCl ₂	1:1	KolliphorEL 65% (V/V)	etanol absoluto 30 % (p/V)	/	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 5 % p/V)	INICIO 14 días 5 meses	0,59 0,75 2,4	<RL <RL 0,05	0,1 0,11 0,18	3,4 3,7 6,0	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	KolliphorEL 65% (V/V)	etanol absoluto 17 % (p/V)	alcohol bencílico 18 % (V/V)	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 5 % p/V)	INICIO 14 días 5 meses	0,59 0,64 1,2	<RL 0,05 <RL	0,11 0,09 0,13	3,5 3,5 4,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

Tabla 2b - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 2 a una temperatura de almacenamiento de 25 °C/60 % de HR

Ca ²⁺	Composición						Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Solubilizante	Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)							
CaCl ₂	1:1	Kolliphor EL 65% (V/V)	etanol absoluto 30% (p/V)	/	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 5% p/V)		0,59	<RL	0,10	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	Kolliphor EL 65% (V/V)	etanol absoluto 17% (p/V)	alcohol bencílico 18% (V/V)	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 5% p/V)		1,8	0,07	0,16	5,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	Kolliphor EL 65% (V/V)	etanol absoluto 17% (p/V)	alcohol bencílico 18% (V/V)	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 5% p/V)		0,59	<RL	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	Kolliphor EL 65% (V/V)	etanol absoluto 17% (p/V)	alcohol bencílico 18% (V/V)	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 5% p/V)		1,2	0,06	0,13	4,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

Ejemplo 3. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 50 mg/mL en mezcla de solución de disolventes apróticos polares seleccionados entre N,N-dietilacetamida (DEA), N-etilacetamida y N,N-dimetilpropionamida y disolvente prótico polar etanol con presencia de cloruro de calcio

5 Se pesó daptomicina (1.354 g, dado el ensayo en base anhidra de daptomicina del 95.3 % y contenido de agua del 3.1 %), protegida de la luz, en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL. Se agregó al vaso de precipitados la cantidad necesaria de disolvente aprótico polar DEA, N-etilacetamida o N,N-dimetilpropionamida (30 %), seguido de etanol absoluto, solución acuosa 1 M de cloruro de calcio (772 µL) y agua (228 µL) y los contenidos luego se agitaron protegidos de la atmósfera y la luz usando un agitador magnético hasta que se disolvió la daptomicina (por lo general
10 alrededor de 5 minutos). Luego, la solución se transfirió a un matraz volumétrico y se agregó etanol absoluto hasta completar un volumen de 25 mL. La solución se mezcló para garantizar la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 µm, se dividió en alícuotas (se cubrió brevemente con nitrógeno para garantizar una atmósfera inerte) y se puso a 2-8 °C, durante 7 días, 2, 3, 4 y/o 6 semanas, protegida de la luz o a 25 °C, durante 7 días, 3 y/o 6 semanas protegida de la luz.

15 Como es visible a partir de los resultados que se presentan a continuación, las composiciones del ejemplo 3 son estables a una temperatura de condición de almacenamiento de 2 a 8 °C, así como a 25 °C/60 % de HR, durante más de 7 días.

Tabla 3a - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 3 a una temperatura de condición de almacenamiento de 2-8 °C

Ca ²⁺	Composición			Punto de tiempo	Anhídrido DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP: Ca ²⁺	Disolvente 1	Contenido de agua (p/v)						
CaCl ₂	1:1	DEA 30% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	0,55	<RL	0,10	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					0,58	<RL	0,1	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					0,64	<RL	0,11	3,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					0,78	<RL	0,11	4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	N-etilacetamida 30 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1,1	<RL	0,11	4,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					0,57	<RL	0,11	3,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	N,N-dimetilpropion amida 30 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	0,67	<RL	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					0,73	<RL	0,09	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					NA	NA	NA	NA	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	N,N-dimetilpropion amida 30 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	NA	NA	NA	NA	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					NA	NA	NA	NA	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	N,N-dimetilpropion amida 30 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	0,71	<RL	0,11	3,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
					NA	NA	NA	NA	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

