

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 331**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

C07K 11/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2010 PCT/US2010/057910**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11063419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2010 E 10832379 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **13.09.2023 EP 2504353**

54 Título: **Composiciones de lipopéptidos y métodos relacionados**

30 Prioridad:

23.11.2009 US 263784 P

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

27.03.2024

73 Titular/es:

**CUBIST PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
Weystrasse 20
6000 Lucerne 6, CH**

72 Inventor/es:

**SUN, SOPHIE;
NAIK, GAAURI y
O'CONNOR, SANDRA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 686 331 T5

DESCRIPCIÓN

Composiciones de lipopéptidos y métodos relacionados

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones de lipopéptidos mejoradas para la reconstitución en un diluyente líquido para formar una composición farmacéutica para administración vía parenteral, así como también a métodos de fabricación de las composiciones de lipopéptidos sólidas. Composiciones de lipopéptidos mejoradas preferentes incluyen preparaciones de daptomicina sólidas con tasas aumentadas de reconstitución en líquidos acuosos y/o estabilidad química de daptomicina aumentada.

Antecedentes

15 La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico cíclico indicado para el tratamiento de infecciones cutáneas y de estructura de la piel y bacteriemia, que incluye bacteriemia con endocarditis infecciosa supuesta o demostrada. La daptomicina para inyección puede administrarse por vía intravenosa para tratar infecciones indicadas causadas por cepas susceptibles de múltiples microorganismos Gram positivos que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA). La daptomicina para inyección (CUBICIN®, Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA) se suministra como un polvo liofilizado que se reconstituye y está compuesto como una composición farmacéutica para la administración vía parenteral. La composición de daptomicina reconstituía puede componerse como una composición farmacéutica para la administración vía parenteral, por ejemplo, mediante combinación con una cantidad médicamente adecuada de diluyente farmacéutico (por ejemplo, 0,9 % de cloruro sódico acuoso). El diluyente puede ser igual o diferente. La composición farmacéutica parenteral que incluye daptomicina puede administrarse por infusión intravenosa. El polvo liofilizado que contiene daptomicina puede llevarse 15-45 minutos en reconstituirse en un diluyente farmacéutico, dependiendo del procedimiento de reconstitución.

La daptomicina (Figura 1) puede derivarse del producto de fermentación del microorganismo *Streptomyces roseosporus* con un suministro de ácido n-decanoico. Baltz en *Biotechnology of Antibiotics*, 2ª Ed., ed. W. R. Strohl (Nueva York: Marcel Dekker, Inc.), 1997, págs. 415-435. Los intentos iniciales en separar daptomicina de compuestos estructuralmente similares en el producto de fermentación llevan a la identificación de otros compuestos estructuralmente similares que incluyen anhidro-daptomicina (Figura 2), isómero beta de daptomicina (Figura 3) y un producto de hidrólisis de lactona de daptomicina (Figura 4). La anhidro-daptomicina (Figura 2) puede formarse mientras que se realizan técnicas para separar daptomicina de compuestos estructuralmente similares en el producto de fermentación. La rehidratación de la forma de anhidro-succinimida produce un segundo producto de degradación que contiene un grupo β -aspartilo u se designa la forma de isómero β de daptomicina (Figura 3). Kirsch y col. (Pharmaceutical Research, 6:387-393, 1989, "Kirsch") desvela anhidro-daptomicina y el isómero beta de daptomicina producido en la purificación de daptomicina. Kirsch describía métodos para minimizar los niveles de anhidro-daptomicina y el isómero β a través de la manipulación de las condiciones de pH y condiciones de temperatura. Sin embargo, Kirsch fue incapaz de estabilizar la daptomicina y evitar la conversión de daptomicina en anhidro-daptomicina y su posterior isomerización en isómero β . Kirsch tampoco fue capaz de evitar la degradación de la daptomicina en otros productos de degradación no relacionados con anhidro-daptomicina e isómero β .

La patente de los EE.UU. n.º 6.696.412 desvela varios compuestos adicionales presentes en el producto de fermentación del cual se deriva la daptomicina y proporciona métodos para la purificación de daptomicina con pureza aumentada. Los compuestos adicionales incluyen el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina, que tiene la estructura química de la Figura 4. Los métodos de purificación de daptomicina pueden incluir la formación de micelas de daptomicina, la retirada de contaminantes de bajo peso molecular mediante filtración y, a continuación, la conversión del filtrado de micela que contiene daptomicina en un estado no micelar seguir por intercambio aniónico y diafiltración de ósmosis inversa para obtener la daptomicina de alta pureza que puede, a continuación, liofilizarse.

Los documentos US 2009/197799 y US 2002/111311 se refieren a formar cristalinas de lipopéptidos que incluyen daptomicina.

55 El documento US 2007/116729 se refiere a métodos de preparación de liofilizados.

El documento WO 01/53330 se refiere a daptomicina purificada y a composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto.

60 El documento WO 2009/144739 se refiere a la purificación de daptomicina.

Debono y col., *The Journal of Antibiotics*, 1988, 41(8), 1093 se refiere a la liofilización de daptomicina.

Miao, *Microbiology*, 2005, 151(5), 1507 se refiere al aislamiento de daptomicina a partir de un caldo de fermentación.

65 El documento US 4.874.843 se refiere a procesos cromatográficos para purificar productos de fermentación.

Una medida de la estabilidad química de daptomicina en el polvo de daptomicina liofilizado es la cantidad de daptomicina (Figura 1) presente en la composición de daptomicina reconstituida en relación con la cantidad de compuestos estructuralmente similares que incluye anhidro-daptomicina (Figura 2), isómero beta de daptomicina (Figura 3) y un producto de hidrólisis de lactona de daptomicina (Figura 4). La cantidad de daptomicina en relación con la cantidad de estos compuestos estructuralmente similares puede medirse mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) tras su reconstitución en un diluyente acuoso. La pureza de daptomicina y cantidades de compuestos estructuralmente similares (por ejemplo, Figuras 2-4) puede determinarse a partir de áreas de pico obtenidas a partir de HPL (por ejemplo, según el Ejemplo 4 del presente documento) para proporcionar una medición de la estabilidad química de la daptomicina en una forma sólida. La pureza de la daptomicina y estabilidad química también puede medirse dentro de la composición de daptomicina reconstituida líquida durante el tiempo como una medición de la estabilidad química de la daptomicina reconstituida en una forma líquida.

Existe la necesidad de composiciones de lipopéptidos sólidas que se reconstituyan rápidamente (por ejemplo, en menos de aproximadamente 5 minutos) en un diluyente farmacéutico para formar composiciones de lipopéptidos reconstituidas que pueden componerse como composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, para reconstituir un vial de 500 mg de daptomicina liofilizada para su inyección (CUBICIN®), el polvo liofilizado se combina con 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 %, se dejó reposar durante 10 minutos (o más) y, a continuación, se giró o se giró en espiral "unos pocos minutos" para formar la composición de daptomicina reconstituida antes de la formación para preparar una composición farmacéutica de daptomicina parenteral.

Existe la necesidad también de composiciones de daptomicina sólidas con estabilidad química mejorada en la forma sólida y/o reconstituida (es decir, porcentaje total superior de pureza de daptomicina en el tiempo), proporcionando ventajas de mayor vida útil, tolerancia aumentada para condiciones de almacenaje más variadas (por ejemplo, mayor temperatura o humedad) y estabilidad química aumentada después de su reconstitución como formulación líquida para administración parenteral.

Sumario

La presente invención se refiere composiciones de lipopéptidos sólidas para la reconstitución en un diluyente acuoso para formar composiciones farmacéuticas. Las composiciones de lipopéptidos se preparan convirtiendo una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que incluye el lipopéptido en la composición de lipopéptidos sólida (por ejemplo, mediante liofilización, secado por pulverización o similar).

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición de daptomicina sólida, en donde dicha composición se prepara liofilizando una solución de daptomicina líquida acuosa que comprende al menos un excipiente que es un azúcar no reductor, en donde dicha solución de daptomicina líquida acuosa tiene un pH de 6,5 a 7,5.

La composición de lipopéptidos sólidos puede reconstituirse posteriormente en un diluyente farmacéuticamente aceptable acuoso para formar un producto farmacéutico para su administración vía parenteral.

El tiempo de reconstitución de las composiciones de lipopéptidos sólidas en el diluyente acuoso puede reducirse de forma inesperada aumentando el pH de la solución de lipopéptidos acuosa (preferentemente a un pH de aproximadamente 6,5-7,5, lo más preferentemente aproximadamente 7,0) antes de liofilizar la solución para formar la composición de lipopéptidos. Por ejemplo, las composiciones de daptomicina sólidas preparadas liofilizando soluciones de daptomicina líquidas (sin un azúcar o glicina) a un pH de aproximadamente 7,0 se reconstituyeron más rápidamente en cloruro sódico acuoso al 0,9 % que, de otro modo, formulaciones de daptomicina comparables liofilizadas a un pH de aproximadamente 4,7.

La tasa de reconstitución de determinadas composiciones de lipopéptidos sólidas en diluyente acuoso también se aceleró combinando el lipopéptido con glicina o un azúcar (preferentemente, un azúcar no reductor) antes de convertir la solución en el lipopéptido sólido. Por ejemplo, 500 mg de las composiciones de daptomicina farmacéuticas liofilizadas en la Tabla 6 formadas a partir de soluciones que incluían daptomicina y un azúcar no reductor o glicina a un pH de aproximadamente 7,0 se reconstituyeron en cloruro sódico acuoso al 0,9 % en menos de 2 minutos, con la mayoría de composiciones reconstituyéndose en menos de 1 minuto.

Las preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas pueden ser un producto obtenido por el siguiente proceso: (a) formar una solución acuosa del lipopéptido a un pH por encima del punto isoeléctrico del lipopéptido (por ejemplo, por encima de aproximadamente 3,8 para daptomicina); (b) disolver un azúcar no reductor en la solución acuosa con el lipopéptido para formar una formulación de lipopéptidos líquida; (c) ajustar el pH de la formulación de lipopéptidos líquida a aproximadamente 6,5 a 7,5; y (d) convertir la formulación de lipopéptidos líquida en la composición de lipopéptidos farmacéutica sólida (por ejemplo, liofilización). Por ejemplo, puede prepararse una preparación de medicamento de daptomicina liofilizada que se reconstituye en menos de aproximadamente 2 minutos en un cloruro sódico acuoso al 0,9 % acuoso mediante: (a) la formación de una solución acuosa de daptomicina a un pH de aproximadamente 4,5 - 5,0 (por ejemplo, un pH de aproximadamente 4,7); (b) la adición de un agente tamponador que incluye fosfato, citrato, maleato o una combinación de los mismos a la solución acuosa de daptomicina para formar una formulación de daptomicina tamponada; (c) la disolución de uno o más azúcares en

la formulación de daptomicina tamponada para formar una formulación de azúcar de daptomicina tamponada que contiene aproximadamente el 2,5 % p/v a aproximadamente el 25 % p/v del/de los azúcar(es) (por ejemplo, aproximadamente el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 %, el 15 %, el 16 %, el 17 %, el 18 %, el 19 %, el 20 %, el 21 %, el 22 %, el 23 % o el 24 %), seleccionándose el/los

5

10

La presente invención también proporciona composiciones de daptomicina con estabilidad química de daptomicina mejorada, medido como el porcentaje total superior de pureza de daptomicina en el tiempo (como se determinó mediante HPLC según el método del Ejemplo 4). Sorprendentemente, la daptomicina contenida en preparaciones sólidas con determinadas composiciones preferentes (por ejemplo, daptomicina combinada con sacarosa o trehalosa) fue químicamente más estable que la daptomicina en preparaciones sólidas de daptomicina sin azúcar o glicina. La estabilidad química de daptomicina en forma sólida se midió comparando las mediciones de pureza de daptomicina total a partir de múltiples preparaciones de daptomicina sólidas cada una obtenida según el Ejemplo 4. Se midió la estabilidad química superior como mediciones de pureza total de daptomicina comparativas superiores entre dos muestras según el Ejemplo 4. Por ejemplo, la estabilidad química de daptomicina medida a partir de composiciones de daptomicina sólidas que contenían uno o más azúcares reductores tales como sacarosa aumentaron de forma inesperada por entre el 10 % y superior al 90 % durante un período de almacenamiento de 6 meses antes de la reconstitución en cloruro sódico acuoso al 0,9 % (en comparación con la estabilidad química de daptomicina medida a partir de composiciones de daptomicina sin ningún azúcar).

15

20

25

30

También, sorprendentemente, se observó la estabilidad química de daptomicina superior durante hasta 14 días en soluciones de daptomicina líquida reconstituida en diversas temperaturas en preparaciones de daptomicina que contenían uno o más azúcares no reductores (por ejemplo, sacarosa) que para formulaciones de daptomicina comparables sin azúcar o glicina. Por ejemplo, la estabilidad química de la daptomicina en la solución reconstituida durante 14 días también aumentó de forma inesperada para composiciones que contenían daptomicina con determinados azúcares no reductores (por ejemplo, sacarosa).

Ejemplos preferentes de preparaciones de daptomicina incluyen aproximadamente del 2,5 % al 25,0 % de uno o más azúcares no reductores. Otros ejemplos preferentes de preparaciones de daptomicina farmacéuticas que incluyen aproximadamente del 2,5 % al 25,0 % de un azúcar seleccionado entre el grupo que consiste en sacarosa, manitol y trehalosa. Preparaciones de daptomicina farmacéutica sólidas particularmente preferentes consisten esencialmente en daptomicina, sacarosa, un agente tamponador de fosfato de sodio (por ejemplo, fosfato sódico dibásico, Na_2HPO_4) y hasta aproximadamente un 8 % de otros materiales (por ejemplo, como se ha medido por HPLC área de pico a 214 nm según el Ejemplo 4).