Tabla 3b - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 3 a una temperatura de almacenamiento de 25 °C/60 % de HR

Ca ²⁺	Composición				Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 2						
CaCl ₂	1:1	DEA 30% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días 3 semanas 6 semanas	0,55 0,89 1,5 2,4	<RL <RL <RL 0,1	0,1 0,12 0,13 0,14	3,4 4,3 6 3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	N-etilacetamida 30 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,57 1,5	<RL 0,06	0,11 0,12	3,3 5,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:1	N,N-dimetilpropion amida 30 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días 1M	0,73 1,3 2,8	<RL 0,07 0,09	0,09 0,13 0,17	3,5 4,8 7,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

Ejemplo 4. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 50 mg/mL en diversas mezclas de solución de disolventes apróticos polares y/o disolventes próticos polares con presencia de cloruro de calcio en diferentes proporciones molares a daptomicina y adicionalmente cuando el solubilizante está presente

5 Se disolvió hexahidrato de cloruro de calcio (5,477 g) en 25 mL de agua para proporcionar una solución acuosa 1 M de cloruro de calcio. Se pesó daptomicina (1.354 g, dado el ensayo en base anhidra de daptomicina del 95.3 % y contenido de agua del 3.1 %), protegida de la luz, en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL. Se agregó la cantidad necesaria de un disolvente aprótico polar DMA (7.5 mL o 1.5 mL) al vaso de precipitados, cuando fue necesario, y el contenido del vaso de precipitados se agitó usando un agitador magnético protegida de la luz y la atmósfera. Cuando fue necesario, se agregó PEG400 (20.0 mL) a la solución, seguido de la adición de una solución acuosa de cloruro de calcio 1 M (772 o 1544 μ L) y agua (1228 o 456 μ L) y el contenido se agitó protegido de la atmósfera y la luz usando un agitador magnético hasta que se disolvió la daptomicina (por lo general alrededor de 5 minutos). Luego, la solución se transfirió a un matraz volumétrico y se agregó etanol absoluto hasta completar un volumen de 25 mL. La solución se mezcló para asegurar la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 μ m, se dividió en alícuotas (brevemente cubierta con nitrógeno para asegurar una atmósfera inerte) y se puso a 25 °C, durante 7 días y 14 días, cuando correspondía, protegida de la luz.

10 Alternativamente, las soluciones con Kolliphor HS 15 se prepararon de la siguiente manera: Se pesó una masa requerida de Kolliphor HS 15 (12.5 g) en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL y se disolvió en etanol absoluto (11.628 g) mediante agitación, usando un agitador magnético, protegida de la atmósfera y la luz. A continuación, se agregó la solución de Kolliphor HS 15 en etanol a la cantidad pesada de daptomicina (1.354 g, dado el ensayo en base anhidra de daptomicina del 95.3 % y contenido de agua del 3.1 %). A continuación, se agregó cloruro de calcio hexahidratado (169 mg) y agua (1 mL) y los contenidos se agitaron protegidos de la atmósfera y la luz, usando un agitador magnético, hasta la disolución de todas las sustancias sólidas. A continuación, la solución se transfirió a un matraz aforado y, cuando correspondía, se agregó aceite de soja (0.1 mL) y se completó el volumen a 25 mL usando ya sea agua o etanol absoluto. La solución se mezcló para asegurar la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 μ m, se dividió en alícuotas (brevemente cubierta con nitrógeno para asegurar una atmósfera inerte) y se puso a 25 °C, durante 7 días y 14 días, cuando correspondía, protegida de la luz.

15 Finalmente, se prepararon soluciones de daptomicina en etanol de la siguiente manera: El etanol absoluto se pesó en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL (alrededor de 10 g) y se le agregó cloruro de calcio hexahidratado (169 mg) y se disolvió mediante agitación, usando un agitador magnético, protegidas de la atmósfera (por lo general alrededor de 5 minutos). Se agregó daptomicina (1.354 g), seguido de la adición de agua (1 o 2 mL), mientras se agitaba protegido de la luz y la atmósfera. Luego se transfirió la solución a un matraz aforado y se llevó a volumen hasta 25 mL usando etanol absoluto. La solución se mezcló para asegurar la homogeneidad, se filtró a través de un filtro de 0.2 μ m, se dividió en alícuotas (brevemente cubierta con nitrógeno para asegurar una atmósfera inerte) y se puso a 25 °C, durante 7 días, protegida de la luz.

Tabla 4 - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 4 a una temperatura de almacenamiento de 25 °C/60 % de HR

		Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2 o Solubilizante 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3							
/	/	/	/	10,8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,98 10,7	0,05 0,28	0,10 0,24	3,9 17,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	/	/	4%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,58 0,73	<RL 0,05	0,09 0,10	3,3 4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,55 1,2	<RL 0,08	0,09 0,12	3,3 5,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días 14 DAYS	0,67 1,1 1,7	0,05 0,06 0,08	0,1 0,12 0,14	3,5 4,5 5,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

(Continuación)

Ca ²⁺	Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2 o Solubilizante 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:2	Acetato de etilo 15% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,59 0,64	0,05 0,06	0,10 0,09	3,8 4,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	DMSO 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,61 0,85	0,05 0,07	0,09 0,10	3,8 4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	DMA 6% (V/V)	PEG400 80% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,61 0,79	0,06 0,08	0,11 0,13	3,7 4,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
						1M	1,2	0,06	0,25	9,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

(Continuación)

		Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2 o Solubilizante 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3							
CaCl ₂	1:1	DMA 6% (V/V)	PEG400 80% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,65	0,07	0,12	3,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1		PEG400 80% (V/V)			7 días	1,1	0,08	0,13	4,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1		PEG400 80% (V/V)			1M	2,7	0,08	0,19	8,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG400 80% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,64	0,05	0,11	3,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2		PEG400 80% (V/V)			7 días	0,8	0,05	0,14	4,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	Kolliphor HS 15 50% (w/V)	Etanol 46.5% (p/V)	agua ultrapura ad 25 mL (aprox. 12% p/V)	/	1M	1,1	0,07	0,20	7,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1		Etanol 46.5% (p/V)			INICIO	0,56	<RL	0,08	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1		Etanol 46.5% (p/V)			7 días	1,5	0,07	0,12	5,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

(Continuación)

		Composition					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2 o Solubilizante 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3							
CaCl ₂	1:1	Kolliphor HS 15 50% (p/V)	aceite de soja 0.4% (V/V)	4%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,54 1,4	0,05 0,05	0,09 0,12	3,4 5,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	glicerol 15% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,6 2,3	0,06 0,07	0,10 0,14	3,6 6,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	glicerol 15% (V/V)	PEG400 60% (V/V)	14%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,62 2,7	0,05 0,08	0,11 0,17	3,5 6,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	N-etilformamida 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 7 días	0,63 2,7	0,05 0,08	0,12 0,15	3,7 7,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

5 Ejemplo 5. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 50 mg/mL en diversas mezclas de solución de disolventes apróticos polares y/o disolventes próticos polares con presencia de cloruro de calcio en diferentes proporciones molares a daptomicina y adicionalmente cuando el solubilizante está presente en condiciones de almacenamiento temperaturas de 40 °C/75 % de HR

Además, la estabilidad de la daptomicina en composiciones líquidas según esta invención se evaluó cuando se expuso a temperaturas elevadas de 40°C/75 % de HR, y tales formulaciones exhiben ser tanto química como físicamente estables.