35

40

45

50

55

Pueden obtenerse preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas convirtiendo una solución acuosa que incluye daptomicina y un azúcar no reductor (por ejemplo 15-20 % de sacarosa p/v en la solución) a un pH por encima del punto isoeléctrico de daptomicina (por ejemplo, a un pH de aproximadamente 3,7 o superior). Preferentemente, el pH de la solución acuosa que contiene daptomicina y el azúcar no reductor (por ejemplo, sacarosa) es de aproximadamente 4,5 - 8,0 (que incluye, por ejemplo, valores pH de 4,5-7,5, 4,7-7,5, 5,0-7,5, 5,5-7,5, 4,7-7,0, 5,0-7,0, 5,5-7,0, 6,0-7,0 y 6,5-7,0 y valores entre los mismos) cuando se convierte en la preparación de daptomicina farmacéutica sólida (por ejemplo, un polvo). Preferentemente, una preparación de medicamento de daptomicina liofilizada que tiene un tiempo de reconstitución de aproximadamente 2 minutos o inferior en una diluyente acuoso se prepara mediante: (a) la formación de una solución acuosa de daptomicina a un pH de aproximadamente 4,7 - 5,0; (b) la adición de un agente tamponador que incluye fosfato, citrato, TRIS, maleato o una combinación de los mismos a la solución acuosa de daptomicina; (c) la disolución de un azúcar no reductor, tal como sacarosa, en la solución acuosa con daptomicina para formar una formulación de azúcar de daptomicina tamponada; (d) el ajuste del pH de la formulación de azúcar de daptomicina tamponada a aproximadamente de 6,5 a 8,0 (que incluye, por ejemplo, valores de pH de 6,5-7,5, 6,5-7,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 7,0-8,0, 7,0-7,5 y valores entre los mismos); y (e) la liofilización de la formulación de azúcar de daptomicina tamponada para formar la preparación de daptomicina farmacéutica sólida.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención.

60

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es la estructura química de daptomicina.

La Figura 2 es la estructura química de anhidro-daptomicina.

La Figura 3 es la estructura química del isómero beta de daptomicina.

La Figura 4 es la estructura química del producto de hidrólisis de lactona de daptomicina.

65

La Figura 5 son los ejemplos enumerados de la Tabla 6 de composiciones de daptomicina preferentes. Estas composiciones se prepararon como soluciones líquidas, a continuación se liofilizaron para proporcionar preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas que se reconstituyen en un diluyente farmacéutico acuoso en menos de 2 minutos (que incluye composiciones que se reconstituyen en menos de 1 minuto). En la tabla 6, "Tiempo de recon" se refiere al tiempo requerido para aproximadamente 500 mg de la composición de daptomicina liofilizada descrita en la columna de "Formulación (estado sólido)" en disolverse en 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 % a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grado C).

La Figura 6 son los ejemplos enumerados de la Tabla 7 de otras composiciones de daptomicina. Estas composiciones se prepararon como soluciones líquidas, a continuación, se liofilizaron para proporcionar preparaciones de lipopéptidos farmacéuticos sólidos que se reconstituyen en un diluyente farmacéutico acuoso en 2 minutos o más. En la tabla 7, "Tiempo de recon" se refiere al tiempo requerido para aproximadamente 500 mg de la solución de daptomicina liofilizada en disolverse en 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 % a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grado C).

La Figura 7 son los ejemplos enumerados de la Tabla 8 de composiciones de daptomicina que contienen azúcar. La Figura 8 es la Tabla 9 que muestra el porcentaje de cambio en pureza de daptomicina total medida y calculada para diversas formulaciones de daptomicina según el Ejemplo 4.

Descripción detallada

Composiciones de lipopéptidos con reconstitución acelerada

De acuerdo con la invención, se proporcionan preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas que tienen un tiempo de reconstitución inferior a 5 minutos en un diluyente farmacéutico acuoso. Por ejemplo, 500 mg de preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas de daptomicina sólidas preparadas mediante liofilización de una solución de daptomicina que incluye azúcar(es) no reductor(es) puede disolverse en 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 % a temperatura ambiente (aproximadamente 25 grados C) en 4 minutos o inferior (que incluye tiempos de disolución de 4, 3, 2, 1 y menos de 1 minuto).

Inesperadamente, determinadas preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas obtenidas a partir de una formulación de lipopéptidos líquida a un pH de aproximadamente 7,0 reconstituidas en un diluyente farmacéutico acuoso a una tasa más rápida distinta a preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas idénticas obtenidas a partir de una formulación de lipopéptidos líquida comparable a un pH inferior (por ejemplo, 4,7). Por ejemplo, dos soluciones acuosas de daptomicina con composiciones idénticas (sin un azúcar o glicina) en valores pH de 4,7 y 7,0 después de liofilización formaron polvos que se reconstituyeron en diluyente de cloruro sódico acuoso al 0,9 % en 5,0 minutos (para un pH 4,7) en comparación con 1,4 minutos (para un pH 7,0) (Véase Tabla 6 y Tabla 7). Además, la adición de glicina o azúcares (preferentemente, uno o más azúcares no reductores) a la formulación de daptomicina también aumentó la tasa de reconstitución de la preparación de lipopéptidos farmacéutica sólida resultante.

Preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas que tienen una tasa de reconstitución acelerada son obtenibles a partir de una solución acuosa del lipopéptido a un pH adecuado (por ejemplo, 4,7-7,0) y temperatura (por ejemplo, 2-10 grados C). En general, las preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas pueden realizarse a partir de una solución acuosa del lipopéptido a un pH por encima del punto isoeléctrico del lipopéptido. Preferentemente, el lipopéptido incluye daptomicina (Figura 1). Se describen métodos preferentes para preparar preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas en el Ejemplo 2a y 2b. Pueden prepararse preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas a partir de una solución acuosa de daptomicina a un pH por encima del punto isoeléctrico de daptomicina (por ejemplo, un pH por encima de aproximadamente 3,7 o 3,8, que incluye valores pH de 4,5, 4,7 y otros valores pH superiores que se desvelan en el presente documento) y a una temperatura de 2-10 grados C. La daptomicina puede obtenerse en una solución congelada en agua estéril para inyección (sWFI) a una concentración de 125-130 mg/ml, a pH 3,0 y posteriormente ajustar el pH al pH deseado añadiendo hidróxido sódico (por ejemplo, 3,0-10,0 N, que incluye 3,0 N y 10,0 N) a una temperatura de aproximadamente 2-10 grados C. El pH puede ajustarse, por ejemplo, añadiendo hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y/o ácido acético.

Se añade un agente tamponador a las soluciones de lipopéptidos acuosas por encima de un pH de aproximadamente 4,7. Agentes tamponadores pueden incluir, por ejemplo, agentes que incluyen fosfato, citrato, maleato o restos de carbonato o combinaciones de los mismos y contraiones farmacéuticamente adecuados. La cantidad de agente tamponador puede seleccionarse basándose en la relación molar del agente tamponador con respecto a la daptomicina (por ejemplo, como se describe en la Tabla 6). El agente tamponador puede añadirse en forma anhidra o acuosa. Ejemplos específicos de agentes tamponadores son una sal de sodio o potasio de ácido fosfórico, una sal de sodio o potasio de ácido bórico, una sal de sodio o potasio de ácido cítrico, una sal de sodio o potasio de ácido carbónico, fosfato sódico (por ejemplo, fosfato sódico dibásico), TRIS (tris(hidroximetil)aminometano y sal de ácido maleico. En un aspecto el agente tamponador se selecciona entre fosfato sódico dibásico (Na₂HPO₄), citrato sódico, bicarbonato de sodio, TRIS monoclóhidrato de histidina y maleato. Para soluciones de daptomicina acuosa, el tampón preferentemente incluye aproximadamente 50 mM de un agente tamponador de fosfato (por ejemplo, fosfato sódico dibásico) añadido a la solución de daptomicina acuosa a un pH de aproximadamente 4,5-6,0 (preferentemente a un pH de aproximadamente 5,0). El pH de una solución de

lipopéptidos acuosa acídica (por ejemplo, pH de aproximadamente 3,0) puede aumentarse antes de añadir el agente tamponador mediante la adición de hidróxido sódico 3N en condiciones refrigeradas (2-10 °C) antes de añadir el/los agente(s) tamponador(es).

- 5 Uno o más azúcares no reductores puede añadirse a la solución de lipopéptidos acuosa antes de convertir la solución en las preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas (por ejemplo, mediante liofilización). La cantidad y modo de combinación del/de los azúcar(es) no reductor(es) con la solución de lipopéptidos acuosa se selecciona preferentemente para proporcionar una solución de lipopéptidos líquida que puede ajustarse posteriormente a un pH de aproximadamente de 6,5 a 7,5 (por ejemplo, añadiendo hidróxido sódico 3N a aproximadamente 2-10 grados C).
- 10 Para una formulación de daptomicina líquida, el uno o más azúcares no reductores se combina preferentemente agitando a una temperatura adecuada (por ejemplo, 2-10 grados C). El/los azúcar(es) son azúcares no reductores, aunque las soluciones de daptomicina acuosas pueden prepararse con trehalosa, sacarosa, manitol y combinaciones de los mismos a un pH de aproximadamente 5,0 o superior. La relación molar del lipopéptido con respecto a la cantidad total del uno o más azúcares reductores puede seleccionarse para obtener composiciones
- 15 sólidas con tasas de reconstitución más rápidas en disolventes acuosos (tales como, por ejemplo, composiciones descritas en la Tabla 6). Por ejemplo, soluciones de azúcar no reductor de daptomicina líquidas incluyen preferentemente daptomicina y sacarosa en una relación molar de daptomicina:sacarosa de [1,00:1,12] a aproximadamente [1,00:21,32].
- 20 El pH de la solución de lipopéptidos puede ajustarse a aproximadamente 6,5 - 7,5 después de la combinación del lipopéptido, azúcar(es) no reductor(es) y agente(s) tamponador(es), pero antes de convertir la solución de lipopéptidos líquida en la preparación farmacéutica sólida. Preferentemente, el lipopéptido incluye daptomicina y la formulación de daptomicina líquida se ajusta a un pH de aproximadamente 6,5 - 7,0 y lo más preferentemente a un
- 25 pH de aproximadamente 7,0 antes de la conversión a una forma sólida, pero después de la adición de el/los agente(s) tamponador(es) y el/los azúcar(es) no reductor(es). La Figura 5 (Tabla 6) describe ejemplos de composiciones de daptomicina líquidas que se liofilizaron para proporcionar preparaciones de lipopéptidos farmacéuticas sólidas que se reconstituyen rápidamente (disuelven) en un diluyen acuoso. Para cada una de las composiciones que contenía glicina y azúcar no reductor en la Tabla 6, 500 mg de la composición de azúcar de daptomicina sólida se disolvió en cloruro sódico acuoso al 0,9 % en menos de 1 minuto. Por el contrario, muchas de
- 30 las preparaciones farmacéuticas descritas en la Tabla 7 (Figura 3) obtenidas a partir de composiciones de daptomicina líquida a un pH de aproximadamente 4,7 tuvieron tiempos de reconstitución más prolongados que las composiciones en la Tabla 6 (por ejemplo, 500 mg de las composiciones de daptomicina farmacéuticas sólidas descritas en la Tabla 7 les llevó 2 minutos o más en reconstituirse en 10 ml de diluyente de cloruro sódico acuoso al 0,9 % a 25 grados C).
- 35 La formulación de lipopéptidos líquida puede convertirse en la composición de lipopéptidos farmacéutica sólida mediante cualquier método adecuado, que incluye liofilización, secado por pulverización o secado de lecho fluido. El Ejemplo 3 describe los métodos de liofilización usados para convertir determinadas formulaciones de daptomicina líquidas en la Tabla 6 en preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas antes de medir los tiempos de
- 40 reconstitución que también se proporcionan en la Tabla 6. Las composiciones de daptomicina sólidas pueden ser un polvo liofilizado, secado por congelación, secado por pulverización, secado por lecho fluido, congelado por pulverización, precipitado o cristalizado o un sólido amorfo. En un aspecto el polvo es un polvo liofilizado o secado por pulverización. En otro aspecto de la invención, el polvo es un polvo liofilizado.
- 45 La relación molar de daptomicina con respecto al azúcar en una preparación de daptomicina farmacéutica sólida se encuentra preferentemente en el intervalo de aproximadamente [1:1,12] a aproximadamente 1:21,32]. Por ejemplo, una preparación de daptomicina farmacéutica puede incluir sacarosa con una relación molar de daptomicina con respecto a sacarosa de aproximadamente [1:1,12] a aproximadamente [1:8,98], que incluye relaciones molares de daptomicina:sacarosa de [1:4,49] a [1:8,98], [1:6,73] a [1:8,98], [1:1,12], [1:1,344], [1:1,792], [1:2,24], [1:2,688],
- 50 [1:3,136], [1:3,584], [1:4,032], [1:4,49], [1:4,928], [1:5,376], [1:5,824], [1:6,272], [1:6,73], [1:7,168], [1:7,616], [1:8,064], [1:8,512] o [1:8,98]. En un aspecto el excipiente es manitol y la relación molar de daptomicina con respecto a manitol es de aproximadamente [1:2,52] a aproximadamente [1:5,04]. En otro aspecto la relación molar de daptomicina con respecto a manitol es de [1:2,52], [1:3,36], [1:4,20] o [1:5,04]. En otro aspecto el excipiente es sacarosa y la relación molar de daptomicina con respecto a sacarosa es de aproximadamente [1:1,12] a
- 55 aproximadamente [1:8,98]. En otro aspecto la relación molar de daptomicina con respecto a sacarosa es de 1:4,49] a aproximadamente [1:8,98]. En otro aspecto la relación molar de daptomicina con respecto a sacarosa es de aproximadamente [1:6,73] a aproximadamente [1:8,98]. En otro aspecto la relación molar de daptomicina con respecto a sacarosa es de [1:1,12], [1:1,344], [1:1,792], [1:2,24], [1:2,688], [1:3,136], [1:3,584], [1:4,032], [1:4,49], [1:4,928], [1:5,376], [1:5,824], [1:6,272], [1:6,73], [1:7,168], [1:7,616], [1:8,064], [1:8,512] o [1:8,98]. En otro aspecto
- 60 el excipiente es trehalosa y la daptomicina con respecto a trehalosa es de aproximadamente [1:2,13] a aproximadamente [1:21,32]. En otro aspecto, la relación molar de daptomicina con respecto a trehalosa es de [1:2,13], [1:2,556], [1:3,408], [1:4,26], [1:5,112], [1:5,964], [1:6,816], [1:7,668], [1:8,53], [1:9,372], [1:10,224], [1:11,076], [1:11,928], [1:12,78], [1:13,632], [1:14,484], [1:14,91], [1:15,336], [1:16,188], [1:17,04], [1:17,892], [1:18,744], [1:19,592], [1:20,448] o [1:21,32].
- 65 La composición de lipopéptidos sólida puede reconstituirse y combinarse con uno o más diluyentes