Tabla 5 - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 5 a una temperatura de almacenamiento de 40 °C/75 % de HR

Ca ²⁺	Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:2	DMA 6% (V/V)	PEG400 80% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,56 0,67	<RL <RL	0,10 0,12	3,4 4,2	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	/	PEG400 80% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,55 0,69	<RL <RL	0,11 0,12	3,4 4,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	polisorbato 80 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,56 0,65	0,06 0,07	0,1 0,11	3,5 4,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	polisorbato 20 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,55 0,66	0,05 0,05	0,11 0,12	3,5 4,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

(Continuación)

Ca ²⁺	Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:2	/	PEG600 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,54 0,61	<RL 0,05	0,10 0,11	3,3 4,2	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	/	propilenglicol 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,58 1,6	0,05 0,06	0,11 0,11	3,4 4,9	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	/	2-metil-1-propanol (isobutanol) 15% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,58 0,62	0,06 0,06	0,10 0,11	3,4 4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	1:2	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,64 0,78	0,06 0,07	0,10 0,11	3,6 4,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

(Continuación)

		Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3							
CaCl ₂	1:2	/	PEG200 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,58	0,05	0,09	3,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	etilenglicol 60 % (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 DÍA	1,4	0,08	0,11	5,0	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,65	<RL	0,11	3,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 DÍA	2,3	0,06	0,13	6,0	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,64	<RL	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 DÍA	0,82	<RL	0,12	4,0	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG300 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO	0,61	<RL	0,11	3,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	1 DÍA	0,68	<RL	0,10	3,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

(Continuación)

Ca ²⁺		Composición					Punto de tiempo	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
		Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1 o Solubilizante 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	CaCl ₂	1:2	Kolliphor HS15 60% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,64 0,80	<RL 0,05	0,10 0,11	3,4 4,0	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	CaCl ₂	1:2		/	8%		INICIO	0,63	<RL	0,11	3,5	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
			Kolliphor EL 60% (V/V)			etanol absoluto ad 25 mL	1 DÍA	0,89	0,05	0,12	4,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles
CaCl ₂	CaCl ₂	1:2	/	alcohol terbutílico 15% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA	0,63 0,70	0,05 0,07	0,12 0,11	3,7 4,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles

Ejemplo 6. Estudios de estabilidad de daptomicina cuando se formula en una concentración de 120 mg/mL en diversas mezclas de solución de disolventes apróticos polares y/o disolventes próticos polares con presencia de cloruro de calcio en diferentes proporciones molares a daptomicina y adicionalmente en presencia de solubilizante

- 5 Adicionalmente, la estabilidad de la daptomicina en composiciones líquidas según esta invención se evaluó a concentraciones más altas de daptomicina y en vista de la evaluación y comparación de la estabilidad en diferentes condiciones de almacenamiento.

10 A partir de los resultados presentados a continuación, es evidente que la tasa de formación de impurezas, cuando las formulaciones de la presente invención se exponen a temperaturas elevadas de 40 °C/75 % de HR, condiciones de refrigeración de 2-8 °C y condiciones de temperatura ambiente de 25 °C/60 % de HR son comparables y tales formulaciones exhiben ser tanto química como físicamente estables.

Tabla 6 - Perfiles de impurezas de composiciones líquidas según el ejemplo 6 en condiciones de almacenamiento temperaturas diferentes

Ca ²⁺	Composición					Punto de tiempo/ Temperatura	Anhídrido DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:1	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA / 40 °C 7 DÍAS / 2-8 °C 7 DÍAS / 25 °C	0,58 1,2 0,63 1,1	0,05 0,09 0,05 0,06	0,09 0,11 0,10 0,10	3,8 5,2 3,8 5,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas
CaCl ₂	1:2	/	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA / 40 °C 7 DÍAS / 2-8 °C 7 DÍAS / 25 °C	0,60 0,70 0,61 0,65	0,06 0,07 0,06 0,06	0,09 0,09 0,09 0,09	3,8 5,0 4,0 5,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA / 40 °C 7 DÍAS / 2-8 °C 7 DÍAS / 25 °C	0,62 1,3 0,66 1,3	0,06 0,08 0,05 0,06	0,09 0,11 0,10 0,11	3,8 4,8 3,7 4,8	Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas Solución transparente de color amarillo libre de partículas

(Continuación)

		Composición					Punto de tiempo/ Temperatura	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
Ca ²⁺	Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3							
CaCl ₂	1:2	DMA 30% (V/V)	/	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA / 40 °C 7 DÍAS / 2-8 °C 7 DÍAS / 25 °C	0,61 0,83 0,63 0,83	0,05 0,07 0,05 0,06	0,09 0,11 0,09 0,10	3,8 4,3 3,7 4,3	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:1	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA / 40 °C 7 DÍAS / 2-8 °C 7 DÍAS / 25 °C	0,63 1,1 0,66 1,1	0,06 0,07 0,05 0,06	0,10 0,11 0,10 0,11	3,9 4,7 3,7 4,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	/	PEG400 60% (V/V)	8%	etanol absoluto ad 25 mL	INICIO 1 DÍA / 40 °C 7 DÍAS / 2-8 °C 7 DÍAS / 25 °C	0,62 0,71 0,63 0,69	0,06 0,06 0,05 0,06	0,09 0,10 0,10 0,11	3,9 4,3 3,7 4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

(Continuación)

Ca ²⁺		Composición					Punto de tiempo/ Temperatura	Anhidro DAP	Beta	Producto de hidrólisis de lactona	Impurezas totales	Apariencia
		Proporción molar DAP : Ca ²⁺	Disolvente 1	Disolvente 2	Contenido de agua (p/V)	Disolvente 3						
CaCl ₂	1:1	DMA 30% (V/V)	/	8%	PEG400 ad 25 mL (aprox. 56 % V/V)	INICIO	0,63	0,07	0,10	3,9	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
						1 DÍA / 40 °C	1,1	0,06	0,12	4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
						7 DÍAS / 2-8 °C	0,64	0,05	0,10	3,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
						7 DÍAS / 25 °C	1,1	0,06	0,12	4,4	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
CaCl ₂	1:2	DMA 30% (V/V)	/	8%	PEG400 ad 25 mL (aprox. 56 % V/V)	INICIO	0,58	0,05	0,09	3,7	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
						1 DÍA / 40 °C	0,76	0,06	0,11	4,1	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
						7 DÍAS / 2-8 °C	0,63	0,05	0,10	3,6	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	
						7 DÍAS / 25 °C	0,73	0,06	0,11	3,9	Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles	

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende
 - daptomicina,
 - uno o más disolventes próticos polares, y
- 5 - uno o más disolventes apróticos polares.
2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que uno o más disolventes próticos polares se seleccionan entre etanol, alcohol bencílico, 2-metil-1-propanol, alcohol ter-butílico, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, polisorbatos, tales como el polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, polietilenglicol (PEG), polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400) y polietilenglicol 600 (PEG 600).
- 10 3. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el disolvente aprótico polar se selecciona entre acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), amidas secundarias y terciarias, en la que las amidas secundarias se seleccionan entre N-etilacetamida, N-etilformamida y las amidas terciarias se seleccionan entre dimetilacetamida (DMA), N-metil-N-vinilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N,N-dietilacetamida (DEA), N,N-diisopropilformamida y N,N-dimetilformamida.
- 15 4. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un solubilizante seleccionado de aceite de ricino polioxilado (Kolliphor® EL), hidroxistearato de polioxilo 15 (Kolliphor® HS 15) y aceite de soja.
5. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una fuente de calcio.
- 20 6. La formulación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la fuente de calcio es el cloruro de calcio (CaCl₂), Ca-o-D-heptagluconato, lactato de calcio o acetato de calcio.
7. La formulación farmacéutica según la reivindicación 5 o 6, en la que la proporción molar de daptomicina:calcio es desde 1:1 a 1:5.
8. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además agua.
- 25 9. La formulación farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el agua está presente en una cantidad del 15 % (p/v) o menos, como 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % y 0,5 % p/V.
10. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de daptomicina es desde 10 mg/mL a 120 mg/mL, tal como una concentración de 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL y 120 mg/mL.
- 30 11. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de uno o más disolventes próticos polares es desde 30 % a 80 % (V/V).
12. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de uno o más disolventes apróticos polares es menos de 60 % (V/V).
- 35 13. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de uno o más disolventes apróticos polares es desde 5 % a 50 %.
14. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica de daptomicina que comprende las etapas de mezclar una daptomicina, uno o más disolventes próticos polares y uno o más disolventes apróticos polares.
15. La formulación farmacéutica de daptomicina según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram-positivos.