- farmacéuticamente aceptables acuoso para obtener una composición farmacéutica para su administración vía parenteral. La relación de daptomicina en la composición líquida reconstituida con respecto a diluyente es preferentemente entre 25 mg/ml a 200 mg/ml. Por ejemplo, una composición liofilizada que incluye daptomicina puede reconstituirse en un vial añadiendo cloruro sódico acuoso al 0,9 % a la composición liofilizada. La solución de daptomicina reconstituida puede combinarse con diluyente médicamente adecuado y administrarse vía intravenosa. Diluyente farmacéuticamente aceptable incluye agua estéril para inyección (sWFI), inyección de cloruro sódico estéril (sSCI) al 0,9 %, agua bacteriostática para inyección (bWFI), y solución de Ringer. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de diluyente adecuado en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1985. El diluyente puede ser agua estéril para inyección o inyección de cloruro sódico estéril. Diluyente preferente es sWFI o inyección de Ringer lactada. Preferentemente, el diluyente no se añade lentamente mientras que se gira a un ángulo de 45 grados. También preferentemente, después de la adición del diluyente, el vaso que contiene la daptomicina no se deja reposar sin interrupciones durante 10 minutos antes de la agitación.
- 15 Opcionalmente, el diluyente incluye adicionalmente un conservante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto el conservante es alcohol bencílico, clorobutanol, m-cresol, metilparabeno, fenol, fenoxi etanol, propilparabeno, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio, clorocresol, sales fenilmercúricas y metilhidroxibenzoato.
- 20 Un método de reconstitución incluye añadir rápidamente un diluyente a un vaso que contiene una composición de daptomicina liofilizada de la Tabla 6, seguir por girar en remolino el vaso si se requiere. El diluyente es preferentemente sWFI o sSCI. Por ejemplo, el diluyente puede añadirse durante un período de 1-60 segundos, más preferentemente 1-30 segundo y lo más preferentemente, el diluyente se añade en menos de 20 segundos. Preferentemente, el peso de la daptomicina en la composición con respecto al volumen del diluyente se encuentra en el intervalo de 25 mg/ml a 200 mg/ml.

La composición farmacéutica parenteral compuesta de daptomicina puede administrarse por infusión intravenosa según indicaciones aprobadas. Por ejemplo, puede administrarse daptomicina para inyección por vía intravenosa en cloruro sódico al 0,9 % una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días durante el tratamiento de infecciones cutáneas y de estructura de la piel complicadas.

Composiciones con estabilidad química de daptomicina aumentada

Inesperadamente, la combinación de daptomicina con uno o más azúcares no reductores (por ejemplo, sacarosa, trehalosa, sacarosa y manitol) en una preparación farmacéutica sólida aumentó la estabilidad química de daptomicina en tanto fases líquidas reconstituidas y sólidas. Las estabilidades químicas de daptomicina se midieron comparando las mediciones de la pureza de daptomicina total de múltiples muestras sólidas almacenadas en períodos de tiempo conocidos (por ejemplo, hasta 12 meses) en condiciones conocidas (por ejemplo, temperaturas constantes). La pureza total de daptomicina para cada muestra se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (usando parámetros en Tabla 3) según el Ejemplo 4. Además, la cantidad de daptomicina (Figura 1) en la solución de daptomicina reconstituida se midió en relación con la cantidad de sustancias seleccionadas entre el grupo que consiste en la anhidro-daptomicina (Figura 2), el isómero beta de daptomicina (Figura 3) y el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina (Figura 4). De manera similar, para determinar la estabilidad química de daptomicina en la solución de daptomicina reconstituida, la medición HPLC y cálculo de pureza de daptomicina en la solución de daptomicina reconstituida se repitió según el Ejemplo 4 en diversos intervalos de tiempo hasta 14 días después de la preparación de la solución de daptomicina reconstituida.

Una preparación de daptomicina farmacéutica sólida que tiene estabilidad de daptomicina aumentada puede incluir daptomicina y un azúcar no reductor en una cantidad eficaz para aumentar la estabilidad de daptomicina total en la preparación de daptomicina sólida, tal como se midió por la pureza de daptomicina total según el Ejemplo 4. En otro aspecto, una preparación de daptomicina farmacéutica sólida que tiene estabilidad de daptomicina aumentada puede incluir daptomicina y un azúcar no reductor en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad de sustancias seleccionadas entre el grupo que consiste en la anhidro-daptomicina (Figura 2), el isómero beta de daptomicina (Figura 3) y el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina (Figura 4) en la preparación de daptomicina (según se midió por el Ejemplo 4) como una forma sólida y/o reconstituida líquida en comparación con la estabilidad de una preparación de daptomicina sin glicina o un azúcar.

La preparación de daptomicina farmacéutica sólida que tiene estabilidad de daptomicina aumentada puede incluir daptomicina y un azúcar en una cantidad eficaz para aumentar la estabilidad química de daptomicina como se midió por cambios en la pureza total de daptomicina en la preparación de daptomicina como una forma sólida en comparación con una preparación de daptomicina sin glicina o un azúcar, donde la pureza de daptomicina se midió según el Ejemplo 4.

Como se describe en el Ejemplo 5, composiciones de lipopéptidos sólidas con estabilidad química de lipopéptidos aumentada incluyen un azúcar no reductor (por ejemplo, tal como sacarosa o trehalosa) o una combinación de azúcares no reductores (por ejemplo, sacarosa y trehalosa). La pureza de daptomicina en cada preparación

farmacéutica de daptomicina sólida se midió después de su reconstitución según el Ejemplo 4 (o la solución reconstituida se congeló y la pureza de daptomicina según el Ejemplo 4 se determinó más adelante después de descongelar la solución reconstituida). Las formulaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas que incluyen azúcares no reductores pueden tener más daptomicina (Figura 1) cuando se reconstituyen con relación a sustancias seleccionadas entre el grupo que consiste en la anhidro-daptomicina (Figura 2), el isómero beta de daptomicina (Figura 3) y el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina (Figura 4). Preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas preferentes con un azúcar no reductor tienen una pureza de daptomicina aumentada (y estabilidad de vida útil aumentada) durante un período de al menos hasta 6 meses en comparación con preparaciones de daptomicina sólidas sin un azúcar no reductor. Como se describe en el Ejemplo 5, se almacenaron preparaciones de daptomicina en viales durante diversos períodos de tiempo (por ejemplo, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses) a diversos intervalos de temperatura (por ejemplo, 2-8 grados C, 25 grados C y 40 grados C), seguido por reconstitución de la preparación sólida seguida por detección de la cantidad de daptomicina y sustancias estructuralmente similares a la daptomicina en la composición líquida reconstituida tal como se ha descrito en el Ejemplo 4.

Como se describe en el Ejemplo 6, la daptomicina en preparaciones de daptomicina farmacéuticas líquidas que contiene(n) azúcar(es) no reductor(es) mostró de forma inesperada estabilidad química mejorada que preparaciones de daptomicina reconstituidas sin ningún azúcar. La estabilidad química aumentada en formulaciones de daptomicina reconstituida que contenía azúcares no reductores se midió mediante diferencias en mediciones de pureza de daptomicina total según el Ejemplo 4 durante hasta 14 días en muestras almacenadas a temperaturas de 5 grados C, 25 grados C y 40 grados C. Por ejemplo, la pureza de daptomicina (medida y calculada según el Ejemplo 4) en preparaciones de daptomicina reconstituidas refrigeradas (por ejemplo, 2-10 grados C) que contienen aproximadamente 15,0-20,0 % de sacarosa fue inesperadamente superior durante un período de tiempo de hasta 14 días en comparación con formulaciones de daptomicina reconstituidas sin ningún azúcar. Las preparaciones de daptomicina reconstituida pueden combinarse con uno o más diluyente farmacéuticamente aceptable para obtener una composición farmacéutica para administración vía parenteral (por ejemplo, formada o almacenada en vasos para administración intravenosa tales como bolsas o jeringas).

Para evaluar la estabilidad química de daptomicina en la solución de daptomicina reconstituida, se midió la pureza de daptomicina en múltiples intervalos de tiempo después de su reconstitución (o descongelación si estuviera congelada), que incluía períodos de hasta 14 días (3, 7 y 14 días). La estabilidad química de daptomicina en la composición líquida reconstituida se midió después de diversas duraciones tal como se describe en el Ejemplo 6, midiendo la pureza de daptomicina total según el Ejemplo 4. Composiciones con estabilidad química de daptomicina aumentada tuvieron cantidades detectadas superiores de daptomicina en relación con las cantidades totales detectadas de las sustancias estructuralmente similares a daptomicina en las Figuras 2-4 (según se midió mediante el método del Ejemplo 4) que las composiciones con estabilidad química de daptomicina inferior.

Se prepararon preparaciones de daptomicina sólidas con estabilidad química aumentada (como sólidos y/o en líquidos reconstituidos) mediante la combinación de daptomicina con azúcares no reductores que incluían sacarosa y trehalosa y combinaciones de azúcares no reductores, tales como sacarosa y manitol.

En algunas realizaciones las preparaciones de daptomicina sólidas y líquidas incluían al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 % o al menos el 98 % de daptomicina pura como se midió por el Ejemplo 4. Preferentemente, preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas se caracterizan por que al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 % o al menos el 98 % del área de pico total de HPLS detectada en 214 nm según la Tabla 3 se obtiene a partir de daptomicina en una forma reconstituida de la preparación de daptomicina farmacéutica sólida según el procedimiento del Ejemplo 4.

En algunas preparaciones de daptomicina farmacéutica sólidas, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 % o al menos el 98 % en peso de la preparación consiste en daptomicina y glicina o uno o más azúcares reductores, donde la preparación de daptomicina farmacéutica se caracteriza por que aproximadamente 500 mg de la preparación de daptomicina farmacéutica sólida se disuelve en aproximadamente 10 ml de un diluyente acuoso (por ejemplo cloruro sódico acuoso al 0,9 %) en menos de aproximadamente 2 minutos.

Una preparación de daptomicina sólida preferente que tiene reconstitución aumentada y estabilidad de daptomicina aumentada en polvo y formas reconstituidas incluye una preparación de daptomicina sólida que incluye daptomicina, sacarosa y un agente tamponador de fosfato; en donde

- a. la preparación de daptomicina sólida incluye al menos el 92 % de daptomicina pura, según se calculó por la relación de absorbancia (área bajo la curva) a 214 nm para la daptomicina dividida por el área total bajo la curva medido por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de la solución de daptomicina reconstituida a 214 nm según la Tabla 3; y
- b. la preparación de daptomicina sólida se puede obtener mediante:

- i. la formación de una solución de daptomicina acuosa que incluye 105 mg/ml (10,5 % p/v) de daptomicina, un 7,1 mg/ml (50 mM) de agente tamponador de fosfato sódico dibásico y 150 mg/ml (15 % p/v) de sacarosa a un pH de aproximadamente 7,0; y
- ii. la conversión de la formulación de daptomicina acuosa en la preparación de daptomicina sólida.

5 Preparaciones de daptomicina sólidas preferentes se obtienen a partir de soluciones de daptomicina que incluyen, aproximadamente 2,5 - 25,0 % p/v de uno o más azúcares no reductores (por ejemplo, sacarosa, trehalosa y manitol) y opcionalmente que incluye adicionalmente uno o más agentes tamponadores tales como fosfato sódico dibásico. Preparaciones de daptomicina sólidas particularmente preferentes pueden prepararse liofilizando o
10 secando por pulverización soluciones líquidas que contienen daptomicina y sacarosa (y opcionalmente que contienen adicionalmente aproximadamente 50 mM de fosfato sódico dibásico) a un pH de aproximadamente 4,5 a 7,0 (que incluye, por ejemplo, valores pH de 4,7 - 7,0).

15 También se proporcionan artículos de fabricación que contienen la preparación de daptomicina sólidas (por ejemplo, viales sellados encerrados con medios para inyectar el diluyente acuoso en el vial, tales como una membrana perforable auto sellante), así como productos que contienen un producto de daptomicina formulado para administración vía parenteral y que incluyen la preparación de daptomicina sólida disuelta en un diluyente acuoso (por ejemplo, una bolsa o un jeringa adaptada para la administración intravenosa del producto de daptomicina).

20 Preferentemente, 500 mg de la composición de daptomicina farmacéutica sólida se disuelven en 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 % en 1 minuto o menos a 25 grados C. El pH de la solución acuosa de daptomicina puede ajustarse a un pH de al menos 4,7 antes de disolver el azúcar no reductor en la solución acuosa con daptomicina. Opcionalmente, la preparación de daptomicina se prepara añadiendo un agente tamponador a la solución acuosa de
25 daptomicina antes de disolver el azúcar no reductor en la solución acuosa con daptomicina. La formulación de daptomicina líquida puede tener una concentración de daptomicina de aproximadamente 105 mg/ml. El azúcar en la formulación de daptomicina líquida puede seleccionarse entre el grupo que consiste en trehalosa, sacarosa, manitol, lactosa, maltosa, fructosa, dextrosa y combinaciones de los mismos. En un ejemplo preferente, 500 mg de la composición de daptomicina farmacéutica sólidas se disuelven en 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 % en 1
30 minutos o menos a 25 grados C y la preparación de daptomicina farmacéutica sólida se prepara mediante:

- a. la formación de una solución acuosa de daptomicina a un pH de aproximadamente 4,7 - 5,0;
- b. la adición de un agente tamponador que comprende fosfato, citrato, maleato o una combinación de los mismos a la solución acuosa de daptomicina;
- c. la disolución de un azúcar no reductor en la solución acuosa con daptomicina para formar una formulación de
35 azúcar de daptomicina tamponada;
- d. el ajuste del pH de la formulación de azúcar de daptomicina tamponada a aproximadamente 7,0; y
- e. la liofilización de la formulación de azúcar de daptomicina tamponada para formar la composición de daptomicina farmacéutica sólida.

40 Otros ejemplos de preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas pueden prepararse mediante:

- a. la formación de una solución acuosa de daptomicina a un pH de aproximadamente 4,7 - 5,0;
- b. la adición de un agente tamponador que comprende fosfato, citrato, maleato o una combinación de los mismos a la solución acuosa de daptomicina;
- 45 c. la disolución de un azúcar en la solución acuosa con daptomicina para formar una formulación de azúcar de daptomicina, seleccionándose el azúcar del grupo que consiste en trehalosa, sacarosa, manitol y combinaciones de los mismos;
- d. el ajuste del pH de la formulación de azúcar de daptomicina a aproximadamente 7,0; y
- 50 e. la liofilización de la formulación de azúcar de daptomicina para formar la composición de daptomicina farmacéutica sólida.

Métodos de fabricación de una preparación de medicamento de daptomicina liofilizada que tiene un tiempo de reconstitución acelerado en un diluyente acuoso de cloruro sódico acuoso al 0,9 % puede incluir las siguientes tapas:

- 55 a. la formación de una solución acuosa de daptomicina a un pH de aproximadamente 4,7 - 5,0;
- b. la adición de un agente tamponador que comprende fosfato, citrato, maleato o una combinación de los mismos a la solución acuosa de daptomicina;
- c. la disolución de un azúcar en la solución acuosa con daptomicina para formar una formulación de azúcar de daptomicina tamponada que contiene aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 25 % del azúcar, seleccionándose el azúcar del grupo que consiste en trehalosa, sacarosa, manitol y combinaciones de los
60 mismos;
- d. el ajuste del pH de la formulación de azúcar de daptomicina tamponada a aproximadamente 6,5 a 7,5; y
- e. la liofilización de la formulación de azúcar de daptomicina tamponada para formar la composición de daptomicina farmacéutica sólida.

65 Preferentemente, 500 mg de la composición de daptomicina liofilizada se disuelven en 10 ml de cloruro sódico

acuoso al 0,9 % en un minuto o menos a 25 grados C. La formulación de azúcar de daptomicina tamponado incluye preferentemente un fosfato y aproximadamente del 2,5 al aproximadamente 25 % del azúcar.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención en la medida en que se refiere a una composición de daptomicina sólida, en donde dicha composición se prepara liofilizando una solución acuosa de daptomicina líquida que comprende al menos un excipiente que es un azúcar no reductor, en donde la solución acuosa de daptomicina líquida tiene un pH de 6,5 a 7,5.

se obtuvieron preparaciones sólidas de daptomicina mejoradas mediante (a) la formación de una preparación farmacéutica sólida a partir de una solución que contiene daptomicina y uno o más azúcares o glicina tal como se describe en los Ejemplos 2a y 2b y (b) la conversión de la solución de daptomicina en una preparación farmacéutica sólida (por ejemplo, mediante liofilización o secado por pulverización), como se describe en el Ejemplo 3. La preparación farmacéutica sólida puede reconstituirse a continuación añadiendo un diluyente acuoso para disolver la preparación farmacéutica sólida en aproximadamente 4 minutos o menos. Preferentemente, las preparaciones de daptomicina farmacéuticas sólidas se disuelven en el diluyente acuoso en aproximadamente 1 minuto o inferior a 25 grados C (opcionalmente con agitación suave).

Según el prospecto de la daptomicina para inyección venido con el nombre comercial de CUBICIN® (es decir, daptomicina sin glicina o azúcar):

"El contenido de un vial de 500 mg de CUBICIN debe reconstituirse usando una técnica tal como sigue:

Nota: Para minimizar el espumado, EVITAR la agitación o movimiento enérgico del vial durante o después la reconstitución.

1.1. Retirar el tapón a presión de polipropileno del vial de CUBICIN para exponer la parte central del tope de goma.

2.2. Transferir lentamente 10 ml de la inyección de cloruro sódico al 0,9 % a través del centro del tope de goma en el vial de CUBICIN, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.

3.3. Asegurarse que el producto de CUBICIN completo está humedecido haciendo girar suavemente el vial.

4.4. Dejar que el producto repose sin interrupciones durante 10 minutos.

5.5. Hacer girar suavemente el contenido del vial durante unos pocos minutos, según sea necesario, para obtener una solución completamente reconstituida".

Por el contrario, las preparaciones sólidas de daptomicina mejoradas se reconstituyen más rápido en un diluyente acuoso que la daptomicina sin azúcar o glicina. Preparaciones sólidas particularmente preferentes pueden reconstituirse en un diluyente acuoso en menos de 2 minutos a 25 grados C, más preferentemente en menos de aproximadamente 1 minuto a 25 grados C. La Tabla 6 (Figura 5) y la Tabla 5 (Figura 6) proporcionan tiempos de reconstitución para diversas preparaciones de daptomicina sólidas, obtenidas mediante la medición del tiempo requerido para disolver 500 mg de preparación de daptomicina sólida en 10 ml de un diluyente de cloruro sódico acuoso al 0,9 % a aproximadamente 25 C.

Además, los Ejemplos describen preparaciones sólidas de daptomicina mejoradas que proporcionan una mejor estabilidad química de daptomicina en una forma sólida tal como se describe en el Ejemplo 5 y en la forma líquida reconstituida como se describe en el Ejemplo 6. Las preparaciones de daptomicina mejoradas pueden incluir más daptomicina en relación con la cantidad de sustancias seleccionadas entre el grupo que consiste en la anhidro-daptomicina (Figura 2), el isómero beta de daptomicina (Figura 3) y el producto de hidrólisis de lactona de daptomicina (Figura 4), tal como se midió mediante el método de HPLC del Ejemplo 4. Preferentemente, la preparación de daptomicina sólida se obtiene convirtiendo una solución de daptomicina líquida en una forma sólida, reconstituyendo, posteriormente, la forma sólida según el Ejemplo 4 y midiendo un área de pico de HPLC total en 214 nm según los parámetros de HPLC en la Tabla 3 en el líquido reconstituido que es al menos el 92 % obtenido a partir de daptomicina en la solución reconstituida. La preparación de daptomicina sólida puede consistir en daptomicina, uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa y manitol, sales farmacéuticamente adecuadas (por ejemplo, cloruro sódico), uno o más agentes tamponadores tales como fosfato sódico dibásico y materiales que proporcionan hasta el 8 % del área de pico de HPLC total en 214 nm según los parámetros de HPLC en la Tabla 3 en el líquido reconstituido formado según el Ejemplo 4.

La Tabla 8 (Figura 7) describe diversas composiciones farmacéuticas de daptomicina. En la tabla 8, la denominación "Relación molar de componentes existentes, respectivamente" se refiere a la relación molar de daptomicina con respecto a los otros componentes enumerados como [B], [C] y [D] (cuando están presentes), en ese orden. Por ejemplo, si la composición comprende daptomicina [A] y un excipiente [B], la relación molar se expresará como [A]:[B]. Si la composición comprende dos excipientes [B] y [C], entonces, la relación molar se expresará como daptomicina [A]: excipiente[B]: excipiente[C] etcétera. Si la composición comprende daptomicina [A] y excipiente [B] y agente tamponador [D], la relación molar se expresará como [A]:[B]:[D].

La Tabla 6 (Figura 5) proporciona ejemplos de composiciones de daptomicina que se reconstituyen en un diluyente

acuoso en menos de 2 minutos. La Tabla 7 (Figura 6) proporciona ejemplos de otras composiciones de daptomicina que se reconstituyen en un diluyente acuoso en aproximadamente 2 minutos o más. Las composiciones de daptomicina sin azúcar o glicina en la Tabla 6 y Tabla 7 se obtuvieron bien mediante el Método A (Ejemplo 1a) o bien mediante el Método B (Ejemplo 1b) seguido por liofilización según el Ejemplo 3. Las composiciones de daptomicina con azúcar o glicina en la Tabla 6 y Tabla 7 se obtuvieron bien mediante el Método A (Ejemplo 2a) o mediante el Método b (Ejemplo 2b) seguido por liofilización según el Ejemplo 3. Las relaciones molares en las Tablas 6 y 7 se calcularon basándose en los pesos moleculares en la Tabla 1.

Tabla 1: Pesos moleculares de daptomicina y excipientes

Daptomicina	1620,67
Tampón fosfato	141,96
Sacarosa	342,3
Lactosa	342,3
Maltosa	342,12
Trehalosa	180,16
Fructosa	180,16
Dextrosa	180,16
Manitol	182,17
Glicina	75,07

10

La presente invención se comprenderá haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1A: *Método de preparación comparativo A (Liofilización de daptomicina a pH 4,7 sin un azúcar ni glicina)*

15

La composición de la formulación de daptomicina comparativa sin azúcar o glicina se realizó en condiciones refrigeradas 2- 10 °C). El Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de Daptomicina se suministró como un líquido congelado a un intervalo de concentración de 125 - 130 mg/ml, pH 3,0. La composición se empezó mediante la obtención del IFA de daptomicina líquido (por ejemplo, descongelación de IFA de daptomicina congelado proporcionado a un pH de aproximadamente 3,0) seguido por un ajuste de pH al pH diana de aproximadamente 4,7 usando 3N de NaOH. La solución a granel se diluyó adicionalmente a la concentración diana de 105 mg/ml con sWFI y se mezcló para asegurar la homogeneidad de la solución (también a 2 - 10 °C). La solución de producto a granel fue filtrada con 0,2 µm y se cargó en viales de 10 ml seguida por liofilización según el ciclo de liofilización actual como se señala en el Ejemplo 3. La formulación de producto de fármaco se tapó con nitrógeno y se selló.

20

Ejemplo 1B: *Método de preparación comparativo B (Liofilización de daptomicina a pH 7,0 sin un azúcar ni glicina)*

La composición de la formulación a granel se realizó en condiciones refrigeradas (2- 10 °C). El IFA de Daptomicina se suministró como un líquido congelado a un intervalo de concentración de 125 - 130 mg/ml, pH 3,0. La composición de la formulación a granel utilizó la descongelación del IFA seguido por un ajuste del pH al pH diana de 7,0 usando 3N de NaOH en condiciones refrigeradas (2 - 10 °C), seguido por dilución a la concentración diana de 105 mg/ml con sWFI y mezclado para asegurar la homogeneidad de la solución. El producto de fármaco formulado se filtró con 0,2 µm y se cargó en viales de 10 ml seguida por liofilización según un ciclo de liofilización como se señala en el Ejemplo 3. La formulación de producto de fármaco se tapó con nitrógeno y se selló.

30

Ejemplo 2A: *Método de preparación A (Liofilización a pH 4,7)*

La composición de la formulación de daptomicina mejorada se realizó en condiciones refrigeradas (2- 10 °C). El Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de Daptomicina se suministró como un líquido congelado a un intervalo de concentración de 125 - 130 mg/ml, pH 3,0. La composición se empezó mediante la obtención del IFA de daptomicina líquido (por ejemplo, descongelación de IFA de daptomicina congelado proporcionado a un pH de aproximadamente 3,0) seguido por un ajuste de pH al pH diana de aproximadamente 4,7 usando 3N de NaOH, seguido por adición de azúcar(es) (por ejemplo, sacarosa). La solución a granel se diluyó adicionalmente a la concentración diana de 105 mg/ml con sWFI y se mezcló para asegurar la homogeneidad de la solución (también a 2 - 10 °C). La solución de producto a granel fue filtrada con 0,2 µm y se cargó en viales de 10 ml seguida por liofilización según el ciclo de liofilización actual como se señala en el Ejemplo 3. La formulación de producto de fármaco se tapó con nitrógeno y se selló. Los azúcares se añadieron bien como un polvo o en una solución adecuada, tal como sWFI.

40

45

Ejemplo 2B: Método de preparación B (Liofilización a pH 7,0)

La composición de formulaciones de daptomicina mejoradas se realizó en condiciones refrigeradas (2- 10 °C). El IFA de Daptomicina se suministró como un líquido congelado a un intervalo de concentración de 125 - 130 mg/ml, pH 3,0. La composición de la formulación a granel utilizó la descongelación del IFA seguido por un ajuste del pH al pH diana de 4,7 usando 3N de NaOH en condiciones refrigeradas (2 - 10 °C), seguido por adición de agentes tamponadores (fosfato, citrato, etc.) con adición posterior de glicina o azúcar(es) (sacarosa, trehalosa, manitol). Una vez los excipientes (azúcares, agentes tamponadores) se disolvieron completamente, el pH de la solución de 4,7 se ajustó a 7,0 con 3N de NaOH y se diluyó a la concentración diana de 105 mg/ml con sWFI y se mezcló para asegurar la homogeneidad de la solución. El producto de fármaco formulado se filtró con 0,2 µm y se cargó en viales de 10 ml seguida por liofilización según un ciclo de liofilización como se señala en el Ejemplo 3. La formulación de producto de fármaco se tapó con nitrógeno y se selló.

Ejemplo 3: Liofilización de composiciones preparadas mediante métodos A y B

Se cargaron viales de producto en el liofilizador a 5±4 °C y se dispersaron de forma aleatoria a través de cada uno. La composición se liofilizó a sequedad, se cargó de nuevo con nitrógeno y se taponó al vacío. Una vez se completó el taponado, la unidad de liofilización se purgó a presión atmosférica, usando nitrógeno filtrado y los viales de producto se retiraron para taponarse con un sello de aluminio. Los parámetros de ciclo para las diversas formulaciones se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Sumerio de parámetros de ciclo de liofilización para diversas composiciones

Etapa n.º	Ciclo A Formulaciones 1 - 8, 16, 17, 18, 70-79	Ciclo B Formulaciones 9 - 11, 13 - 15, 19	Ciclo C Formulaciones 12, 20 -27	Ciclo D Formulaciones 35, 45, 50 - 69
1	Cargar producto a 5 °C y mantener durante 60 minutos	Cargar producto a 5 °C y mantener durante 60 minutos	Cargar producto a 5 °C y mantener durante 60 minutos	Cargar producto a 5 °C y mantener durante 60 minutos
2	Rampa de almacenamiento a -50 °C durante 180 minutos y mantener durante 4 horas	Rampa de almacenamiento a -50 °C durante 180 minutos y mantener durante 4 horas	Rampa de almacenamiento a -50 °C durante 180 minutos y mantener durante 4 horas	Rampa de almacenamiento a -50 °C durante 180 minutos y mantener durante 4 horas
3	Aplicar vacío a 90 mTorr y mantener al vacío hasta que se produzca la detención	Aplicar vacío a 90 mTorr y mantener al vacío hasta que se produzca la detención	Aplicar vacío a 90 mTorr y mantener al vacío hasta que se produzca la detención	Aplicar vacío a 90 mTorr y mantener al vacío hasta que se produzca la detención
4	Rampa de almacenamiento a -10 °C durante 6 horas y mantener durante NLT ¹ 40 horas	Rampa de almacenamiento a -17 °C durante 6 horas y mantener durante NLT 40 horas	Rampa de almacenamiento a -25 °C durante 6 horas y mantener durante NLT 40 horas	Rampa de almacenamiento a -15 °C durante 6 horas y mantener durante NLT 40 horas
5	Rampa de almacenamiento a 40 °C durante 4 horas y mantener durante 6 horas	Rampa de almacenamiento a 40 °C durante 4 horas y mantener durante 6 horas	Rampa de almacenamiento a 40 °C durante 4 horas y mantener durante 6 horas	Rampa de almacenamiento a 40 °C durante 4 horas y mantener durante 6 horas
6	Lavar a contraflujo la cámara con nitrógeno	Lavar a contraflujo la cámara con nitrógeno	Lavar a contraflujo la cámara con nitrógeno	Lavar a contraflujo la cámara con nitrógeno
7	Viales de tapón a 12,5 psia y romper vacío	Viales de tapón a 12,5 psia y romper vacío	Viales de tapón a 12,5 psia y romper vacío	Viales de tapón a 12,5 psia y romper vacío
¹ NLT = no menos de				

Ejemplo 4. Medición de la cantidad de daptomicina y sustancias estructuralmente similares a daptomicina

A menos que se indique lo contrario, la cantidad de daptomicina y tres compuestos estructuralmente similares a la daptomicina (Figuras 2-4) se midió usando análisis HPLC en soluciones líquidas reconstituidas acuosas que contenían daptomicina, usando un instrumento de cromatografía líquida de alto rendimiento Agilent 1100 o 1200 con un detector ultravioleta (UV). Las áreas de pico se midieron usando el software Empower2 FR5 SPF build 2154. A menos que se indique lo contrario, el porcentaje de pureza de una preparación de daptomicina sólida se determinó mediante la reconstitución de 500 mg de la preparación de daptomicina sólida en 10 ml de diluyente acuoso para formar una solución de daptomicina reconstituida, a continuación, midiendo la absorbancia de la muestra reconstituida a 214 nm mediante HPLC usando los parámetros de HPLC de la Tabla 3. El porcentaje de pureza de daptomicina en la preparación de daptomicina sólida se calculó por la relación de absorbancia (área bajo la curva) a 214 nm para la daptomicina dividida por el área total bajo la curva medido por HPLC de la solución de daptomicina reconstituida a 214 nm según la Tabla 3 y la fórmula a continuación. Para una muestra de daptomicina pura al 92 %, el 92 % del área de pico total de todos los picos $\geq 0,05$ % de área se atribuyó a la daptomicina.

Además, la cantidad de tres sustancias estructuralmente similares a daptomicina puede detectarse mediante HPLC a 214 nm según la Tabla 3: anhidro-daptomicina (Figura 2), el isómero beta de daptomicina (Figura 3) y el producto de hidrólisis de lactona de la daptomicina (Figura 4). A menos que se indique lo contrario, la cantidad de estas sustancias en preparaciones de daptomicina sólidas se mide mediante HPLC según la Tabla 3 después de la reconstitución de 500 mg de la preparación de daptomicina sólida en 10 ml de diluyente acuoso para formar una solución de daptomicina reconstituida, a continuación, midiendo la absorbancia a 214 nm de la daptomicina reconstituida mediante HPLC usando los parámetros de la Tabla 3.

Tabla 3

1. Sistema de suministro de disolvente:	
Modo:	Bombeo isocrático
Caudal:	1,5 ml/min
Tiempo de ejecución:	75 minutos
2. Disolvente A: acetonitrilo al 50 % en 0,45 % de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ a pH 3,25	Disolvente B: acetonitrilo al 20 % en 0,45 % de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ a pH 3,25
La condición óptima es de aproximadamente 45 % de Disolvente A y 55 % de Disolvente B para retener daptomicina a $36,0 \pm 1,5$ minutos; sin embargo, la relación de disolvente puede ajustarse para lograr el tiempo de residencia deseado.	
3. Enfriador de automuestreo:	5 (2 a 8) °C
4. Volumen de inyección:	20 μl
5. Columna:	IB-SIL (Phenomenex), C-8-HC, 5 μm , 4,6 mm x 250 mm (o equivalente)
6. Precolumna:	IB-SIL (Phenomenex), C-8, 5 μm , 4,6 mm x 30 mm (o equivalente)
7. Longitud de onda de detección:	214 nm
8. Temperatura de la Columna:	25 (22 a 28) °C.
9. Integración:	Un sistema de ordenador o integrador capaz de medir el área de pico.

La pureza de la daptomicina se calculó basándose en los datos de la HPLC, calculada del siguiente modo:

- El % de área de sustancias individuales estructuralmente similares a daptomicina se calcula usando la siguiente ecuación:

El % de área de daptomicina y todas las sustancias estructuralmente similares a daptomicina según se determinó usando absorbancia a 214 nm
Cálculo del área de daptomicina y todos los otros picos $\geq 0,05$ % de área,

$$\% \text{ de área} = (A_i/A_{\text{tot}}) \times 100 \%$$

donde:

% de área = % de área a de un pico individual;

A_i = Pico de un pico individual; y

A_{tot} = área de pico de muestra total que incluye daptomicina.

- El % de área de sustancias totales estructuralmente similares a daptomicina se calcula usando la siguiente ecuación:

El % de área de sustancias totales estructuralmente similares a daptomicina iguala la suma de todos los valores de % de área indicados a partir de las sustancias individuales (suma de todas las impurezas $\neq 0,05$

%)

- *Calcular el % de pureza de daptomicina en el % de área usando la siguiente ecuación:

5 % de daptomicina = 100 % - % de sustancias totales estructuralmente similares a daptomicina.

Ejemplo 5. Medición de estabilidad química de daptomicina en composiciones farmacéuticas sólidas

10 Este ejemplo muestra estabilidad química de daptomicina aumentada de composiciones de daptomicina farmacéuticas sólidas en determinadas composiciones preferentes que contienen sacarosa, manitol, trehalosa y glicina en comparación con composiciones de daptomicina sin azúcar o glicina y composiciones de daptomicina con determinados azúcares reductores.

15 Se evaluó la estabilidad química de diversas composiciones de daptomicina farmacéuticas sólidas colocando la composición en viales a diversas temperaturas 2-8 grados C, 25 grados C y 40 grados C). Las composiciones de daptomicina farmacéuticas sólidas se obtuvieron liofilizando o secando por pulverización composiciones líquidas preparadas según el Ejemplo 2a (Método A, a pH 4,7) o Ejemplo 2b (Método B, a pH 7,0). La liofilización se realizó según el Ejemplo 3.

20 La cantidad de daptomicina y tres impurezas relacionadas con daptomicina se midió usando el método de HPLC del Ejemplo 4 en soluciones reconstituidas formadas mediante la disolución de aproximadamente 500 mg de preparaciones de daptomicina en 10 ml de cloruro sódico acuoso al 0,9 %. La pureza de daptomicina total calculada según el Ejemplo 4 se trazó para mediciones a los 0, 1, 2, 3 y 6 meses para viales de diversas composiciones de daptomicina farmacéuticas sólidas mantenidas a 40 grados C. El mejor ajuste de pendiente de regresión lineal con
25 respecto al gráfico de pureza de daptomicina total por mes se calculó para cada formulación de daptomicina farmacéutica sólida (pendiente en % de pureza de daptomicina total/mes).

Los datos en la Tabla 4 muestran la relación de pendientes para cada preparación de daptomicina sólida normalizadas con respecta a la pendiente obtenida a partir de daptomicina sólida reconstituida para inyección, que
30 no contiene sacarosa. Con referencia a la tabla 4, la relaciones en la columna A se obtuvieron a partir de preparaciones sólidas según el Método A en el Ejemplo 2a (es decir, obtenidas a partir de soluciones que contenía daptomicina a un pH de 4,7), mientras que las relaciones en la columna B se obtuvieron a partir de preparaciones preparadas según el Método B en el Ejemplo 2b (es decir, obtenidas a partir de soluciones que contenían daptomicina a un pH de 7,0 que contenía adicionalmente 50 mM de agente tamponador de fosfato sódico). Las
35 relaciones fueron a partir de preparaciones de daptomicina sólidas convertidas originalmente en sólidos mediante secado por pulverización; todas las demás muestras se obtuvieron a partir de preparaciones de daptomicina sólidas convertidas originalmente en sólidos mediante liofilización (Ejemplo 3). Las entradas con "NE" en la Tabla 4 no se sometieron a ensayo. Todas las relaciones en la Tabla 4 se obtuvieron a partir de la regresión lineal de mediciones de pureza total de daptomicina (Figura 1) con respecto a sustancias estructuralmente similares a daptomicina que se
40 muestran en las Figuras 2-4 a los 0 (es decir, tras la formación del material sólido), 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses de almacenamiento a 40 grados C, donde la cantidad de daptomicina y sustancias estructuralmente similares a daptomicina se detectaron y calcularon según el Ejemplo 4. Las relaciones en la Tabla 4 representan cambios en la tasa de pureza total de daptomicina relativa a daptomicina para inyección (normalizada a 1,00 para preparaciones de Método A y Método B). Las relaciones por debajo de 1,00 representan tasas reducidas en la reducción de pureza
45 total de daptomicina o estabilidad química aumentada de la daptomicina en una formulación relativa a la estabilidad química de daptomicina con ausencia de sacarosa en el producto de daptomicina para inyección. Por consiguiente, cuanto menor sea la relación en la Tabla 4, más estable es la daptomicina en la formulación correspondiente en relación con sustancias estructuralmente similares a la daptomicina en las Figuras 2-4.

TABLA 4: Relación de % de cambio en pureza total de daptomicina por mes en relación con daptomicina para inyección (6 meses)

Formulación (% p/v en solución antes de liofilización o secado por pulverización)	Ej. de método de síntesis 2A	Ej. de método de síntesis 2B
sacarosa al 15,0 %	0,16	0,04
sacarosa al 15,0 %*	NE	0,04
sacarosa al 15,0 %	NE	0,10
sacarosa al 5,0 % + manitol al 3,0 %	0,48	0,10
sacarosa al 10,0 % + manitol al 3,0 %	0,22	0,13
sacarosa al 20,0 %	0,22	0,13
sacarosa al 10,0 %	0,21	0,15
sacarosa al 5,0 % + manitol al 6,0 %	0,45	0,16
sacarosa al 2,5 % + manitol al 3,0 %	0,60	0,17
sacarosa al 2,5 % + manitol al 6,0 %	0,56	0,18
sacarosa al 10,0 % + manitol al 6,0 %	0,24	0,20
trehalosa al 25,0 %	0,41	0,22
trehalosa al 10,0 %	0,47	0,26

(continuación)

Formulación (% p/v en solución antes de liofilización o secado por pulverización)	Ej. de método de síntesis 2A	Ej. de método de síntesis 2B
manitol al 6,0 %	0,95	0,27
sacarosa al 5,0 %	0,35	0,27
sacarosa al 2,5 %	0,61	0,32
trehalosa al 5,0 %	0,67	0,35
trehalosa al 2,5 %	NE	0,42
glicina al 5 %	0,97	0,74
Daptomicina (sin azúcar ni glicina)	1,00	1,00
lactosa al 20 %	2,02	1,01
lactosa al 2,5 %	2,85	1,19
maltosa al 2,5 %	2,73	1,28
maltosa al 5 %	2,29	1,37
lactosa al 5 %	2,44	1,41
fructosa al 2,5 %	NE	1,41
fructosa al 5 %	NE	1,57
dextrosa:fructosa al 5 %	7,03	2,66
dextrosa:fructosa al 2,5 %	8,11	2,69
dextrosa al 5 %	8,08	3,38
dextrosa al 2,5 %	9,90	3,51
sacarosa al 15,0 % + manitol al 3,0 %	0,14	NE
sacarosa al 15,0 % + manitol al 6,0 %	0,25	NE
trehalosa al 17,5 %	0,31	NE

NE = no ensayado

*= preparado mediante secado por pulverización, no liofilización

Los datos en la Tabla 4 muestran que daptomicina en una composición de daptomicina farmacéutica sólida que contiene sacarosa al 15,0 % mostró aproximadamente un 84 % de aumento en estabilidad química de daptomicina en comparación con la daptomicina para inyección en formulaciones preparadas según el Método A (Ejemplo 2a) y un 96 % de aumento en estabilidad química de daptomicina en comparación con la daptomicina para inyección en formulaciones preparadas según el Método B (Ejemplo 2b). De manera similar, la daptomicina farmacéutica sólida que contenía sacarosa al 20,0 % mostró aumentos en estabilidad química de daptomicina en relación con daptomicina sin sacarosa (es decir, daptomicina para inyección) de aproximadamente el 78 % (Método A) y 87 % (Método B). Por tanto, combinar sacarosa al 15-20 % en una composición de daptomicina liofilizada aumentó la estabilidad química de daptomicina en al menos el 78 % y tanto como el 96 %. Por el contrario, la Tabla 4 también muestra que la daptomicina fue aproximadamente 2-9 veces menos estable en formulaciones que comprendían daptomicina y lactosa, maltosa, fructosa y/o dextrosa. La Tabla 4 muestra, por lo tanto, que la daptomicina preparada por Métodos del Ejemplo 2a y 2b (Métodos A y B respectivamente) se estabilizó cuando se combinó con azúcares no reductores o glicina (relativa a daptomicina sin un azúcar o glicina), mientras que la daptomicina fue menos estable en formulaciones que contenían azúcares reductores.

La Figura 8 es la Tabla 9 que muestra el porcentaje de cambio en pureza de daptomicina total medida y calculada para diversas formulaciones de daptomicina según el Ejemplo 4. La recitación de "PO4" en la Tabla 9 se refiere a formulaciones que contiene agente tamponador de fosfato sódico dibásico. La recitación de un valor "pH" en la Tabla 9 se refiere al pH en el que la formulación se compuso (es decir, el pH de la solución de formulación de daptomicina que se liofilizó para formar las formulaciones de daptomicina sólidas que se sometieron a ensayo para obtener los datos en la Tabla 9). NE = no ensayado.

Para obtener los datos en la Tabla 9, cada formulación de daptomicina sólida se mantuvo a 40 grados C diversos períodos de tiempo (1, 2, 3 o 6 meses) antes de reconstituir la formulación de daptomicina sólida y medir la pureza de daptomicina según el método del Ejemplo 4.

La Tabla 9 muestra la relación de estabilidad de daptomicina, calculada del siguiente modo:

1. Preparar una muestra de control (producto comercial de daptomicina para inyección, sin azúcar o glicina) compuesto según el Ejemplo 1b y medir según el Ejemplo 4 el porcentaje total de pureza de daptomicina para la muestra de control tras su formulación
2. Medir el porcentaje total de pureza de daptomicina para una muestra de control según el Ejemplo 4 después de almacenar la muestra de control durante un período de tiempo dado a 40 grados C y restar el porcentaje total de pureza de daptomicina tras la formulación para proporcionar un Porcentaje de pérdida de pureza de control total;
3. Medir el porcentaje total de pureza de daptomicina para cada formulación según el Ejemplo 4 después de almacenar la formulación durante un período de tiempo a 40 grados C (por ejemplo, 1 mes, 2 meses, etc.) y restar el porcentaje total de pureza después del almacenamiento para ese período de tiempo desde la pureza de

daptomicina total de la muestra de control tras la formulación para proporcionar un Porcentaje de pérdida de pureza de daptomicina de formulación total;

4. Calcular la relación de estabilidad de daptomicina a 40 grados C dividiendo el porcentaje de pérdida de pureza de daptomicina de formulación total obtenida para cada formulación después del mismo período de tiempo de almacenamiento (desde la etapa 3) por el porcentaje de pérdida de pureza de control total (desde la etapa 2) después de un período de tiempo de almacenamiento dado:

$$\text{Relación de estabilidad de daptomicina} = \frac{\text{Porcentaje de pérdida de pureza de daptomicina de formulación total medida por etapa 3}}{\text{Porcentaje de pérdida de pureza de daptomicina de control total por etapa 2}}$$

- 10 Las etapas 2-4 se repiten para calcular cada relación de estabilidad de daptomicina. La relación de estabilidad de daptomicina se calcula con una muestra de control separada que se ha almacenado durante el mismo período de tiempo que la formulación. Por ejemplo, Los valores de relación de estabilidad de daptomicina para una formulación después de un tiempo de almacenamiento de 1 mes a 40 grados C se obtuvieron dividiendo el valor desde la etapa 3 para la formulación por el valor obtenido desde la etapa 2 para un control que se almacenó durante 1 mes a 40
- 15 grados C (es decir, el mismo período de almacenamiento y condiciones de almacenamiento que la formulación analizada en la etapa 3). De manera similar, los valores de relación de estabilidad de daptomicina a los 2 meses se calcularían con una muestra de control que se almacenó durante 2 meses en las mismas condiciones que la formulación usada en la etapa 3.
- 20 Los valores de relación de estabilidad de daptomicina inferiores a 1,000 en la Tabla 9 indican que la formulación correspondiente tiene una estabilidad química de daptomicina superior medida como un porcentaje de pureza de daptomicina total superior (medida por el Ejemplo 4) en la formulación de ejemplo que en la muestra de control de daptomicina sin azúcar o glicina (compuesta según la etapa 1 anterior) después del período de almacenamiento correspondiente a 40 grados C. Composiciones preferentes tienen relaciones de estabilidad de daptomicina
- 25 inferiores a 0,800, más preferentemente menores de 0,500, y lo más preferentemente relaciones de estabilidad de daptomicina menores de 0,300.

- Los datos en la Tabla 9 muestran que la daptomicina fue generalmente químicamente más estable (tal como se midió por la pureza mejorada de daptomicina según el Ejemplo 4 tras reconstituirla en diluyente acuoso) para
- 30 composiciones de daptomicina que contenían un azúcar no reductor compuesto a un pH de 7,0 con un agente tamponador que para daptomicina sin un azúcar. De forma destacable, las formulaciones que comprendían sacarosa al 15 % compuestas según el Método A (ejemplo 2a) o Método B (Ejemplo 2b) proporcionado niveles muy altos de estabilidad química de daptomicina entre las muestras sometidas a ensayo y niveles significativamente altos de estabilidad química de daptomicina durante 12 meses que la que se observó para daptomicina de la formulación
- 35 comparativo 0 sin un azúcar o glicina. Las formulaciones de sacarosa-manitol también proporcionar una mejora en la estabilidad química de daptomicina en la formulación comparativa de daptomicina 0 sin azúcar o glicina. Por ejemplo, la sacarosa al 10 % / manitol al 3 %, sacarosa al 10 % / manitol al 6 % y sacarosa al 15 % / manitol al 6 % todos compuesto según el Método A (Ejemplo 2a) proporcionaron estabilidad de daptomicina significativamente mejorada, en contraste a las formulaciones de sacarosa al 15 % / manitol al 6 % compuestas según el Método A (Ejemplo 2a). La formulación de glicina al 5 % preparada según el Método B (Ejemplo 2b) también proporcionó una
- 40 estabilización de daptomicina significante, mientras que la preparación de glicina al 5 % correspondiente del Método A (Ejemplo 2a) fue menos estable que la daptomicina sin azúcar o glicina (Formulación 0). Todas las formulaciones de daptomicina en la Tabla 9 que contenían sacarosa mostraron estabilidad química mejorada aumentada en comparación con daptomicina sin un azúcar o glicina en la formulación de comparación 0 (tal como se midió por el
- 45 Ejemplo 4).

Ejemplo 6. Medición de estabilidad química de daptomicina en composiciones farmacéuticas reconstituidas líquidas

- Este ejemplo muestra estabilidad química de daptomicina aumentada en composiciones de daptomicina farmacéuticas reconstituidas en composiciones que contienen sacarosa en comparación con composiciones comparables sin sacarosa.
- 50

- Se evaluó la estabilidad química de diversas composiciones de daptomicina farmacéuticas líquidas colocando la composición en viales a diversas temperaturas (5 grados C y 40 grados C). Las composiciones de daptomicina farmacéuticas reconstituidas líquidas se obtuvieron reconstituyendo aproximadamente 500 mg de preparaciones de daptomicina sólidas en 10 ml de sWFI. Cada preparación de daptomicina sólida se obtuvo liofilizando o secando por pulverización composiciones líquidas preparadas según el Ejemplo 1 (Método A, a pH 4,7) o Ejemplo 2 (Método B, a pH 7,0). La liofilización se realizó según el Ejemplo 3. La cantidad de daptomicina e impurezas relacionadas con daptomicina se midió usando el método de HPLC del Ejemplo 4 en soluciones reconstituidas formadas mediante
- 60 disolución. El % de daptomicina se midió y calculó según el Ejemplo 4 para mediciones a los 0, 3, 7 y 14 días para viales de diversas composiciones de daptomicina farmacéuticas sólidas mantenidas a 5 grados C o 40 grados C.

- Los datos en la Tabla 5 muestran la cantidad de % de daptomicina en cada medición normalizada al % de daptomicina obtenida a partir de daptomicina sólida reconstituida para inyección, que no contiene sacarosa. Con referencia a la tabla 5, cada muestra se reconstituyó a partir de una composición de daptomicina farmacéutica sólida
- 65

5 preparada según el Método A en el Ejemplo 1 (es decir, obtenida a partir de soluciones que contenía daptomicina a un pH de 4,7) o según el Método B en el Ejemplo 2 (es decir, obtenidas a partir de soluciones que contenían daptomicina a un pH de 7,0 que contenía adicionalmente 50 mM de agente tamponador de fosfato sódico), como se indica en la columna de "Método". La temperatura en grados C del líquido reconstituido se indica debajo de "Temp (grados C)". Los números por debajo de 1,000 en la Tabla 5 indican un % de pureza de daptomicina inferior que la daptomicina para inyección a los 0 días durante una temperatura dada. Todas las entradas se normalizan a la medición para daptomicina para inyección en la temperatura correspondiente (por ejemplo, todas las mediciones tomados a 5 grados C se normalizan el % de daptomicina medida para daptomicina para inyección a 5 grados C). Por consiguiente, cuanto cerca sea el número en la Tabla 5 a 1,000, más estable es la daptomicina en la forma líquida reconstituida en la formulación correspondiente en relación con sustancias estructuralmente similares a la daptomicina en las Figuras 2-4.

TABLA 5: % de daptomicina medida en solución reconstituida

	Método	Temp (grados C)	0	3 días	7 días	14 días
Daptomicina para inyección	A	5	1,0000	0,9957	0,9900	0,9822
sacarosa al 15,0 %	B	5	0,9998	1,0003	0,9974	0,9977
manitol al 6,0 %	B	5	1,0003	0,9998	0,9992	0,9974
Daptomicina para inyección	A	25	1,0000	0,9394	0,8618	0,7410
sacarosa al 15,0 %	B	25	0,9998	0,9844	0,9609	0,9184
manitol al 6,0 %	B	25	1,0003	0,9846	0,9609	0,9196
Daptomicina para inyección	A	40	1,0000	0,6711	0,4145	NE
sacarosa al 15,0 %	B	40	0,9998	0,8752	0,7241	NE
manitol al 6,0 %	B	40	0,9996	0,8753	0,7207	NE
NE = no ensayado						

15 Los datos en la Tabla 5 muestran que el % total de daptomicina en una composición de daptomicina farmacéutica reconstituida líquida que contenía sacarosa al 15,0 % fue significativamente más estable que la daptomicina para inyección (sin sacarosa) a 25 grados C después de 14 días (0,9184 para la formulación de sacarosa en comparación a 0,7410 para la daptomicina para formulación de inyección sin sacarosa). Esto representa aproximadamente un 23 % de aumento en la estabilidad química de la daptomicina en la solución reconstituida en la presencia de la composición reconstituida que consiste esencialmente de daptomicina, aproximadamente un 15 % de sacarosa y 50 mM de fosfato sódico. Por consiguiente, la formulación de sacarosa al 15,0 % de daptomicina demostró una estabilidad química de daptomicina de temperatura ambiente sorprendentemente aumentada y vida útil aumentada tras su reconstitución.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de daptomicina sólida, en donde dicha composición se prepara liofilizando una solución acuosa de daptomicina líquida que comprende al menos un excipiente que es un azúcar no reductor, en donde dicha solución acuosa de daptomicina líquida tiene un pH de 6,5 a 7,5.
2. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 1, en donde la relación molar de daptomicina con respecto al azúcar es de 1:1,12 a 1:21,32.
- 10 3. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 1 o 2, en donde el azúcar se selecciona de entre trehalosa, sacarosa y manitol.
- 15 4. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 1, en donde la composición de daptomicina sólida comprende daptomicina y trehalosa.
5. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 4, en donde la relación molar de daptomicina con respecto a trehalosa es de 1:2,13 a 1:21,32.
- 20 6. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 1, en donde la composición de daptomicina sólida comprende daptomicina y sacarosa.
7. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 6, en donde la relación molar de daptomicina con respecto a sacarosa es de 1:1,12 a 1:8,98.
- 25 8. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 1, en donde la composición de daptomicina sólida comprende daptomicina y manitol.
- 30 9. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 8, en donde la relación molar de daptomicina con respecto a manitol es de 1:2,52 a 1:5,04.
10. La composición de daptomicina sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la solución de daptomicina líquida tiene un pH de 7,0.
- 35 11. La composición de daptomicina sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la solución de daptomicina líquida comprende un agente tamponador de fosfato sódico.
12. La composición de daptomicina sólida de la reivindicación 11, en donde la solución de daptomicina líquida comprende fosfato sódico dibásico.

Figura 5

Tabla 6

N.º	Componentes de formulación líquida	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones de Dap: azúcar de Dap: PO4 de Dap: Manitol	Relación molar de Dap: Azúcar(es)
0	Daptomicina, 50 mM de PO4, pH 7,0	1,4 min		500 mg de Dap		
1	trehalosa al 2,5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % trehalosa al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de Tre 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,071	1 : 2,13 1 : 0,81
2	trehalosa al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % trehalosa al 5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de Tre 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 4,26 1 : 0,81
3	trehalosa al 10 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % trehalosa al 10 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 476,2 mg de Tre 35,5 mg de PO4	1 : 0,95 1 : 0,071	1 : 8,52 1 : 0,81
4	sacarosa al 2,5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de sacarosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,071	1 : 1,12 1 : 0,81
5	sacarosa al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de sacarosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 2,24 1 : 0,81
6	sacarosa al 10 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 476,2 mg de sacarosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,95 1 : 0,071	1 : 4,48 1 : 0,81
7	sacarosa al 2,5 %, manitol al 3 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % manitol al 3 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,29 1 : 0,071	1 : 1,12 1 : 2,52 1 : 0,81
8	sacarosa al 5 %, manitol al 3 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 %	500 mg de Dap		

N.º	Componentes de formulación líquida	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones de Dap: azúcar de Dap: PO4 de Dap: Manitol	Relación molar de Dap: Azúcar(es)
			sacarosa al 5 % manitol al 3 % PO4 al 0,71 %	238 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1:0,48 1:0,29 1:0,071	1:2,24 1:2,52 1:0,81
9	sacarosa al 10 %, manitol al 3 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % manitol al 3 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 476,2 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1:0,95 1:0,29 1:0,071	1:4,48 1:2,52 1:0,81
10	sacarosa al 2,5 %, manitol al 6 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % manitol al 6 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de sacarosa 285,8 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1:0,24 1:0,57 1:0,071	1:1,12 1:5,04 1:0,81
11	sacarosa al 5 %, manitol al 6 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % manitol al 6 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de sacarosa 285,8 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1:0,48 1:0,57 1:0,071	1:2,24 1:5,04 1:0,81
12	sacarosa al 10 %, manitol al 6 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % manitol al 6 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 476,2 mg de sacarosa 285,8 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1:0,95 1:0,57 1:0,071	1:4,48 1:5,04 1:0,81
13	sacarosa al 20 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % sacarosa al 20 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 952,4 mg de sacarosa 35,5 mg de PO4	1:1,90 1:0,071	1:8,96 1:0,81
14	trehalosa al 25 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % trehalosa al 25 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 1190,5 mg de Tre 35,5 mg de PO4	1:2,38 1:0,071	1:21,32 1:0,81
15	trehalosa al 25 %, pH 4,7	< 1	Dap al 10,5 % trehalosa al 25 %	500 mg de Dap 1190,5 mg de Tre	1:2,38	1:21,32
18	sacarosa al 20 %, pH 4,7	< 1	Dap al 10,5 %	500 mg de Dap		

N.º	Componentes de formulación líquida	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones de Dap: azúcar de Dap: PO4 de Dap: Manitol	Relación molar de Dap: Azúcar(es)
			sacarosa al 20 %	952,4 mg de sacarosa	1 : 1,90	1 : 8,96
23	sacarosa al 15 %, manitol al 3 %, pH 4,7	0,3-1,5	Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % manitol al 3 %	500 mg de Dap 750 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol	1 : 1,5 1 : 0,29	1 : 6,73 1 : 2,52
35	lactosa al 20 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % lactosa al 20 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 952,4 mg de lactosa 35,5 mg de PO4	1 : 1,90 1 : 0,071	1 : 8,80 1 : 0,81
50	lactosa al 2,5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % lactosa al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de lactosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,241 : 0,071	1 : 1,10 1 : 0,81
51	maltosa al 2,5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	0,5-1,2	Dap al 10,5 % maltosa al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de maltosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,071	1 : 1,12 1 : 0,81
52	fructosa al 2,5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % fructosa al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de fructosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,071	1 : 2,13 1 : 0,81
53	dextrosa al 2,5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	0,6-1,1	Dap al 10,5 % dextrosa al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de dextrosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,071	1 : 2,13 1 : 0,81
54	dextrosa/fructosa al 2,5 % (1:1), 50 mM de PO4, pH 7,0	0,5-1,2	Dap al 10,5 % Dex/Fruc al 2,5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 119 mg de Dif 35,5 mg de PO4	1 : 0,24 1 : 0,071	1 : 1,07 : 1,07 1 : 0,81
55	lactosa al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % lactosa al 5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de Lact 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 2,20 1 : 0,81
56	maltosa al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 %	500 mg de Dap		

N.º	Componentes de formulación líquida	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones de Dap: azúcar de Dap: PO4 de Dap: Manitol	Relación molar de Dap: Azúcar(es)
57	fructosa al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	maltoza al 5 % PO4 al 0,71 %	238 mg de maltoza 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 2,24 1 : 0,81
58	dextrosa al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % fructosa al 5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de fructosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 4,26
59	dextrosa/fructosa 5 % (1:1), 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap 5 % de dextrosa PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de dextrosa 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 4,26 1 : 0,81
60	lactosa al 2,5 %, pH 4,7	1,1	Dap al 10,5 % Dex/Fruc al 5 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 238 mg de Dex/Fruc 35,5 mg de PO4	1 : 0,48 1 : 0,071	1 : 2,13: 2,13 1 : 0,81
61	maltoza al 2,5 %, pH 4,7	1,1	Dap al 10,5 % lactosa al 2,5 %	500 mg de Dap 119 mg de lactosa	1 : 0,24	1 : 1,10
62	fructosa al 2,5 %, pH 4,7	1,2	Dap al 10,5 % maltoza al 2,5 %	500 mg de Dap 119 mg de maltoza	1 : 0,24	1 : 1,12
64	dextrosa/fructosa al 2,5 % (1:1), pH 4,7	1,7	Dap al 10,5 % fructosa al 2,5 %	500 mg de Dap 119 mg de fructosa	1 : 0,24	1 : 2,13
65	lactosa al 5 %, pH 4,7	1,6	Dap al 10,5 % Dex/Fruc al 2,5 %	500 mg de Dap 119 mg de Dex/Fruc	1 : 0,24	1 : 1,07: 1,07
71	manitol al 6 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	< 1	Dap al 10,5 % lactosa al 5 %	500 mg de Dap 238 mg de Lact	1 : 0,48	1 : 2,24
			Dap al 10,5 % manitol al 6 % PO4 al 0,71 %	500 mg de Dap 285,8 mg de manitol 35,5 mg de PO4	1 : 0,57 1 : 0,071	1 : 5,04 1 : 0,81

N.º	Componentes de formulación líquida	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones de Dap: azúcar de Dap: PO4 de Dap: Manitol	Relación molar de Dap: Azúcar(es)
73	glicina al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7.0	< 1	Dap al 10.5 % glicina al 5 % PO4 al 0.71 %	500 mg de Dap 238 mg de glicina 35,5 mg de PO4	1 : 0.48 1 : 0.071	1 : 10.31 1 : 0.81
75	sacarosa al 15 %, 50 mM de PO4, pH 7.0	< 1	Dap al 10.5 % sacarosa al 15 % PO4 al 0.71 %	500 mg de Dap 714,3 mg de sacarosa 35,5 mg de PO4	1 : 1.5 1 : 0.071	1 : 6.73 1 : 0.81
76	sacarosa al 15 %, 50 mM de PO4, pH 7.0	< 1	Dap al 10.5 % sacarosa al 15 % PO4 al 0.71 %	500 mg de Dap 714,3 mg de sacarosa 35,5 mg de PO4	1 : 1.5 1 : 0.071	1 : 6.73 1 : 0.81

Figura 6

Tabla 7

ID formulación	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones Dap: azúcar Dap: PO4 Dap: Manitol	Relación molar de Dap: Excipientes
00		Daptomicina, pH 4,7	500 mg de Dap		
16	5 min	sacarosa al 2,5 %, pH 4,7	500 mg de Dap 119 mg de sacarosa	1 : 0,24	1 : 1,12
17	2-4	sacarosa al 5 %, pH 4,7	500 mg de Dap 238 mg de sacarosa	1 : 0,48	1 : 2,24
18	0,7-2	sacarosa al 10 %, pH 4,7	500 mg de Dap 476,2 mg de sacarosa	1 : 0,95	1 : 4,48
20	0,3-3	sacarosa al 2,5 %, 3 % Manitol, pH 4,7	500 mg de Dap 119 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol	1 : 0,24 1 : 0,29	1 : 1,12 1 : 2,52
21	2-8	sacarosa al 5 %, 3 % Manitol, pH 4,7	500 mg de Dap 238 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol	1 : 0,48 1 : 0,29	1 : 2,24 1 : 2,52
22	2-6	sacarosa al 10 %, 3 % Manitol, pH 4,7	500 mg de Dap 476,2 mg de sacarosa 142,9 mg de manitol	1 : 0,95 1 : 0,29	1 : 4,48 1 : 2,52
63	0,5-2	dextrosa al 2,5 %, pH 4,7	500 mg de Dap		

ID formulación	Tiempo de recon (min)	Formulación (% p/v en solución)	Formulación (estado sólido) 500 mg/vial	Relaciones Dap: azúcar Dap: PO4 Dap: Manitol	Relación molar Dap: Excipientes
		dextrosa al 2,5 %	119 mg de dextrosa	1 : 0,24	1 : 2,13
66	2,4	Dap al 10,5 % maltosa al 5 %	500 mg de Dap 238 mg de maltosa	1 : 0,48	1 : 2,20
67	2,5	Dap al 10,5 % fructosa al 5 %	500 mg de Dap 238 mg de fructosa	1 : 0,48	1 : 4,26
68	2,4	Dap al 10,5 % dextrosa al 5 %	500 mg de Dap 238 mg de dextrosa	1 : 0,48	1 : 4,26
69	(1:1);2,0	Dap al 10,5 % Dex/Fruc al 5 %	500 mg de Dap 238 mg de D/F	1 : 0,48	1 : 2,13; 2,13
77	3-4	Dap al 10,5 % trehalosa al 5 %	500 mg de Dap 238 mg de Tre	1 : 0,48	1 : 4,26
	3-5	Dap al 10,5 % trehalosa al 2,5 %	500 mg de Dap 119 mg de Tre	1 : 0,24	1 : 2,13

Figura 7

Tabla 8

pH de la composición

N.º ID	Peptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agente tampoador [D]	pH	Relación molar de componentes existentes, respectivamente	Formulación en solución tras adición de diluyente (presólvolumen)
1	daptomicina	Trehalosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,13 : 0,77	Dap al 10,5 % trehalosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
2	daptomicina	Trehalosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,26 : 0,77	Dap al 10,5 % trehalosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
3	daptomicina	Trehalosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 8,53 : 0,77	Dap al 10,5 % trehalosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
4	daptomicina	Sacarosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 1,12 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
5	daptomicina	Sacarosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,24 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
6	daptomicina	Sacarosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,48 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
7	daptomicina	Sacarosa	Manitol	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 1,12 : 2,52 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % manitol al 3 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
8	daptomicina	Sacarosa	Manitol	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,24 : 5,04 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % manitol al 3 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %

N.º IDL-peptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agentes tamponador [D]	pH de la composición	Relación molar de componentes existentes, respectivamente	Formulación en solución tras adición de diluyente (peso/volumen)
9	Sacarosa	Manitol	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1: 4,49 : 2,52 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % manitol al 3 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
10	Sacarosa	Manitol	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1: 1,12 : 5,04 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % manitol al 6 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
11	Sacarosa	Manitol	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1: 2,24 : 5,04 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % manitol al 6 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
12	Sacarosa	Manitol	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1: 4,49 : 5,04 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % manitol al 6 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
13	Sacarosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1: 8,96 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 20 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
14	Trehalosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1: 21,32 : 0,77	Dap al 10,5 % trehalosa al 25 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
15	Trehalosa			aproximadamente 4,7	1: 21,32	Dap al 10,5 % trehalosa al 25 %
16	Sacarosa			aproximadamente 4,7	1: 1,12	Dap al 10,5 %
17	Sacarosa			aproximadamente 4,7	1: 2,24	sacarosa al 2,5 % Dap al 10,5 %
18	Sacarosa			aproximadamente 4,7	1: 4,48	sacarosa al 5 % Dap al 10,5 %
19	Sacarosa			aproximadamente 4,7	1: 8,96	sacarosa al 10 % Dap al 10,5 % sacarosa al 20 %

N.º ID/Lipopeptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agentes tamponador [D]	pH de la composición	Relación molar de componentes existentes, respectivamente	Formulación en solución tras adición de diluyente (peso/volumen)
20	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 1,12 : 2,52	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % manitol al 3 %
21	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 2,24 : 2,52	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % manitol al 3 %
22	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 4,48 : 2,52	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % manitol al 3 %
23	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 6,73 : 2,52	Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % manitol al 3 %
24	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 1,12 : 5,04	Dap al 10,5 % sacarosa al 2,5 % manitol al 6 %
25	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 2,24 : 5,04	Dap al 10,5 % sacarosa al 5 % manitol al 6 %
26	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 4,48 : 5,04	Dap al 10,5 % sacarosa al 10 % manitol al 6 %
27	daptomicina	Sacarosa	Manitol	aproximadamente 4,7	1 : 6,73 : 5,04	Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % manitol al 6 %
28	daptomicina	Sacarosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 6,73 : 2,24 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % manitol al 3 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
29	daptomicina	Sacarosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 6,73 : 5,04 : 0,77	Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % manitol al 6 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %

N.º IDL	peptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agentes tamponador [D]	pH de la composición	Relación molar de componentes existentes, respectivamente	Formulación en solución tras adición de diluyente (peso/volumen)
30	daptomicina	Lactosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,49 : 0,77	Dap al 10,5 % lactosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
31	daptomicina	Maltosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,49 : 0,77	Dap al 10,5 % maltosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
32	daptomicina	Fructosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 8,52 : 0,77	Dap al 10,5 % fructosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
33	daptomicina	Dextrosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 8,52 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
34	daptomicina	Dextrosa	Fructosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,26 : 4,26 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 5 % fructosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
35	daptomicina	Lactosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 8,98 : 0,77	Dap al 10,5 % lactosa al 20 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
36	daptomicina	Maltosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 8,98 : 0,77	Dap al 10,5 % maltosa al 20 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
37	daptomicina	Fructosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 17,05 : 0,77	Dap al 10,5 % fructosa al 20 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
38	daptomicina	Dextrosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 17,05 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 20 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
39	daptomicina	Dextrosa	Fructosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 8,52 : 8,52 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 10 % fructosa al 10 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %

N.º IDL ppeptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agentes tamponador [D]	pH de la composición	Relación molar de componentes existentes, respectivamente	Formulación en solución tras adición de diluyente (peso/volumen)
40	daptomicina	Lactosa		aproximadamente 4,7	1 : 4,49	Dap al 10,5 % lactosa al 10 %
41	daptomicina	Maltosa		aproximadamente 4,7	1 : 4,49	Dap al 10,5 % maltosa al 10 %
42	daptomicina	Fructosa		aproximadamente 4,7	1 : 8,52	Dap al 10,5 % fructosa al 10 %
43	daptomicina	Dextrosa		aproximadamente 4,7	1 : 8,52	Dap al 10,5 % dextrosa al 10 %
44	daptomicina	Dextrosa	Fructosa	aproximadamente 4,7	1 : 4,26 : 4,26	Dap al 10,5 % dextrosa al 5 % fructosa al 5 %
45	daptomicina	Lactosa		aproximadamente 4,7	1 : 8,98	Dap al 10,5 % lactosa al 20 %
46	daptomicina	Maltosa		aproximadamente 4,7	1 : 8,98	Dap al 10,5 % maltosa al 20 %
47	daptomicina	Fructosa		aproximadamente 4,7	1 : 17,05	Dap al 10,5 % fructosa al 20 %
48	daptomicina	Dextrosa		aproximadamente 4,7	1 : 17,05	Dap al 10,5 % dextrosa al 20 %
49	daptomicina	Dextrosa	Fructosa	aproximadamente 4,7	1 : 8,52 : 8,52	Dap al 10,5 % dextrosa al 10 % fructosa al 10 %
50	daptomicina	Lactosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 1,12 : 0,77	Dap al 10,5 % lactosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
51	daptomicina	Maltosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 1,12 : 0,77	Dap al 10,5 % maltosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
52	daptomicina	Fructosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,13 : 0,77	Dap al 10,5 % fructosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %

N.º [D]	Lipopeptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agentes tamponador [D]	pH de la composición	Relación molar de componentes existentes, respectivamente	Formulación en solución tras adición de diluyente (peso/volumen)
53	daptomicina	Dextrosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,13 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
54	daptomicina	Dextrosa	Fructosa	Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 1,07 : 1,07 : 0,77	10,5 % Dap 2,5 % de dextrosa dextrosa al 1,25 % fructosa al 1,25 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
55	daptomicina	Lactosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,24 : 0,77	Dap al 10,5 % lactosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
56	daptomicina	Maltosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,24 : 0,77	Dap al 10,5 % maltosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
57	daptomicina	Fructosa		Fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,26 : 0,77	Dap al 10,5 % fructosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
58	daptomicina	Dextrosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 4,26 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
59	daptomicina	Dextrosa	Fructosa	fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 2,13 : 2,13 : 0,77	Dap al 10,5 % dextrosa al 2,5 % fructosa al 2,5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
60	daptomicina	Lactosa			aproximadamente 4,7	1 : 1,12	Dap al 10,5 % lactosa al 2,5 %
61	daptomicina	Maltosa			aproximadamente 4,7	1 : 1,12	Dap al 10,5 % maltosa al 2,5 %
62	daptomicina	Fructosa			aproximadamente 4,7	1 : 2,13	Dap al 10,5 % fructosa al 2,5 %
63	daptomicina	Dextrosa			aproximadamente 4,7	1 : 2,13	Dap al 10,5 % dextrosa al 2,5 %

N.º [D]	[A] papepéptido	[B] Compuesto	[C] Compuesto	[D] Agentes tamponador	pH de la composición	Relación molar componentes respectivamente	deformulación en solución tras adición de existentes diluyente (resol/volumen)
64	daptomicina	Dextrosa	Fructosa		aproximadamente 4,7	1 : 1,07 : 1,07 :	Dap al 10,5 % dextrosa al 1,25 % fructosa al 1,25 %
65	daptomicina	Lactosa			aproximadamente 4,7	1 : 2,24	Dap al 10,5 % lactosa al 5 %
66	daptomicina	Maltosa			aproximadamente 4,7	1 : 2,24	Dap al 10,5 % maltosa al 5 %
67	daptomicina	Fructosa			aproximadamente 4,7	1 : 4,26	Dap al 10,5 % fructosa al 5 %
68	daptomicina	Dextrosa			aproximadamente 4,7	1 : 4,26	Dap al 10,5 % dextrosa al 5 %
69	daptomicina	Dextrosa	Fructosa		aproximadamente 4,7	1 : 2,13 : 2,13	Dap al 10,5 % dextrosa al 2,5 % fructosa al 2,5 %
70	daptomicina	Manitol			aproximadamente 4,7	1 : 5,04	Dap al 10,5 % manitol al 6 %
71	daptomicina	Manitol		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 5,04 : 0,77	Dap al 10,5 % manitol al 6 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
72	daptomicina	Glicina			aproximadamente 4,7	1 : 10,23	Dap al 10,5 % glicina al 5 %
73	daptomicina	Glicina		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 10,23 : 0,77	Dap al 10,5 % glicina al 5 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
74	daptomicina	Sacarosa			aproximadamente 4,7	1 : 6,73	Dap al 10,5 % sacarosa al 15 %

N.º IDL	lipopeptido [A]	Compuesto [B]	Compuesto [C]	Agentes tamponador [D]	pH de la composición	Relación componentes respectivamente	molar existentes	def formulación en solución tras adición de diluyentes (peso/volumen)
75	daptomicina	Sacarosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 6,73 : 0,77		Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
76	daptomicina	Sacarosa		fosfato sódico dibásico	aproximadamente 7,0	1 : 6,73 : 0,77		Dap al 10,5 % sacarosa al 15 % Na ₂ HPO ₄ al 0,71 %
77	daptomicina	Trehalosa			aproximadamente 4,7	1 : 4,26		Dap al 10,5 % trehalosa al 5 %
78	daptomicina	Trehalosa			aproximadamente 4,7	1 : 8,53		Dap al 10,5 % trehalosa al 10 %
79	daptomicina	Trehalosa			aproximadamente 4,7	1 : 14,92		Dap al 10,5 % trehalosa al 17,5 %

Figura 8

Tabla 9

ID formulación	Descripción de formulación	Relación de estabilidad de daptomicina a 40 grados C					
		TO	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
0	Control de daptomicina con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0 (sin azúcar ni glicina)	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	
1	trehalosa al 2,5 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,667	0,800	0,667	1,000	
2	trehalosa al 5 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,667	0,667	0,714	0,871	
3	trehalosa al 10 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,400	0,400	0,381	0,613	
4	sacarosa al 2,5 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,533	0,487	0,524	0,742	
5	sacarosa al 5 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,467	0,533	0,476	0,645	
6	sacarosa al 10 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,267	0,133	0,238	0,355	
7	sacarosa al 2,5 %, manitol al 3 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,267	0,133	0,238	0,387	
8	sacarosa al 5 %, manitol al 3 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,267	0,133	0,190	0,256	
9	sacarosa al 10 %, manitol al 3 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	-0,200	0,267	0,190	0,226	
10	sacarosa al 2,5 %, manitol al 6 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	-0,067	0,333	0,238	0,355	
11	sacarosa al 5 %, manitol al 6 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	-0,200	0,133	0,238	0,390	
12	sacarosa al 10 %, manitol al 6 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,000	0,067	0,190	0,419	
13	sacarosa al 20 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	-0,267	0,133	0,143	0,226	
14	trehalosa al 25 %, 50 mM de PO ₄ , pH 7,0	0,000	0,133	0,533	0,381	0,484	
15	trehalosa al 25 %, pH 4,7	0,000	-0,067	NE	0,266	0,323	
16	sacarosa al 2,5 %, PO ₄ , pH 4,7	0,000	0,333	0,600	0,429	0,561	
17	sacarosa al 5 %, PO ₄ , pH 4,7	0,000	0,133	0,267	0,190	0,323	
18	sacarosa al 10 %, PO ₄ , pH 4,7	0,000	0,067	0,133	0,065	0,194	
19	sacarosa al 20 %, PO ₄ , pH 4,7	0,000	-0,467	-0,067	0,000	0,097	
20	sacarosa al 2,5 %, manitol al 3 %, pH 4,7	0,000	0,000	0,200	0,429	0,484	
21	sacarosa al 5 %, manitol al 3 %, pH 4,7	0,000	0,000	0,133	0,333	0,387	

ID formulación	Descripción de formulación	Relación de estabilidad de daptomicina a 40 grados C					
		TO	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	
22	sacarosa al 10 %, manitol al 3 %, pH 4,7	0,000	0,333	0,200	0,381	0,226	
23	sacarosa al 15 %, manitol al 3 %, pH 4,7	0,000	0,133	0,000	0,180	0,129	
24	sacarosa al 2,5 %, manitol al 6 %, pH 4,7	0,000	0,400	0,400	0,571	0,516	
25	sacarosa al 5 %, manitol al 6 %, pH 4,7	0,000	0,333	0,333	0,476	0,419	
26	sacarosa al 10 %, manitol al 6 %, pH 4,7	0,000	0,200	0,067	0,238	0,226	
27	sacarosa al 15 %, manitol al 6 %, pH 4,7	0,000	0,200	0,067	0,286	0,226	
35	Lactosa al 20 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	2,600	0,800	0,524	0,484	
45	Lactosa al 20 % a pH 4,7	0,000	2,267	2,867	1,571	2,161	
50	Lactosa al 2,5 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	2,667	4,733	3,286	2,935	
51	Maltosa al 2,5 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	2,933	4,467	3,476	3,129	
52	Fructosa al 2,5 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	3,133	4,800	3,905	4,032	
53	Dextrosa al 2,5 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	7,467	12,400	9,333	8,516	
54	Dextrosa / Fructosa (1:1) al 2,5 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	5,400	8,267	6,857	6,419	
55	Lactosa al 5,0 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	3,067	4,800	3,810	3,419	
56	Maltosa al 5,0 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	3,400	4,800	4,048	3,355	
57	f Fructosa al 5,0 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	2,533	4,133	3,190	3,355	
58	Dextrosa al 5,0 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	7,667	11,133	8,905	8,258	
59	Dextrosa / Fructosa (1:1) al 5,0 % con 50 mM de tampón fosfato a pH 7,0	0,000	4,267	7,600	6,524	6,161	
60	Lactosa al 2,5 % a pH 4,7	0,000	2,267	3,533	2,905	2,774	
61	Maltosa al 2,5 % a pH 4,7	0,000	2,133	3,600	2,905	2,645	
62	Fructosa al 2,5 % a pH 4,7	0,000	3,133	4,933	3,905	3,968	

ID formulación	Descripción de formulación	Relación de estabilidad de daptomicina a 40 grados C				
		TO	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
63	Dextrosa al 2,5 % pH 4,7	0,000	9,267	14,400	10,952	9,903
64	Dextrosa/fructosa al 2,5 % (1:1) pH 4,7	0,000	5,000	9,267	7,571	7,645
65	Lactosa al 5,0 % pH 4,7	0,000	2,333	3,333	2,571	2,452
66	Maltosa al 5,0 % pH 4,7	0,000	2,133	3,600	2,905	2,645
67	Fructosa al 5,0 % pH 4,7	0,000	2,200	4,467	3,810	3,581
68	Dextrosa al 5,0 % pH 4,7	0,000	4,200	8,867	7,000	7,516
69	Dextrosa/fructosa (1:1) al 5,0 % pH 4,7	0,000	3,333	7,200	6,048	6,452
70	manitol al 6 %, pH 4,7	0,000	0,533	0,867	0,667	0,903
71	manitol al 6 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	0,000	0,533	0,600	0,524	0,645
72	glicina al 5 %, pH 4,7	0,000	0,600	1,000	0,667	0,935
73	glicina al 5 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	0,000	1,267	1,867	1,524	1,742
74	sacarosa al 15 %, PO4, pH 4,7	0,000	0,000	0,200	-0,096	0,161
75	sacarosa al 15 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	0,000	0,000	0,200	0,286	0,065
76	sacarosa al 15 %, 50 mM de PO4, pH 7,0	0,000	0,067	0,267	0,048	0,226
77	trehalosa al 5 %, pH 4,7	0,000	0,487	NE	0,595	0,639
78	trehalosa al 10 %, pH 4,7	0,000	0,420	NE	0,490	0,458
79	trehalosa al 17,5 %, pH 4,7	0,000	0,293	NE	0,257	0,313